

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## 1-Octanol

### MAK-Begründung, Nachtrag

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

<sup>1</sup> Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** 1-Octanol; Reizwirkung; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Kühlschmierstoffe

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. 1-Octanol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1472-1488]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb11187kskd0065\\_w](https://doi.org/10.34865/mb11187kskd0065_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11187kskd0065>

**Addendum abgeschlossen:** 22 Mrz 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 26 Jul 2018

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



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

# 1-Octanol / Octan-1-ol<sup>1)</sup>

## [1-Octanol]

### MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb11187kskd0065

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 1-octanol [111-87-5] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Irritation is the critical effect. Neither appropriate data in humans nor inhalation or oral studies of 1-octanol 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 for systemic toxicity. Additionally, a NOAEL of 125 mg/kg body weight and day for 2-ethylhexanol was obtained in a 90 day oral study in rats. Therefore, a NOAEL of approximately 100 mg/kg body weight and day was assumed for 1-octanol. From this NOAEL, the concentration in workplace air was calculated to be 245 mg 1-octanol/m<sup>3</sup> according to the Commission's procedure. However, 1-octanol can cause irritation. The RD<sub>50</sub> values of 50 ml/m<sup>3</sup> and 45 ml/m<sup>3</sup> for 1-octanol and 2-ethylhexanol, respectively, suggest a similar irritating potency. Therefore, the MAK value for 1-octanol was set at 10 ml/m<sup>3</sup> by analogy with 2-ethylhexanol. As local effects are critical, the substance is assigned to Peak Limitation Category I and an excursion factor of 1 has been established by analogy with 2-ethylhexanol. From a synopsis of all data, 1-octanol is classified in Pregnancy Risk Group C. 1-Octanol is not mutagenic in bacteria. There are no long-term studies with 1-octanol. Skin absorption does not contribute significantly to systemic toxicity and 1-octanol is not expected to lead to contact sensitization.

#### Keywords

1-Octanol; n-Caprylalkohol; n-Octylalkohol; Octan-1-ol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebs-erzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

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

[111-87-5]

## Nachtrag 2018

<b>MAK-Wert (2017)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 54 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2017)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2017)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	n-Caprylalkohol n-Octylalkohol
Chemische Bezeichnung (IUPAC)	Octan-1-ol
CAS-Nr.	111-87-5
Formel	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> –OH C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O
Molmasse	130,23 g/mol
Schmelzpunkt	-16,3 °C (ECHA 2016 a)
Siedepunkt	195,1 °C (ECHA 2016 a)
Dichte bei 25 °C	0,83 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2016 a)
Dampfdruck bei 25 °C	0,1 hPa (ECHA 2016 a)
max. Dampfkonzentration bei 21–27 °C	ca. 70 ml/m <sup>3</sup>
log K <sub>ow</sub> bei 23 °C	3,5 (ECHA 2016 a)
Löslichkeit bei 23 °C	107 mg/l (ECHA 2016 a)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 5,404 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,185 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

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

In der Begründung aus dem Jahr 2000 wurde für 1-Octanol eine abnehmende Bedeutung als Additiv (Emulgator) in Kühlschmierstoffen ( $\leq 5\%$  im Konzentrat) sowie eine Verwendung als Emulgator in Rostschutzemulsionen, in der Parfümindustrie oder auch als Lebensmittelzusatzstoff beschrieben. In der chemischen Industrie dient 1-Octanol als Ausgangsstoff für Ethoxylate, Alkylsulfate und Ethersulfate, in der Ölchemie als Antischaummittel. Es wird als Lösemittel in Farben, Lacken und Anstrichen, in der Agrarchemie u. a. zur Hemmung des exzessiven Wachstums bei Tabakpflanzen herangezogen (Begründung 2000).

1-Octanol ist eine farblose Flüssigkeit, mit einem frischen Orangen-Rosen-artigen Geruch und einem ölig-süßen kräuterähnlichem Geschmack (NLM 2016). Bei Konzentrationen ab  $0,1 \text{ ml/m}^3$  wird der Geruch als unangenehm beschrieben (van Thriel et al. 2003).

Aufgrund neuer Daten wird im Folgenden überprüft, ob ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Dazu werden auch Studien zu den analogen Substanzen 2-Ethylhexanol, 1-Decanol und 1-Dodecanol herangezogen. Diese Studien sind zur besseren Übersichtlichkeit durch Fettdruck der Substanznamen hervorgehoben.

### Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Kaninchen wirkt 1-Octanol an der Haut leicht bis mäßig reizend. 1-Octanol ist im Global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS) als augenreizend markiert worden.

Bei Ratten verursacht eine während der Trächtigkeit erfolgende Inhalation von  $400 \text{ mg 1-Octanol/m}^3$  keine auffälligen Befunde bei Resorptionsrate und Fetengewicht und am 20. Trächtigkeitstag ergeben sich keine skelettalen oder viszerale Missbildungen.

1-Octanol ist im Salmonella-Mutagenitätstest nicht mutagen. In V79-Zellen induziert es ab ca.  $0,1 \text{ mM}$  (ca.  $0,013 \text{ mg/ml}$ ) Spindelstörungen (c-Mitosen und Aneuploidien), deren Entstehung mit einem unspezifischen (physikalischen) Mechanismus erklärbar ist.

Es existieren keine belastbaren klinischen oder experimentellen Befunde mit 1-Octanol, aus denen eine kontaktsensibilisierende Wirkung abgeleitet werden kann.

Valide Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

### Wirkungsmechanismus

#### Narkotische Wirkung

Wie andere Alkohole ist auch 1-Octanol anästhetisch wirksam, was sich im Kaulquappen-Anästhesie-Versuch aufgrund des Verlustes des Umkehrreflexes im wässrigen Milieu nachweisen ließ. Mit einer  $EC_{50}$  von  $57 \text{ } \mu\text{M}$  reagierten Kaulquappen 3,2-mal stärker auf die narkotische Wirkung von 1-Octanol als auf die von Ethanol (Alifimoff et al. 1989). Die narkotische Wirkung wird unter anderem durch span-

nungsabhängige Calciumkanäle vermittelt. Spannungsabhängige Calciumkanäle vom T-Typ finden sich in großer Zahl z. B. in den Neuronen der Thalamuskern. Sie sind zelluläre Angriffspunkte einiger Narkosemittel. Die T-Typ-Calciumkanäle reagieren auf niedrige Membranspannungen mit einem transient auftretenden Calciumstrom, daher die Bezeichnung T-Typ, und verstärken damit das dendritische Signal. Untersuchungen mit Gehirnschnitten aus jungen Ratten ergaben, dass 1-Octanol in den Neuronen des Nukleus reticularis thalami den Calciumstrom bei subanästhetischen Konzentrationen mit einer  $IC_{50}$  von ca. 4  $\mu M$  hemmte. Dabei wurde das Polarisationsgleichgewicht von der Polarisierungsaktivierung zum inaktiven Status des Kanals verschoben. Die 1-Octanol-Hemmung verläuft wahrscheinlich über eine Beeinträchtigung der Proteinkinase-C-Signaltransduktion (Jokovic et al. 2010). 1-Octanol hemmte T-Typ-Calciumkanäle in verschiedenen Nervenzellen, z. B. in Zellen des Hinterwurzel-Ganglions von adulten Ratten ( $EC_{50} = 122 \mu M$ ; Todorovic und Lingle 1998), in Nervenzellen des Hippocampus (k. A. zur  $EC_{50}$ ; Takahashi et al. 1989) oder in Relais-Neuronen des Thalamus (k. A. zur  $EC_{50}$ ; Llinás et al. 2007). Auch in GH3-Zellen war eine Hemmung der T-Typ-Calciumkanäle nachweisbar ( $EC_{50} = 244 \mu M$ ; Herrington und Lingle 1992). Möglicherweise verstärkt 1-Octanol auch die GABA-Rezeptor-gesteuerten Calciumströme (Franks und Lieb 1994).

### Neurotoxische Wirkung

In vitro wurde gezeigt, dass 1-Octanol möglicherweise in die Entwicklung des Gehirns eingreifen kann, indem es den Zellzyklus neuraler Zellen verändert. Während der frühen Embryogenese entwickeln sich innerhalb der ventrikulären Schichten aus mitotischen Vorläuferzellen eine Vielzahl von Nerven- und Gliazellen. Durch Migration der neuralen Zellen zu ihrem jeweiligen Zielort und die darauf folgende Differenzierung bilden sich im Gehirn komplexe Strukturen und Verschaltungen aus. Nach Schließung des Neuralrohrs wandern aus seinem dorsalen Abschnitt die Neuralleisten-Zellen aus und bilden die sensorischen und motorischen Neuronen des peripheren Nervensystems. An Explantaten des Neuralepithels aus dem Gehirn von Mausembryonen wurde der Einfluss des mitogenen Fibroblasten-Wachstumsfaktors 2 (FGF-2) und des anti-mitogen wirkenden 1-Octanols untersucht. Während in vivo alle postmitotischen Zellen aus den ventrikulären Schichten abwandern, blieben in den Explantaten einige Zellen zurück und traten nicht wieder in die S-Phase ein. Daher wurde angenommen, dass sich diese Zellen in einer sehr langen G1-Phase befanden bzw. im G0-Stadium stehen geblieben waren. Durch 1-Octanol verharren fast alle dieser Zellen in den Explantaten, während durch FGF-2 eine Abwanderung stattfand (Goto et al. 2002).

### Intrazelluläre Wirkung

Die biologischen Wirkungen von 1-Octanol werden teilweise auf unspezifische Wechselwirkungen mit biologischen Membranen zurückgeführt, die direkt mit dem Verteilungskoeffizienten korreliert sind (Begründung 2000). Teilweise kann die 1-Octanol-Wirkung wohl auch die Gap-Junction-vermittelte interzelluläre Kommunikation beeinflussen. Mit Adenokarzinom-Zellen (A2780 und COLO-316, aus humanen Ovarien) wurde die zelluläre Antwort auf das Chemotherapeutikum Melphalan in An- und Abwesenheit von 1-Octanol untersucht. In Melphalan-sensi-

tiven A2780/S-Zellen verstärkten 1,0 mM 1-Octanol die durch Melphalan hervorgerufene Hemmung der Gap-Junction-vermittelten interzellulären Kommunikation sowie auch die Lipidmobilität in den Plasmamembranen von A2780/S und COLO-316/S-Zellen. In Melphalan-resistenten Zellen (A2780/R und COLO-316/R) konnte die Resistenz durch 1-Octanol aufgehoben werden (Barhoumi et al. 1995).

Es wurde auch angenommen, dass das durch verschiedene geradkettige Alkohole hervorgerufene Gen-Expressions-Profil eng assoziiert ist mit der durch diese Alkohole induzierten Zellwachstums-Hemmung oder den morphologischen Veränderungen. In Hefen waren lipophile Alkohole mit hohen  $\log K_{OW}$ -Werten toxischer als die mit geringem  $\log K_{OW}$ . Morphologische Veränderungen ergaben sich nach Exposition gegen Ethanol, 1-Pentanol oder 1-Octanol, während n-Pentanol nur die Oberfläche der äußeren Membran beeinträchtigte, sich aber kaum auf die Organellen auswirkte. In der cDNA-Microarray-Untersuchung zeigten sich keine einheitlichen Ergebnisse bei den durch geradkettige Alkohole hervorgerufenen stark exprimierten Gen-Kategorien, wie die von „Zell-Rettung“, „Abwehr“, „Virulenz“ oder von „Energie“ oder „Metabolismus“ (Fujita et al. 2004).

## **Toxikokinetik und Metabolismus**

### **Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

Es liegen keine Untersuchungen zur inhalativen oder oralen Aufnahme von 1-Octanol vor. Unverdünntes  $^{14}\text{C}$ -markiertes 1-Octanol wurde von haarlosen Mäusen nach 24-stündigem Hautkontakt zu 50 % resorbiert und überwiegend als  $\text{CO}_2$  abgeatmet (Begründung 2000; Iwata et al. 1987). Dabei trat eine deutliche Reizwirkung auf, so dass die Daten nicht für eine quantitative Bewertung der Hautresorption herangezogen werden können. Bei Auftragung in verdünnter Lösung war die Resorption durch die Konzentration im Vehikel sowie die Art des Vehikels beeinflusst. Die Resorptionsrate reichte dabei bis zu einem Wert von etwa 60 % der Dosis bei Applikation einer 0,5%igen Lösung (entsprechend 5 g/l) von 1-Octanol in Squalan, für die eine allenfalls geringe Reizwirkung festgestellt wurde. Bei einem Volumen von 100  $\mu\text{l}$  Lösung, das auf eine Hautfläche von 2  $\text{cm}^2$  aufgetragen wurde, ergibt sich hieraus ein Flux von 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  in 24 Stunden bzw. 6,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde (Iwata et al. 1987). Unter Zugrundelegung dieses Fluxes würde aus einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000  $\text{cm}^2$  eine aufgenommene Substanzmenge von 12,5 mg resultieren. Aufgrund der besseren Löslichkeit von 1-Octanol in Squalan im Vergleich zu der in Wasser dürfte die üblicherweise zur Bewertung herangezogene Aufnahme aus einer gesättigten wässrigen Lösung jedoch eher niedriger liegen.

In einer Diffusionskammer mit menschlicher Haut (Dermis und Epidermis, ohne subkutanes Fettgewebe) konnte gezeigt werden, dass 1-Octanol die Haut gut penetrierte, wenn Donor- und Rezeptormedium aus physiologischer Kochsalzlösung bestanden. Die Permeabilitätskonstante betrug in diesem System 0,052  $\text{cm}/\text{h}$  (Blank 1964). Für eine gesättigte wässrige Lösung (107  $\text{mg}/\text{l}$ ) ergibt sich daraus ein Flux von etwa 5,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde.

Insgesamt resultiert aus beiden Studien eine aufgenommene Menge von etwa 12 mg bei Exposition unter Standardbedingungen.

## Metabolismus

1-Octanol wird als primärer Alkohol überwiegend zur entsprechenden Carbonsäure und dann weiter zu  $\text{CO}_2$  oxidiert oder nach Konjugation mit Glucuronsäure als Ester-glucuronid ausgeschieden. Die direkte Konjugation von 1-Octanol zum Octylglucuronid, -sulfat oder Glycinkonjugat spielt eine untergeordnete Rolle (Begründung 2000).

## Erfahrungen beim Menschen

### Einmalige Exposition

Durch 1-Octanol hervorgerufene neurologische Verhaltensänderungen wurden an 24 gesunden männlichen Freiwilligen in einem „Crossover-Design“ untersucht. Die Probanden waren im Durchschnitt 25,8 Jahre alt. Von den Studenten hatten zwölf von einer Chemikalien-Überempfindlichkeit berichtet, die anderen zwölf waren an das jeweilige Alter angepasste Kontrollpersonen. Als Chemikalien-Überempfindlichkeit galt eine starke physische Reaktion, wie Übelkeit auf Chemikalien, z. B. auf Lackdampf oder Benzin. Alle Probanden hatten einen intakten Geruchssinn. Die Geruchsschwellen für Butanol unterschieden sich nicht zwischen den beiden Studentengruppen. Die Exposition erfolgte vier Stunden lang gegen konstant 0,1 oder durchschnittlich 6,4 ml 1-Octanol/m<sup>3</sup> mit vier Spitzen von ca. 12,5 ml/m<sup>3</sup>. Zu Beginn und am Ende der Expositionen wurden neuropsychologische Tests durchgeführt. Verglichen mit den Aussagen vor den Expositionen berichteten die Probanden während der Exposition bei beiden Konzentrationen von olfaktorischen Beschwerden (übler Geruch). Diese verringerten sich mit zunehmender Expositionsdauer. Die Häufigkeit von sensorischen Reizwirkungen an Augen und Nase war zwar bei 6,4 ml 1-Octanol/m<sup>3</sup> statistisch signifikant erhöht, aber insgesamt nur schwach ausgeprägt (Median 10 auf einer Skala bis zu 100, 90 %-Konfidenzintervall (KI) 0 – 38,4; vor der Exposition: Median 0, 90 %-KI: 0 – 21). Jedoch wurden die Angaben der Probanden nur grob erfasst, die Lidschlussfrequenz nicht gemessen und die anzunehmende Rolle der Expositionsspitzen für die sensorische Reizwirkung nicht näher untersucht. Nur bei Personen mit einer erhöhten chemischen Überempfindlichkeit waren beide Konzentrationen mit einem größeren Anstieg der Belästigungswerte verbunden, und es ergab sich eine geringere Erkennungsrate bei Tests, in denen eine geteilte Aufmerksamkeit erforderlich war. Die für 1-Octanol erhaltenen Ergebnisse waren nicht konzentrationsabhängig. Der unangenehme Geruch von 1-Octanol könnte die sensorischen Irritationen maskieren und bei Probanden mit erhöhter chemischer Sensitivität auch die Aufmerksamkeit bei anspruchsvollen Aufgaben behindern. Insgesamt traten jedoch keine akuten neurotoxischen Effekte auf, wie sich bei der hinsichtlich der präanarkotischen Wirkungen sehr empfindlichen Vigilanzaufgabe zeigte (van Thriel et al. 2003). Das Er-

gebnis dieser Studie wird nicht zur Bewertung der Reizwirkung von 1-Octanol beim Menschen herangezogen, da der Einfluss der Expositionsspitzen nicht exakt bestimmt, die Angaben der Probanden nur grob erfasst und keine Lidschlussfrequenz gemessen wurden. In einer Nachfolgestudie, in der die Atem- und Herzfrequenzen dieser Untersuchungen ausgewertet wurden, hatten sich keine Effekte aufgrund der 1-Octanol-Exposition ergeben (Haumann et al. 2003). Diese Methode ist zwar nicht ganz so empfindlich wie die Messung der Lidschlussfrequenz, aber deutliche physiologische Effekte wären aufgefallen.

### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Nach vierstündiger okklusiver Applikation verursachte 1-Octanol bei 5 von 28 getesteten Probanden irritative Reaktionen. Als Reizwirkung wurde gewertet, wenn eine Testperson 24, 48 oder 72 Stunden nach der Behandlung wenigstens ein schwaches Erythem oder eine Austrocknung über den größten Teil der Auftragsfläche entwickelte. Auf die als Standard mitgeführte 20%ige wässrige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat reagierten 21 der 28 Probanden mit einer Reizreaktion (Basketter et al. 2004).

Die 24-stündige okklusive Applikation von 50%igem 1-Octanol in Vaseline auf die Außenseite des Oberarms bewirkte bei einigen von vier Probanden (k. w. A.) bei der Ablesung nach Entfernen des Pflasters angedeutete Erytheme und Ödeme, die rasch abklangen (Kästner 1977).

Beim Menschen ist die lokale Reizwirkung des **2-Ethylhexanols** an den Augen 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 im Jahr 2012 wurde die bei Probanden ermittelte Erhöhung der Lidschlussfrequenz als physiologischer Marker für sensorische Irritationen herangezogen. Die Berechnung der Benchmarkdosis (BMD) und der unteren Vertrauensgrenze (BMDL) für eine Erhöhung der Lidschlussfrequenz um 5 % ergab eine BMDL von 14,7 ml 2-Ethylhexanol/m<sup>3</sup> (Nachtrag „2-Ethylhexanol“ 2012).

Nach einer vierstündigen okklusiven Exposition verursachte unverdünntes **1-Decanol** eine geringe Reizwirkung auf der Haut (ECHA 2016 b; Robinson 2000, 2001, 2002; Robinson et al. 1998). Bei mehrfacher Einwirkung (75 mg 1-Decanol intermittierend 3 Tage lang appliziert) der unverdünnten Substanz fanden sich starke Reizungen (k. w. A.; IFA 2015).

In anderen Untersuchungen (siehe oben) führte **1-Decanol** nach vierstündiger okklusiver Applikation bei 24 von 159 Probanden zu irritativen Reaktionen. Auf die als Standard mitgeführte 20%ige wässrige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat reagierten 95 der 159 Probanden. Reaktionen auf 1-Dodecanol sowie Tetradecanol fanden sich bei 5 von 28 bzw. bei keinem der 29 getesteten Probanden und auf eine 10%ige Essigsäure-Lösung bei 6 von 63 Probanden (Basketter et al. 2004).

Bei der vergleichenden Testung mit 24-stündiger Applikation von 50%igen Zubereitungen der C6- bis C18-Alkohole in Vaseline führte **1-Decanol** bei einigen der vier Probanden zu geringen irritativen Effekten (Klasse 3 auf einer Skala von 1 bis 5), die jedoch etwas ausgeprägter waren als bei den homologen C8- und C12-Verbin-



dungen (Klasse 2), während die längerkettigen C14-, C16- und C18-Verbindungen praktisch nicht mehr reizend wirkten (Klasse 1) (Kästner 1977).

### **Allergene Wirkung**

In einem Maximierungstest an 25 Probanden wurde durch eine 2%ige Zubereitung von 1-Octanol in Vaseline (k. w. A.) keine Sensibilisierung induziert (Begründung 2000).

In einer älteren Untersuchung wurden verschiedene langkettige aliphatische Alkohole bei 1664 Patienten getestet. Hierbei fanden sich Reaktionen bei elf Personen auf eine 5%ige 1-Octanol-Zubereitung, bei 15 auf 5%iges **1-Decanol** in Vaseline/Olivenöl, bei 22 auf 10%iges **1-Decanol** in Vaseline sowie auf 5%ige Zubereitungen von **1-Dodecanol** (vier Patienten) und **1-Tetradecanol** (neun Patienten). Auch auf 10%ige Zubereitungen von **C12-** oder **C14-Alkoholen** reagierten 15 bzw. 21 Personen. Nur bei zwei der 1664 Patienten fand sich eine Reaktion auf 30%iges **1-Hexadecanol** in Vaseline. Die Autoren betonen, dass die C8- bis C14-Alkohole primär Irritantien sind, und dass die beobachteten Reaktionen häufig nicht von „echten“ ekzematösen Reaktionen unterscheidbar sind (Hjorth und Trolle-Lassen 1963). Auch in einem Kommentar zu diesen Befunden wurde die Ansicht vertreten, dass 10%ige Zubereitungen dieser Alkohole, vor allem des 1-Dodecanols, im Epikutantest häufig zu irritativen Reaktionen führen (Kligman 1983).

### **Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

#### **Akute Toxizität**

Bei Ratten ergaben sich nach vierstündiger Exposition gegen ein Aerosol von  $\geq 5600$  mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> Lungenödeme und -blutungen (Bingham et al. 2001). Bei Mäusen wurde eine RD<sub>50</sub> von 50 ml/m<sup>3</sup> bestimmt (Muller und Greff 1984). Für das strukturanaloge **2-Ethylhexanol** ergab sich bei Mäusen eine RD<sub>50</sub> von 45 ml/m<sup>3</sup> (Begründung „2-Ethylhexanol“ 2000).

#### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

##### **Inhalative Aufnahme**

Nach 19-tägiger, während der Trächtigkeit an sechs Stunden pro Tag erfolgter, inhalativer Exposition gegen 400 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> als Dampf (74 ml/m<sup>3</sup>) 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 von 1-Octanol keine höhere Dampfkonzentration erzeugt werden. Eine Untersuchung der Nase bzw. der Nasenschleimhaut erfolgte nicht (Nelson et al. 1990 a, b).

### Orale Aufnahme

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Studie zur Entwicklungstoxizität erhielten acht bis zehn trächtige Wistar-Ratten vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 130, 650, 975 oder 1300 mg 1-Octanol (in wässriger Emulsion)/kg KG und Tag. Ab 650 mg/kg KG und Tag verursachte 1-Octanol dosisabhängig Nasenausfluss, Lungenentzündung und eine verminderte Futteraufnahme, die mit einer leichten Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung einherging. Es ergaben sich Hinweise auf eine kurzzeitige leichte Depression des zentralen Nervensystems (k. w. A.). Das Ausmaß der Symptome verstärkte sich mit der Dauer der Trächtigkeit. Der NOAEL betrug in dieser Studie 130 mg 1-Octanol/kg KG und Tag. Angaben zu maternaler Organtoxizität oder Fetotoxizität fehlen (ECHA 2016 a).

Ein ähnlicher systemischer NOAEL von 125 mg/kg KG und Tag ergab sich für **2-Ethylhexanol** aus einer 90-Tage-Studie an Ratten (Begründung „2-Ethylhexanol“ 2000).

Für **1-Dodecanol** war bei Wistar-Ratten in einer achtwöchigen Fütterungsstudie ein NOAEL von 100 mg 1-Dodecanol/kg KG und Tag ersichtlich. In dieser Studie an je 12 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten, die acht Wochen lang 0, 1500, 7500 oder 30 000 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, Organgewichten oder bei der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung. Nur bei den 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 ergab sich aus dieser Studie ein NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag (Begründung „1-Dodecanol“ 2000).

### Dermale Aufnahme

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. 45 % 1-Octanol und ca. 50 % 1-Decanol semiokklusiv auf die Rückenhaut aufgetragen. Jeweils nach sechs Stunden wurde die Lösung mit einem feuchten Papiertuch entfernt. Die Dosierungen betrugen 0, 100, 300 oder 1000 mg Alkoholgemisch/kg KG und Tag. Die Tiere stießen Schmerzschreie aus, kämpften während der Exposition (k. w. A.) und waren überempfindlich bei Berührung. Ab der niedrigsten Dosierung von 100 mg Alkoholgemisch/kg KG und Tag traten deutliche Hautreizungen auf, die sich in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer verstärkten (siehe auch Abschnitt „Wirkung auf Haut und Schleimhäute“). 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. In dieser Studie

war der LOAEL 100 mg Alkoholgemisch/kg KG und Tag für die lokale Reizwirkung und deren sekundäre systemische Folgeeffekte (ECHA 2016 a).

## **Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

### **Haut**

Unverdünntes 1-Octanol wirkt auf intakter Haut von Kaninchen und Meerschweinchen leicht bis mäßig reizend, bei haarlosen Mäusen aber stark reizend (Begründung 2000).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 411 durchgeführten 90-Tage-Studie (siehe auch Abschnitt „Dermale Aufnahme“) erhielten je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten an fünf Tagen pro Woche ein Alkoholgemisch aus ca. 45 % 1-Octanol und ca. 50 % 1-Decanol semiokklusiv auf die Rückenhaut aufgetragen. Ab der niedrigsten Dosierung von 100 mg Alkoholgemisch/kg KG und Tag traten deutliche Hautreizungen auf. Es zeigten sich sehr leichte bis schwere Erytheme, sehr leichte bis moderate Ödeme, anhaltende Abschuppung, Schorfbildung, Abschliffung, klares Exsudat und Rissbildung. Die wiederholten dermalen Applikationen auf die bereits vorgeschädigte Haut und auch die Dauer der Behandlung verschlimmerten die Reizwirkung zusätzlich (ECHA 2016 a).

### **Auge**

Je drei Weiße Neuseeland-Kaninchen erhielten entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 405 in den Bindehautsack jeweils eines Auges 0,1 ml 1-Octanol appliziert. Die Augen wurden nicht ausgespült. Die mittleren Bewertungsgrade nach 24, 48 und 72 Stunden ergaben für die Hornhauttrübung 1,7 (1; 2; 2), für die Iritis 0,7 (0; 1; 1), für die Bindehautrötung 2,2 (1,7; 2,3; 2,7) und für die Bindehautschwellung 2,5 (1,7; 3,0; 2,7). Der gesamte Reizwert (MMAD = modified maximum average score) betrug 41, der Maximalwert wurde nicht angegeben. Die Reizwirkungen waren bei einem Tier nach sieben Tagen und bei zwei Tieren erst nach 14 Tagen abgeklungen. 1-Octanol wurde nach GHS als augenreizend klassifiziert (ECHA 2016 a).

In einer mit 1-Octanol entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Studie an je drei Weißen Neuseeland-Kaninchen traten als Reizwirkungen Iritis, leichte bis mäßige Bindehautentzündung und sehr schwache bis schwache Hornhauttrübung auf. Die mittleren Bewertungsgrade der Reizwirkung betrugen nach 24, 48 und 72 Stunden für die Hornhaut 2; 1 bzw. 1 (Maximalwert 4), für die Iris 1; 1 bzw. 1 (Maximalwert 2), für die Bindehaut 2,3; 1,7 bzw. 1,3 (Maximalwert 3) und für die Bindehautschwellung 1; 1,3 bzw. 0,7 (Maximalwert 4). Die Wirkungen auf Iris (ein Kaninchen) und Bindehaut (zwei Kaninchen) waren nach 22 Tagen noch nicht vollständig zurückgegangen. 1-Octanol war in dieser Untersuchung entsprechend GHS augenreizend bzw. verursacht nach den EU-Kriterien schwere Augenschädigungen (ECHA 2016 a).

Auch in einer weiteren, an sechs Weißen Neuseeland-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Studie erwies sich 1-Octanol entsprechend GHS

als augenreizend. Nach 24, 48 und 72 Stunden betrugen die mittleren Bewertungsgrade der Reizwirkung für die Hornhaut 2,23; für die Iris 0,7; für die Bindehautrötung 2,57 und für die Bindehautschwellung 1,9. Einzelwerte wurden nicht angegeben (ECHA 2016 a).

In anderen Publikationen wurde berichtet, dass die Einbringung von 1-Octanol in den Bindehautsack von Kaninchen eine vorübergehende Hornhautveränderung verursachte (k. w. A.), die nach 48 Stunden zurückgegangen war (Grant 1986), bzw. dass die mittleren Bewertungsgrade für Erytheme 2,54; für Bindehautentzündung 1,83 und für Hornhauttrübung 2,11 betrugen (Jacobs und Martens 1989).

Im Draize-Test am Kaninchenauge war 50%iges 1-Octanol in Olivenöl geringfügig reizend (k. w. A.) (Begründung 2000).

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

In einer weiteren an vier Weißen Neuseeland-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Untersuchung mit **2-Ethylhexanol** betrugen 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. Vom Registranten wurde 2-Ethylhexanol als augenreizend bewertet (ECHA 2016 c).

Damit wurden 1-Octanol und auch 2-Ethylhexanol von den Registranten nach GHS als „verursacht schwere Augenreizung“ eingestuft (ECHA 2016 a, c).

### Allergene Wirkung

#### Hautsensibilisierende Wirkung

Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 1-Octanol liegen keine Daten vor.

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 b).

#### Atemwegssensibilisierende Wirkung

Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor.

### Reproduktionstoxizität

#### Fertilität

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

In einer Ein-Generationen-Studie erhielten männliche und weibliche Wistar-Ratten zwei Wochen lang 0, 1500, 7500 oder 30 000 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 Trächtigkeitsrate, Dauer der

Trächtigkeit, Zahl der Nachkommen pro Wurf, Gewicht und Geschlechtsverteilung der Nachkommen sowie Anzahl der Lebendgeborenen bis zum 5. Lebenstag nicht signifikant verändert (Begründung „1-Dodecanol“ 2000).

## Entwicklungstoxizität

### Inhalative Aufnahme

Bei 15 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten traten nach täglicher, sechs Stunden pro Tag während der ersten 19 Trächtigkeitstage erfolgter inhalativer Exposition gegen 400 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> (höchst mögliche Dampfkonzentration bei Raumtemperatur) keine behandlungsbedingten Effekte auf. Es wurden Futterverbrauch, Wasseraufnahme und Körpergewicht kontrolliert (siehe auch Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“), am 20. Trächtigkeitstag Resorptionsrate und Fetengewicht ermittelt und die Feten auf skelettale- und viszerale Missbildungen überprüft (Nelson et al. 1990 a, b). In der Studie gab es keine direkt mitlaufenden Kontrolltiere. Jedoch vermittelten die Ergebnisse von Kontrolltieren anderer, im ähnlichen Zeitraum durchgeführter 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.

Von den gleichen Autoren wurde mit dem gleichen Studiendesign auch **1-Decanol** untersucht. Mit der bei Raumtemperatur höchstmöglichen Dampfkonzentration von 100 mg 1-Decanol/m<sup>3</sup> traten keine behandlungsbedingten Effekte auf (Nelson et al. 1990 a, b).

### Orale Aufnahme

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Studie zur Entwicklungstoxizität erhielten acht bis zehn trächtige Wistar-Ratten vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 130, 650, 975 oder 1300 mg 1-Octanol (in wässriger Emulsion)/kg KG und Tag. Ab 650 mg/kg KG und Tag verursachte 1-Octanol dosisabhängig Nasenausfluss, Lungenentzündung und eine verminderte Futteraufnahme, einhergehend mit einer leichten Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung. Es ergaben sich Hinweise auf eine kurzzeitige leichte Depression des zentralen Nervensystems (k. w. A.). Das Ausmaß der Symptome verstärkte sich mit der Dauer der Trächtigkeit. Der NOAEL betrug in dieser Studie 130 mg 1-Octanol/kg KG und Tag. Angaben zu maternaler Organtoxizität oder Fetotoxizität fehlen. Entwicklungstoxische Effekte traten nicht auf (ECHA 2016 a; Hellwig und Jäckh 1997).

### In vitro

Mausembryonen in einem Entwicklungsstadium von drei bis fünf Somiten wurden sechs Stunden lang in 3, 10 oder 50 µM 1-Octanol und danach 20 Stunden lang in Kontrollmedium kultiviert. Ab 10 µM 1-Octanol zeigten sich Verzögerungen bei der Somitenbildung. Die im gleichen Untersuchungssystem mit Ethanol aufgetretene starke Wachstumshemmung konnte durch 1-Octanol vermindert werden (Chen et al. 2000).

### Genotoxizität

#### In vitro

1-Octanol war im Salmonella-Mutagenitätstest in den Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems im Konzentrationsbereich von 4 bis zu 2500 µg/Platte nicht mutagen. Angaben zur Zytotoxizität liegen nicht vor (Begründung 2000).

In V79-Zellen induzierte 1-Octanol in Konzentrationen ab ca. 0,1 mM (ca. 0,013 mg/ml) Spindelstörungen (c-Mitosen und Aneuploidien), deren Entstehung mit einem unspezifischen (physikalischen), auf einer Verteilung der lipophilen Verbindung in hydrophobe Zellkompartimente beruhenden Mechanismus, erklärt wurde. Die Autoren wiesen darauf hin, dass wegen der Schwerlöslichkeit von 1-Octanol in Wasser die Konzentrationen eventuell niedriger waren als angegeben (Begründung 2000).

#### In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

### Kanzerogenität

Bewertungsrelevante Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

### Bewertung

Kritischer Effekt von 1-Octanol ist die Reizwirkung, die sich im Draize-Test am Auge von Kaninchen, aus der niedrigen  $RD_{50}$  bei Mäusen und den entsprechenden Daten des strukturell ähnlichen 2-Ethylhexanol ergibt.

**MAK-Wert.** Bewertungsrelevante Inhalationsstudien oder auch orale Studien mit 1-Octanol an Tieren liegen nicht vor, so dass zur Bewertung der systemischen und lokalen Effekte auf die Daten von besser untersuchten strukturanalogen Stoffen zurückgegriffen wird. Mit 1-Dodecanol hatte sich in einer achtwöchigen Fütterungsstudie an Wistar-Ratten ein NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag ergeben. Auch für 2-Ethylhexanol lag in einer 90-Tage-Studie mit einer oralen Verabreichung an fünf Tagen pro Woche der systemische NOAEL bei 125 mg/kg KG, so dass auch für 1-Octanol ein NOAEL im Bereich von 100 mg/kg KG und Tag angenommen werden kann. Bei der Übertragung eines angenommenen NAEL von 100 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und Mensch entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet

sich eine entsprechende Konzentration von 245 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> (45 ml/m<sup>3</sup>). Mit 2-Ethylhexanol führt die analoge Berechnung zu einer Konzentration von 219 mg/m<sup>3</sup> (40 ml/m<sup>3</sup>). Bei 90-tägiger Inhalation von 2-Ethylhexanol ist die NOAEC für Ratten jedoch die höchste untersuchte Konzentration von 120 ml/m<sup>3</sup>, so dass die orale Gabe möglicherweise einen „Worst Case“ darstellt.

Da 1-Octanol als augenreizend klassifiziert wird, eine atemwegsreizende Wirkung anzunehmen ist, aber Studien mit wiederholter Inhalation fehlen, wird der MAK-Wert in Analogie zu dem besser untersuchten strukturähnlichen Alkohol 2-Ethylhexanol abgeleitet, bei dem auch die Reizwirkung am Auge im Vordergrund steht. Als Grundlage für die Vergleichbarkeit dieser beiden Substanzen wird die RD<sub>50</sub> (50%ige Reduzierung der Atemfrequenz als Maß einer sensorischen Reizung) an Mäusen verwendet. Die RD<sub>50</sub> beträgt 50 ml 1-Octanol/m<sup>3</sup> und für 2-Ethylhexanol 45 ml/m<sup>3</sup>. Die RD<sub>50</sub>-Werte für Alkohole nehmen mit zunehmender Molmasse ab (Muller und Greff 1984) und damit ihre sensorische Reizstärke zu, so dass MAK-Werte für kürzerkettige Alkohole wie der von 20 ml/m<sup>3</sup> für die Pentanole nicht auf 1-Octanol übertragbar sind. 2-Ethylhexanol besitzt dieselbe Molmasse wie 1-Octanol. Daher ist 2-Ethylhexanol die beste Analogsubstanz für 1-Octanol. Für 2-Ethylhexanol ist im Jahr 2012 aufgrund der Reizwirkung im Probandenversuch, die als erhöhte Lidschlussfrequenz gemessen wurde, ein MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet worden. Für 1-Octanol liegt keine Messung der Lidschlussfrequenz an Probanden vor. Wegen der sich gleichenden Reizstärke im Draize-Test am Auge und der ähnlichen RD<sub>50</sub>-Werte wird erwartet, dass auch die Augenreizwirkung bei Exposition gegen die beiden dampfförmigen Verbindungen ähnlich ist und demzufolge der MAK-Wert für 1-Octanol analog zu 2-Ethylhexanol auf 10 ml/m<sup>3</sup> festgesetzt. Auch für die systemische Wirkung ergibt sich durch Anwendung von jeweils dem Faktor 2 für eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit bzw. die Übertragung der Ergebnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen ein Wert von 10 ml/m<sup>3</sup>. Dieser dürfte aber entsprechend der Analogie zu 2-Ethylhexanol einen „Worst Case“ darstellen.

**Spitzenbegrenzung.** Da der MAK-Wert für 1-Octanol auf Basis der Reizwirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie I. Analog zum 2-Ethylhexanol wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten treten nach 19-tägiger inhalativer Exposition gegen 400 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> keine behandlungsbedingten Effekte bei Muttertieren und Feten auf. In der als valide angesehenen Studie ist die maximal mögliche Dampf-Konzentration von 400 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> eingesetzt worden. Die tatsächliche Konzentration ohne Wirkung könnte damit auch höher liegen. Da der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1-Octanol mit 3,41 kleiner als 5 ist (siehe auch MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c), muss das höhere Atemvolumen am Arbeitsplatz nicht berücksichtigt werden. Die NOAEC von 400 mg/ml<sup>3</sup> ist etwa um das 8-Fache höher als der MAK-Wert von 54 mg/m<sup>3</sup>.

Aus einer oralen nach OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführten Studie an Ratten ergibt sich bei der höchsten getesteten Dosis ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 1300 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für Maternaltoxizität beträgt 130 mg/kg KG und Tag. Die toxikokinetische Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz (Faktoren siehe „MAK-Wert“,

jedoch ohne die Anpassung an eine fünftägige Arbeitswoche) führt zu einer Konzentration von 2275 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> bzw. 421 ml/m<sup>3</sup>. Der 42-fache Abstand der berechneten NAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 10 ml/m<sup>3</sup> ist damit auch nach oraler Gabe ausreichend groß. Daher wird 1-Octanol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** 1-Octanol ist nicht mutagen in Bakterien. Valide Langzeitstudien mit 1-Octanol liegen nicht vor. Da aufgrund der Struktur keine kanzerogene Wirkung zu erwarten ist, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für kanzerogene und keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

**Hautresorption.** Auf der Basis der experimentellen Ergebnisse lässt sich eine dermale Aufnahme von etwa 12 mg unter Standardbedingungen (eine Stunde Expositionsdauer, 2000 cm<sup>2</sup> exponierte Hautfläche) berechnen. Analogiebetrachtungen mit den NOAEL für 1-Dodecanol (100 mg/kg KG) und 2-Ethylhexanol (125 mg/kg KG) ergeben nach toxikokinetischer Korrektur (1:4), Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition (1:2) sowie Berücksichtigung der täglichen Applikation (7:5) und Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) bei einem Körpergewicht von 70 kg eine tolerable Dosis von etwa 613 mg. Demnach liegt die zu erwartende Körperdosis bei Hautkontakt am Arbeitsplatz erheblich unter der noch zu tolerierenden Körperdosis. 1-Octanol wird daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des 1-Octanols liegen keine validen positiven klinischen Befunde vor. Auch aus Struktur-Wirkungs-Gesichtspunkten und dem Vergleich mit den homologen Alkoholen ist eine kontaktsensibilisierende Wirkung von 1-Octanol nicht zu erwarten. Tierexperimentelle Untersuchungen zur kontaktsensibilisierenden Wirkung oder Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung fehlen ebenfalls. 1-Octanol wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Literatur

- Alifimoff JK, Firestone LL, Miller KW (1989) Anaesthetic potencies of primary alkanols: implications for the molecular dimensions of the anaesthetic site. *Br J Pharmacol* 96: 9–16
- Barhoumi R, Bailey RH, Hutchinson RW, Bowen JA, Burghardt RC (1995) Enhancement of melphalan toxicity by octanol in ovarian adenocarcinoma cell lines: effects of altered cell-cell communication, glutathione levels, and plasma membrane fluidity. *Fundam Appl Toxicol* 25: 70–79
- 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
- Bingham E, Cohns B, Powell CH (2001) *Patty's Toxicology Volumes 1–9*, 5. Auflage, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, V6 469
- Blank IH (1964) Penetration of low-molecular-weight alcohols into skin. *J Invest Dermatol* 43: 415–420
- Chen SY, Wilkemeyer ME, Sulik KK, Charness ME (2000) 1-Octanol antagonizes ethanol toxicity in mouse whole embryo culture. *Alcohol Clin Exp Res* 24 (Suppl): 34A



- ECHA (European Chemicals Agency) (2016 a) 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 b) 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 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>
- Franks NP, Lieb WR (1994) Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 367: 607–614
- Fujita K, Matsuyama A, Kobayashi Y, Iwahashi H (2004) Comprehensive gene expression analysis of the response to straight-chain alcohols in *Saccharomyces cerevisiae* using cDNA microarray. *J Appl Microbiol* 97: 57–67
- Goto T, Takahashi T, Miyama S, Nowakowski RS, Bhide PG, Caviness VS Jr (2002) Developmental regulation of the effects of fibroblast growth factor-2 and 1-octanol on neurogenesis: implications for a hypothesis relating to mitogen-antimitogen opposition. *J Neurosci Res* 69: 714–722
- Grant WM (1986) Toxicology of the eye. 3. Auflage, Thomas CC (Hrsg) Springfield, IL, USA: 672
- Haumann K, Kiesswetter E, van Thriel C, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2003) Breathing and heart rate during experimental solvent exposure of young adults with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS). *Neurotoxicology* 24: 179–186, [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(02\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(02)00213-9)
- Hellwig J, Jäckh R (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol* 35: 489–500
- Herrington J, Lingle CJ (1992) Kinetic and pharmacological properties of low voltage-activated  $\text{Ca}^{2+}$  current in rat clonal (GH3) pituitary cells. *J Neurophysiol* 68: 213–232
- 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) 1-Decanol, GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
- Iwata Y, Moriya Y, Kobayashi T (1987) Percutaneous absorption of aliphatic compounds. *Cosmet Toilet* 102: 53–68
- Jacobs GA, Martens MA (1989) An objective method for the evaluation of eye irritation in vivo. *Food Chem Toxicol* 27: 255–258
- Joksovic PM, Choe WJ, Nelson MT, Orestes P, Brimelow BC, Todorovic SM (2010) Mechanisms of inhibition of T-type calcium current in the reticular thalamic neurons by 1-octanol: implication of the protein kinase C pathway. *Mol Pharmacol* 77: 87–94
- 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
- Llinás RR, Choi S, Urbano FJ, Shin HS (2007) Gamma-band deficiency and abnormal thalamocortical activity in P/Q-type channel mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 17819–17824

## 1488 MAK Value Documentations

- Muller J, Greff G (1984) Recherche de relation entre toxicité de molecules d'interet industriel et proprietes physico-chimiques: test d'irritation des voies aeriennes superieures applique a quatre familles chimique. *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,  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+111-87-5>
- 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
- Takahashi K, Wakamori M, Akaike N (1989) Hippocampal CA1 pyramidal cells of rats have four voltage-dependent calcium conductances. *Neurosci Lett* 104: 229–234
- van Thriel C, Kiesewetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2003) Neurobehavioral effects during experimental exposure to 1-octanol and isopropanol. *Scand J Work Environ Health* 29: 143–151
- Todorovic SM, Lingle CJ (1998) Pharmacological properties of T-type  $\text{Ca}^{2+}$  current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anesthetic agents. *J Neurophysiol* 79: 240–252

abgeschlossen am 22.03.2017