

Ausgabe: März 2019

Stand: November 2018

AGW-Begründung für langkettige Alkohole

AGW

1-Hexanol	25 ppm	(105 mg/m ³)
Octan-1-ol	10 ppm	(54 mg/m ³)
Decan-1-ol	10 ppm	(66 mg/m ³)

Dodecan-1-ol

Tetradecan-1-ol

Hexadecan-1-ol Kein AGW ableitbar

Octadecan-1-ol

2-Hexyldecan-1-ol

Überschreitungsfaktor: 1(I)**Hautsensibilisierung: -****Schwangerschaftsgruppe: Y****Hautresorption: -**

Die nachfolgende Datenzusammenstellung zur Ableitung von AGW-Werten für langkettige Alkohole basiert auf der Vorläuferversion, den entsprechenden MAK-Begründungen sowie den bei der europäischen Chemikalienagentur ECHA veröffentlichten Stoffdaten:

1-Hexanol	(CAS-Nr.: 111-27-3)
Octan-1-ol	(CAS-Nr.: 111-87-5)
Decan-1-ol	(CAS-Nr.: 112-30-1)
Dodecan-1-ol	(CAS-Nr.: 112-53-8)
Tetradecan-1-ol	(CAS-Nr.: 112-72-1)
Hexadecan-1-ol	(CAS-Nr.: 36653-82-4)
Octadecan-1-ol	(CAS-Nr.: 112-92-5)
2-Hexyldecan-1-ol	(CAS-Nr.: 2425-77-6)

1. Stoffcharakterisierung

1-Hexanol:

1 ppm = 4,2 mg/m³

Siedepunkt: 157,5 °C

Dampfdruck bei 20 °C: 1,3 hPa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

H226: Flüssigkeit und Dampf entzündbar.

H302+H312: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Hautkontakt.

H319: Verursacht schwere Augenreizung.

Octan-1-ol:

1 ppm = 5,32 mg/m³

Siedepunkt: 194,5 °C

Dampfdruck bei 20°C: < 0,1 hPa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

H319: Verursacht schwere Augenreizung.

H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

Decan-1-ol:

1 ppm = 6,47 mg/m³

Siedepunkt: 229 °C; Schmelzpunkt: 7°C

Dampfdruck bei 20 °C: < 5 Pa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

H319: Verursacht schwere Augenreizung.

H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung

Dodecan-1-ol:

1 ppm = 7,73 mg/m³

Siedepunkt: 264,6 °C; Schmelzpunkt: 24°C

Dampfdruck bei 20 °C: < 2 Pa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

H319: Verursacht schwere Augenreizung.

H410: Sehr giftig für Wasserorganismen mit langfristiger Wirkung.

Tetradecan-1-ol:

1 ppm = 8,9 mg/m³

Siedepunkt: 289 °C; Schmelzpunkt: 38°C

Dampfdruck bei 25°C: 0,0029 Pa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

keine

Hexadecan-1-ol:

1 ppm = 10 mg/m³

Siedepunkt: 344 °C; Schmelzpunkt: 49°C

Dampfdruck bei 25°C: 0,00015 Pa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

keine

Octadecan-1-ol:

1 ppm = 11,2 mg/m³

Siedepunkt bei 15 hPa: 210,5 °C; Schmelzpunkt: 59°C

Dampfdruck bei 25°C: 1,3 E-7 Pa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

keine

2-Hexyldecan-1-ol:

1 ppm = 10,1 mg/m³

Siedepunkt: ca. 294 °C

Dampfdruck bei 20 °C: < 1 hPa

Gefahrenhinweise (nach Verordnung EU Nr. 1272/2008 (CLP)):

keine

2. Allgemeiner Wirkungscharakter und Toxikokinetik/Metabolismus

Nach hohen akuten Expositionen wurden bei 1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol zentralnervöse Depression und Hypoaktivität beobachtet. Die Toxizität wird bei den

betrachteten Alkoholen bis $C \leq 10$ (Decanol) durch die lokale Reizwirkung des Dampfes bestimmt. Das Dodecanol und seine längerkettigen Homologe liegen als wachsartige Feststoffe mit sehr geringem Dampfdruck vor, so dass eine inhalative Exposition nur durch Versprühen der gelösten Alkohole möglich ist. Die systemische Toxizität nach akuter und Mehrfachgabe der hier zu betrachtenden Alkohole ist, wenn überhaupt, nur sehr gering ausgeprägt.

Die Hautpenetration verhält sich invers zur Kettenlänge der langkettigen Alkohole.

1-Hexanol:

Farblose Flüssigkeit mit intensivem Geruch.

In der Literatur finden sich keine in vivo Studien zur dermalen Absorption. Es existieren aber in vitro Studien zum Einfluss des Lösemittels auf die dermale Penetration, die somit eher einen methodischen Charakter haben. Aus diesen in vitro Untersuchungen lässt sich ableiten, dass der Permeabilitätskoeffizient von 1-Hexanol in Humanhaut ungefähr $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{4}$ dessen von Octan-1-ol beträgt, d.h. 1-Hexanol penetriert ca. 2-4fach schneller durch Humanhaut als Octan-1-ol [32].

Es ist davon auszugehen, dass eine Oxidation im Stoffwechsel über den Aldehyd zur Carbonsäure und weiterer Abbau schließlich zu Kohlendioxid stattfindet. Konjugation des Alkohols mit Glucuronsäure.

Octan-1-ol:

Farblose Flüssigkeit mit frischem Orangen-Rosen-artigem Geruch. Dermale Resorption an der haarlosen Maus je nach Lösemittel und Konzentration bis zu 60 % innerhalb 24 Stunden. Auch in der Diffusionskammer an menschlicher isolierter Haut gute Penetration. Aus diesen Studien lassen sich je nach den Bedingungen Fluxe zwischen $5,6 - 6,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ableiten. Unter Standardbedingungen (2000 cm^2 exponierte Hautfläche, 1 h Expositionsdauer) ergibt sich eine Aufnahmemenge von ca. 12 mg [31].

Es ist davon auszugehen, dass eine Oxidation zur Carbonsäure stattfindet, die dann z.T. glucuronidiert und überwiegend zu CO_2 verstoffwechselt wird. Direkte Konjugation mit Glucuronsäure nur untergeordnet.

Decan-1-ol

Dermale Resorption an der haarlosen Maus: 8% innerhalb 24 Stunden. Höhere Absorption bei niedrigen Konzentrationen in Squalan (bis 27%) mit starker Abhängigkeit von Lösemittel und Konzentration (weitere verwendete Lösemittel: Triethylcitrat, Castor Oil). Gute Absorption durch isolierte menschliche Haut von ca. 60% und moderate Absorption durch isolierte Schweinehaut von 10-20%, je nachdem, ob Verdunstung unterbunden wurde. Aus diesen Studien lassen sich je nach den Bedingungen Fluxe zwischen $2,8 - 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ableiten. Unter Standardbedingungen (2000 cm^2 exponierte Hautfläche, 1 h Expositionsdauer) ergibt sich eine Aufnahmemenge von $5,6 - 10 \text{ mg}$ [30].

65% der radioaktiv markierten Substanz wurden über die Atemluft ausgeschieden [21], d.h. Oxidation im Stoffwechsel zur Carbonsäure und weiter zu CO_2 .

Dodecan-1-ol:

An der intakten Mäusehaut geringe bis gute Resorption in Abhängigkeit vom Lösemittel.

Nach 24-stündiger okklusiver dermaler Exposition gegenüber einer 0,5%igen Zubereitung in Triethylcitrat werden ca. 2,8 % resorbiert. 3 – 5-fach höhere Resorption aus Squalan.

Dagegen werden an der haarlosen Maus nach 4 Stunden in Ethanol 46 % resorbiert.

Tetradecan-1-ol:

Nach 24-stündiger okklusiver Exposition von isolierter humaner Haut wurden 25,6% als absorbiert angesehen (Summe aus Substanz in Rezeptorflüssigkeit, Epidermis und Dermis) [1].

Hexadecan-1-ol:

Geringe Hautresorption an der haarlosen Maus.

Bei täglicher Gabe von 20 g mit dem Futter an Hunde wurden 4 – 5 g resorbiert, der Rest fand sich unmetabolisiert in den Fäzes. Bei Ratten sollen dagegen 91 % nach oraler Gabe resorbiert worden sein (sehr alte Untersuchungen).

Auch in anderen Untersuchungen mit radioaktiver Substanz wurden oral größere Mengen resorbiert (34 %, 42 %, 75 %) und fanden sich mit 75 % bzw. 63 – 96 % in der Lymphe des Ductus thoracicus überwiegend als Palmitinsäure und Einbau in Triglyceride und Phospholipide [2].

Menschliche Haut wird nur langsam und in geringem Umfang penetriert: In einer in vitro Prüfung waren nach 16,6 Stunden nur Spuren durch die Haut hindurch penetriert. Auch an der haarlosen Maus mit radioaktiver Substanz geringe dermale Resorption innerhalb von 24 Stunden: so aus 5%iger Lösung in Squalan max. 3 %, aus Rizinusöl praktisch keine Resorption (keine weiteren Angaben).

Octadecan-1-ol:

Geringe Resorption über den Magen-Darm-Trakt am Kaninchen (ältere Studie von 1953): bei 2.000 mg/kg fanden sich 5 bzw. 10 % als Glucuronid im Urin. Oxidation zur Fettsäure schon in den Dünndarmzellen. Mit radioaktiver Prüfsubstanz fanden sich dagegen innerhalb von 24 Stunden 56 % in der Lymphe (keine weiteren Angaben).

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Untersuchungen zu Toxikokinetik und Metabolismus.

3. Erfahrungen beim Menschen

1-Hexanol:

Eine 1%ige Zubereitung in Vaseline im 48-stündigen okklusiven Patch-Test zeigte am Menschen keine sensibilisierende Wirkung.

Nach 4-stündiger, okklusiver Exposition gegenüber 0,2ml der unverdünnten Substanz wurde keine relevante Reizwirkung an 30 Freiwilligen beobachtet [3].

Cometto-Muniz, Cain [4] haben die akute Geruchsschwelle zu 10 ppm bestimmt und die akute nasale Reizschwelle (an Anosmikern bzw. durch Lateralisierung bei Normosmikern) zu 1.000 ppm, Expositionsdauern wenige sec. Für die akute Augenreizwirkung (durch Dampf) ergab sich 400 ppm (log 2,6). In anderen Untersuchungen lag die Geruchsschwelle bei ca. 1 ppm, die Nasenreizschwelle (bei Anosmikern) bei ca. 400 ppm [5] und die Augenreizschwelle (Dampf) bei ca. 400 ppm [6]. Nach [7] lässt sich die Schwelle für Nasenreizung (Anosmiker) zu 1000 ppm, für Augenreizung (Dampf) zu 400 ppm und für den Geruch zu 4 ppm abschätzen (jeweils abgeschätzt aus einem Diagramm).

Zum Vergleich können auch die akuten Schwellenwerte (Exposition über wenige sec) für die Nasenreizwirkung (Anosmiker) für 1-Pentanol von ca. 2000 ppm und 1-Heptanol von ca. 200 ppm herangezogen werden. Die Geruchsschwellen für Normosmiker lagen mit ca. 1 ppm (1-Pentanol) und 0,1 ppm (1-Heptanol) deutlich niedriger (abgeschätzt aus einem Diagramm) [5].

Octan-1-ol:

Im „4-Stunden-Kammertest“ zeigte sich nur eine geringe Hautreizwirkung 24, 48 und 72 Stunden nach Expositionsende mit unverdünnter Substanz. 24 Stunden okklusiv, 50%ig in Vaseline: leichte und rasch reversible Erytheme und Ödeme. 2%ig in weißer Vaseline über 48 Stunden: keine Reizung (keine weiteren Angaben).

Im Forschungsbericht [8] wird für Octan-1-ol eine Geruchsschwelle von 0,28 ppm und eine nasale Reizschwelle (Lateralisierung) von 56,2 ppm angegeben. Ähnliche Werte von 0,39 ppm bzw. 66,6 ppm ergeben sich für 2-Ethylhexanol. Die Reizschwelle liegt also um den Faktor 200 über der Geruchsschwelle. Es ist davon auszugehen, dass diese Schwellenbestimmungen durch kurzfristige Expositionen erfolgten. Ein ähnlich starker Unterschied zwischen Geruchsschwelle und nasaler Reizschwelle wurde für eine Reihe von Terpenen [11] an Normosmikern und Anosmikern aufgezeigt. Diese Arbeitsgruppe [4, 6] hat mit kurzfristiger Exposition für Octan-1-ol die akute Geruchsschwelle zu 0,5 ppm und die akute Augenreizschwelle (Dampf) zu 40 ppm bestimmt (abgeschätzt aus einem Diagramm). Eine Schwelle für die Nasenreizung konnte weder für Normosmiker (durch Lateralisierung) noch für Anosmiker erreicht werden. In einer weiteren Untersuchung wurde die Geruchsschwelle an Normosmikern mit ca. 0,01 ppm und die Nasenreizschwelle an Anosmikern mit 100 ppm bestimmt. Aber auch hier ließ sich die Reizschwelle nur bei 2/3 Anosmikern festlegen [5]. Es wird darauf hingewiesen, dass bei länger dauernder Exposition die Reizschwellen anfangs über mehrere Minuten deutlich absinken können [4].

Kurzzeitige Exposition (1 – 3 Sekunden) gegenüber 50 ppm Augenreizwirkung und bei Anosmikern Stechen in der Nasenschleimhaut.

Van Thriel et al. [8] und Seeber et al. [9,10] haben mehrere Substanzen an freiwilligen Probanden auf Reizwirkung und Lästigkeit untersucht. Es wurden sowohl konstante als auch sinusförmige Expositionen über 4 Stunden mit jeweils 4 Maxima eingesetzt, die um das Doppelte über dem Mittelwert lagen, um Expositionsspitzen am Arbeitsplatz zu simulieren. Die Versuchsgruppe umfasst 24 männliche Probanden pro Substanz. Jeder Proband wurde allen untersuchten Konzentrationen gegenüber exponiert. Dabei wurde Octan-1-ol mit einer sinusförmigen Exposition zwischen 0,2 und 12 ppm (gemittelte Konzentration über 4 Stunden 6,4 ppm) [8-10], untersucht und 2-Ethylhexanol entweder sinusförmig zwischen ca. 1,5 ppm und 20,2 ppm bzw. zwischen 1,5 ppm und 42 ppm (gemittelte Konzentrationen über 4 Stunden 10,6 und 21,9 ppm) oder konstant bei 1,5; 10,2 und 20,2 ppm [10]. Die Intensität der empfundenen Symptome wurde für die Reiz- und Geruchswirkung mit Hilfe einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr, sehr stark [9] bzw. sehr stark [10]) und die Belästigung mit einer Skala von 1 (nicht belästigend) bis 7 (sehr belästigend) erfasst.

Bei sinusförmiger Exposition gegenüber Octan-1-ol zwischen 0,2 und 12 ppm (gemittelt 6,4 ppm) wurde auf einer Skala von 0 – 5 die Reizwirkung am Auge mit einer Stärke von 0,4 – 0,6 bewertet, wobei in Reinluft als Kontrolle die Angaben zur Reizwirkung bei 0,1 – 0,2 lagen (jeweils Mittelwerte). Die Angaben zur Geruchswirkung lagen mit 0,8 – 1,6 (Skala 0 – 5; Reinluft 0 – 0,1) höher und für die Lästigkeit bei 2,3 – 2,8 (Skala 1 – 7; Reinluft 1,3).

Es zeigte sich durchgängig, auch bei anderen flüchtigen Substanzen, dass die Reizwirkung am Auge ausgeprägter als an der Nase ist. Zur empfundenen Lästigkeit sei angemerkt, dass sie eher mit der Geruchs- als der Reizempfindung korrelierte und dass sie bei Personen mit hohem Angstpotential besonders ausgeprägt war.

Beim zum Octan-1-ol strukturanalogen 2-Ethylhexanol [12] waren 24 Probanden für 4h gegen wechselnde Konzentrationen von 2-Ethylhexanol (durchschnittlich 1,5; 10 oder 20 ml/m³ mit Spitzen bis zum doppelten Wert) oder 22 Probanden gegen die gleichen durchschnittlichen, aber konstanten Konzentrationen exponiert. In beiden Experimenten war der physiologische Indikator für Augenreizungen, die Lidschlussfrequenz, zumindest bei 20 ml/m³ signifikant erhöht. Wurde diese zeitgewichtete Durchschnittskonzentration (CTWA) als variabler Expositionsverlauf mit Spitzenexpositionen von 40 ml/m³ realisiert, so war die Konzentration des neurogenen Inflammationsmarkers Substanz P in der Nasallavageflüssigkeit der Probanden nach der Exposition signifikant erhöht. Bei der Ableitung des MAK-Werts für 2-Ethylhexanol 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/m³. Auf dieser Basis wurde ein MAK Wert von 10 mg/m³ mit einem Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt [12].

Decan-1-ol:

Unverdünntes Decan-1-ol verursachte bei asiatischen, nicht aber bei europäischen Probanden nach einer vierstündigen okklusiven Exposition eine geringe Reizwirkung auf der Haut. Bei mehrfacher Einwirkung (75 mg Decan-1-ol intermittierend drei Tage lang appliziert) der unverdünnten Substanz fanden sich jedoch starke Reizungen.

In anderen Untersuchungen führte unverdünntes Decan-1-ol 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.

Nach 24-stündiger Applikation einer 50%igen Zubereitung in Vaseline verursachte Decan-1-ol bei einigen von vier Probanden (k.w.A.) geringe Reizwirkungen (Klasse 3 auf einer Skala von 1 bis 5), die jedoch etwas stärker ausgeprägt waren 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).

In einer Untersuchung an 26 Probanden wurden bei zwei- bis dreistündigen Expositionen gegen bis zu 4,5 ml Decan-1-ol/m³ (Dampf) keine Augenreizungen verursacht.

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

Dodecan-1-ol:

Patch-Tests am Menschen:

4 Stunden, semiokklusiv, unverdünnt: nicht reizend. 24 Stunden, okklusiv, 50 % in Vaseline: nicht reizend

24 Stunden, okklusiv, 0,5 – 2 M in weißer Vaseline: gering reizend

60-malige offene Applikation einer 5%igen Lösung innerhalb von 30 Minuten: keine Reizwirkung

Patch-Test, okklusiv, 48 Stunden, 4 % in weißer Vaseline: keine Reizung

Kammertest nach Skarifizierung, 25%ig in Mineralöl, okklusiv, einmal pro Tag über 3 Tage: deutlich reizend (die Mineralölkontrolle wirkte nicht reizend).

Im Maximierungstest und Patch-Test am Menschen: keine Hinweise auf allergene Wirkung.

Der Patch-Test wurde auch an Patienten mit vorgeschädigter Haut (Ekzeme, venöse Ulcera, Stauungsekzem) durchgeführt und zeigte vereinzelt positive Reaktionen. Bei den positiven Reaktionen von hauterkrankten Patienten ist die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

Tetradecan-1-ol:

4 Stunden Patch-Test, unverdünnt: keine Reizwirkung. Dagegen im „Repeated-Insult-Patch-Test“ schwache Reizwirkung.

Auch okklusiv 50%ig in Vaseline oder 25 % in Olivenöl über 24 Stunden oder 12%ig in weißer Vaseline über 48 Stunden okklusiv bzw. 10%ig in Olivenöl: keine Reizwirkung.

Im „Kammertest“ nach Skarifizierung keine Reizung.

Keine Hinweise auf allergene Wirkung im „Repeated-Insult-Patch-Test“ mit unverdünntem Material oder im Maximierungstest mit 12%iger bzw. im Patch-Test mit 20%iger Zubereitung in Vaseline.

Nach 24- und 48-stündiger okklusiver Einwirkung auf den Unterarm von 0,1 ml fand sich keine Hautreaktion [2].

Hexadecan-1-ol:

Keine Reizwirkung an der intakten Haut, weder unverdünnt noch in verschiedenen Zubereitungen in Vaseline, Olivenöl, Mineralöl oder anderen Lösemitteln bis zu 50 %.

Nach 24- und 48-stündiger okklusiver Einwirkung von 0,1 ml auf den Unterarm traten keine Hautreaktionen auf [2].

Dagegen vereinzelt positive Reaktionen bei Patienten mit Hauterkrankungen (Kontaktekzem, Ulcera). Insgesamt wird die allergene Potenz als gering angesehen, insbesondere unter Berücksichtigung der weiten Verbreitung der Substanz in Salbengrundlagen. Bei den positiven Reaktionen von hautoerkrankten Patienten ist die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

Octadecan-1-ol:

Keine Reizwirkung im 24-Stunden-Patch-Test, weder unverdünnt noch als Zubereitung in Vaseline (bis 65 %) oder in Ethanol (5 %).

Auch hoch reines Decan-1-ol zeigte bei Patienten mit Ekzem auf Octadecan-1-ol- haltige Salbengrundlagen nur vereinzelt positive Reaktionen im Epikutantest. Die Zahl der Octadecan-1-ol zugeschriebenen Kontaktallergien ist im Vergleich zu der sehr weiten Verbreitung als gering anzusehen. Bei den positiven Reaktionen von hautoerkrankten Patienten ist die erhöhte Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut zu berücksichtigen.

2-Hexyldecan-1-ol:

Im 48-Stunden-Patch-Test an gesunden Probanden war technisches Material schwach reizend. Bei 2- oder 20-stündiger Einwirkung keine Hautveränderungen. Nach 24-stündiger okklusiver Einwirkung einer 50%igen Zubereitung in Vaseline keine Reizungen.

Keine Daten zur Hautsensibilisierung.

4. Akute Toxizität

1-Hexanol:

- Oral: Geringe Toxizität – Maus: LD₅₀ ca. 2.000 bzw. 4.000 mg/kg; LD₅₀ Ratte zwischen 720 und 7.000 mg/kg (720, 1.800, 4.600, 4.900, 7.100).
- Intravenös: Maus, LD₅₀ ca. 100 mg/kg.
- Dermal: Kaninchen LD₅₀ 2.500, bzw. > 5.000 mg/kg, bzw. > 2.600 mg/kg (zentral nervöse Depression) [13] 1500 – 2000mg/kg [14]
- Inhalation: Keine Todesfälle von Ratten, Mäusen und Meerschweinchen nach 6-stündiger Exposition in einer nahezu dampfgesättigten Atmosphäre (abgeschätzte Nominalkonzentration 1.060 ppm) mit zentralnervöser Depression und mäßiger Reizwirkung an Augen und Atemwegen [13].

Octan-1-ol:

- Oral: Ratte, LD₅₀ > 5.000 mg/kg bzw. > 8.200 mg/kg
- Inhalation: Ratte, Aerosol: LC₅₀ > 5.600 mg/m³ über 4 Stunden mit Lungenödem und Hämorrhagien.
- Dermal: Kaninchen, LD₅₀ 2000 - 4000 mg/kg [15]
- Intraperitoneal: Ratte, Ataxien bei 700 mg/kg (Octanol war etwa sechsmal toxischer als Ethanol).
- Intravenös: Maus, LD₅₀ 70mg/kg

Decan-1-ol:

- Oral: Ratte, Maus LD₅₀ > 6.000 mg/kg
- Inhalation: Ratte, Aerosol: LC₅₀ > 71.000 mg/m³ über 1 Stunden (Hypoaktivität, keuchende Atmung während der Exposition).
- Inhalation: Ratte, Dampf (?): LC₅₀ > 20.500 mg/m³ über 4 Stunden (Hypoaktivität), Wert über theoretischer Sättigungskonzentration von 300mg/m³
- Dermal: Ratte, LD₅₀ > 5000 mg/kg, Kaninchen, LD₅₀ 2000 - 4000 mg/kg

Dodecan-1-ol:

- Oral: Ratte – mehrere LD₅₀-Werte > 10.000 mg/kg bzw. 1 Wert > 5.000 mg/kg; Kaninchen, LD₅₀ > 30.000 mg/kg; Maus, LD₅₀ > 3.000 mg/kg
- Inhalation: Ratte, 6 Stunden, Aerosol mit 1.050 mg/m³: keine Letalität aber Symptomatik.
- Dermal: Meerschweinchen, LD₅₀ > 8.300 mg/kg, Kaninchen: LD₅₀ 1500 – 2000mg/kg, 8000 – 12000mg/kg [16]

Intraperitoneal: Ratte, LD₅₀ 800 – 1.600mg/kg

Tetradecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 8.000 mg/kg bzw. > 25ml/kg

Inhalativ: Ratte, 8 Stunden, konzentrierter Dampf oder 1 Stunde bei Nominalkonzentration von 1.500 mg/m³: keine Todesfälle

Dermal: LD₅₀ an Ratte und Kaninchen: > 5 ml/kg bzw. > 7,13 ml/kg (Isomerengemisch)

Hexadecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 5.000 mg/kg, bzw. > 10.000 mg/kg, bzw. > 8.420 mg/kg [13], Maus, LD₅₀ > 3.100 mg/kg

Dermal: Kaninchen, LD₅₀ > 5.000 mg/kg, bzw. > 2.600 mg/kg [13], Meerschweinchen, LD₅₀ > 10.000 mg/kg

Inhalation: Keine Todesfälle von Ratten, Mäusen und Meerschweinchen nach 6-stündiger Exposition in einer nahezu dampfgesättigten Atmosphäre (abgeschätzte Nominalkonzentration 26 ppm) ohne systemische Effekte und mit leichter, passagerer lokaler Reizwirkung [13]. In einer weiteren Studie wurden Ratten und Meerschweinchen jede halbe Stunde für 10 Minuten über insgesamt 4 Stunden gegenüber einem Aerosol exponiert (9.600 mg/m³). Es fanden sich keine lokalen oder systemischen Effekte (histologische Untersuchung, von Trachea, Lunge, Leber und Niere direkt nach der Exposition und 14 Tage später) [13]. 2.220 mg/m³ über 6 Stunden führten zum Tod aller exponierten Ratten [2].

Octadecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 8.000 bzw. > 2.500 bzw. > 20.000 mg/kg, Maus, LD₅₀ > 5.000 mg/kg

Dermal: Kaninchen, LD₅₀ > 1.000 mg/kg

2-Hexyldecan-1-ol:

Oral: Ratte, LD₅₀ > 10 ml/kg bzw. > 40 und 50ml/kg

5. Subakute bis chronische Toxizität

1-Hexanol:

Untersuchung auf Neurotoxizität an der Ratte, 20 Wochen, 6-mal pro Woche, 102,5 mg/kg/Tag intraperitoneal: keine Schädigung des peripheren Nervensystems, lediglich geringgradige „neurophysiologische Schwankungen“ (Studie von 1978; keine weiteren Angaben).

Die Exposition gegenüber 840 ppm (19 Tage) ergab in einer pränatalen Toxizitätsstudie an trächtigen Ratten keine Hinweise auf maternale Toxizität [17, 18] (Einzelheiten siehe unter "Reproduktionstoxizität/Teratogenität"). Die maternale Toxizität wurde dabei offensichtlich nur über das Körpergewicht und Futter- und Wasseraufnahme abgeleitet ohne histopathologische Untersuchungen [17].

In einer älteren 90-Tage Fütterungsstudie von 1966 in 5 männlichen und 5 weiblichen Ratten mit bis zu ca. 1000 mg/kg pro Tag (umgerechnet aus 1-6% im Futter) wurde keine systemische Toxizität beobachtet [14] (keine weiteren Angaben).

In einer Fütterungsstudie über 3 Wochen an Ratten wurden ab 4% im Futter (ca. 2000mg/kg) eine Erhöhung der Triglyceride beobachtet, welche ab 8% signifikant war. Der NOAEL lag bei 2% im Futter (ca. 1000 mg/kg). Die Studie war auf die Untersuchung von Leberparameter (Triglyceride, Cholesterol, Peroxisomenproliferation) begrenzt [14]. Es wurde „keine Peroxisomenproliferation“ beobachtet (keine weiteren Angaben).

Hunde, die entweder 0,5% bzw. 1% 1-Hexan-1-ol über das Futter oder 1000mg/kg / Tag per Kapsel über 90-Tage bekamen, zeigten in der höchsten Dosis Erbrechen und waren betäubt. Als Konsequenz konnten Substanzpartikel in die Lunge aspiriert werden, was zum Tod von 4/5 Tieren führte. Weitere Effekte wurden nicht beobachtet. Der NOAEL lag bei 1% im Futter (ca. 400mg/kg) [14].

Octan-1-ol:

Dosisfindungsstudie für Kanzerogenitätskurzzeittest an A/He-Mäusen (Screening auf Lungenadenome): die MTD betrug 500 mg/kg nach intraperitonealer Gabe, 3-mal pro Woche über 8 Wochen.

Die Exposition gegenüber 65 ppm (19 Tage) ergab in einer pränatalen Toxizitätsstudie an trächtigen Ratten keine Hinweise auf maternale Toxizität [17, 18] (Einzelheiten siehe unter "Reproduktionstoxizität/Teratogenität"). Die maternale Toxizität wurde dabei offensichtlich nur über das Körpergewicht und Futter- und Wasseraufnahme abgeleitet ohne histopathologische Untersuchungen [17].

Mit keinem der hier zu betrachtenden Alkohole wurden Inhalationsstudien mit Mehrfachexposition und ausreichenden klinisch-chemischen und histopathologischen Untersuchungen durchgeführt. In der MAK-Dokumentation [19] zum 2-Ethylhexanol wird eine inhalative 90-Tage Studie an der Ratte beschrieben ohne lokale oder systemische Wirkung bis zu 120 ppm. Die Überprüfung des Originalberichtes [20] ergab, dass Lunge, Nasenhöhle (in mehreren Ebenen) und Trachea mit Larynx und Bifurkation untersucht wurden, ohne dass Veränderungen gefunden wurden.

Decan-1-ol:

Nach 19-tägiger, sechsständiger inhalativer Exposition pro Tag gegen 100 mg Decan-1-ol/m³ als Dampf traten bei 15 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten keine behandlungsbedingten Effekte hinsichtlich Futtermittelverbrauch, Wasseraufnahme oder Körpergewicht auf. (Einzelheiten siehe unter "Reproduktionstoxizität/Teratogenität"). In der Studie konnte aufgrund des

geringen Dampfdrucks des Decan-1-ols keine höhere Dampfkonzentration erzeugt werden. Eine Untersuchung der Nase bzw. der Nasenschleimhaut wurde nicht durchgeführt.

Nach semiokklusiver, dermaler Exposition von 20 Ratten pro Dosis gegenüber einer Mischung aus Octan-1-ol und Decan-1-ol (42:57) für 90-Tage traten bis zu 1000mg/kg/Tag keine systemischen Effekte auf. An der Haut traten auch bei 100 mg/kg/Tag noch Reizwirkungen auf.

Dodecan-1-ol:

Oral: Wistar-Ratte (12 Tiere/Geschlecht und Dosis), 8 Wochen, mit 1.500, 7.500 und 30.000 ppm im Futter (ca. 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW/Tag). Keine klinischen Effekte, absolute und relative Organgewichte normal, Makroskopie und Mikroskopie bei der Sektion unauffällig. Bei männlichen Tieren dosisabhängige Abnahme der Leukozytenzahlen bei 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW (-15%, -38%, -32%) sowie des Triglyceridspiegels bei 2.000 mg/kg KGW (-46%). Im Differentialblutbild dagegen keine Veränderungen. Der NOAEL wird mit 2000 mg/kg KGW/Tag angegeben.

Intraperitoneal: Dosisfindungsstudie an A/He-Mäusen für Kanzerogenitätskurzzeittest: 500 mg/kg KGW, 3-mal pro Woche über 8 Wochen als MTD (Studie von 1973).

Tetradecan-1-ol:

Alte Studie, die in ähnlicher Form auch mit Dodecan-1-ol durchgeführt wurde und dort nicht zur Bewertung herangezogen wurde: 10 % im Futter (ca. 5.000 mg/kg KGW/Tag) bei männlichen Ratten: Tod aller Tiere nach 7 Tagen. 5 % im Futter wirkten bei 3 von 8 Tieren letal.

Hexadecan-1-ol:

28-Tage-Studie, Ratte, Schlundsondierung 5 Tagen pro Woche und 0, 100, 500 bzw. 1.000 mg/kg KGW, gelöst in Olivenöl: keine Veränderungen zahlreicher Organgewichte makro- bzw. mikroskopisch. Blutbild und biochemische Parameter ebenfalls keine Effekte (Studie von Henkel 1984; keine weiteren Angaben).

In einer älteren 13-Wochen-Studie von 1966 an je 2 Beagle-Hunden pro Geschlecht und Dosis mit 0,5, 1 und 3 % im Futter (= 200, 450 bzw. 1.100 mg/kg KGW und Tag): keine dosisabhängigen, substanzbedingten Veränderungen auf Lebergewicht und -histologie (keine weiteren Angaben).

In einer älteren 13-Wochen-Studie an Ratten von 1966 (10 Tiere pro Geschlecht und Dosis) mit 1 und 2,5 % im Futter (= 1.000 bzw. 2.500 mg/kg/Tag). Weitere Dosisgruppe mit anfänglich 5 %, in der 11. Woche 7,5 % und in der 12. Woche 10 % im Futter (ca. 10.000 mg/kg KGW). Alle Dosisgruppen zeigten in der höchsten Dosisgruppe und zu einzelnen Zeitpunkten bei 2,5 % eine Minderung der Gewichtszunahme (-10 bis -18%) bei gleichzeitig reduziertem Futterverbrauch. Die relativen Gewichte von Hirn, Herz, Leber, Milz und Gonaden waren erhöht, mikroskopisch und makroskopisch ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingte Effekte. Blut- und Urinparameter waren unauffällig. Der NOEL wird von den Studienautoren mit 4400 mg/kg KGW angegeben (keine weiteren Angaben).

0,5 ml einer 30 %-Lösung in Methanol/Propylenglykol wurden in die enthaarte Haut von Kaninchen täglich über 30 Tage einmassiert. Nach dem 10. Tag zeigten Hautbiopsien leichte histologische Veränderungen der Dermis [2]. Eine Öl-in-Wasser Creme mit 11,5 % Hexadecan-1-ol (400 mg/kg) wurden 5-mal/Tag über 20 Tage auf die geschorene Haut von Kaninchen appliziert. Nach 2 Tagen zeigte sich ein Erythem, am 3. Tag eine verdickte Haut und nach dem 4. Tag Fissuren. Histologisch ergab sich eine exfoliative Dermatitis. In einer ähnlichen Studie mit intakter und abradierter Haut fand sich ebenfalls ab dem 2. und 3. Tag eine exfoliative Dermatitis. Die hämatologische Untersuchung war ohne Befund (keine weiteren Angaben)[2].

Eine 3-Monatsstudie mit einer Feuchtigkeitscreme mit 2 % Hexadecan-1-ol (5,5 und 8,8 mg/cm²) ergab an der geschorenen Haut von Kaninchen leichte lokale Reizungen ohne hämatologische oder klinisch-chemische Veränderungen (keine weiteren Angaben)[2].

Octadecan-1-ol:

28-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 an je 10 Ratten pro Geschlecht und Dosis Gabe von 100, 500 bzw. 1.000 mg/kg KGW/Tag an 5 Tagen pro Woche per Schlundsonde als Olivenözübereitung. Es waren keine klinischen Symptome oder Organgewichtsveränderungen feststellbar. Es traten keine mikroskopischen Befunde auf; Blutuntersuchung mit Ausnahme einer geringgradigen Erniedrigung der Thrombozyten in der 1.000-mg/kg-Gruppe bei den männlichen Tieren ohne Besonderheiten. Der NOAEL wird mit 1.000 mg/kg angegeben.

Prüfung nach OECD Richtlinie 422 an jeweils 12 männlichen und weiblichen Ratten pro Geschlecht und Dosis mit Fütterung entsprechend den Dosierungen von 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW. Dosierung der männlichen Tiere 14 vor Verpaarung sowie 5 weitere Wochen und der weiblichen Tiere 14 Tage vor Verpaarung bis 5 Tage nach dem Werfen. Tötung von Muttertieren und Jungtieren am 5. Tag nach dem Wurf. Keine Effekte auf Reproduktion und Entwicklungsparameter. Der NOAEL betrug 2.000 mg/kg KGW und Tag (siehe auch Kapitel Reproduktionstoxizität / Teratogenität).

3-Monatsstudien an 15 männlichen Ratten mit 10 – 30 % Prüfsubstanz im Futter (= 5.000 – 15.000 mg/kg KGW): In den Hepatozyten von 4 seziierten Tieren vergrößerte Mitochondrien, ferner Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums und Zunahme der Lysosomen.

Dermal: Jeweils 10 Kaninchen über 3 Monate, 3-mal pro Woche mit 8,8 mg/cm² auf 8,4 % der Körperoberfläche bzw. 13,2 mg einer 8 %igen Cremeformulierung pro cm² auf 11,2 % der Körperoberfläche: Keine Effekte (Hämatologie, Blutparameter, Urin und Organgewichte) außer einer leichten Retardation an der Behandlungsstelle.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

6. Reizung an Haut und Auge

1-Hexanol:

Haut: Unverdünnte Substanz, 24 Stunden okklusiv: mäßig reizend an der Kaninchenhaut.

Auge: 0,1ml, unverdünnte Substanz: starke Reizwirkungen, reversibel innerhalb von 21 Tagen [14]

Octan-1-ol:

Haut: Unverdünnte Substanz, 4h, semiokklusive Exposition: nur sehr leicht Reizwirkung. [14]. Unverdünnte Substanz an der intakten Haut von Kaninchen und Meerschweinchen leicht bis mäßig reizend, an der haarlosen Maus stark reizend. Die Untersuchung an Kaninchen und Meerschweinchen 24 Stunden okklusiv mit unverdünnter bzw. 50%iger Zubereitung in Vaseline. Die starke Reizwirkung an der haarlosen Maus fand sich mit unveränderter Substanz, keine Reizung dagegen mit 50%iger Substanz in Vaseline (dabei jeweils okklusiv über 24-Stunden-Einkwirkung).

Auge: Deutliche Reizwirkung der unveränderten Substanz, 50%ige Zubereitung in Olivenöl dagegen nur geringfügige Reizung.

Decan-1-ol:

Haut: Geringe Reizwirkung nach 4h semiokklusiver Einwirkung am Kaninchen, eine 50% Zubereitung ist nach 24-stündiger, okklusiver Exposition mäßig reizend am Kaninchen und leicht reizend bei Meerschweinchen und haarlosen Mäusen. Für die unverdünnte Substanz wurde nach 24h von starken Reizwirkungen berichtet [21].

Auge: 0,1ml, unverdünnte Substanz: deutliche Reizwirkungen am Kaninchenauge, reversibel innerhalb von 21 Tagen [21].

Dodecan-1-ol:

Haut: Bei 24-stündiger okklusiver Einwirkung von unveränderter Substanz und 50%iger Zubereitung in Vaseline an Kaninchen und Meerschweinchen geringe bis mäßige Reizwirkung. Ähnlich an der haarlosen Maus.

Auge: Geringe bis moderate Reizwirkung am Kaninchenauge der unverdünnten Substanz oder im Gemisch mit Tetradecan-1-ol [16].

Tetradecan-1-ol:

Haut: Geringe Reizwirkung an der haarlosen Maus und beim Meerschweinchen im Patch-Test über 24 Stunden. Im Patch-Test am Kaninchen über 24 Stunden mit 50%iger Zubereitung in Vaseline starke Reizwirkung.

Auge: Unverdünnte Substanz: schwach reizend bis reizend am Kaninchenauge, 10% Verdünnung: nicht reizend [1]. Keine Reizwirkung mit einem Gemisch von Tetradecan-1-ol-isomeren. In einer firmeninternen Zusammenfassung wird für Tetradecan-1-ol eine schwache bis geringfügige Reizung angegeben.

Hexadecan-1-ol:

Haut: Im Patch-Test über 24 Stunden und im Draize-Test über 24 Stunden führten 50%ige Zubereitungen zu keinen oder nur zu leichten Reizwirkungen am Kaninchen, an der Ratte und an der haarlosen Maus. Eine 50%ige Zubereitung in Petrolatum ergab unter okklusiver Einwirkung über 24 Stunden nur eine geringe bis leichte Reizung [2].

Auge: Unverdünnte Substanz nicht reizend im Draize-Test (MAK-Dokumentation und [2]). In einer anderen Untersuchung leichte Reizwirkung, die bei einer 54%igen Lösung in Weißöl noch geringer war [13].

Octadecan-1-ol:

Haut: Nach 24stündiger okklusiver Einwirkung an der Kaninchenhaut geringfügig bis leicht reizend. Nach 4-stündiger okklusiver Einwirkung am Kaninchen keine Hautveränderungen. Im 24-Stunden-Patch-Test mit 50%iger Zubereitung in weißer Vaseline an der haarlosen Maus und dem Meerschweinchen keine Hautveränderungen, beim Kaninchen unter gleichen Bedingungen leichte Reaktionen. Bei 3-mal täglicher Applikation einer 25%igen Zubereitung in Ethanol und nach wiederholter Gabe einer 12,5%igen Paste in Olivenöl 2-mal täglich über 1 Woche: keine Veränderungen an der haarlosen Maus.

Auge: sehr geringe Reizwirkung am Kaninchen.

2-Hexyldecane-1-ol:

Haut: Zahlreiche ältere Untersuchungen mit divergierenden Ergebnissen am Kaninchen von kaum reizend bis stark reizend – eine Erklärung hierfür lässt sich nicht finden. Am Miniaturschwein und an der haarlosen Maus dagegen nicht reizend.

Auge: Am Kaninchen nicht reizend bis geringfügig reizend.

7. Atemwegsreizung am Tier**1-Hexanol:**

Aus einer unveröffentlichten Datenbasis wurde der $\log(\text{Mol.Gew.}/\text{FRD}_{50})$ zu $-0,99$ bestimmt. FRD_{50} ist die Luftkonzentration in mg/m^3 , die zu einer 50%igen Absenkung der Atemfrequenz in Mäusen führt [22]. Bei einem Mol.Gew. von 102 errechnet sich die RFD_{50} zu $997 \text{ mg}/\text{m}^3$ bzw. 220 ppm.

In einem Sekundärzitat wird ein RD_{50} -Wert von 239 ppm angegeben [23]. Hilfreich für 1-Hexanol können auch Angaben zu 1-Pentanol und 1-Heptanol sein:

Aus den RD_{50} -Werten anderer Autoren wurden die RD_0 -Werte als Grenzkonzentration für die sensorische Atemfrequenzdepression bei Mäusen abgeleitet. Sie betragen für 1-Pentanol 120 ppm und für 1-Heptanol 28 ppm. Für 1-Hexanol dürfte die RD_0 innerhalb dieser Spanne liegen. Als Arbeitsplatzgrenzwert aufgrund der Reizwirkung am oberen Atemtrakt wird $\text{RD}_0 \times 0,2$ vorgeschlagen; dies würde für 1-Pentanol 24 ppm und für 1-Heptanol 6 ppm ergeben. Der Grenzwert von 1-Hexanol wäre analog innerhalb dieser Spanne anzusiedeln [24].

Weitere RD₅₀-Angaben für 1-Pentanol liegen bei 607 ppm [23] (Sekundärzitat) und 4.039 ppm [25].

Für 1-Heptanol findet sich ein Sekundärzitat mit 98 ppm [23].

Octan-1-ol:

Aus einer unveröffentlichten Datenbasis wurde der log (Mol.Gew./FRD₅₀) zu -0,29 bestimmt. FRD₅₀ ist die Luftkonzentration in mg/m³, die zu einer 50%igen Absenkung der Atemfrequenz in Mäusen führt [22]. Bei einem Mol.Gew. von 120 errechnet sich die RFD₅₀ zu 253 mg/m³ bzw. 48 ppm. In einem Sekundärzitat werden 47 ppm [12] angegeben.

Für 2-Ethylhexanol-1 ergeben sich sehr ähnliche Werte für die RFD₅₀ von 237 mg/m³ bzw. 45 ppm. In einem Sekundärzitat werden 44 ppm angegeben [23].

Aus den bei 1-Hexanol beschriebenen Ausführungen zum RD₀-Wert [24], müsste der Arbeitsplatzgrenzwert für Octan-1-ol unterhalb 6 ppm liegen, sofern nur die tierexperimentellen Daten berücksichtigt werden.

Hautallergene Wirkung am Tier

1-Hexanol:

Im modifizierten Draize-Test am Meerschweinchen nicht sensibilisierend. Im Maximierungstest nicht sensibilisierend.

Octan-1-ol:

Maximierungstest am Menschen mit 2 % in weißer Vaseline ohne allergene Wirkung.

Decan-1-ol:

Bühler-Test: nicht sensibilisierend

In einem unvollständig dokumentierten modifizierten Draize-Test schwach sensibilisierend.

Im Maximierungstest nach OECD 406 nicht sensibilisierend.

Dodecan-1-ol:

Prüfung des Sensibilisierungspotenzials einer Dodecan-1-olmischung vor und nach Hydrierung an Meerschweinchen, die zuvor mit dem Rohmaterial sensibilisiert worden waren (hierzu keine weiteren Angaben). Die Mischung vor der Hydrierung ergab bei keinem der vorsensibilisierten Tiere eine Hautreaktion bei wässriger Lösung, in ethanolischer Zubereitung dagegen positive Reaktionen. Die Bedeutung dieses Versuches ist unklar.

Im Maximierungstest nach OECD 406 nicht sensibilisierend [16].

Tetradecan-1-ol:

Im Maximierungstest nach OECD 406 nicht sensibilisierend [1].

Hexadecan-1-ol:

Keine allergene Wirkung im Maximierungstest.

Octadecan-1-ol:

Im Maximierungstest negativ. Auch zwei Gebrauchstests mit einem Deodorant waren negativ.

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

8. Reproduktionstoxizität / Teratogenität

1-Hexanol:

15 Ratten, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 7 Stunden pro Tag bei der höchsten Konzentration, die bei 25 °C hergestellt werden kann als Dampf ($3.500 \text{ mg/m}^3 \approx 840 \text{ ppm}$): keine maternale Toxizität und keine teratogene oder embryotoxische Wirkung.

Nach einem älteren Abstract sollen 1-Hexanol und die abgeleitete Säure teratogene Wirkungen aufweisen (keine weiteren Angaben) [26].

1-Hexanol wurde per Schlundsonde 25 Ratten pro Gruppe an den Trächtigkeitstagen 6-15 verabreicht. Es traten keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen bis zu höchsten Dosis von 1000mg/kg auf (nur Abstract, [14]).

Octan-1-ol:

Schlundsondierung an 8 – 10 Ratten am 6. – 15. Tag p.c. mit 130, 650, 975 und 1.300 mg/kg KGW pro Tag. Dosisabhängige Maternaltoxizität in den drei oberen Dosisgruppen in Form von verminderter Futteraufnahme und Gewichtszunahme mit deutlicher klinischer Symptomatik (kurzzeitige leichte Depression des zentralen Nervensystems, Verkrustungen der Nase) und nur geringen und vereinzelt Effekten in der niedrigen Dosisgruppe. In keiner Dosisgruppe Einfluss auf fetale oder Reproduktionsparameter.

15 trüchtige Ratten bei 350 bzw. 400 mg/m^3 (entsprechend 66 bzw. 75 ppm) als höchste Dampfkonzentration bei 21 bis 27 °C über 7 Stunden pro Tag während der ersten 19 Tage p.c.: keine maternalen oder fetalen Effekte.

Nach einem Abstract sollen Octan-1-ol und die abgeleitete Säure teratogene Wirkungen aufweisen (keine weiteren Angaben) [26].

Decan-1-ol:

15 trächtige Ratten bei 100 mg/m³ (entsprechen 15 ppm) als höchste erreichbare Dampfkonzentration bei Raumtemperatur über 6 Stunden pro Tag während der ersten 19 Tage p.c.: keine maternalen oder fetalen Effekte.

Orale Exposition über Schlundsonde mit einer Mischung aus Octan-1-ol und Decan-1-ol (40%:55%) wirkte bei 25 Ratten pro Gruppe nicht maternal oder embryotoxisch und verursachte keine Missbildungen bis zur höchsten Dosis von 1000mg/kg [15].

Dodecan-1-ol:

1-Generationsstudie (Ratte) mit 100, 500 oder 2.000 mg/kg KGW als Fütterungsstudie (OECD 422): keine Veränderung der Trächtigkeitsraten, Trächtigkeitsdauer oder bei den Nachkommen.

Tetradecan-1-ol:

Keine Daten.

Hexadecan-1-ol:

Keine Daten.

Octadecan-1-ol:

Prüfung nach OECD Richtlinie 422 an jeweils 12 männlichen und weiblichen Ratten pro Geschlecht und Dosis mit Fütterung entsprechend den Dosierungen von 100, 500 und 2.000 mg/kg KGW. Dosierung der männlichen Tiere 14 vor Verpaarung sowie 5 weitere Wochen und der weiblichen Tiere 14 Tage vor Verpaarung bis 5 Tage nach dem Werfen. Tötung von Muttertieren und Jungtieren am 5. Tag nach dem Wurf. Keine Effekte auf Reproduktion und Entwicklungsparameter. Der NOAEL betrug 2.000 mg/kg KGW und Tag (diese Studie wurde auch im Abschnitt zur subakuten bis chronischen Toxizität beschrieben).

2-Hexyldecan-1-ol:

Keine Daten.

9. Genotoxizität**1-Hexanol:**

Zwei negative Ames-Tests.

Octan-1-ol:

Negativer Ames-Test.

An Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters Spindelstörungen, die mit einem unspezifischen physikalischen Mechanismus erklärt wurden.

Decan-1-ol:

Keine Daten.

Dodecan-1-ol:

Negativ in zwei Ames-Tests.

Mikrokerntest, oral an der Maus mit 500 mg/kg KGW negativ. Die Tiere zeigten keine erhöhte Mortalität und keine Veränderung des Verhältnisses von poly- zu normochromatischen Erythrozyten.

Tetradecan-1-ol:

Negativer Ames-Test [1]

Hexadecan-1-ol:

Negativ in drei Ames-Tests.

Octadecan-1-ol:

Negativ in verschiedenen Ames-Tests.

Mikrokerntest, oral an der Maus bei 360, 730 und 1.450 mg/kg KGW in Olivenöl. Eine weitere Gruppe mit 4-mal 730 mg/kg KGW/Tag: keine erhöhte Inzidenz von Mikrokernen.

2-Hexyldecan-1-ol:

Negativ im Ames-Test.

Negativ im Chromosomen Aberrations Test in humanen Lymphozyten [27]

Negativ im HPRT Test [27]

10. Kanzerogenität

1-Hexanol:

Tumorpromotion an der Maus: Initiierung mit DMBA, danach 3-mal wöchentlich über 60 Wochen jeweils ein Tropfen (ca. 20 µl) einer Lösung von 20 g 1-Hexanol in 100 ml Cyclohexan auf die Haut. Keine Tumoren bei 30 weiblichen Mäusen (alte Studie von 1966).

Octan-1-ol:

Screening auf Lungenadenome an A/He-Mäusen (je 15 Tiere pro Geschlecht und Dosis), 3-mal pro Woche über insgesamt 8 Wochen jeweils 100 bzw. 500 mg/kg KGW intraperitoneal. Beendigung der Studie 24 Wochen nach der ersten Applikation. Kein Anstieg der

Lungentumorraten (die verabreichten Dosen entsprachen der MTD bzw. einem Fünftel MTD nach einem Vorversuch über 14 Tage).

Tumorpromovierende Wirkung an der weiblichen Swiss-Maus mit je 10 Tieren/Gruppe. Initiierung mit DMBA (0,005 % in Aceton). Danach Applikation von Octan-1-ol (20 g/100 ml Cyclohexan; jeweils 20 µl). 3-mal pro Woche über insgesamt 60 Wochen. Bei 1/40 Mäusen trat in der 24. Woche ein Tumor auf, der sich zu einem Plattenepithelkarzinom entwickelte. Die Autoren stufen die Wirkung als schwach, aber wahrscheinlich ein (Untersuchung aus dem Jahr 1960).

Decan-1-ol:

In einer 60-wöchigen Initiations-Promotions-Studie an Swiss-Mäusen erwies sich die dermale Verabreichung von 200 mg Decan-1-ol/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. Decan-1-ol verursachte an der Auftragsstelle starke Reizungen. Ohne Initiation mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen induzierte Decan-1-ol keine Hauttumoren. Mit vorangegangener Initiation entwickelten sich bei drei von 30 Mäusen Papillome, die bei zwei Tieren in Plattenepithelkarzinome übergingen.

Dodecan-1-ol:

Promotionsversuch an der Maus: Initiierung mit DMBA. Anschließend Behandlung mit jeweils einem Tropfen (20 µl) einer 20%igen Lösung in Cyclohexan, 3-mal pro Woche über 60 Wochen. Bei 2/30 Mäusen entwickelte sich jeweils ein Papillom nach 39 bzw. 49 Wochen. In der nicht initiierten Kontrollgruppe keine Papillome. Die Dosis betrug pro Applikation 160 mg/kg KGW. An der Applikationsstelle war die Haut bis zur 12. Woche stark gereizt, sie normalisierte sich jedoch nach der 20. Woche wieder. Die beobachtete Wirkung war im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen schwach ausgeprägt.

Jeweils 20 Mäuse erhielten 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,05 bzw. 0,2 % BaP in Decalin, die mit 0, 10, 20, 30, 40, 50, 75 oder 100 % Dodecan-1-ol versetzt war. Die Zeit bis zum Auftreten maligner Hauttumoren verkürzte sich dosisabhängig: Bei Behandlung mit 0,05 % BaP traten mit 100 % Dodecan-1-ol erste Tumore bereits nach 26 Wochen auf, während ohne Dodecan-1-ol die Latenzzeit 63 Wochen betrug. In der Gruppe mit 0,2 % BaP betrug die Latenzzeit ohne Dodecan-1-ol 42 Wochen und mit 100 % Dodecan-1-ol 22 Wochen. Dieser kokanzerogene Effekt war bei der niedrigen Konzentration an BaP und bei den niedrigsten Dosierungen von Dodecan-1-ol am deutlichsten ausgeprägt (Versuch von Bingham, 1969).

50 weibliche Swiss-Mäuse 3-mal pro Tag über 440 Tage mit 5 µg BaP in Aceton mit und ohne 10 mg Dodecan-1-ol-Pinselung. Bei 21 Mäusen traten 27 Papillome und bei 13 Mäusen Plattenepithelkarzinome auf. Bei alleiniger Gabe von BaP 26 Papillome bei 16 Mäusen und bei 12 Mäusen Plattenepithelkarzinome (also kein Unterschied in den Inzidenzen mit und ohne Dodecan-1-ol). Bei kombinierter Behandlung mit BaP und Dodecan-1-ol trat das erste Papillom nach 226 Tagen auf, bei Behandlung nur mit BaP schon nach 210 Tagen. Keine Tumore bei Behandlung allein mit Dodecan-1-ol. Während die absolute Tumorraten nicht durch Dodecan-1-

ol beeinflusst war, war die Zahl der Papillom-tragenden Tiere in der mit Dodecan-1-ol behandelten Gruppe auf 21 erhöht gegenüber der Gruppe ohne Dodecan-1-olbehandlung (16 Tiere). Die Papillome traten jedoch verzögert auf. Nach Meinung der Autoren ist jedoch Dodecan-1-ol ein schwaches bis mäßiges Kokanzergen (van Duuren, 1976).

Screening auf Lungenadenome A/He-Mäusen (15 pro Geschlecht und Dosis), 3-mal pro Woche über 8 Wochen mit 100 bzw. 500 mg Dodecan-1-ol/kg KGW intraperitoneal. Beendigung der Studie 24 Wochen nach der ersten Applikation: kein Anstieg der Lungentumorinzidenz.

Tetradecan-1-ol:

Promotionsversuch an der Swiss-Maus nach Initiation mit DMBA und Applikation von jeweils 1 Tropfen (ca. 20 µl) einer 20%igen Lösung von Tetradecan-1-ol in Cyclohexan (ca. 160 mg/kg KGW) 3-mal pro Woche über 60 Wochen an 50 Tieren: bei zwei von 35 Überlebenden jeweils ein Papillom nach 24 bzw. 36 Wochen. Der eine Tumor entwickelte sich zum Plattenepithelkarzinom. Die Haut war bis zur 12. Woche gereizt, anschließend Normalisierung nach der 20. Woche. Die Autoren interpretieren den Befund als eine tumorpromovierende Wirkung, die jedoch im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen sehr schwach ist.

20 C3H/He-Mäuse erhielten 2-mal pro Woche jeweils 50 mg einer Lösung von BaP in einem 1:1-Gemisch von Decalin und Tetradecan-1-ol epikutan. Die Zeit bis zum Auftreten maligner Tumoren verkürzte sich signifikant etwa auf die Hälfte (18 Wochen) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Tetradecan-1-olbehandlung, was als Hinweis auf eine kokanzergene Wirkung zu werten ist.

Hexadecan-1-ol:

Promotionsversuch an 40 Swiss-Mäusen nach Vorbehandlung mit DMBA Gabe von 20 µl einer 20%igen Lösung von Hexadecan-1-ol in Cyclohexan, 3-mal pro Woche über 60 Wochen. Bei 1/25 überlebenden Tieren nach 53 Wochen ein Papillom. Die Haut an der Applikationsstelle war bis zur 12. Woche gereizt, Normalisierung nach der 20. Woche. Nach Ansicht der Autoren sehr schwache tumorpromovierende Wirkung im Vergleich zu anderen Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen.

Studie zur kokanzergen Wirkung: 20 C3H/He-Mäuse 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,17 % BaP in einem 1:1-Gemisch aus Decalin und Hexadecan-1-ol. Maligne Tumoren traten signifikant früher auf (25 Wochen gegenüber 37 Wochen) als bei den Kontrolltieren ohne Hexadecan-1-ol, was als Hinweis auf eine kokanzergene Wirkung zu werten ist.

Octadecan-1-ol:

Promotionsversuch an der Swiss-Maus: 30 Tiere, Vorbehandlung mit DMBA und anschließend 3-mal pro Woche ca. 20 µl einer 20%igen Lösung von Octadecan-1-ol in Cyclohexan (ca. 160 mg/kg) über 60 Wochen. Bei 1/23 überlebenden Tieren nach 30 Wochen ein Papillom. Hautreizung an der Applikationsstelle bis zur 12. Woche, danach Normalisierung bis zur 20.

Woche. Nach Interpretation der Autoren sehr schwach ausgeprägte tumorpromovierende Wirkung im Vergleich zu anderen bekannten Tumorpromotoren oder stark reizenden Stoffen.

20 C3H/He-Mäuse erhielten 2-mal pro Woche epikutan 50 mg einer Lösung von 0,17 % BaP in einem 1:1-Gemisch aus Decalin und Octadecan-1-ol. Octadecan-1-ol hatte im Gegensatz zu den entsprechenden Alkoholen mit einer Kettenlänge von C₁₂, C₁₄ und C₁₆ keinen Einfluss auf die Zeitdauer bis zum Auftreten maligner Tumore.

Untersuchung zum Einfluss des Vehikels auf die Entstehung von Blasenkarzinomen: Pellets aus 25 – 27 mg Octadecan-1-ol (Ø ca. 4 mm) wurden in die Blasen von 56 Mäusen implantiert. Bei 39 Mäusen, die mehr als 175 Tage überlebten, wurden 2 Blasenkarzinome und 7 benigne Tumore gefunden. In drei Kontrollgruppen mit jeweils 42 Tieren ohne Implantat keine Tumore. Neben anderen untersuchten Verbindungen führten auch Cholesterin und Paraffin zu Blasentumoren.

2-Hexyldecane-1-ol:

Keine Daten.

11. Ableitung eines AGW

11.1 Zusammenfassende Betrachtung

Die vorliegenden Daten zu den hier zu bewertenden Alkoholen deuten auf ein qualitativ ein sehr ähnliches Wirkprofil mit quantitativen Abstufungen bei zunehmender Kettenlänge hin. Dies gilt auch für die Reizwirkung, insbesondere auf die Augen und den Atemtrakt. So zeigt die Hautreizwirkung eine Abnahme mit steigendem Molekulargewicht, und auch die Reizwirkung an Augen und Atemwegen war bei C₆ – C₁₀ stärker ausgeprägt als bei den höheren Homologen [13].

Im Stoffwechsel werden die Alkohole über den Aldehyd zur Carbonsäure oxidiert, die dann in den Fettstoffwechsel eingeschleust wird. Der Alkohol selbst kann auch mit Glucuronsäure konjugiert werden. Bei zunehmender Kettenlänge steigt die Löslichkeit im wasserfreien Gewebekompartiment. Die orale Resorption ist insgesamt gut und nimmt wahrscheinlich mit steigender Kettenlänge ab. Die kürzerkettigen Alkohole zeigen eine recht gute Hautpenetration, die mit steigender Kettenlänge deutlich absinkt. Dabei zeigen sich häufig Abhängigkeiten vom eingesetzten Lösemittel.

Am Menschen wurden in umfangreichen Untersuchungen keine allergenen Wirkungen nachgewiesen. Auch aus den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Anhaltspunkte für eine hautsensibilisierende Wirkung vor.

Die akuten Geruchs-, Nasenreiz- und Augenreizschwellen (Dampf) bei Expositionen über wenige sec sind in der Tabelle im Abschnitt „Ableitung des AGW“ aufgelistet.

Im Tierversuch ist die akute Toxizität bei oraler, dermaler und inhalativer Aufnahme bei allen Alkoholen gering. Nach hohen akuten Expositionen wurden bei 1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol zentralnervöse Depression und Hypoaktivität beobachtet.

Es liegt keine gute und fassende Datenlage zur Toxizität nach wiederholter Gabe für die langkettigen Alkohole vor, da die vorliegenden Studien z.T. veraltet und nicht Guideline-konform durchgeführt worden sind. Die limitierte Datenlage läßt derzeit auf eine geringe **systemische Toxizität** nach oraler oder dermale Mehrfachgabe schliessen. Die systemischen NOAELs der langkettigen Alkohole aus tierexperimentellen Studien (Ratte, Hund) liegen beim 1-Hexanol ≥ 400 mg/kg/Tag, bei Octan-1-ol > 130 mg/kg/Tag und bei den übrigen Alkoholen ≥ 1000 mg/kg/Tag. Bei 1-Hexanol und Octan-1-ol wurden bei oralen Dosen > 500 mg/kg leichte narkotische Effekte und eine geringe Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung beobachtet. Nach wiederholter inhalativer Exposition gegenüber den Dampfsättigungskonzentrationen von 1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol (840 ppm, 65 ppm und 15 ppm) wurde in Entwicklungstoxizitätsstudien (mit limitiertem Untersuchungsumfang) keine Effekte auf die Muttertiere, d.h. keine systemische Toxizität beobachtet.

1-Hexanol:

Ratte, Fütterung, 90 Tage: NOAEL 1000 mg/kg/Tag

Ratte, Fütterung, 3 Wochen: leichte Erhöhung der Triglyceride ab 2000 mg/kg/Tag

Hund, Kapsel, 90-Tage: Narkose, Erbrechen und Substanzaspiration bei 1000 mg/kg/Tag, NOAEL 400mg/kg/Tag über das Futter.

Octan-1-ol:

Maus, intraperitoneal, 3-mal pro Woche, 8 Wochen: MTD 500 mg/kg.

Ratte, Schlundsondierung, 6. – 15. Trächtigkeitstag: deutliche Maternaltoxizität ab 650 mg/kg/Tag, NOEL ca. 130 mg/kg/Tag für Maternaltoxizität

Decan-1-ol:

Ratte, dermal, 90-Tage, Mischung aus Octan-1ol und Decan-1-ol (42:57): NOAEL 1000mg/kg/Tag

Dodecan-1-ol:

Ratte, Fütterung, 8 Wochen: geringfügige Veränderungen im Blut, NOAEL 2000 mg/kg/Tag.

Maus, intraperitoneal, 3-mal pro Woche, 8 Wochen: 500 mg/kg KGW als MTD.

Hexadecan-1-ol:

Ratte, Schlundsondierung, 28 Tage: NOAEL 1.000 mg/kg/Tag.

Hund, Fütterung, 13 Wochen: NOAEL 1.100 mg/kg/Tag.

Ratte, Fütterung, 13 Wochen: NOEL 1.000 mg/kg/Tag.

Octadecanol:

Ratte, Schlundsondierung, 28 Tage: NOAEL 1.000 mg/kg/Tag.

Ratte, Fütterung, 7 Wochen: NOAEL 2.000 mg/kg/Tag.

Die **Hautreizwirkung** (zumeist okklusiv am Kaninchen geprüft) nimmt mit steigender Kettenlänge deutlich ab: sie ist beim 1-Hexanol mäßig stark und ab Dodecan-1-ol leicht bis nicht mehr nachweisbar. (Eine Ausnahme bildet ein Versuch am Kaninchen mit starker Hautreizwirkung beim Tetradecan-1-ol, ohne dass hierfür eine Erklärung gegeben werden kann.) Für den verzweigten Alkohol 2- Hexyldecan-1-ol gibt es divergierende Ergebnisse von schwach bis stark reizend, ohne dass die Ursache hierfür identifiziert werden konnte.

Bezüglich der **Reizwirkung am Auge** ergibt sich ein ähnliches Bild: So führt 1-Hexanol zu schweren Reizungen. Octan-1-ol und Decan-1-ol verursachen noch deutliche Effekte, die dann beim Dodecan-1-ol und Tetradecan-1-ol nur noch gering bis mäßig ausgeprägt sind. Ab Hexadecan-1-ol ist keine Reizwirkung mehr nachweisbar. Dies gilt auch für das verzweigte 2-Hexyldecan-1-ol.

Daten zur sensorischen Atemwegsreizung am Tier finden sich als tabellarische Zusammenstellung im Abschnitt „Ableitung des AGW“.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Studien zur **Reproduktionstoxizität** vor; insbesondere ist der Endpunkt Fertilität nicht durch Untersuchungen entsprechend geltender Standards umfassend geprüft. Auf Basis der vorliegenden Informationen ergeben sich keine Hinweise auf spezifische Effekte auf das Reproduktionsverhalten oder auf das ungeborene Leben. Bzgl. der **Entwicklungstoxizität** liegen nur für 1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol Guideline-gerechte oder -ähnliche Studien nach oraler oder inhalativer Verabreichung vor. Bei den Studien mit oraler Verabreichung wurde bis zur Limitdosis von 1000 mg/kg/Tag keinerlei entwicklungstoxische Wirkungen beobachtet. Auch in den inhalativen Studien wurden bis zur Dampfsättigungsgrenze keine Entwicklungstoxizität beobachtet.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1-Hexanol:

Ratte, Inhalation, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 7 Stunden pro Tag: NOAEL 3.500 mg/m³ bezüglich maternalen und fetaler Toxizität

Ratte, Schlundsondierung, 6. – 15. Trächtigkeitstag: NOAEL 1000mg/kg bezüglich maternalen und fetaler Toxizität

Octan-1-ol:

Ratte, Schlundsondierung, 6. – 15. Trächtigkeitstag: deutliche Maternaltoxizität ab 650 mg/kg/Tag, NOEL ca. 130 mg/kg/Tag für Maternaltoxizität, 1.300 mg/kg/Tag für fetale Toxizität.

Ratte, Inhalation, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 7 Stunden pro Tag: NOAEL 400 mg/m³ bezüglich maternaler und fetaler Toxizität

Decan-1-ol:

Ratte, Inhalation, 1. – 19. Trächtigkeitstag, 6 Stunden pro Tag: NOAEL 100 mg/m³ bezüglich maternaler und fetaler Toxizität

Ratte, Schlundsondierung, 6. – 16. Trächtigkeitstag: NOAEL 1000mg/kg bezüglich maternaler und fetaler Toxizität

Dodecan-1-ol:

Ratte, Fütterung, 14 Tage vor Verpaarung bis 5 Tage nach der Geburt (OECD 422): NOAEL 2000 mg/kg/Tag bezüglich der untersuchten Reproduktionsparameter.

Octadecan-1-ol:

Screening auf Reproduktionseffekte (OECD-Richtlinie 422) an männlichen und weiblichen Ratten: NOAEL 2.000 mg/kg/Tag einschließlich der Reproduktionsparameter.

Bezüglich der Gentoxizität waren alle Alkohole (Decan-1-ol nicht untersucht) im Ames-Test negativ. 2-Hexyldecan-1-ol war negativ in einem HPRT-Test und einem Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten. Ebenso waren die mit Dodecan-1-ol und Octadecan-1-ol durchgeführten Mikrokerntests an der Maus negativ. Weitere Tests liegen nicht vor.

Zur Kanzerogenität liegen mehrere ältere Untersuchungen bezüglich Tumorpromotion, Kokanzerogenese und Screening am Lungenadenom-Modell vor. Im Einzelnen ergaben sich folgende Befunde:

1-Hexanol:

Keine Tumorpromotion an der Mäusehaut

Octan-1-ol:

Screening im Lungenadenomtest negativ.

Tumorpromotion nach Aussage der Autoren wahrscheinlich schwach vorhanden, die allerdings nur an einem Tier beobachtet wurde.

Decan-1-ol:

Tumorpromotion aber keine Initiation in einer 60-Wochen Studie an der Mäusehaut. Der Befund könnte auch durch die starke Reizwirkung an der Auftragsstelle erklärt werden und stellt vermutlich keinen substanzspezifischen Effekt dar.

Dodecan-1-ol:

Tumorpromotion an der Mäusehaut schwach bis fraglich ausgeprägt.
Hinweis auf kokkanzerogene Wirkung an der Maus mit BaP.
Schwache bis mäßige kokkanzerogene Wirkung an der Maus mit BaP.
Negativ im Screening auf Lungenadenome an der Maus.

Tetradecan-1-ol:

Sehr schwache tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut.
Hinweis auf kokkanzerogene Wirkung mit BaP an der Mäusehaut.

Hexadecan-1-ol:

Sehr schwache tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut.
Hinweis auf kokkanzerogene Wirkung mit BaP an der Mäusehaut.

Octadecan-1-ol:

Sehr schwache Tumorpromotion an der Mäusehaut.
Im Gegensatz zum C₁₂-, C₁₄- und C₁₆-Alkohol ergab sich in einem entsprechend durchgeführten Versuch kein Hinweis auf eine kokkanzerogene Wirkung zu BaP.

Die bei allen langkettigen Alkoholen beobachtete und überwiegend schwache kokkanzerogene und tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut ging jeweils mit substanzbedingten Reizwirkung an der Haut einher. Nach [33] sind solche Hauttumoren, die durch unspezifische Reizwirkung bedingt sind und nur bei vergleichsweise hohen Dosierungen bzw. Konzentrationen beobachtet werden, für den Menschen nicht relevant.

11.2 Ableitung des AGW

Die limitierte Datenlage lässt nur begrenzt Rückschlüsse auf die systemische Toxizität der hier zu betrachtenden Alkohole zu. Insgesamt deuten die vorliegenden Informationen aber auf eine vergleichsweise niedrige systemische Toxizität hin. Daher wird der AGW über ihre lokale Reizwirkung auf den Atemtrakt abgeleitet.

Für die Ableitung eines Grenzwertes sind aber die Befunde am Menschen von besonderer Bedeutung. Die Schwellen zur akuten Geruchswirkung, Nasen- und Augenreizung (Dampf) bei Expositionen über wenige Sekunden sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Substanz	Schwelle (ppm) für		
	Geruch	Nasenreizung	Augenreizung
1-Pentanol	1	2000 [5]	
1-Hexanol	10	1000	400 [4]
	1	400 [5]	

Substanz	Geruch	Schwelle (ppm) für	
		Nasenreizung	Augenreizung
	1		400 [6]
	4	1000	400 [7]
1-Heptanol	0,1	200 [5]	
Octan-1-ol	0,28	56,2 [8]	
	0,5		40 [4, 6]
	0,01	100 [5]	
2-Ethylhexanol	0,39	66,6 [8]	10 [9, 12]
	0,08 – 0,13 [28]		

1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol wirken stark augenreizend während Dodecan-1-ol und Tetradecan-1-ol noch gering bis mäßig augenreizend wirken. Aufgrund dieser Augenreizwirkung ist eine entsprechende Atemwegsreizung anzunehmen, wobei jedoch für oben genannte Stoffe keine heutigen Ansprüchen genügenden Studien vorliegen.

Aus der sensorischen Reizwirkung an der Maus, die allerdings nur für die kurzkettigen Alkohole dieser Serie bestimmt wurde, würden sich folgende theoretischen Grenzwerte ergeben. Dabei wurden die Faktoren $RD_{50} \times 0,03$ bzw. $RD_0 \times 0,2$, zugrunde gelegt [24, 23]:

	RD₅₀ [ppm]	RD₀ [ppm]	Theoretischer Grenzwert [ppm] basierend auf RD₅₀
1-Pentanol	607 [23] 4.039 [29] 3000 [28]	120 [24]	24 18,2 121 90
1-Hexanol	220 [22] 239 [23]		6,6 7,2
1-Heptanol	98 [23]	28 [24]	6 3
Octan-1-ol	48 [22] 47 [23]		1,5 1,5
2-Ethylhexanol	45 [22] 44 [23]		1,4 1,4

Belastbare Studien zur sensorischen Reizwirkung am Menschen jedoch für den zu Octan-1-ol strukturähnlichen Alkohol 2-Ethylhexanol vor, bei dem auch die Reizwirkung am Auge im Vordergrund steht. Als Grundlage für die Vergleichbarkeit von 2-Ethylhexanol und Octan-1-ol als Vertreter der langkettigen Alkohole wird die RD_{50} (50-prozentige Reduzierung der

Atemfrequenz als Maß einer sensorischen Reizung) an Mäusen verwendet. Die RD_{50} beträgt 50 ml Octan-1-ol/ m^3 und für 2-Ethylhexanol 45 ml/ m^3 . 2-Ethylhexanol besitzt dieselbe Molmasse wie Octan-1-ol, deshalb ist 2-Ethylhexanol die beste Analogsubstanz für Octan-1-ol.

Für 2-Ethylhexanol ist im Jahr 2012 aufgrund auf Basis detaillierter Analysen und Bewertungen der Lidschlussfrequenz als Surrogat für die sensorische Reizwirkung im Probandenversuch ein MAK-Wert von 10 ml/ m^3 abgeleitet worden [12]; dieser Wert wurde auch in die TRGS 900 übernommen. In Analogie zum 2-Ethylhexanol wird für **Octan-1-ol** und **Decan-1-ol** aufgrund der vergleichbaren Reizwirkung am Auge und RD_{50} -Werte der **AGW auf 10 ml/ m^3** festgesetzt.

Die beginnenden Reizwirkungen am Auge sind allein sensorisch bedingt; Schleimhautschädigungen im Atemtrakt sind bei solchen Expositionen nicht zu erwarten, da in einer 90-Tage Studie mit 2-Ethylhexanol keine histopathologischen Veränderungen bis 120 ppm gefunden wurden [20].

Ein Vergleich mit oralen Untersuchungen bei Mehrfachgabe lässt sich wie folgt herstellen: 10 ppm Octan-1-ol entsprechen etwa 50 mg/ m^3 . Dies bedeutet für den Menschen am Arbeitsplatz eine tägliche Aufnahme von 500 mg/Mensch/Tag entsprechend ca. 7 mg/kg/Tag. Mit einem metabolischen Skalierungsfaktor von 4 würde dies einer oralen Exposition der Ratte von ca. 30 mg/kg/Tag entsprechen. Zum Vergleich: In einer pränatalen Toxizitätsstudie ergab sich für die maternale Toxizität ein NOAEL von 130 mg/kg KGW und bei unspezifischer klinischer Symptomatik lag der LOAEL bei 650 mg/kg KGW. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei 1300 mg/kg/Tag. Die NOAEL Werte aller anderen hier betrachteten längerkettigen Alkohole lagen deutlich höher.

Die RD_{50} -Werte für Alkohole nehmen mit zunehmender Molmasse ab (Muller und Greff 1984) und damit ihre sensorische Reizstärke zu, so dass der AGW von 10 ppm für Octan-1-ol und Decan-1-ol nicht auf kürzerkettige wie das Hexanol übertragbar ist (siehe Tabelle oben).

Für 1-Hexanol liegen im Vergleich zu den übrigen langkettigen Alkoholen die akuten Reiz- und Geruchsschwellen je nach Endpunkt um den Faktor 2-10 höher. Aufgrund der unzureichenden Datenlage lässt sich dieser Bereich nicht weiter einengen. Da der AGW für langkettige Alkohole aufgrund der obigen Diskussion von 20 auf 10 ppm reduziert wurde, wird in Analogie dazu auch der bisherige **AGW von 1-Hexanol auf 25 ppm** halbiert.

Das Dodecan-1-ol und seine längerkettigen Homologe liegen als wachsartige Feststoffe mit sehr geringem Dampfdruck vor, so dass eine inhalative Exposition nur durch Versprühen der gelösten Alkohole möglich ist. Da für **Dodecan-1-ol**, **Tetradecan-1-ol**, **Hexadecan-1-ol**, **Octadecan-1-ol** und **2-Hexyldecan-1-ol** jedoch für keine Studien mit Aerosolexposition vorliegen, kann für diese Stoffe **kein AGW** abgeleitet werden.

Sofern Aerosolexpositionen möglich sind, sollten Konzentrationen eingehalten werden, die den Bedingungen einer allgemeinen Arbeitsplatzhygiene entsprechen.

Kurzzeitwert

Da der AGW für die langkettigen Alkohole aufgrund ihrer sensorischen Reizwirkung im Atemtrakt abgeleitet wurde, ergibt sich ein Überschreitungsfaktor 1 (I).

Sensibilisierung

Am Menschen wurden in umfangreichen Untersuchungen keine allergenen Wirkungen nachgewiesen. Auch aus den tierexperimentellen Untersuchungen liegen keine Anhaltspunkte für eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung vor. Die langkettigen Alkohole werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Schwangerschaftskategorie

Die Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bestätigen aufgrund der geringen maternalen Toxizität zum einen die geringe Wirkung nach Mehrfachverabreichung und zeigen zum anderen keine spezifischen Effekte auf das Reproduktionsverhalten oder auf das ungeborene Leben. Bzgl. der Entwicklungstoxizität liegen nur für 1-Hexanol, Octan-1-ol und Decan-1-ol Guideline-gerechte oder -ähnliche Studien nach oraler oder inhalativer Verabreichung vor. Bei den Studien mit oraler Verabreichung wurde bis zur Limitdosis von 1000 mg/kg/Tag keinerlei entwicklungstoxische Wirkungen beobachtet. Auch in den inhalativen Studien wurden bis zur jeweiligen Dampfsättigungsgrenze keine Entwicklungstoxizität beobachtet. Unter Berücksichtigung der gesamten Datenlage zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und unter der Annahme, dass auch bei den höheren Homologen aufgrund der Verstoffwechslung zur entsprechenden Fettsäure kein Strukturverdacht gegeben ist, werden die langkettigen Alkohole Schwangerschaftskategorie Y zugeordnet.

Hautresorption

In-vivo- und In-vitro-Daten belegen eine dermale Penetration der langkettigen Alkohole. Die Hautpenetration verhält sich dabei invers zur Kettenlänge. Daher sind für die Bewertung der Hautresorption vor allem die Alkohole von C₆-C₁₀ relevant.

Für Octan-1-ol lässt sich unter Standardbedingungen (2000 cm² exponierte Hautfläche, 1 h Expositionsdauer) eine Aufnahmemenge von ca. 12 mg ableiten; für Decan-1-ol liegt diese bei max. 10 mg [30; 31]. Aus in vitro Untersuchungen mit 1-Hexanol lässt sich ableiten, dass der Permeabilitätskoeffizient von 1-Hexanol in Humanhaut ungefähr ½ bis ¼ dessen von Octan-1-ol beträgt, d.h. 1-Hexanol penetriert ca. 2-4fach schneller durch Humanhaut als Octan-1-ol [32]. Die Aufnahmemenge von 1-Hexanol läge damit im Bereich zwischen 24 und 48 mg. Die Ableitung des AGWs von 10 ppm (54 und 66 mg/m³) für Octan-1-ol und Decan-1-ol bzw. 25 ppm (105 mgm³) für 1-Hexanol orientiert sich jeweils an der lokalen Reizwirkung der Substanzen, wobei ein Auftreten systemischer Wirkungen aufgrund der vergleichsweise hohen NOAELs nach oraler Gabe nicht zu erwarten ist. Bei einer achtstündigen Exposition mit einem Atemvolumen von 10m³ ist bei Einhaltung des entsprechenden AGW demnach eine systemisch tolerierbare Aufnahmemenge von 540 – 1050 mg anzusetzen. Mit maximal 48 mg liegt die Aufnahme über die Haut bei deutlich weniger als 25% dieser Menge

Die langkettigen Alkohole werden daher nicht mit „H“ markiert.

Literaturverzeichnis

- [1] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on Tetradecanol (CAS Number 112-72-1), joint submission, first publication 04.03.2011, last modification 22.01.2018,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [2] „Final Report on the Safety Assessment,“ *J. Am. Coll. Toxicol.*, Bd. 7, p. 359 – 413, 1988.
- [3] Griffiths H A, Wilhelm K P, Robinson M K, Wang X M, McFadden J, York M, Basketter D A, „Interlaboratory evaluation of a human patch test for the identification of skin irritation potential/hazard.,“ *Food and Chemical Toxicology* , Bd. 35, pp. 255-260, 1997.
- [4] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, Bd. 71, p. 105 – 110, 1998.
- [5] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Physiol. Behavior*, Bd. 48, pp. 719-725, 1990.
- [6] J.E. Cometto-Muniz, W.S. Cain, *Chem. Senses*, Bd. 20, pp. 191-198, 1995.
- [7] J.E. Cometto-Muniz et al., *Perceptio Psychophysics*, Bd. 59, pp. 665-674, 1997.
- [8] A. Seeber, „Abschlussbericht DFG Projekt SE 335/5-2“.
- [9] C. van Thriel et al., *Toxicol. Letters*, Bd. 140 – 141, pp. 261 - 271, 2003.
- [10] „MAK Begründung: 2-Ethylhexanol (Nachtrag),“ 2012.
- [11] R.A. Scala, E.G. Burtis, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, Bd. 34, p. 473 – 479, 1973.
- [12] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on Hexan-1-ol (CAS Number 111-27-3), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 16.11.2017,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [13] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on Octan-1-ol (CAS Number 111-87-5), joint submission, first publication 18.02.2011, last modification 08.12.2017,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [14] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on Dodecan-1-ol (CAS Number 112-53-8), joint submission, first publication 04.03.2011, last modification 22.01.2018,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [15] B.K. Nelson et al., *Toxicol. Ind. Health*, Bd. 6, p. 373 – 387, 1990.
- [16] B.K. Nelson et al., *Intl. J. Occup. Med. Immunol. Toxicol.*, Bd. 5, p. 29 – 42, 1996.
- [17] MAK, „30. Lieferung,“ 2000 (abgeschlossen 07.10.1999).
- [18] BASF, „Projekt Nr. 50I0044/89022 (im Auftrag der BG-Chemie)“.
- [19] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on Decan-1-ol (CAS Number 112-30-1), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 19.04.2017,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [20] D.W. Roberts, *Chem-Biol. Interactions*, Bd. 57, p. 325 – 345, 1986.
- [21] M. Schaper, *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, Bd. 54, p. 488 – 544, 1993.
- [22] L.F. Hansen, G.D. Nielsen, *Toxicology*, Bd. 88, p. 81 – 99, 1994.
- [23] L.E. Kane et al., *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, Bd. 41, p. 451 – 455, 1980.
- [24] E.J. Ritter et al., *Teratology*, Bd. 31(3), Nr. 67A, 1985.
- [25] ECHA (European Chemicals Agency), „Information on registered substances. Dataset on 2-hexyldecan-1-ol (CAS Number 2425-77-6), joint submission, first publication 20.12.2010, last modification 27.10.2017,“ [Online]. Available: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>.
- [26] Ruth, J.H., 1986 (zitiert aus SCOEL), „Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review,“ *American Industrial Hygiene Association Journal*, Bd. 47,

pp. A142-A151, 1986.

- [27] A. Seeber et al., *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Bd. 75, p. 314 – 325, 2002.
- [28] J.E. Cometto-Muniz et al., *Am. NY Acad. Sci.*, Bd. 855, p. 648 – 651, 1998.
- [29] J.E. Cometto-Muniz et al., *Pharmacol. Biochem. Behavior*, Bd. 60, pp. 765-770, 1998.
- [30] J.E. Cometto-Muniz et al., *Exp. Brain Res.*, Bd. 118, pp. 180-188, 1998.
- [31] M.H. Abraham et al., *Indoor Built Environ.*, Bd. 10, pp. 252-257, 2001.
- [32] M.H. Abraham et al., *Chem. Senses*, Bd. 27, pp. 95-104, 2002.
- [33] Kane LE et al., „Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents.,“ *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, Nr. 41, pp. 451-455, 1980.
- [34] Hansen LF and Nielsen GD, „Sensory irritation, pulmonary irritation and structure-activity relationships of alcohols,“ *Toxicology*, Nr. 88, pp. 81-99, 1994.