

## 2-Ethylhexyloleat

### MAK-Begründung

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

2-Ethylhexyloleat; Lungentoxizität; Überladungseffekt; Entzündung; Mikrogranulom; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Aerosol; Entwicklungstoxizität; Analogie-betrachtung

### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 2-ethylhexyl oleate [26399-02-0] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicological endpoints. Available publications are described in detail. As with white mineral oil, inhalation of aerosols of the hardly water-soluble 2-ethylhexyl oleate could result in overload in the lung, inflammatory reactions and microgranulomas. To prevent this overload, a MAK value of 5 mg/m<sup>3</sup> for the respirable fraction is established by analogy with white mineral oil and Peak Limitation Category II as well as an excursion factor of 4 is set. The substance is classified in Pregnancy Risk Group D because developmental toxicity studies are lacking. 2-Ethylhexyl oleate is not genotoxic. Carcinogenicity studies are not available. There are no indications of a sensitizing potential of 2-ethylhexyl oleate. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

#### Citation Note:

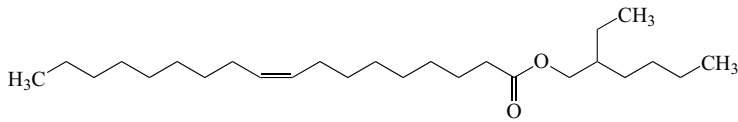
Hartwig A, MAK Commission.  
2-Ethylhexyloleat. MAK-  
Begründung. MAK Collect Occup  
Health Saf. 2022 Mrz;7(1):Doc002.  
[https://doi.org/10.34865/  
mb2639902kskd7\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb2639902kskd7_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
24 Feb 2021

Publikationsdatum:  
31 Mrz 2022

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative  
Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz](#).



<b>MAK-Wert (2021)</b>	<b>5 mg/m<sup>3</sup> A</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2021)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 4</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2021)</b>	<b>Gruppe D</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	2-Ethylhexyl-9-octadecenoat (Z)-9-Octadecensäure-2-ethylhexylester Ölsäure-2-ethylhexylester
Chemische Bezeichnung	2-Ethylhexyl-(Z)-octadec-9-enoat
CAS-Nr.	26399-02-0
Formel	 <p>The image shows the chemical structure of 2-ethylhexyl-9-octadecenoate. It consists of a long hydrocarbon chain with a double bond at the 9th position (Z configuration). The chain is terminated by a methyl group (CH<sub>3</sub>) at the 18th position. The 1st carbon of the chain is also a methyl group (CH<sub>3</sub>). The 2nd carbon is part of an ester group, bonded to an oxygen atom which is further bonded to a 2-ethylhexyl group. The 2-ethylhexyl group consists of a six-carbon chain with a methyl group (CH<sub>3</sub>) on the second carbon.</p>
Molmasse	C <sub>26</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> 394,7 g/mol
Schmelzpunkt	< -20 °C (IFA 2020), -20 °C (ECHA 2020)
Siedepunkt	> 300 °C, Zersetzung möglich (ECHA 2020)
Dichte	0,87 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2020; IFA 2020)
Dampfdruck	0,000024 hPa (ECHA 2020)
log K <sub>OW</sub>	10,7 (ber.) (NCBI 2021), > 10 (ber.) (ECHA 2020)
Löslichkeit	< 1 mg/l Wasser (ECHA 2020)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 16,38 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,0611 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Hydrolysestabilität	k. A.
Stabilität	k. A.
Herstellung	Veresterung von Ölsäure mit 2-Ethylhexanol (Lacaze-Dufaure und Mouloungui 2000; da Silva et al. 2020)
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	möglicherweise die Ausgangsprodukte Ölsäure und 2-Ethylhexanol

Verwendung	in Klebstoffen und Dichtungsmitteln, Farbstoffen, Funktionsflüssigkeiten (offene Systeme), Schmiermitteln und Schmiermittelzusätzen, Verarbeitungshilfsstoff spezifisch für die Erdölproduktion, Lösungsmittel (zur Reinigung und Entfettung), Reinigungs- und Pflegemittel, in Farbstoffen und Beschichtungen (NCBI 2021), in Formulierungen von Cremes, Lotionen und anderen Kosmetika zur Beibehaltung der Hautfeuchtigkeit und Plastizität, Einsatz als Emollient (weichmachende Eigenschaften) in Kosmetika (da Silva et al. 2020)
Einsatzkonzentration	bis zu einem maximalen Massenanteil von 20 % im Kühlschmierstoffkonzentrat enthalten (Hartwig und MAK Commission 2018 a), k. A. zur Einsatzkonzentration

Aus 2-Ethylhexyloleat entsteht nach Hydrolyse oder im Metabolismus der entsprechende Alkohol und die entsprechende Fettsäure, also 2-Ethylhexanol und Ölsäure (siehe [Abschnitt 3.2](#); Greim 1998, 2000). Daher werden auch teilweise Daten zu den Metaboliten aufgeführt.

Zur Bewertung von 2-Ethylhexyloleat werden auch zum Teil die im REACH-Registrierungsdossier aufgeführten Daten zur Kategorie der „kurzkettigen Alkoholester (Short Chain Alcohol Esters)“ herangezogen. Hier beinhaltet sind Ester einer Fettsäure (C8 bis C29) und einem C2- bis C8-Alkohol (Ethanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, Pentanol, Isopentanol, Hexanol, 2-Ethylhexanol oder Octanol). Die Kategorie umfasst sowohl definierte mono-konstituierte Substanzen als auch verwandte UVCB-Substanzen mit variierenden Fettsäurekettenlängen (ECHA 2018).

Bei 2-Ethylhexyloleat handelt es sich um eine ölige Flüssigkeit (IFA 2020) mit einer sehr geringen Wasserlöslichkeit von weniger als 1 mg/l Wasser (ECHA 2020). Die Viskosität beträgt 7,8 cSt bei 40 °C (ECHA 2020), d. h. die Substanz verfügt über eine geringe Viskosität (dünnflüssig). Für weißes Mineralöl wird eine Viskosität von mehr als 3 cSt bei 40 °C angegeben (ECHA 2021).

Als weitere Fettsäureester mit einem Oleatrest wurde für n- und iso-Decyloleat ebenfalls eine Analogie zu Weißöl/Mineralöl angenommen (Hartwig und MAK Commission 2019 a, b).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Exposition gegen ein Aerosol von 2-Ethylhexyloleat ist in Analogie zu Weißöl in der Lunge mit einer Makrophagenansammlung und der Bildung von Mikrogranulomen zu rechnen. Inhalationsstudien liegen jedoch nicht vor.

Bei Hydrolyse des Fettsäureesters 2-Ethylhexyloleat entstehen Ölsäure und der entsprechende Alkohol 2-Ethylhexanol. Zu den beiden Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure liegen Daten an Ratten vor. Systemische Toxizität in Form von Leberfunktionsstörungen und Peroxisomenproliferation in der Leber wird mit 2-Ethylhexanol nach 13-wöchiger Schlundsondengabe ab 250 mg/kg KG und Tag beobachtet. Bei der Ölsäure hingegen ist die systemische Toxizität weniger stark ausgeprägt; nach 10- bis 16-wöchiger Gabe mit dem Futter werden bei etwa 7500 mg/kg KG und Tag unterentwickelte Brustdrüsen und z. T. Zysten im Eierstock festgestellt.

2-Ethylhexyloleat wirkt nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung des 2-Ethylhexyloleats liegen keine Befunde beim Menschen und keine Untersuchungen am Tier vor. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von 2-Ethylhexyloleat liegen ebenfalls nicht vor.

Studien zur Reproduktionstoxizität sind für 2-Ethylhexyloleat nicht durchgeführt worden. Hinweise auf eine reproduktionstoxische oder teratogene Wirkung gibt es für keinen der Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure.

Ein genotoxisches Potenzial ist für 2-Ethylhexyloleat nicht gegeben.

Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Die Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure sind nicht als kanzerogen für den Menschen bewertet.

## 2 Wirkungsmechanismus

Fettsäureester sind im Organismus hydrolysierbar. Die Hydrolyse durch Lipasen führt zur Spaltung der Esterbindung, wodurch die entsprechende Fettsäure und der entsprechende Alkohol entstehen; im Falle von 2-Ethylhexyleoleat sind das Ölsäure und 2-Ethylhexanol.

Auch in der Lunge befinden sich Lipasen, hauptsächlich in den Alveolarmakrophagen, was in der MAK-Begründung zu Triglyceriden ausführlich dargestellt ist (Hartwig und MAK Commission 2022).

Von inhalativ aufgenommenem Mineralöl ist bekannt, dass es sich in der Lunge ansammelt und, aufgrund einer unvollständigen Phagozytose durch Alveolarmakrophagen, entzündliche Reaktionen (exogene Lipidpneumonie) und Mikrogranulome bis hin zu fibrotischen Veränderungen verursacht (Eckert und Jerochin 1981; SCOEL 2011).

Mechanistisch sind die durch Mineralöl ausgelösten Veränderungen in der Lunge mit einem Überladungseffekt aufgrund der Ansammlung in Alveolarmakrophagen zu erklären (Hartwig und MAK Commission 2018 b). Mineralöl als Gemisch von überwiegend gesättigten Kohlenwasserstoffen ist nicht hydrolysierbar, da keine Kohlenwasserstoffe mit Esterbindungen beinhaltet sind.

Auch für inhalativ aufgenommene Fettsäureester in Aerosolform ist anzunehmen, dass sie sich in den Alveolarmakrophagen ansammeln. Jedoch können diese dort von Lipasen abgebaut werden. Nur wenn die Hydrolysekapazität der Lipasen überschritten wird, kann es auch zu einer Überladung mit den entsprechenden Folgeeffekten kommen. Im Gegensatz zu Mineralöl ist jedoch unklar, bei welcher Konzentration von Fettsäureestern mit einem Überladungseffekt zu rechnen ist.

Das Heranziehen einer Analogie zu Weißöl/Mineralöl ist als „Worst Case“ anzusehen, was im [Abschnitt 6](#) erläutert wird.

Auf die Effekte von Ölsäure nach intravenöser und intratrachealer Applikation wird in den MAK-Begründungen zu n- und iso-Decyleoleat (Hartwig und MAK Commission 2019 a, b) ausführlich eingegangen.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Untersuchungen mit 2-Ethylhexyleoleat sind nicht durchgeführt worden.

Aufgrund des geringen Dampfdrucks kommt 2-Ethylhexyleoleat eher in Form eines Aerosols als in Form von Dampf vor (ECHA 2020; IFA 2020). Eine systemische Bioverfügbarkeit nach Inhalation ist als wahrscheinlich anzusehen (ECHA 2018).

Nach oraler Aufnahme ist eine systemische Bioverfügbarkeit von 2-Ethylhexyleoleat und dessen Metaboliten zu erwarten (ECHA 2020).

Untersuchungen zur Hautresorption von 2-Ethylhexyleoleat liegen nicht vor. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz (niedrige Wasserlöslichkeit, hohe Molmasse und insbesondere hoher  $\log K_{OW}$ -Wert) sind Modellrechnungen nicht zulässig. Für strukturanaloge Ölsäureester mit ähnlicher Molmasse wie n- oder iso-Decyleoleat wird von keiner relevanten Hautresorption ausgegangen (Hartwig und MAK Commission 2019 a, b). Hautreizende Eigenschaften der Substanz wären ein Indiz für die Fähigkeit von 2-Ethylhexyleoleat, in die Haut einzudringen. Aus entsprechenden Untersuchungen ergeben sich aber keine Hinweise auf ein nennenswertes hautreizendes Potenzial.

Es ist zu erwarten, dass die Ausscheidung von 2-Ethylhexyloleat hauptsächlich mit der Atemluft als CO<sub>2</sub> erfolgt (ECHA 2020).

### 3.2 Metabolismus

Untersuchungen zu 2-Ethylhexyloleat liegen nicht vor.

Fettsäureester werden durch Esterasen zum entsprechenden Alkohol und der entsprechenden Fettsäure hydrolysiert, d. h. aus 2-Ethylhexyloleat entstehen 2-Ethylhexanol und Ölsäure (ECHA 2020; IFA 2020). Für 2-Ethylhexanol ist die oxidative Umsetzung zu 2-Ethylhexansäure und Folgemetaboliten zu erwarten. Eine Ausscheidung erfolgt hauptsächlich als Glucuronid mit dem Urin (IFA 2020). Der Abbau der Ölsäure geschieht wie bei allen Fettsäuren über sukzessive  $\beta$ -Oxidation und Abspaltung der jeweils endständigen C<sub>2</sub>-Einheit als Essigsäurethioester des Coenzym A (Greim 1998).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Untersuchungen beim Menschen nach Exposition gegen 2-Ethylhexanol fehlen. Auch zu den strukturell eng verwandten Stoffen iso-Decyl- und n-Decyl-oleat liegen bezüglich einer allergenen Reaktion keine bzw. keine validen positiven Befunde vor (Hartwig und MAK Commission 2019 a, b).

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

2-Ethylhexyloleat wurde in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 436 an je drei männlichen und weiblichen Crl:WI (Han)-Ratten pro Konzentrationsgruppe untersucht. Dazu wurden die Tiere vier Stunden gegen ein Aerosol (massenmedianer aerodynamischer Durchmesser 2,5  $\mu$ m) der Konzentration 5700 mg/m<sup>3</sup> nur über die Nase exponiert. Alle Tiere zeigten am zweiten Tag nach der Exposition eine gekrümmte Haltung. Es kam innerhalb der 14-tägigen Beobachtungszeit nicht zu weiteren Symptomen, veränderten Körpergewichten oder Todesfällen. Die makroskopische Untersuchung ließ keine Auffälligkeiten erkennen. Die 4-Stunden-LC<sub>50</sub> betrug damit mehr als 5700 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2020; IFA 2020).

Aus der Kategorie der kurzkettigen Alkoholester wurden drei Substanzen getestet und es ergaben sich 4-Stunden-LC<sub>50</sub>-Werte von mehr als 5000 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2018).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Bei fünf weiblichen NMRI-EOPS-Mäusen, denen einmalig 5000 mg 2-Ethylhexyloleat/kg KG per Schlundsonde verabreicht wurde, kam es nicht zu Todesfällen oder adversen Symptomen. Die Tiere wurden sechs Tage nachbeobachtet, eine Nekropsie wurde nicht durchgeführt. Es ergab sich ein LD<sub>50</sub>-Wert von mehr als 5000 mg/kg KG (ECHA 2020; IFA 2020).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Zu 2-Ethylhexyloleat liegen keine Daten vor.

Aus der Kategorie der kurzkettigen Alkoholester wurden zwei Substanzen getestet, für die sich dermale LD<sub>50</sub>-Werte von mehr als 2000 mg/kg KG ergaben (ECHA 2018).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Zu 2-Ethylhexyloleat wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Zu den beiden Metaboliten gibt es Daten. 2-Ethylhexanol führte in einer 13-wöchigen Schlundsondenstudie an Ratten ab 250 mg/kg KG und Tag zu Leberfunktionsstörungen und Peroxisomenproliferation in der Leber. Der NOAEL liegt bei 125 mg/kg KG und Tag (Greim 2000).

Ölsäure hatte in einer 10- bis 16-wöchigen Fütterungsstudie bei weiblichen Ratten bei ca. 7500 mg/kg KG und Tag unterentwickelte Brustdrüsen und z. T. Zysten im Eierstock zur Folge (Greim 1998).

Untersuchungen an Ratten mit subakuter und subchronischer Gabe verschiedener Substanzen aus der Kategorie der kurzkettigen Alkoholester ließen NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag und höher erkennen (ECHA 2018, 2020).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Studie in Anlehnung an die OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde 0,5 ml unverdünntes 2-Ethylhexyloleat (k. A. zur Reinheit) nach vierstündiger okklusiver Verabreichung bei drei Neuseeländer-Kaninchen eingesetzt. Die Tiere wurden eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation untersucht. Nach einer Stunde wurde bei einem Tier eine leichte Rötung, bei einem zweiten Tier ein gut abgegrenztes Erythem (Grad 1 bzw. 2 von maximal 4; individueller Index nach 24, 48 und 72 Stunden: 0,33; 0; 0,33) festgestellt. Bei zwei Tieren wurden nach einer Stunde ein sehr leichtes bzw. ein leichtes Ödem beobachtet (Grad 1 bzw. 2 von max. 4; individueller Index nach 24, 48 und 72 Stunden: 0,33; 0; 0). Alle Effekte waren innerhalb von 48 Stunden bei allen Tieren vollständig reversibel. Die Substanz wurde als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2020; IFA 2020).

Während in einigen Untersuchungen mit kurzkettigen Alkoholestern keine hautreizende Wirkung an der Kaninchenhaut gefunden wurde, zeigte sich in anderen Studien ein leichtes hautreizendes Potenzial (ECHA 2018).

### 5.3.2 Auge

Dem 2-Ethylhexyloleat ähnliche Fettsäureester, z. B. das kürzerkettige Ethylhexyllaurat, zeigten in validen Testungen am Kaninchenauge keine bedeutende Reizwirkung (IFA 2020).

An Kaninchen wurden mehrere Untersuchungen mit kurzkettigen Alkoholestern vorgenommen. In keiner der Untersuchungen zeigte sich ein augenreizendes Potenzial (ECHA 2018).

## 5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit 2-Ethylhexyloleat vor. Ein valider Local Lymph Node Assay mit dem strukturell eng verwandten n-Decyloleat lieferte ein eindeutig negatives Ergebnis (Hartwig und MAK Commission 2019 b).

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Zu 2-Ethylhexyloleat liegen keine Daten vor.

Hinweise auf fertilitätsbeeinträchtigende Effekte der beiden Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure gibt es nicht (Greim 1998, 2000).

Zu zwei kurzkettigen Alkoholestern wurden Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ergaben sich NOAEL für Fertilität von 5500 bzw. 6000 mg/kg KG und Tag, den jeweils höchsten Dosierungen (ECHA 2018).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Zu 2-Ethylhexyloleat sind keine Untersuchungen durchgeführt worden.

Der Metabolit 2-Ethylhexanol verursacht keine Teratogenität bei Ratten (Greim 2000). Zum Metaboliten Ölsäure fehlen valide Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Hartwig und MAK Commission 2016).

Zwei kurzkettige Alkoholester wurden in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien untersucht. Teratogene Effekte wurden nicht festgesellt. Es ergaben sich NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von 1000 mg/kg KG und Tag, der jeweils höchsten Dosierung (ECHA 2018).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In einem Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an humanen peripheren Lymphozyten mit 3, 10 oder 33 µg 2-Ethylhexyloleat/ml (k. A. zur Reinheit der Testsubstanz, Lösungsmittel: Ethanol) mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems traten keine klastogenen Effekte auf. Bis zur höchsten Konzentration wurde keine Zytotoxizität beobachtet. Bei 33 µg/ml kam es zur Präzipitation der Testsubstanz (ECHA 2020).

In einem TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 wurde 2-Ethylhexyloleat in den Konzentrationen 0,03; 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 33 und 100 µg/ml mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems getestet (k. A. zur Reinheit der Testsubstanz, Lösungsmittel: Ethanol). Die Testsubstanz führte nicht zu mutagenen Effekten. Zytotoxizität trat bis zur höchsten Konzentration nicht auf. Bei 100 µg/ml war eine Präzipitation der Testsubstanz zu beobachten (ECHA 2020; IFA 2020).

Der Metabolit 2-Ethylhexanol hat sich als nicht genotoxisch in vitro herausgestellt (Greim 2000).

Der Metabolit Ölsäure wirkt nicht mutagen in Bakterien, hat jedoch in Hefe- und Säugetierzellen vermehrt mitotische Aneuploidien zur Folge (Greim 1998).

Eine Vielzahl an In-vitro-Tests nach gültigen Prüfrichtlinien zeigten für kurzkettige Alkoholester keine mutagenen oder klastogenen Effekte (ECHA 2018).

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Zu 2-Ethylhexyloleat liegen keine Daten vor.

Die Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure wirken nicht kanzerogen (Greim 2000; Hartwig und MAK Commission 2016).



Es gibt keine Hinweise auf kanzerogene Effekte durch kurzkettige Alkoholester (ECHA 2018).

## 6 Bewertung

Kritischer Effekt ist aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit eine anzunehmende Akkumulation von 2-Ethylhexyloleat in der Lunge. Aufgrund des geringen Dampfdrucks ist für die Substanz keine Dampf-, sondern nur eine Aerosol-Exposition zu erwarten. Diese könnte wie bei Weißöl in der Lunge zu einer Makrophagenansammlung und zur Bildung von Mikrogranulomen führen.

**MAK-Wert.** Für eine Bewertung geeignete Erfahrungen beim Menschen oder Inhalationsstudien mit 2-Ethylhexyloleat an Tieren liegen nicht vor.

Mit Mineralölen wie Weißöl kommt es bei zu hohen Konzentrationen zu einem Überladungseffekt in der Lunge (Hartwig 2015). Während Mineralöle nicht hydrolysierbar sind, können Fettsäureester wie 2-Ethylhexyloleat jedoch der Hydrolyse unterliegen. Bei Überschreitung der Hydrolysekapazität kann es daher auch zu einer Überladung in der Lunge kommen. Die Grenze der Hydrolysekapazität ist nicht bekannt, d. h. es ist unklar, bei welcher Konzentration mit einem Überladungseffekt zu rechnen ist. Daher wird als „Worst Case“ angenommen, dass es bei der gleichen Konzentration wie bei Weißöl zu einer Überladung der Lunge kommt.

In Analogie zu Weißöl wird daher für 2-Ethylhexyloleat ein MAK-Wert von  $5 \text{ mg/m}^3 \text{ A}$  festgesetzt. Diese Konzentration wird beim Einsatz in Kühlschmierstoffen bei Einhaltung des entsprechenden technisch basierten Grenzwerts von  $10 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$  vermutlich nicht erreicht.

Zur systemischen Toxizität von 2-Ethylhexyloleat liegen keine Daten vor. Von den möglichen Metaboliten führt Ölsäure erst bei einer Dosis von  $7500 \text{ mg/kg KG}$  und Tag zu unterentwickelten Brustdrüsen und z. T. zu Zysten im Eierstock (Greim 1998). 2-Ethylhexanol hingegen hat in einer 13-wöchigen Schlundsondenstudie an Ratten ab  $250 \text{ mg/kg KG}$  und Tag Leberfunktionsstörungen und Peroxisomenproliferation in der Leber zur Folge. Der NOAEL liegt bei  $125 \text{ mg/kg KG}$  und Tag (Greim 2000). Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL von  $125 \text{ mg 2-Ethylhexanol/kg KG}$  und Tag für die Ratte in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen ( $10 \text{ m}^3$ ) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von  $219 \text{ mg 2-Ethylhexanol/m}^3$ . Diese liegt unter Berücksichtigung der Molmasse (2-Ethylhexanol ca.  $\frac{1}{4}$  der Molmasse von 2-Ethylhexyloleat) weit oberhalb des MAK-Werts von  $5 \text{ mg 2-Ethylhexyloleat/m}^3 \text{ A}$ . Selbst wenn die Exposition gegen die E-Fraktion weit höher als die gegen die A-Fraktion wäre, sind systemische Effekte durch den Metaboliten 2-Ethylhexanol nicht anzunehmen.

Zur lokalen Wirkung der Metaboliten gibt es folgende Daten:

2-Ethylhexanol wirkt beim Kaninchen auf Haut und Auge reizend bis stark reizend (Greim 2000) und besitzt aufgrund der Reizwirkung an den Augen in einer Probandenstudie einen MAK-Wert von  $10 \text{ ml/m}^3$  ( $54 \text{ mg/m}^3$ ) (Hartwig 2012). 2-Ethylhexyloleat ist dagegen kaum reizend. Im Vergleich zum niedrigeren MAK-Wert für 2-Ethylhexyloleat von  $5 \text{ mg/m}^3$  sind deshalb Reizwirkungen in der Lunge durch 2-Ethylhexanol nicht zu erwarten.

Ölsäure ist nicht oder kaum reizend am Kaninchenaugen (Greim 1998; Hartwig und MAK Commission 2016), daher ist eine lokale Reizwirkung in der Lunge durch die bei der Hydrolyse freigesetzte Ölsäure nicht zu erwarten. Darüber hinaus führen pflanzliche und tierische Triglyceride, von denen ebenfalls anzunehmen ist, dass sie in der Lunge zu Glycerin und den entsprechenden langkettigen Alkylsäuren hydrolysiert werden, in der Lunge zu ähnlichen, jedoch weniger stark ausgeprägten Effekten wie Mineralöl (Hartwig und MAK Commission 2022). Daher sind auch lokale Wirkungen durch den Metaboliten Ölsäure mit dem MAK-Wert für 2-Ethylhexyloleat abgedeckt.



**Spitzenbegrenzung.** Bei den Lungeneffekten handelt es sich um eine kumulative, spät eintretende Wirkung (Hartwig 2015), so dass die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungskategorie II erfolgt. Analog zu pharmazeutischem Weißöl bzw. Polyalphaolefinen wird ein Überschreitungsfaktor von 4 zur Spitzenbegrenzung festgesetzt, da kurzzeitig sehr hohe Konzentrationen möglicherweise das Verteilungsverhalten in den Alveolen und damit auch die Verweilzeit ändern könnten und die Bildung von Mikrogranulomen in der Lunge verhindert werden muss (Hartwig 2011).

**Fruchtschädigende Wirkung.** Entwicklungstoxizitätsstudien nach gültigen Prüfrichtlinien liegen zu 2-Ethylhexyloleat nicht vor. Daher wird die Substanz der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Zu 2-Ethylhexyloleat sind keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt worden.

Die Metaboliten 2-Ethylhexanol und Ölsäure wirken nicht kanzerogen und sind auch in keine Kategorie für kanzerogene Arbeitsstoffe eingestuft (Greim 2000; Hartwig und MAK Commission 2016).

Für 2-Ethylhexyloleat ist ein Verdacht auf Kanzerogenität aufgrund der Struktur nicht gegeben. Die Substanz wird nicht in eine Kategorie für kanzerogene Arbeitsstoffe eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** 2-Ethylhexyloleat wirkt in Säugetierzellen in vitro nicht mutagen und nicht klastogen (ECHA 2020; IFA 2020). Der Metabolit 2-Ethylhexanol hat sich als nicht genotoxisch in vitro herausgestellt (Greim 2000). Der Metabolit Ölsäure wirkt nicht mutagen in Bakterien, hatte jedoch in Hefe- und Säugetierzellen vermehrt mitotische Aneuploidien zur Folge. Die Substanz ist nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft (Greim 1998; Hartwig und MAK Commission 2016). Eine Vielzahl an In-vitro-Tests nach gültigen Prüfrichtlinien zeigten für kurzkettige Alkoholester keine mutagenen oder klastogenen Effekte (ECHA 2018). Ein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung lässt sich aus der Struktur von 2-Ethylhexyloleat somit nicht ableiten. Eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene wird daher für 2-Ethylhexyloleat nicht vorgenommen.

**Hautresorption.** Zur Aufnahme von 2-Ethylhexyloleat über die Haut liegen keine quantitativen Daten vor. Modellberechnungen sind aufgrund der extrem geringen Wasserlöslichkeit und insbesondere aufgrund des hohen  $\log K_{OW}$  nicht zulässig. Untersuchungen zum irritativen Potenzial sprechen nicht für eine nennenswerte Aufnahme der Substanz in die Haut. Für strukturverwandte Ölsäureester mit ähnlicher Molmasse lieferten Tierversuche nach einmaliger oder wiederholter dermaler Applikation bis zur jeweils höchsten Dosierung (2000 bzw. 1000 mg/kg KG und Tag) keine Hinweise auf eine durch Hautresorption vermittelte systemische Toxizität. 2-Ethylhexyloleat wird daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von 2-Ethylhexyloleat liegen keine Befunde beim Menschen und keine experimentellen Untersuchungen am Tier oder in vitro vor. Ein valider Local Lymph Node Assay an Mäusen mit dem strukturell sehr ähnlichen n-Decyloleat ergab ein negatives Ergebnis. 2-Ethylhexyloleat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Isopropyl oleate (CAS Number 112-11-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 25 Jun 2013, last modification 03 Sep 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13373>, abgerufen am 23 Okt 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) 2-Ethylhexyloleate (CAS Number 26399-02-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 09 Mar 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15935>, abgerufen am 21 Apr 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021) White mineral oil (petroleum) (CAS Number 8042-47-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 16 Mar 2011, last modification 01 Mar 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15514>, abgerufen am 12 Apr 2021
- Eckert H, Jerochin S (1981) Die Pathogenese der sogenannten exogenen Lipoidpneumonie. *Z Erkr Atmungsorgane* 157(1): 27–33
- Greim H, Hrsg (1998) Ölsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 26. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11280kskd0026>
- Greim H, Hrsg (2000) 2-Ethylhexanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 30. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10476kskd0030>
- Hartwig A, Hrsg (2011) Polyalphaolefine. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 51. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6864911d0051>
- Hartwig A, Hrsg (2012) 2-Ethylhexanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 53. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10476kskd0053>
- Hartwig A, Hrsg (2015) Weißöl, pharmazeutisch. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 59. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb804247kskd0059>
- Hartwig A, MAK Commission (2016) Ölsäure. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 1(2): 1056–1060. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11280kskd0060>
- Hartwig A, MAK Commission (2018 a) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1417–1471. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065>
- Hartwig A, MAK Commission (2018 b) Mineralöle (Erdöl), stark raffiniert. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(2): 778–792. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9206235d0065>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 a) iso-Decyloleat. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(2): 613–625. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5923134kskd0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 b) n-Decyloleat. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(2): 626–640. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb368746kskd0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2022) Triglyceride. MAK-Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 7(1): Doc004. [https://doi.org/10.34865/mbtriglykskd7\\_1or](https://doi.org/10.34865/mbtriglykskd7_1or)
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2020) 2-Ethylhexyloleat. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=135733>, abgerufen am 17 Apr 2020
- Lacaze-Dufaure C, Mouloungui Z (2000) Catalysed or uncatalysed esterification reaction of oleic acid with 2-ethyl hexanol. *Appl Catal A Gen* 204(2): 223–227. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(00\)00533-0](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(00)00533-0)
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2021) 2-Ethylhexyl oleate. PubChem compound summary for CID 6438028. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438028>, abgerufen am 19 Mrz 2021
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for aerosols of severely refined mineral oils. SCOEL/SUM/163. Brussels: European Commission
- da Silva MVC, Rangel ABS, Aguiar LG, de Castro HF, de Freitas L (2020) Continuous enzymatic synthesis of 2-ethylhexyl oleate in a fluidized bed reactor: operating conditions, hydrodynamics, and mathematical modeling. *Ind Eng Chem Res* 59(44): 19522–19530. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c03504>