

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

iso-Decyloleat

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *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*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

Keywords: Isodecyloleat; Lunge; Anreicherung; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Fertilität; Analogiebetrachtung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. iso-Decyloleat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):613–625]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb5923134kskd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5923134kskd0067>

Addendum abgeschlossen: 25 Jul 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

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



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

Isodecylolate

[iso-Decylolate]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig¹*, MAK Commission²*

DOI: 10.1002/3527600418.mb5923134kskd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated isodecyl olate [59231-34-4], considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

As with white mineral oil, inhalation of aerosols of the hardly water-soluble isodecyl olate could result in lung overload, inflammatory reactions and microgranulomas. To prevent this overload, a MAK value of 5 mg/m³ is derived for the respirable fraction by analogy with white mineral oil and isodecylolate is classified in Peak Limitation Category II with an excursion factor of 4.

NOAEL for developmental effects was 300 mg/kg body weight and day after oral treatment of rats, but teratogenicity was not examined and isodecyl olate is assigned to Pregnancy Risk Group D. Isodecyl olate is not genotoxic in bacteria. Carcinogenicity studies carried out according to the test guidelines are not available. There are no indications of a contact sensitizing potential of isodecyl olate. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

iso-Decylolate; Ölsäureisodecylester; Wirkungsmechanismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ 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

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

iso-Decyloleat

[59231-34-4]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2018) **5 mg/m³ A**
Spitzenbegrenzung (2018) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4**

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (2018) **Gruppe D**
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

Schmelzpunkt bei 1013 hPa < –20 °C (ECHA 2017)
 Siedepunkt bei 1013 hPa > 300 °C (ECHA 2017)
 Dichte bei 20 °C 0,86 g/cm³ (ECHA 2017)
 Dampfdruck bei 20 °C 1,7 × 10⁻¹⁰ hPa (ber.; ECHA 2017)
 log K_{ow} 12,65 (ber.; Zschimmer und Schwarz 2012 a)
 Löslichkeit bei 20 °C 2,14 × 10⁻¹⁰ g/l Wasser (ber; Zschimmer und Schwarz 2012 a)

Der Stoff ist bis zu 20 % in Kühlschmierstoffkonzentraten enthalten („Kühlschmierstoffe, Hydraulikflüssigkeiten, Schmierstoffe“ 2015).

iso-Decyloleat zählt zu den UVCB-Stoffen (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials).

Die Begründung zu iso-Decyloleat stammt aus dem Jahr 1998 (Begründung 1998). Der Nachtrag wurde aufgrund neuer Studien zur wiederholten Aufnahme und zur Reproduktionstoxizität erstellt. Es wurde überprüft, ob für iso-Decyloleat ein MAK-Wert aufgestellt werden kann. Zur Abrundung des toxikologischen Profils sind auch Studien zum strukturanalogen **n-Decyloleat** [3687-46-5] und zu ähnlichen Fett-

säureestern, wie **2-Ethylhexyloleat** [26399-02-0], **Oleyloleat** [3687-45-4] und **2-Octyldodecyl-isoctadecanoat** [93803-87-3] herangezogen worden. Deren Substanznamen sind zur besseren Übersichtlichkeit in Fettdruck aufgeführt.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Aus einer Studie an Ratten mit 35 bis 56 Tage langer oraler Verabreichung ergeben sich bei der höchsten getesteten Dosierung von 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag keine substanzbedingten Veränderungen bei männlichen und nicht trächtigen weiblichen Tieren. Dieser Wert wird durch Struktur-Wirkungs-Vergleiche mit n-Decyloleat bestätigt.

Jedoch kommt es bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach Verabreichung von iso-Decyloleat mit der Schlundsonde während der Paarung, der Trächtigkeit und des Säugens bei 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag unter anderem zu Postimplantationsverlusten, Totgeburten und nicht überlebenden Nachkommen.

iso-Decyloleat ist bei Kaninchen nicht haut- oder augenreizend.

Bei Meerschweinchen wirkt iso-Decyloleat in nicht nach OECD-Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchungen nicht hautsensibilisierend. Die strukturell eng verwandte Substanz n-Decyloleat ist bei Mäusen nicht sensibilisierend.

Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen n-Decyloleat, 2-Octyldodecyl-isoctadecanoat, 2-Ethylhexyloleate, Oleyloleat oder C16–18-Fettsäureisotridecylester keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugetierzellen ergeben, kann davon ausgegangen werden, dass auch iso-Decyloleat nicht genotoxisch ist.

Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Wirkungsmechanismus

Bei inhalativer Exposition ist es denkbar, dass in die Lunge gelangtes iso-Decyloleat zu Ölsäure und iso-Decylalkohol gespalten wird. Ölsäure wird im Tierversuch als Modellschubstanz für die Entwicklung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS) beim Menschen verwendet. Nach intravenösen oder intratrachealen Applikationen von Ölsäure oder Ölsäure-Suspensionen (in Albumin- oder in Phosphat-gepufferten Kochsalzlösungen) wurde z. B. bei Ratten (Akella et al. 2014; Dickey et al. 1981; Ito et al. 2005), Mäusen (Gonçalves-de-Albuquerque et al. 2012, 2013, 2015), Hunden (Henning et al. 1986; Kato et al. 1998; Leeman et al. 1990; Scillia et al. 1990) und Schweinen (Neumann et al. 2000) eine Lungenschädigung, ähnlich wie beim ARDS verursacht. Unter ARDS wird eine akute respiratorische Insuffizienz mit anfänglicher Permeabilitätszunahme der alveolären und kapillären Membranen sowie einer Ödembildung in Alveolen und Interstitium verstanden (siehe Gonçalves-de-Albuquerque 2015). Die Versuche mit intravenöser oder intratrachealer Applikation sind jedoch nicht relevant für eine Exposition am Arbeitsplatz. Da es keine entsprechenden Inhalationsstudien mit Ölsäure gibt, existiert auch keine NOAEC für diesen Effekt. Ob es bei Inhalation

von iso-Decyloleat zur Freisetzung von Ölsäure kommt, ist unklar. Zu anderen Fettsäuren gibt es keine Studien zur Exposition am Arbeitsplatz. Von pharmazeutischen Produkten, wie den treibgasbetriebenen Dosieraerosolen zur Inhalation von Arzneimitteln, in denen der Wirkstoff suspendiert vorliegt, ist bekannt, dass sie gelöste Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantrioleat oder Lecithin enthalten. Die Ölsäure dient dabei als Suspensionsstabilisator (Kircher 2003). Unter der Annahme, dass bei einem Dosieraerosol der Sprühstoß 50 µl Arzneimittel (z. B. Fujisava 2002; Medikamio 2008) enthält und unter der Annahme, dass die Ölsäure dabei maximal 1 Gew.-% ausmacht, würde der Patient bei einer einmaligen Applikation 0,5 µl Ölsäure inhalieren. Bei ein bis zwei Einzeldosen drei- bis viermal pro Tag oder vier Sprühstößen zweimal täglich (z. B. Fujisava 2002) käme es zu einer Aufnahme von ca. 4 µl Ölsäure am Tag. In den Packungsbeilagen vieler derart verabreichter Medikamente sind die Symptome eines Lungenödems, wie Atemnot, Zyanose, Auswurf und Husten, jedoch nicht beschrieben worden (z. B. Cheplapharm 2008; Hexal AG 2016).

Erfahrungen beim Menschen

Zu einmaliger oder wiederholter Exposition, allergener Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität oder Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Zur hautreizenden Wirkung von iso-Decyloleat beim Menschen liegen keine Daten vor.

An der Innenseite der Unterarme von Freiwilligen verursachten die zweistündige Auftragung des unverdünnten strukturanalogen **n-Decyloleats** mit einem Pflaster oder die 30-minütige Aufbringung bei gleichzeitigem, alle 30 Sekunden erfolgten, Einmassieren der Substanz mit einem Glasstab (Burckhardt-Test), keine Reizwirkungen (Begründung 1998).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Zu iso-Decyloleat liegen keine Daten vor.

Orale Aufnahme

Bei Ratten war die LD₅₀ von iso-Decyloleat größer als 2000 mg/kg KG (Begründung 1998), genauso wie beim strukturanalogen **n-Decyloleat** (Begründung „Decyloleat“ 1995).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Orale Aufnahme

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten, die zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum dritten Tag nach dem Werfen täglich mit der Schlundsonde bis zu 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag erhalten hatten, wiesen keine Organveränderungen auf. Nur während des Säugens kam es zu einer Körpergewichtsabnahme um 9,4 %. Die entwicklungstoxischen Wirkungen, wie Postimplantationsverluste, Totgeburten oder verendete Nachkommen sind im Abschnitt „Entwicklungstoxizität“ dargestellt. Bei männlichen Tieren traten bei 35-tägiger Verabreichung von bis zu 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag keine substanzbedingten Schädigungen auf (siehe Tabelle 1). Damit ergab sich für männliche und nicht trüchtige weibliche Tiere ein NOAEL von 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag (Zschimmer und Schwarz 2013). Dieser NOAEL wird durch das strukturanaloge **n-Decyloleat** (Begründung „Decyloleat“ 1995) (siehe Tabelle 1) bestätigt.

Fazit:

Aus den Studien an Sprague-Dawley-Ratten mit wiederholter oraler Verabreichung ergibt sich bei nicht trüchtigen weiblichen sowie bei männlichen Tieren aufgrund der fehlenden Wirkungen bei der höchsten getesteten Dosierung ein NOAEL von 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag. Dieser Wert wird durch das strukturähnliche n-Decyloleat bestätigt.

Dermale Aufnahme

Nach 60-tägiger dermaler Applikation traten bei Kaninchen bis zur höchsten Dosierung von 1000 mg iso-Decyloleat/kg und Tag keine systemischen Wirkungen auf (Begründung 1998).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

In verschiedenen Untersuchungen an Kaninchen zur Reizwirkung von unverdünntem iso-Decyloleat auf der Haut zeigten sich mittlere Reizindizes von 0; 0,13; 0,2 oder 1,0 (Begründung 1998). Damit ist iso-Decyloleat als nicht hautreizend zu bewerten.

Bei Kaninchen wurde auch **n-Decyloleat** als sehr gering reizend beschrieben (k. w. A.) (Begründung „Decyloleat“ 1995).

Auge

Bei Kaninchen ergab die Einbringung einer 15%igen iso-Decyloleat-Lösung (3 % Polyoxyethylen-Sorbitanstearat, 0,2 % unbekanntes Konservierungsmittel, 81,8 % Wasser) einen mittleren Reizwert von 0,28 (< 0,5 nicht reizend, bis 2,0 leicht

Tab. 1 Untersuchungen zur wiederholten Toxizität nach oraler Verabreichung von iso-Decyloleat und n-Decyloleat

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
iso-Decyloleat			
Ratten, Sprague Dawley, je 5 ♂ u. ♀	14 Tage, 0, 100, 300 od. 1000 mg iso-Decyloleat (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, Reinheit 99 %, täglich, 7 Tage/Woche, Schlundsonde	1000 mg/kg KG: NOAEL; keine Wirkung auf KG, Organgew. od. bei makroskopischer Untersuchung aller Organe; keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt	Zschimmer und Schwarz 2012 b
Ratten, Sprague Dawley, je 10 ♂ u. ♀	♂: 35 Tage, ♀: maximal 56 Tage, 0, 100, 300 od. 1000 mg iso-Decyloleat (in Maiskeimöl)/kg KG u. Tag, Reinheit 77,8 % (C ₁₄ -C ₂₀ < 10 % je Komponente) täglich, 7 Tage/Woche, Schlundsonde, ♂: Beginn 2 Wochen vor Verpaarung, ♀: Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis 3 Tage nach Werfen	300 mg/kg KG: ♀: NOAEL; 1000 mg/kg KG: ♀: Wirkungen auf die Reproduktion siehe Abschnitt „Fertilität“ und „Entwicklungstoxizität“, ♂: NOAEL , kein Einfluss auf Spermato-genese; Blutbild, klinische Chemie od. Blutgerinnung: keine auffälligen Befunde; Makroskopie: keine Wirkung auf Zunge, Trachea, Larynx, Ösophagus, Magen-Darm-Trakt, Nebenniere, Knochenmark, Nervensystem, Rückenmark, Gehirn, Herz, Niere, Harnleiter, Harnblase, Geschlechtsorgane, Leber, Lunge, Lymphknoten, Milz, Schilddrüse; Organgew.: keine Wirkung auf Hoden, Nebenhoden, Niere, Nebenniere, Gehirn, Herz, Leber, Milz, Thymus; Histopathologie: keine auffälligen Befunde	Zschimmer und Schwarz 2013
n-Decyloleat			
Ratten, Wistar, je 10 behandelte ♂ u. ♀, je 5 unbehandelte ♂ u. ♀	28 Tage, 0, 100, 500 od. 1000 mg n-Decyloleat (in Olivenöl)/kg KG u. Tag, Reinheit k. A., 5 Tage/Woche, Schlundsonde, Nachbeobachtung: 28 Tage	1000 mg/kg KG: NOAEL; keine Wirkung auf KG, Organgew.; keine makroskopischen u. histologischen Veränderungen	Begründung „Decyloleat“ 1995

reizend; ECHA 2017) während der Wert bei der unverdünnten Substanz 0 war (Begründung 1998).

Auch andere Fettsäureester, wie **2-Ethylhexyl-laurat**, **Isooctadecyl-palmitat** und **2-Octyldodecyl-isoctadecanoat** waren nicht augenreizend (ECHA 2017).

Fazit:

iso-Decyloleat ist bei Kaninchen nicht haut- oder augenreizend.

Allergene Wirkung

In einer älteren, nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchung an zehn Meerschweinchen mit intradermaler Applikation von 15 % iso-Decyloleat sowie in einem 60-tägigen offenen Epikutantest an je drei Kaninchen mit 15%igem oder unverdünntem iso-Decyloleat ergaben sich keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung (Begründung 1998). Die Ergebnisse sind jedoch für die Bewertung nicht geeignet.

Ein Local Lymph Node Assay (LLNA) nach OECD-Prüfrichtlinie 429 an weiblichen CBA/J-Mäusen lieferte mit 25 %, 50 % und 100 % des strukturell sehr ähnlichen **n-Decyloleats** in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimulationsindizes in Höhe von 1,17; 1,95 bzw. 2,08 und somit ein eindeutig negatives Ergebnis (ECHA 2017).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten Studie erhielten je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten beginnend zwei Wochen vor der Verpaarung mit der Schlundsonde 0, 100, 300 oder 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag. Bei den männlichen Tieren erfolgten die täglichen Applikationen 35 Tage lang, bei den weiblichen bis drei Tage nach dem Werfen (siehe auch Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“), maximal 56 Tage lang. iso-Decyloleat verursachte keine substanzbedingten Schädigungen der Geschlechtsorgane, der Spermatogenese und keine signifikante Wirkung auf die Anzahl der Corpora lutea (Zschimmer und Schwarz 2013).

Fazit:

Der NOAEL für Wirkungen auf die Fertilität beträgt bei Sprague-Dawley-Ratten 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag.

Entwicklungstoxizität

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten Studie erhielten je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten beginnend zwei Wochen vor der Verpaarung 0, 100, 300 oder 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag mit der Schlundsonde. Bei den männlichen Tieren erfolgten die täglichen Applikationen

35 Tage lang, bei den weiblichen bis zum dritten Tag nach dem Werfen, höchstens 56 Tage lang (siehe auch Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“). Von den männlichen Tieren wurden bis zu 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag, von den weiblichen bis zu 300 mg/kg KG und Tag ohne substanzbedingte Veränderungen vertragen. Bei 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag kam es bei den weiblichen Tieren vermehrt zu Postimplantationsverlusten (21,7 %, Kontrolltiere 7,6 %), einem im Vergleich zu den Kontrolltieren um 24,5 % verringertem Gesamtwurfgewicht sowie zu neun Totgeburten (keine in der Kontrollgruppe). Während des Säugens verringerte sich das Körpergewicht der Muttertiere um 9,4 %. Vier Tage nach dem Werfen hatten zwei Muttertiere nur tote Neugeborene: Bei dem einen Tier starben drei Nachkommen gleich nach der Geburt und sieben wurden von dem Muttertier gefressen. Bei dem anderen Muttertier hatten alle elf Neugeborenen keine Milch aufgenommen. Insgesamt verendeten bei drei der behandelten Muttertiere 30 Nachkommen, bei zehn Kontrolltieren waren es insgesamt fünf. Nur bei den drei Tieren mit toten Jungen war die Futtermittelaufnahme um 42 bis 72 % verringert. Von den Autoren wurde der Gesamtverlust der Nachkommen bei zwei von sieben Muttertieren als substanzbedingt gewertet (Zschimmer und Schwarz 2013).

Fazit:

Der NOAEL für entwicklungstoxische Wirkungen beträgt bei Sprague-Dawley-Ratten 300 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag. Bei 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag kommt es zu einer erhöhten Inzidenz an Postimplantationsverlusten sowie zu Totgeburten und nicht überlebenden Nachkommen.

Genotoxizität

In vitro

Zu iso-Decyloleat liegen keine Daten vor.

Untersuchungen mit strukturanalogen Substanzen (siehe Tabelle 2), wie **n-Decyloleat**, **2-Octyldodecyl-isooctadecanoat**, **2-Ethylhexyloleat**, **Oleyloleat** oder **C16–18-Fettsäure-isotridecylester**, ergaben keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugetierzellen (ECHA 2017).

In vivo

Zu iso-Decyloleat liegen keine Daten vor.

Je fünf männliche und weibliche Swiss-CD1-Mäuse erhielten einmalig intraperitoneal 0, 500, 1000 oder 2000 mg **2-Octyldodecyl-isooctadecanoat** (in Maiskeimöl)/kg KG verabreicht. Bei der Untersuchung der Knochenmarkszellen nach 24 oder 48 Stunden ergab sich keine erhöhte Inzidenz an Mikronuklei. Das Verhältnis von poly- zu normochromatischen Zellen war nicht signifikant verändert (ECHA 2017).

Tab. 2 Genotoxizität von n-Decyloleat und strukturanalogen Substanzen in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konz. [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
n-Decyloleat						
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 u. TA1538	4–2500	–	–	–	Henkel 1979
2-Octyldodecyl-isoctadecanoat						
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535 u. TA1537, E. coli WP2 uvr A	0, 10, 33, 100, 333 od. 1000	–	–	–	ECHA 2017
CA	Humanlymphozyten	0, 333 od. 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	–	–	ECHA 2017
2-Ethylhexyloleat (Reinheit > 60 %)						
CA	Humanlymphozyten	0, 3, 10 od. 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2017
Genmutation TK ⁺ / ₋	Maus-Lymphom-L5178Y-Zellen	0,03; 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 33 od. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	$\geq 333 \mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2017
Oleyloleat (k. w. A.)						
CA	V79-Zellen	0, 10, 60 od. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	> 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2017
Genmutation HPRT	V79-Zellen	10, 30, 60 od. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	> 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2017
C16-18-Fettsäure-isotridecylester						
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 u. TA1538	8, 40, 200, 1000 od. 5000	–	–	–	ECHA 2017

^{a)} wenn nicht anders angegeben bezieht sich die Angabe auf $\mu\text{g}/\text{Platte}$

Fazit:

Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen n-Decyloleat, 2-Octyldodecyl-isoctadecanoat, 2-Ethylhexyloleat, Oleyloleat oder C16–18-Fettsäureisotridecylester keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugetierzellen ergaben und im Knochenmark von Mäusen mit 2-Octyldodecyl-isoctadecanoat keine Induktion von Mikronuklei erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass auch iso-Decyloleat nicht genotoxisch ist.

Kanzerogenität

Zu iso-Decyloleat liegen keine Daten vor.

Bewertung

Kritischer Effekt ist wegen der schlechten Wasserlöslichkeit eine anzunehmende Akkumulation der Substanz in der Lunge.

MAK-Wert. Für eine Bewertung geeignete Erfahrungen beim Menschen oder Inhalationsstudien an Tieren liegen nicht vor.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten Studie an Sprague-Dawley-Ratten, die zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum dritten Tag nach dem Werfen 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag höchstens 56 Tage lang täglich mit der Schlundsonde erhalten hatten, kam es nur während des Zeitraums des Säugens zu einer Körpergewichtsabnahme um 9,7 %. Bei 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag ergaben sich Postimplantationsverluste (21,7 %, Kontrolltiere 7,6 %), ein um 24,5 % verringertes Gesamtwurfgewicht sowie neun Totgeburten (keine in der Kontrollgruppe) und vier Tage nach dem Werfen waren bei drei behandelten Muttertieren 30 Neugeborene verendet (bei allen Kontrolltieren insgesamt fünf). Daraus ergibt sich ein NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag. Bei der toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratten und Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative und orale Resorption und die fünftägige Exposition am Arbeitsplatz pro Woche (7:5). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 735 mg iso-Decyloleat/m³. Unter Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit und der Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen (jeweils 1:2) sowie des „Preferred Value Approach“ würde sich aufgrund der maternaltoxischen Effekte ein MAK-Wert von 100 mg iso-Decyloleat/m³E ableiten. Jedoch kann dieser Wert nicht für die inhalative Aufnahme herangezogen werden, denn sobald iso-Decyloleat inhaliert wird, kommt es höchstwahrscheinlich wegen der schlechten Wasserlöslichkeit wie beim pharmazeutischen Weißöl zur Akkumulation in der Lunge. Wegen der zu erwartenden Lungentoxizität

wird für iso-Decyloleat in Analogie zu pharmazeutischem Weißöl ein MAK-Wert von 5 mg/m^3 A festgesetzt.

Spitzenbegrenzung. In Analogie zu Weißöl, das aufgrund der kumulativen, spät eintretenden Wirkung der Spitzenbegrenzung Kategorie II zugeordnet und mit dem Überschreitungsfaktor 4 versehen worden ist, erfolgt auch für iso-Decyloleat eine Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II, und es wird ein Überschreitungsfaktor von 4 festgelegt.

Hautresorption. Quantitative Daten zur Hautresorption liegen nicht vor. Modellberechnungen sind aufgrund der extrem geringen Wasserlöslichkeit und vor allem aufgrund des extrem hohen $\log K_{ow}$ nicht zulässig. iso-Decyloleat zeigte beim Kaninchen nach 60-tägiger dermaler Applikation bis zur höchsten Dosierung (1000 mg/kg KG und Tag) keine systemischen Wirkungen. iso-Decyloleat wird deshalb nicht mit „H“ markiert.

Allergene Wirkung. Es liegen keine klinischen oder positiven experimentellen Befunde vor, mit denen eine hautsensibilisierende Wirkung von iso-Decyloleat zu begründen ist. Ein valider Local Lymph Node Assay an Mäusen mit dem strukturell sehr ähnlichen n-Decyloleat ergab ein negatives Ergebnis. Befunde zur atemwegsensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor, so dass iso-Decyloleat weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert wird.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer oralen Studie an Ratten mit einer höchstens 56 Tage dauernden Verabreichung von iso-Decyloleat mit der Schlundsonde beginnend zwei Wochen vor der Verpaarung bis zum dritten Tag nach dem Werfen ergaben sich NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag für Maternaltoxizität und für entwicklungstoxische Wirkungen. Nach toxikokinetischer Umrechnung (siehe oben) entspricht dieser Wert einer Luftkonzentration von 183 mg/m^3 . Da Untersuchungen zur Teratogenität fehlen und die vorliegenden Daten nicht für eine abschließende Bewertung ausreichen, wird iso-Decyloleat der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Keimzellmutagene und kanzerogene Wirkung. Zu iso-Decyloleat liegen keine Daten zur Kanzerogenität und zur Genotoxizität *in vitro* und im Tierversuch vor. Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen n-Decyloleat, 2-Octyldodecyl-isooctadecanoat, 2-Ethylhexyloleat, Oleyloleat oder C16–18-Fettsäure-isotridecylester keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugertierzellen ergaben und im Knochenmark von Mäusen mit 2-Octyldodecyl-isooctadecanoat keine Induktion von Mikronuklei erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass auch iso-Decyloleat in diesen Testsystemen nicht genotoxisch ist. Daher erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für für kanzerogene und keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

Literatur

- Akella A, Sharma P, Pandey R, Deshpande SB (2014) Characterization of oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome model in rat. *Indian J Exp Biol* 52: 712–719
- Cheplapharm (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) (2008) Apsomol N 200 Hub Dosieraerosol, Packungsbeilage
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) (1982) Final report on the safety assessment of decyl and isodecyl oleates. *J Am Coll Toxicol* 1: 85–95,
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3109/10915818209013149>
- CIR (2003) Annual review of cosmetic ingredient safety assessments – 2001/2002. *Int J Toxicol* 22, Suppl 1: 1–35,
<https://doi.org/10.1177/1091581803022S103>
- Dickey BF, Thrall RS, McCormick JR, Ward PA (1981) Oleic-acid-induced lung injury in the rat. Failure of indomethacin treatment or complement depletion to ablate lung injury. *Am J Pathol* 103: 376–383
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on isodecyl oleate (CAS Number 59231-34-4), joint submission, first publication 17.05.2013, last modification 26.05.2017,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Fujisava (Fujisava Deutschland) (2002) Fachinformation Junik Dosieraerosol,
<http://www.narkosearzt-hamburg.de/NEF-Medikamente/Beclometason-Junik.pdf>
- Gonçalves-de-Albuquerque CF, Silva AR, Burth P, de Moraes IM, Oliveira FM, Younes-Ibrahim M, dos Santos C, D'Ávila H, Bozza PT, de Castro-Faria-Neto HC, de Castro-Faria MV (2012) Oleic acid induces lung injury in mice through activation of the ERK pathway. *Mediators Inflamm* 2012: 956509,
<https://doi.org/10.1155/2012/956509>
- Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P, Silva AR, de Moraes IM, de Jesus Oliveira FM, Santelli RE, Freire AS, Bozza PT, Younes-Ibrahim M, de Castro-Faria-Neto HC, de Castro-Faria MV (2013) Oleic acid inhibits lung Na/K-ATPase in mice and induces injury with lipid body formation in leukocytes and eicosanoid production. *J Inflamm (Lond)* 10: 34,
<https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-34>
- Gonçalves-de-Albuquerque CF, Silva AR, Burth P, Castro-Faria MV, Castro-Faria-Neto HC (2015) Acute respiratory distress syndrome: role of oleic acid-triggered lung injury and inflammation. *Mediators Inflamm* 2015: 260465,
<https://doi.org/10.1155/2015/260465>
- Guillot JP, Martini MC, Giauffret JY (1977) Safety evaluation of cosmetic raw materials. *J Soc Cosmet Chem* 28: 377–393
- Henkel (1979) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test). Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 790059, 15.10.1979, unveröffentlicht
- Henning RJ, Heyman V, Alcover I, Romeo S (1986) Cardiopulmonary effects of oleic acid-induced pulmonary edema and mechanical ventilation. *Anesth Analg* 65: 925–932
- Hexal AG (2016) SalbuHexal N Dosieraerosol 200 Hub. Beipackzettel
- Ito K, Mizutani A, Kira S, Mori M, Iwasaka H, Noguchi T (2005) Effect of ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes. *Injury* 36: 387–394

- Kato M, Otsuki M, Wang LQ, Kawamae K, Tase C, Okuaki A (1998) Effect of positive end-expiratory pressure on respiration and hemodynamics in dogs with pulmonary edema caused by increased membrane permeability (jpn). *Masui* 47: 9–21
- Kircher W (2003) Arzneiformen und Applikationssysteme. In: Martin, E (Hrsg.) *Der Asthma-patient in der Apotheke*. Dt. Apoth. Verlag, Stuttgart
- Leeman M, Lejeune P, Closset J, Vachiéry JL, Mélot C, Naeije R (1990) Effects of PEEP on pulmonary hemodynamics in intact dogs with oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol* 69: 2190–2196
- Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA (2012) The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 122: 2731–2740, <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
- Medikamio (2008) Ventolair mite 50 µg Dosieraerosol, Druckgasinhalation, Lösung – Gebrauchsinformation, <https://medikamio.com/de-de/medikamente/ventolair-mite-50-ug-dosieraerosol-druckgasinhalation-loesung/pil>
- Neumann P, Berglund JE, Andersson LG, Maripu E, Magnusson A, Hedenstierna G (2000) Effects of inverse ratio ventilation and positive end-expiratory pressure in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1537–1545
- Nieuwenhuizen L, de Groot PG, Grutters JC, Biesma DH (2009) A review of pulmonary coagulopathy in acute lung injury, acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Eur J Haematol* 82: 413–425 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01238.x>
- Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzos V, Velissaris D (2012) Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 4: 7–16, <https://doi.org/10.4021/jocmr761w>
- Scillia P, Kafi SA, Mélot C, Keyzer C, Naeije R, Gevenois PA (2001) Oleic acid-induced lung injury: thin-section CT evaluation in dogs. *Radiology* 219: 724–731
- Tal DM, Yanuck MD, van Hall G, Karlsh SJ (1989) Identification of Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors in bovine plasma as fatty acids and hydrocarbons. *Biochim Biophys Acta* 985: 55–59
- Vadász I, Morty RE, Kohstall MG, Olschewski A, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HE (2005) Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption. A role in acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 171: 469–479
- Zschimmer und Schwarz (2012 a) Physicochemical testing on a sample of isodecyl oleate. Final report 1 of 2, For and on behalf of Chilworth Technology Limited, Report Number GLP106716HR1V1/11 for Zschimmer & Schwarz GmbH & Co. KG, Lahnstein, unveröffentlicht
- Zschimmer und Schwarz (2012 b) 14-Day dose-range-finding study of isodecyl oleate by oral administration to rats. LPT study no 29050, Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, Hamburg, Zschimmer & Schwarz GmbH & Co. KG, Lahnstein, unveröffentlicht
- Zschimmer und Schwarz (2013) Combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test of isodecyl oleate in rats by oral administration. LPT study no 29051, Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH & Co KG, Hamburg, Zschimmer & Schwarz GmbH & Co. KG, Lahnstein, unveröffentlicht