

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

n-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: n-Decyloleat; Lunge; Anreicherung; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Entwicklungstoxizität; Analogiebetrachtung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. n-Decyloleat. MAK Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):626-640]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb368746kskd0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb368746kskd0067>

Addendum abgeschlossen: 12 Okt 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.

n-Decyl oleate / Decyl (Z)-octadec-9-enoate

[n-Decyloleat]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb368746kskd0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated n-decyl oleate [3687-46-5], 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 Available publications and unpublished study reports are described in detail.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 n-decyl oleate could result in lung overload, inflammatory reactions and microgranulomas. To prevent this overload, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 5 mg/m³ is derived for the respirable fraction by analogy with white mineral oil and an n-decyl oleate is classified in Peak Limitation Category II with an excursion factor of 4.

There are no developmental toxicity studies and n-decyl oleate is assigned to Pregnancy Risk Group D. n-Decyl oleate is not genotoxic in bacteria. Carcinogenicity studies are not available. There are no indications of a contact sensitizing potential of n-decyl oleate in humans and in animal studies. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

n-Decyloleat; Decyl-9-octadecenoat; 9-Octadecensäuredecylester; Ölsäuredecylester; 9-Octadecensäure-(Z)-decylester; Toxikokinetik; Metabolismus; (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), Adenauererring 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)

n-Decyloleat

[3687-46-5]

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 –5 °C (ECHA 2017)
 Siedepunkt k. A.
 Dichte bei 20 °C 0,86 g/cm³ (ECHA 2017)
 Dampfdruck $7,82 \times 10^{-11}$ hPa (ber.) (ECHA 2017)
 log K_{ow} 12,44 (ber.) (ECHA 2017)
 Löslichkeit nicht löslich in Wasser (Krop et al. 1997)
 370 ng/l bei 25 °C (k. w. A.) (ECHA 2017)

Stabilität k. A.
 Herstellung Veresterung von Ölsäure mit
 n-Decylalkohol
 Verunreinigungen maximal 2,5 % Ölsäure (CIR 1982)
 Verwendung in Kosmetikprodukten in Konzentrationen:
 ≤ 0,1 % → 50 % (CIR 1982),
 0,5 %–88 % (CIR 2003);
 als Textil- od. Lederhilfsmittel

Zu n-Decyloleat liegt eine Begründung aus dem Jahr 1995 vor.

n-Decyloleat ist bis zu 20 % in Kühlschmierstoffkonzentraten enthalten („Kühlschmierstoffe, Hydraulikflüssigkeiten, Schmierstoffe“ 2015). Eine NOAEC für Hautreizung ist nicht bekannt, n-Decyloleat ist bei einmaliger Applikation am Kaninchen nicht hautreizend.

Der Nachtrag wurde aufgrund neuer Studien zur wiederholten Aufnahme und zur Reproduktionstoxizität erstellt, und es wurde überprüft, ob für n-Decyloleat ein MAK-Wert aufgestellt werden kann. Zur Abrundung des toxikologischen Profils sind auch Studien zum strukturanalogen **iso-Decyloleat** [59231-34-4] und zu ähnlichen Fettsäureestern, wie **2-Ethylhexyloleat** [26399-02-0], **Oleyloleat** [3687-45-4] und **2-Octyldodecyl-isooctadecanoat** [93803-87-3] herangezogen worden. Deren Substanznamen sind zur besseren Übersichtlichkeit in Fettdruck aufgeführt.

Der Nachtrag basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Aus einer Studie an Ratten mit wiederholter oraler Verabreichung ergibt sich ein NOAEL bei der höchsten getesteten Dosierung von 1000 mg n-Decyloleat/kg KG und Tag.

Mit dem strukturanalogen iso-Decyloleat treten bei Kaninchen nach 60-tägiger dermaler Applikation bis zur höchsten Dosierung von 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag keine systemischen Wirkungen auf.

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

Bei Sprague-Dawley-Ratten betragen der NOAEL für das strukturanaloge iso-Decyloleat für Wirkungen auf die Fertilität 1000 mg/kg KG und Tag und der LOAEL für entwicklungstoxische Wirkungen und Maternaltoxizität 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag. Es kommt zu einer erhöhten Inzidenz an Postimplantationsverlusten sowie zu Totgeburten und nicht überlebensfähigen Nachkommen. Ähnliche Wirkungen sind auch beim n-Decyloleat zu erwarten.

n-Decyloleat ist im Salmonella-Mutagenitätstest nicht mutagen. Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen 2-Ethylhexyloleat oder Oleyloleat auch keine genotoxischen Wirkungen in Säugetierzellen ergeben und 2-Octyldodecyl-isoctadecanoat keine Mikrokerne im Knochenmark von Mäusen induziert, kann davon ausgegangen werden, dass n-Decyloleat ebenfalls in diesen Testsystemen nicht genotoxisch ist.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung des n-Decyloleats liegen keine belastbaren Befunde beim Menschen und keine positiven Untersuchungen am Tier vor. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von n-Decyloleat gibt es nicht.

2 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 Modellsubstanz 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-gepufferter Kochsalzlösung) wurde z. B. bei Ratten (Akella 2014; Dickey et al. 1981; Ito et al. 2005), Mäusen (Gonçalves-de-Albuquerque et al. 2012, 2013, 2015), Hunden (Henning 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).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Für n-Decylalkohol ist eine oxidative Umsetzung zum Keton bzw. zur Carbonsäure wahrscheinlich (Begründung 1995).

4 Erfahrungen beim Menschen

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

An der Innenseite der Unterarme von Freiwilligen verursachten die zweistündige Auftragung des unverdünnten n-Decyloleats mit einem Pflaster (Henkel 1970 a) oder die 30-minütige Aufbringung bei gleichzeitigem, alle 30 Sekunden erfolgten

Einmassieren der Substanz mit einem Glasstab (Burckhardt-Test) (Henkel 1970 b), keine Reizwirkungen (Begründung 1995).

Allergene Wirkung

Es liegt nur ein unvollständig dokumentierter Befund über eine positive Reaktion im Epikutantest (k. w. A.) auf eine 1%ige Zubereitung von n-Decyloleat in Vaseline vor. Die Substanz war Bestandteil einer Harnstoff-haltigen Feuchtigkeitslotion, auf die der betroffene Patient im Epikutantest eine dreifach positive Reaktion zeigte (Garcia-Bravo und Mozo 1992).

Vier Salbengrundlagen-Formulierungen mit jeweils bis zu 5 % n-Decyloleat riefen bei 402 Probanden nach einmaliger okklusiver Applikation und bei 204 Personen in einem „Repeated Insult Patch Test“ keine Hautreaktionen hervor (Begründung 1995; CIR 1982).

Auch bei 103 Freiwilligen, die dreimal wöchentlich, drei Wochen lang, 0,2 ml eines Hautpflegemittels mit einem Gehalt von 1 bis 5 % n-Decyloleat (k. w. A.) im Epikutantest und 14 Tage nach der letzten Anwendung eine Provokation mit dem unverdünnten Hautpflegemittel (k. w. A.) erhalten hatten, ergaben sich bei der Ablesung nach 48 oder 96 Stunden keine Hinweise auf eine Sensibilisierung (Begründung 1995).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

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

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD₅₀ von n-Decyloleat lag bei Wistar-Ratten bei über 2000 mg/kg KG. Bei allen männlichen Tieren zeigten sich am ersten und teilweise auch am zweiten Tag nach der Auftragung ein gesträubtes Fell und gefärbter Tränenfluss. Bei allen weiblichen und drei von fünf männlichen Tieren traten an den behandelten Hautstellen Schuppen, Schorfbildung und Erytheme während der 15-tägigen Nachbeobachtung auf. n-Decyloleat verursachte keine weiteren Auffälligkeiten oder systemischen Effekte (ECHA 2017).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Studie mit vierwöchiger Behandlung (siehe Tabelle 1), bei der an fünf Tagen pro Woche 0, 100, 500 oder 1000 mg n-Decyloleat/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht wurden, und einer sich anschließenden Nachbeobachtungszeit von vier Wochen ergaben sich bei den je zehn männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe keine substanzbedingten Auffälligkeiten (Henkel 1987).

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten, die zwei Wochen vor der Verpaarung bis drei Tage nach dem Werfen bis zu 1000 mg **iso-Decyloleat**/kg KG und Tag mit der Schlundsonde erhalten hatten, wiesen keine Organveränderungen auf. Während des Zeitraums des Säugens kam es zu einer Körpergewichtsabnahme um 9,4 %. Die entwicklungstoxischen Wirkungen, wie Postimplantationsverluste, Totgeburten oder verendete Nachkommen sind in 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 und für säugende Muttertiere ein NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag (Zschimmer und Schwarz 2013).

Fazit:

Aus der Studie an Ratten mit wiederholter oraler Verabreichung ergab sich ein NOAEL bei der höchsten getesteten Dosierung von 1000 mg n-Decyloleat/kg KG und Tag. Dieser Wert wird durch das strukturähnliche iso-Decyloleat für männliche und nicht trüchtige weibliche Tiere bestätigt. Während des Zeitraums des Säugens ergibt sich bei Muttertieren eine Körpergewichtsabnahme.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

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 „iso-Decyloleat“ 1998).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In zwei Untersuchungen an Kaninchen wurde unverdünntes n-Decyloleat als sehr gering reizend beschrieben (k. w. A.) (Begründung 1995).

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

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
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, Organge- wichte; keine makroskopischen und histologischen Veränderungen	Henkel 1987
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 Unter- suchung aller Organe, keine histopathologischen Unter- suchungen durchgeführt	Zschimmer und Schwarz 2012
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: ♀: nur während des Zeitraums des Säugens KG ↓, weitere Wirkungen auf die Reproduktion siehe Abschnitt „Fertilität“ und „Entwicklungstoxizität“, ♂: NOAEL, kein Einfluss auf Spermatogenese; Blutbild, klinische Chemie od. Blutgerinnung: keine auffälligen Befunde; Makroskopie: keine Wirkung auf Zunge, Trachea, Larynx, Oesopha- gus, Magen-Darm-Trakt, Neben- niere, Knochenmark, Nervensystem, Rückenmark, Gehirn, Herz, Nieren, Harnleiter, Harnblase, Geschlechts- organe, Leber, Lunge, Lymphknoten, Milz od. Schilddrüse; Organgew.: keine Wirkung auf Hoden, Nebenhoden, Niere, Nebenniere, Gehirn, Herz, Leber, Milz od. Thymus; Histopathologie: keine auffälligen Befunde	Zschimmer und Schwarz 2013

Nach täglicher dermaler Auftragung von unverdünntem n-Decyloleat oder einer 15%igen wässrigen Emulsion erfolgte bei je drei Kaninchen nach 60 Tagen die histologische Untersuchung von je zwei Hautproben. Hautreizungen traten bei beiden Konzentrationen auf (k. w. A.). Unverdünntes n-Decyloleat führte bei allen Tieren zu Hautverdickungen und bei einem Tier zu Blasenbildung mit Blutstau in der Haut. Die 15%ige Emulsion verursachte einige Knötchen und Bläschen. Die Entstehung der Bläschen wurde auf die Bildung eines okklusiven Films auf der Haut durch nicht vollständig entferntes Material zurückgeführt (Guillot et al. 1977).

5.3.2 Auge

Bei Kaninchen war unverdünntes n-Decyloleat am Auge sehr gering bzw. nicht reizend (Begründung 1995).

Fazit:

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

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

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

Das negative Ergebnis eines Maximierungstests, in dem die intradermale Induktion mit 5%igen Zubereitungen von n-Decyloleat und die topische Induktion nach Vorbehandlung mit Natriumdodecylsulfat erfolgte (Begründung 1995; Henkel 1979 a, b), ist für die Bewertung nicht heranziehbar, da die Auslösebehandlung mit nur 1%igen Zubereitungen vorgenommen wurde.

Auch in einer älteren, nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführten Untersuchung mit intradermaler Applikation von 15 % n-Decyloleat an zehn Meerschweinchen sowie in einem 60-tägigen offenen Epikutantest mit 15 % n-Decyloleat und mit unverdünntem n-Decyloleat an je drei Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung (Begründung 1998; CIR 1982). Die Ergebnisse sind jedoch für die Bewertung ebenfalls nicht geeignet.

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

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 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:

Bei Sprague-Dawley-Ratten ergibt sich für **iso-Decyloleat** bei der höchsten eingesetzten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag ein NOAEL für Wirkungen auf die Fertilität.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

In der im Abschnitt „Fertilität“ beschriebenen, und nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten Studie wurden von den männlichen Sprague-Dawley-Ratten bis zu 1000 mg **iso-Decyloleat**/kg KG und Tag und 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 Gesamt-Wurfgewicht sowie zu neun Totgeburten (keine in der Kontrollgruppe). Während des Zeitraums des Säugens verringerte sich das Körpergewicht der Muttertiere um 9,4 %. Vier Tage nach dem Werfen hatten zwei Muttertiere nur tote Nachkommen: Bei dem einen Tier starben drei Säuglinge 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 Säuglinge, bei zehn Kontrolltieren waren es insgesamt fünf. Nur bei den drei Tieren mit toten Nachkommen war die Futteraufnahme um 42 bis 72 % verringert. Von den Autoren wurde der vollständige Verlust der Nachkommen bei zwei von sieben Muttertieren als substanzbedingt gewertet (Zschimmer und Schwarz 2013).

Fazit:

Für das strukturanaloge **iso-Decyloleat** beträgt der NOAEL für entwicklungsstoxische Wirkungen 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 überlebensfähigen

Nachkommen. Während des Zeitraums des Säugens ergibt sich bei den Muttertieren eine Körpergewichtsabnahme. Ähnliche Wirkungen sind auch beim n-Decyloleat zu erwarten.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

n-Decyloleat war im Salmonella-Mutagenitätstest mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 bei Konzentrationen von bis zu 2500 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen (Henkel 1979 c). Auch Untersuchungen mit strukturanalogen Substanzen, wie **2-Octyldodecyl-isooctadecanoat**, **2-Ethylhexyloleat**, **Oleyloleat** oder **C16–18-Fettsäure-isotridecylester**, ergaben keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugetierzellen (siehe Tabelle 2) (ECHA 2018).

5.6.2 In vivo

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten in vivo 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 2018).

Fazit:

n-Decyloleat war im Salmonella-Mutagenitätstest nicht mutagen. Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen **2-Ethylhexyloleat** oder **Oleyloleat** auch keine genotoxischen Wirkungen in Säugetierzellen ergaben und **2-Octyldodecyl-isooctadecanoat** keine Mikrokerne im Knochenmark von Mäusen induzierte, kann davon ausgegangen werden, dass n-Decyloleat ebenfalls in diesen Testsystemen nicht genotoxisch ist.

5.7 Kanzerogenität

Zu n-Decyloleat liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist wegen der schlechten Wasserlöslichkeit eine anzunehmende Akkumulation von n-Decyloleat in der Lunge.

MAK-Wert. Für eine Bewertung geeignete Erfahrungen beim Menschen oder Inhalationsstudien mit n-Decyloleat an Ratten oder Mäusen liegen nicht vor.

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

Endpunkt	Testsystem	Konz. [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	wirksame Konz. ^{a)}	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
n-Decyloleat						
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 u. TA1538	4–2500	–	–	–	Henkel 1979 c
2-Octyldodecyl-isoocetadecanoat						
Genmutation	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100, E. coli WP2 uvr A	0, 10, 33, 100, 333 od. 1000	–	–	–	ECHA 2018
CA	Humanlymphozyten	0, 333 od. 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	–	–	ECHA 2018
2-Ethylhexyloleat (Reinheit > 60 %)						
CA	Humanlymphozyten	0, 3, 10 od. 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2018
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 2018
Oleyloleat						
CA	V79-Zellen	0, 10, 60 od. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	> 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2018
Genmutation HPRT	V79-Zellen	10, 30, 60 od. 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	–	> 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Präzipitation	–	ECHA 2018
C16–18-Fettsäure-isotridecylester						
Genmutation	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100 u. TA1538	8, 40, 200, 1000 od. 5000	–	–	–	ECHA 2018

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

Jedoch existiert eine nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführte Studie mit dem strukturanalogen **iso-Decyloleat**. In dieser Studie an Sprague-Dawley-Ratten, die zwei Wochen vor der Verpaarung bis drei Tage nach dem Werfen 1000 mg iso-Decyloleat/kg KG und Tag maximal 56 Tage lang täglich mit der Schlundsonde erhalten hatten, ergibt sich bei den Muttertieren aufgrund der Körpergewichtsabnahme 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 den toxikokinetischen Unterschieden 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 fünf tägige Exposition am Arbeitsplatz pro Woche (7:5). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 735 mg iso-Decyloleat/m³. Durch Anwendung von jeweils des Faktors 2 für die mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit und für die Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen sowie des „Preferred Value Approach“ würde sich aufgrund der maternal-toxischen Effekte für systemische Wirkungen ein MAK-Wert von 100 mg iso-Decyloleat/m³ E ergeben, der in Analogie auch für n-Decyloleat gelten könnte. Jedoch kann dieser Wert nicht für die inhalative Aufnahme herangezogen werden, denn sobald n-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 n-Decyloleat in Analogie zu pharmazeutischem Weißöl ein MAK-Wert von 5 mg/m³ A festgesetzt.

Spitzenbegrenzung. In Analogie zu pharmazeutischem Weißöl, das aufgrund der kumulativen, spät eintretenden Wirkung der Spitzenbegrenzungskategorie II zugeordnet und mit dem Überschreitungsfaktor von 4 versehen ist, erfolgt auch für n-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. n-Decyloleat ergab bei dermalen Applikation bis zur höchsten Dosierung (2000 mg/kg KG) bei Wistar-Ratten akut keine systemischen Effekte. Das strukturverwandte iso-Decyloleat zeigte beim Kaninchen nach 60-tägiger dermalen Applikation bis zur höchsten Dosierung (1000 mg/kg und Tag) keine systemischen Wirkungen. n-Decyloleat wird deshalb nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von n-Decyloleat beim Menschen liegen keine hinreichenden klinischen Befunde vor. Experimentelle Untersuchungen lieferten keine Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung, und ein valider Local Lymph Node Assay an Mäusen ergab ein negatives Ergebnis. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. n-Decyloleat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Fruchtschädigende Wirkung. Aufgrund fehlender Studien mit Applikation von n-Decyloleat wird die nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführte Studie an Rat-

ten mit einer maximal 56 Tage langen Verabreichung des strukturanalogen **iso-Decyloleat** herangezogen. Die iso-Decyloleat-Gabe mit der Schlundsonde, beginnend zwei Wochen vor der Verpaarung bis drei Tage nach dem Werfen, ergab infolge der maternalen Toxizität und der ausgeprägten entwicklungstoxischen Wirkungen einen NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag. Nach toxikokinetischer Umrechnung (siehe oben) entspricht dieser Wert einer Luftkonzentration von 735 mg/m³. Untersuchungen zur Teratogenität fehlen. Da die vorliegenden Daten nicht für eine abschließende Bewertung ausreichen, ist iso-Decyloleat der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet. In Analogie zum iso-Decyloleat wird auch n-Decyloleat der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Kanzerogenität und keimzellmutagene Wirkung. n-Decyloleat ist in Bakterien nicht mutagen. Studien zur Kanzerogenität und zur Genotoxizität im Tierversuch fehlen. Da Untersuchungen mit den strukturanalogen Substanzen 2-Octyldodecylisooctadecanoat, 2-Ethylhexyloleat, Oleyloleat oder C16–18-Fettsäure-isotridecylester keine genotoxischen Wirkungen in Bakterien oder Säugetierzellen ergaben, kann davon ausgegangen werden, dass auch n-Decyloleat in diesen Testsystemen nicht genotoxisch ist. Daher erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für kanzerogene oder keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

7 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/pdf/10.3109/10915818209013149>
- CIR (2003) Annual review of cosmetic ingredient safety assessments – 2001/2002. *Int J Toxicol* 22, Suppl 1: 1–35, <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/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 decyl oleate (CAS Number 36871-46-5), joint submission, first publication 17.03.2013, last modification 14.08.2017, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2018) Information on registered substances. Dataset on isodecyl oleate (CAS Number 59231-34-4), joint submission, first publication 17.03.2013, last modification 02.06.2016, <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>
- Garcia-Bravo B, Mozo P (1992) Generalized contact dermatitis from vitamin E. *Contact Dermatitis* 26: 280

- 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 (Henkel KGaA) (1970 a) Patch-test on volunteers. Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 700015a, 04.12.1970, unveröffentlicht
- Henkel (1970 b) Burckhardt-test on volunteers. Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 700015b, 04.12.1970, unveröffentlicht
- Henkel (1979 a) Sensitization. Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 790282, 20.11.1979, unveröffentlicht
- Henkel (1979 b) Sensitization. Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 790282, 28.11.1979, unveröffentlicht
- Henkel (1979 c) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test). Cetiol V (9-Octadecenoic acid (Z), decyl ester). Bericht-Nr 790059, 15.10.1979, unveröffentlicht
- Henkel (1987) Cetiol V. 28-Tage Test mit wiederholter oraler Verabreichung an Ratten, Archivnummer 870315, Juli 1987, 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 (japan). *Masui* 47: 9–21
- Kircher W (2003) Arzneiformen und Applikationssysteme. In: Martin, E (Hrsg.) *Der Asthma-patient in der Apotheke*. Dt. Apoth. Verlag, Stuttgart
- Krop HB, Martin JM, van Velzen MJM, Parsons JK, Harrie AJ, Govers HA (1997) n-Octanol-water partition coefficients, aqueous solubilities and Henry's law constants of fatty acid esters. *Chemosphere* 34: 107–119
- Leeman M, Lejeune P, Closset J, Vachiéry JL, Mélot C, Naeije R (1985) Effects of PEEP on pulmonary hemodynamics in intact dogs with oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol* 69: 2190–2196
- Medikamio (2008) Ventolair mite 50 µg Dosieraerosol, Druckgasinhalation, Lösung – Gebrauchsinformation,

640 MAK Value Documentations

<https://medikamio.com/de-de/medikamente/ventolair-mite-50-ug-dosieraerosol-druckgas-inhalation-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
- 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
- Zschimmer und Schwarz (2012) 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

abgeschlossen am 12.10.2017