

# Fettalkoholethoxylate, C<sub>16-18</sub> und C<sub>18</sub>-ungesättigt

## 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), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

### Keywords

Fettalkoholethoxylate, C<sub>16-18</sub> und C<sub>18</sub>-ungesättigt; lokale Wirkung; Entzündung Vormagenschleimhaut; corticomedulläre Kalzinose; nichtionisches Tensid; UVCB-Stoff

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated fatty alcohol ethoxylates, C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated [68920-66-1], considering all toxicological end points. It is a UVCB substance (substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials). There are no human data or inhalation studies in animals performed with fatty alcohol ethoxylates, C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). A fatty alcohol ethoxyate, C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated with < 2.5 ethoxyate units, is not irritating to skin or eyes of rabbits, but C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated with 10 ethoxyate units is irritating in the forestomach of rats in a 13-week gavage study at 500 mg/kg body weight and day. The systemic NOAEL for this substance is 100 mg/kg body weight and day. Fatty alcohol ethoxylates are non-ionic surfactants, therefore an effect on the pulmonary surfactant can be assumed after inhalation. As no data on inhalation toxicity are available, a MAK value cannot be established. In vitro and in vivo studies with alcohol ethoxylates of similar length and similar grade of unsaturation showed no genotoxic potential. Data with similar fatty alcohol ethoxylates do not point to a carcinogenic potential for fatty alcohol ethoxylates, C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated. Investigations with alcohol ethoxylates of similar length and similar degree of saturation do not show an effect on developmental toxicity. Fatty alcohol ethoxylates, C<sub>16-18</sub> and C<sub>18</sub>-unsaturated are not sensitizing to the skin; investigations on airway sensitization are lacking. The substance does not penetrate the skin in toxicologically relevant amounts.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Fettalkoholethoxylate, C<sub>16-18</sub> und C<sub>18</sub>-ungesättigt. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Dez;7(4):Doc071. [https://doi.org/10.34865/mb6892066kskd7\\_4or](https://doi.org/10.34865/mb6892066kskd7_4or)

Manuskript abgeschlossen:  
24 Feb 2021

Publikationsdatum:  
19 Dez 2022

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



<b>MAK-Wert</b>	<b>nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste</b>
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Alkohole, C <sub>16-18</sub> und C <sub>18</sub> -ungesättigt, ethoxyliert
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	–
CAS-Nr.	68920-66-1
Formel	HO-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>n</sub> -R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> R <sub>1</sub> : (CH <sub>2</sub> ) <sub>15-17</sub> -CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> : (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>y</sub> -CH <sub>3</sub> x+y=15
Molmasse	– C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : ca. 300 g/mol
Schmelzpunkt	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : -67 bis +18 °C (ECHA 2020)
Siedepunkt bei 1012 hPa	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : 369 °C (ECHA 2020)
Dichte bei 20 °C	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : 0,8956 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2020)
Dampfdruck bei 20 °C	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : < 5,5 × 10 <sup>-5</sup> hPa (ber.) (ECHA 2020)
log K <sub>OW</sub> bei 22 °C	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : 4,6 (ECHA 2020)
Löslichkeit	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : < 4,7 mg/l Wasser bei 24 °C (ECHA 2020)
Hydrolysestabilität	k. A.
Stabilität	k. A.
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	C <sub>16-18/18unges</sub> EO <sub>&lt;2,5</sub> : in Schmier-, Gleit-, Wasch- und Reinigungsmitteln, Tensid zur Behandlung von Metalloberflächen, in Luftverbesserern (ECHA 2020) und Solubilisator für etherische Öle in Schaum- und Badeölen (Henkel KGaA 1983)
Einsatzkonzentration	1 % bis 10 % in Kühlschmierstoffen (Neste 2019)

Bei den Fettalkoholethoxylaten C<sub>16-18</sub> und C<sub>18</sub>-ungesättigt (C<sub>16-18/18unges</sub>) mit der CAS-Nr. 68920-66-1 handelt es sich um UVCB-Substanzen (Chemical Substances of Unknown or Variable Composition) mit einer variablen Anzahl von Ethoxylateinheiten (EO).

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH zu den Fettalkoholethoxylaten C<sub>16-18</sub> und C<sub>18</sub>-ungesättigt mit < 2,5 Ethoxylateinheiten (abgekürzt C<sub>16-18/18unges</sub>EO<sub><2,5</sub>) (ECHA 2020) sowie einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten mit unterschiedlichen Kettenlängen (C<sub>8-18</sub>) und unterschiedlicher Anzahl an Ethoxylateinheiten von zwei bis 20 (EO<sub>2-20</sub>) (HERA 2009), deren Daten bei Datenlücken mit herangezogen werden.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nach Schlundsondengabe eines Fettalkoholethoxylats (C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub>10</sub>) über einen Zeitraum von 13 Wochen an Wistar-Ratten treten bei 500 mg/kg KG und Tag eine verminderte Körpergewichtszunahme, Entzündungen im Vormagen sowie ein erniedrigter Eiweißgehalt im Serum auf. In allen Dosisgruppen wurde an den Nieren der weiblichen Tiere eine corticomedulläre, substanzbedingte Kalzinose beobachtet.

Die vorliegenden Untersuchungen zur Reizwirkung an Haut und Augen von Kaninchen, sensibilisierenden Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität, teilweise mit Alkoholethoxylaten ähnlicher Kettenlänge, zeigen keine substanzbedingten Befunde.

## 2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine experimentellen Daten vor.

Da es sich bei den Fettalkoholethoxylaten um nicht-ionische Tenside handelt, kann eine entsprechende Wirkung auf das Lungensurfactant nach Inhalation vermutet werden, Untersuchungen hierzu fehlen.

Fettalkoholethoxylate reagieren aufgrund ihrer geringen elektrophilen Reaktivität nicht leicht mit nukleophilen Strukturen in Proteinen. Daher ist keine sensibilisierende Wirkung zu erwarten.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen hierzu keine Untersuchungen mit Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub> vor, sodass experimentelle Daten von Alkoholethoxylaten ähnlicher Kettenlänge zur Bewertung herangezogen werden.

Alkoholethoxylate ähnlicher Kettenlänge werden zu über 75 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert und finden sich nach 24–48 Stunden zu ca. 1 % in der Leber und den Nieren wieder. Sie werden zu einem geringen Teil an der Etherbindung gespalten und die Alkylkette zu CO<sub>2</sub> und Wasser metabolisiert. Der überwiegende Anteil wird in Abhängigkeit der Anzahl von Ethylenoxid-Einheiten mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden und eine geringe Menge als CO<sub>2</sub> exhaliert. Längere Alkylketten erhöhen den Anteil an abgeatmetem CO<sub>2</sub> und führen zu einer geringeren Ausscheidung (Nachweis mittels radioaktiver Markierung) mit dem Urin (ECHA 2020).

Nach einmaliger oraler Gabe von 20, 40, 100, 200, 500 oder 1000 mg C<sub>14–18</sub>EO<sub>10</sub>/kg KG an Wistar-Ratten (<sup>14</sup>C-markiert) wurden Resorption und Aufnahme 72 Stunden lang bestimmt. Jeweils ein Tier der 40-, 200- und 1000-mg/kg-Gruppe wurde in einem Metabolismuskäfig untersucht und <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> detektiert, die anderen Tiere in einem nicht geschlossenen System gehalten. Die Radioaktivität wurde in Gastrointestinaltrakt, Leber, Ösophagus, Nieren und Blut bestimmt. Der überwiegende Anteil der Substanz (80–90 %) wurde im Darm resorbiert, davon wurden ca. 30 % mit der Galle ausgeschieden und 2 % als <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> abgeatmet. Innerhalb von 72 Stunden waren 98–99 % der Substanz ausgeschieden, davon 90 % innerhalb der ersten 24 Stunden. Mit Urin und Faeces wurden jeweils ca. 40–50 % der Substanz ausgeschieden. Ein geringer Rest von ca. 1 % der applizierten Menge verblieb in der Leber, noch weniger in den Nieren. Es zeigten sich bei den Tieren keine Anzeichen von Toxizität (HERA 2009). Die orale Resorption ist damit weitgehend vollständig.

Mit den mathematischen Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und IH SkinPerm (Tibaldi et al. 2014) werden bei einer gesättigten wässrigen Lösung (4,7 mg/l), einem log K<sub>OW</sub> von 4,6 und einer mittleren Molmasse von 300 g/mol (entspricht etwa C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub><2,5</sub>) Fluxe von 16 bzw. 0,25 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnet. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 32 bzw. 0,5 mg entsprechen. Höhere Ethoxylierungsgrade würden die Aufnahme verringern.

In einer Humanstudie wurden zwei Freiwillige acht Stunden lang gegen 100 mg <sup>14</sup>C-markiertes C<sub>12</sub>EO<sub>6</sub> (in 1 ml 50%igem wässrigem Ethanol) auf einer Unterarmfläche von 90 cm<sup>2</sup> nicht okklusiv exponiert und die Radioaktivität nach 144 Stun-

den in Urin, Faeces, exhalierem CO<sub>2</sub>, ethanolischer Waschung der Hautstelle am Ende der Applikationszeit, Klebstreifen-Analyse der exponierten Hautstelle und dem Applikationssystem bestimmt. Nach 144 Stunden waren maximal 1,82 % der applizierten Menge resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. Daten zu früheren Messzeiten wurden nicht berichtet (Drotman 1980). Wird angenommen, dass 2 % in 24 Stunden resorbiert wurden, errechnet sich ein Flux von 0,022 mg/cm<sup>2</sup> und ein Permeabilitätskoeffizient K<sub>p</sub> von 0,0000092 cm/h. Unter Verwendung des Permeabilitätskoeffizienten würde sich bei einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm<sup>2</sup> gegen eine gesättigte wässrige Lösung (4,7 mg/l) eine dermale Aufnahme von 0,043 mg Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> ergeben.

Aus In-vivo-Studien an Ratten, die fünf Minuten lang gegen <sup>14</sup>C-markiertes C<sub>12</sub>EO<sub>3</sub> in einer Konzentration von 0,25 % exponiert wurden (HERA 2009), errechnet sich aus den Penetrationsdaten bei einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm<sup>2</sup> gegen eine 0,25%ige Lösung eine dermale Aufnahme von 16,8 mg. Die tierexperimentellen Untersuchungen haben weiterhin gezeigt, dass kurzkettige Alkoholethoxylate (C<sub>8–14</sub>EO<sub>3–7</sub>) besser durch die Haut penetrieren als langkettige Alkoholethoxylate (C<sub>>14</sub>EO<sub>>7</sub>) (HERA 2009).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen ausschließlich Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung vor.

In verschiedenen Epikutantests mit 24-stündiger okklusiver Applikation der Substanz analog zu Prüfrichtlinien des COLIPA (europäischer Verband der Kosmetikindustrie) und 72-stündiger Nachbeobachtung traten bei einzelnen Personen ausschließlich kurzzeitige leichte Rötungen auf. Untersucht wurden u. a. C<sub>16–18</sub>EO<sub>5</sub>, C<sub>16–18</sub>EO<sub>8</sub> und C<sub>16–18</sub>EO<sub>14</sub>, jedoch lediglich in 0,1%iger, wässriger Zubereitung. Höher ethoxylierte Verbindungen (C<sub>16–18</sub>EO<sub>12</sub> und C<sub>16–18</sub>EO<sub>20</sub>; unverdünnt und in 20%iger Zubereitung) verursachten zum Teil sehr leichte Reizwirkungen (HERA 2009).

In einer Untersuchung führten unverdünnte C<sub>16–18</sub>EO<sub>5</sub>- und C<sub>16–18</sub>EO<sub>14</sub>-Alkoholethoxylate nach vierstündiger okklusiver Applikation bei 27 Probanden zu keiner Hautreizung. Auf die als Standard mitgeführte 20%ige wässrige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat reagierten 14 der 27 Probanden. Auch auf vier weitere kürzerkettige C<sub>11</sub>EO<sub>7</sub>- und C<sub>12–15</sub>EO<sub>7</sub>-Alkoholethoxylate reagierte maximal einer von 32 Probanden (Basketter et al. 2004).

Es liegen nur zwei Berichte über vermutete allergische Reaktionen auf ethoxylierte C<sub>16–18</sub>-Fettalkohole vor. Nur in einem Fall wird über positive Reaktionen auf Cetareth-2 und Cetareth-3 (C<sub>16–18</sub>EO<sub>2</sub> und C<sub>16–18</sub>EO<sub>3</sub> jeweils 20%ig in Vaseline) bei einer Frau mit rezidivierender, juckender Dermatitis der Achselregion nach Verwendung eines Deo-Rollers berichtet. Sie reagierte nach 48 und 72 Stunden auf beide Testzubereitungen einfach bzw. zweifach positiv. Außerdem fanden sich positive Reaktionen auf Cetyl (C<sub>16</sub>)-, Stearyl (C<sub>18</sub>)- und Ceteraylalkohol (C<sub>16–18</sub>) (jeweils 30%ig in Vaseline) sowie auf Myristylalkohol (5%ig in Vaseline). Keine Reaktionen zeigten sich auf Cetareth-20, -25 und -30 (jeweils 20%ig in Vaseline) (Corazza et al. 2013).

Eine Patientin mit Dermatitis im Gesicht und an den Augenlidern vermutete, dass feuchte Reinigungstücher die Auslöser der Reaktion waren. Sowohl ein Anwendungstest mit dem Produkt als auch ein ROAT (Repeated Open Application Test) verliefen positiv. Ceteraylalkohol (20%ig in Vaseline) und Stearylalkohol (10%ig in Vaseline) führten im Epikutantest zu einer einfach positiven bzw. einer fraglichen Reaktion. Auf das anschließend in 5%iger wässriger Zubereitung getestete Steareth-10 (C<sub>18</sub>EO<sub>10</sub>) fand sich erst nach vier Tagen eine einfach positive Reaktion (Aerts et al. 2017).

Außerdem wird in mehreren Fallbeschreibungen über Reaktionen auf den strukturell begrenzt ähnlichen ethoxylierten Laurylalkohol (z. B. Laureth-4 (C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>) (Svensson 1988)), insbesondere auf den auch in topischen Zubereitungen eingesetzten, durchschnittlich neunfach ethoxylierten Laurylalkohol (Laureth-9, Polidocanol; C<sub>12</sub>EO<sub>9</sub>) berichtet. Derzeit werden Lokalanästhetika mit der entsprechenden DKG-Testreihe (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe) getestet, in der C<sub>12</sub>EO<sub>9</sub> als 3%ige Zubereitung in Vaseline ein Bestandteil ist. Früher fand eine 0,5%ige Zubereitung in Wasser Verwendung (Frosch und Schulze-Dirks 1989; Uter et al. 2000 b). Im Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurden die 0,5%ige (3186 Patienten) und die 3%ige Zubereitung (6202 Patienten) an insgesamt 8739 Patienten getestet. Etwa 1,3 % der Getesteten reagierten auf die 0,5%ige und 2,1 % auf die 3%ige Zubereitung. Die meisten Reaktionen waren einfach positiv (1,0 bzw. 1,8 %), wurden aber zur Hälfte als klinisch relevant angesehen, so dass die schwachen Reaktio-

nen wahrscheinlich nicht, oder nicht immer als „falsch positiv“ interpretiert werden sollten. Bei 649 Patienten wurden beide Präparate getestet, mit einer nur mäßigen Konkordanz der Ergebnisse (Cohen's kappa: 0,53, Konfidenzintervall (KI): 0,29–0,76) (Uter et al. 2000 b). Mit diesen Daten wurde zudem eine logistische Regressionsanalyse für die Parameter des MOAHLFA-Index („Male, Occupational dermatitis, Atopic dermatitis, Hand dermatitis, Leg dermatitis, Face dermatitis, Age“) durchgeführt. Hierbei erwiesen sich das Vorliegen einer Beindermatitis und ein Alter über 40 Jahre als signifikante Risikofaktoren für Patienten mit Sensibilisierung auf C<sub>12</sub>EO<sub>9</sub> (Odds Ratio 2,32 (KI: 1,02–2,35) bzw. 2,91 (KI: 1,74–5,19)). Das Vorliegen von atopischer Dermatitis war hingegen kein Risikofaktor, obwohl in Deutschland viele Atopie-Patienten mit juckreizstillenden, C<sub>12</sub>EO<sub>9</sub>-haltigen Präparaten behandelt wurden (Uter et al. 2000 a). Wegen der zum Teil unklaren klinischen Relevanz der zumeist schwach positiven Reaktionen in dem bereits sehr selektiv getesteten Kollektiv und auch aufgrund der vermutlichen Beteiligung prädisponierender individueller Faktoren, lassen diese Reaktionen auf den kürzerkettigen und höher ethoxylierten Laurylalkohol keine Rückschlüsse auf eine hautsensibilisierende Wirkung der Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> zu.

Mit 60%igen Zubereitungen wurde für Steareth-2, Steareth-10 und Steareth-20 (C<sub>18</sub>EO<sub>2</sub>, C<sub>18</sub>EO<sub>10</sub> bzw. C<sub>18</sub>EO<sub>20</sub>) im Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT) mit 200 Probanden keine irritative oder sensibilisierende Wirkung festgestellt. Auch kürzerkettigere, unterschiedlich ethoxylierte Alkohole (C<sub>12</sub>EO<sub>9</sub>; C<sub>12–13</sub>EO<sub>6,5</sub>; C<sub>12–15</sub>EO<sub>7</sub>; C<sub>12–15</sub>EO<sub>9</sub>; C<sub>12–15</sub>EO<sub>12</sub>; C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub>) zeigten im HRIPT in Konzentrationen zwischen 2,5 % und 25 % keine sensibilisierende Wirkung (HERA 2009).

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten wird berichtet, dass diese bis zur Dampfsättigungskonzentration nicht akut toxisch sind. In Form von Aerosolen der Reinsubstanz liegen die Ein- bis Vierstunden-LC<sub>50</sub>-Werte für Ratten (k. w. A.) im Bereich von 1500 bis 20 700 mg/m<sup>3</sup>. In einigen Studien traten bis zu 52 000 mg/m<sup>3</sup> bei einer einstündigen Exposition keine Todesfälle auf (k. w. A.; HERA 2009).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung, die im Jahr 1982 ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 401 durchgeführt wurde, führte die Schlundsondengabe von 2000 mg/kg KG eines Alkoholethoxylates (k. w. A.) in Carboxymethylcellulose an je fünf männliche und weibliche Wistar-Ratten zu keinen Effekten (ECHA 2020).

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten werden für Kettenlängen von 15 oder mehr C-Atomen bei Ratten (k. w. A.) LD<sub>50</sub>-Werte von > 4000 mg/kg KG angegeben (HERA 2009).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Drei Untersuchungen an intakter Haut von Wistar-Ratten mit 24-stündiger, okklusiver Gabe von 2000 mg/kg KG eines Alkoholethoxylates führten zu keiner Mortalität und keiner lokalen Wirkung. Die männlichen Tiere hatten z. T. in den ersten sieben Tagen eine leicht verminderte Körpergewichtszunahme, die nach 14 Tagen reversibel war (ECHA 2020).

Eine Untersuchung aus dem Jahr 1990 mit einer Durchführung ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 402 an je zehn männlichen und weiblichen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen mit 24-stündiger okklusiver Applikation von 3000 mg/kg KG eines Alkoholethoxylates (k. w. A.) ohne Vehikel führte zu keiner Mortalität. Die Tiere zeigten eine verminderte Fellpflege, zwei männliche und drei weibliche Tiere einen verringerten Muskeltonus vom 6. bis 8. Tag und je drei männliche und weibliche Tiere hatten Atemnot. Das Körpergewicht war am 7. Tag im Vergleich zum Versuchstag etwas reduziert,

nach weiteren sieben Tagen jedoch wieder im Bereich dessen der Kontrolltiere. An der Applikationsstelle traten Nekrosen, Rissbildung und Ablösungen auf (ECHA 2020).

Bei Weißen-Neuseeländer-Kaninchen lag die LD<sub>50</sub> nach 24-stündiger okklusiver Applikation eines Alkoholethoxylates (k. w. A.) ohne Vehikel an abradiierter Haut oberhalb von 2000 mg/kg KG. Die Untersuchung wurde 1982 ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 402 durchgeführt. Es trat keine lokale oder systemische Wirkung und keine Mortalität auf (ECHA 2020).

Eine weitere Untersuchung, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 402 von 1987, an Weißen-Neuseeländer-Kaninchen mit okklusiver Applikation von bis zu 3700 mg/kg KG eines Alkoholethoxylates (k. w. A.) ohne Vehikel führte für männliche Tiere zu einer LD<sub>50</sub> von 2000 mg/kg KG und für weibliche Tiere von 2216 mg/kg KG. Ab 1900 mg/kg KG kam es zu Mortalität, vorübergehend verminderter Körpergewichtszunahme und den Symptomen Salivation, Trägheit, unstem Gang und Koma. Die gestorbenen Tiere hatten dunkelrote oder dunkelviolette Lungen (k. w. A.; ECHA 2020).

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten wurden unveröffentlichte Firmenstudien der Union Carbide Corporation aus dem Jahr 1981 geprüft und die dermale Wirkung bewertet. Nur bei Dosierungen von 16 000 mg/kg KG oder mehr traten bei Kaninchen Hautreizungen, Ataxie und Lungenbefunde auf, wobei die meisten Substanzen maximal 15 C-Atome aufwiesen (k. w. A.; HERA 2009).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 28-Tage-Vorstudie mit Fettalkoholethoxylat C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub>10</sub> erhielten je zehn männliche und weibliche Wistar-Ratten mit der Schlundsonde an fünf Tagen pro Woche 0 oder 500 mg/kg KG und Tag in Wasser verabreicht. In der vierten Woche hatten die männlichen Tiere eine signifikant verminderte Körpergewichtszunahme, die weiblichen Tiere ödematöse Verdickungen der Vormagenschleimhaut sowie männliche und weibliche Tiere einen erniedrigten Eiweißgehalt im Serum. Da es sich um eine Dosisfindungsstudie handelte, wurde keine ausführliche histopathologische Untersuchung durchgeführt (Henkel KGaA 1983).

In der Hauptstudie mit Fettalkoholethoxylat C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub>10</sub> erhielten je zehn männliche und weibliche Wistar-Ratten an fünf Tagen pro Woche, 13 Wochen lang mit der Schlundsonde 0, 20, 100 oder 500 mg/kg KG und Tag in Leitungswasser. Bei 500 mg/kg KG und Tag traten verminderte Körpergewichtszunahme der männlichen (signifikant) und weiblichen Tiere (nicht signifikant) und bei männlichen und weiblichen Ratten Entzündungen im Vormagen auf, die auf eine reizende Wirkung der Substanz zurückgeführt wurden. Weiter wurde ein Anstieg des relativen Nebennieren-, Herz- und Lebergewichtes sowie ein erniedrigter Eiweißgehalt im Serum beobachtet. Auch bei 100 mg/kg KG und Tag wurden leichte Anzeichen von Entzündung im Vormagen beobachtet, die jedoch deutlich schwächer waren. Solche Effekte traten in Fütterungsstudien nicht auf, daher sind sie der Schlundsonden-Gabe zuzuschreiben. In allen Dosisgruppen kam es an den Nieren der weiblichen Tiere zu corticomedullärer, substanzbedingter, aber nicht dosisabhängiger, Kalzinose, die auch in einer dreimonatigen Nachbeobachtungszeit nicht reversibel war (Henkel KGaA 1983). Da die absoluten Organ Gewichte nicht betroffen sind, ist die Zunahme der relativen Organ Gewichte vermutlich das Resultat der verminderten Körpergewichtszunahme. Die corticomedulläre Kalzifizierung ist ein häufiger Befund ausschließlich bei weiblichen Ratten verschiedener Stämme. Diese Läsion kann durch Imbalancen von Magnesium, Calcium und Phosphor im Futter, besonders durch ein geringes Verhältnis von Calcium zu Phosphor, ausgelöst werden (Rao 2002). Möglicherweise führte der Stoff in dieser Studie zu einer Verschiebung der Calcium/Phosphor-Balance im Körper. Da der Effekt nahrungsabhängig und geschlechtsspezifisch ist, keine Dosisabhängigkeit aufwies und keine weiteren Nierenbefunde auftraten, ist er von fraglicher Humanrelevanz. Zudem traten in den Kanzerogenitätsstudien mit Charles-River-Ratten bis 320 mg/kg

KG und Tag bzw. mit Sprague-Dawley-Ratten bis 500 mg/kg KG und Tag keine histopathologischen Befunde an den Nieren auf (Abschnitt 5.7). Als systemischer NOAEL wird daher 100 mg/kg KG und Tag festgelegt.

In einer weiteren 90-Tage-Fütterungsstudie aus dem Jahr 1981 mit 20, 100 oder 500 mg C<sub>16–18</sub>EO<sub>10</sub>/kg KG und Tag an Ratten (k. w. A.) wurden einige Leberenzyme im Blut und der Gehalt an Ammoniak und Kreatinin untersucht. Keiner der Parameter war auffällig, jedoch fehlen genauere Angaben zu Studiendesign und Untersuchungsumfang (k. w. A.; HERA 2009).

In einer Fütterungs-Kanzerogenitätsstudie mit C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> an Sprague-Dawley-Ratten lag der NOAEL bei 50 mg/kg KG und Tag. Es wurden Dosierungen von 0, 50, 250 oder 500 mg/kg KG und Tag verabreicht. Ab der mittleren Dosis kam es zu verminderter Futtermittelaufnahme und Körpergewichtszunahme und bei den weiblichen Tieren zu erhöhtem relativen Gewicht von Leber, Nieren und Gehirn. Es traten keine histopathologischen Befunde in diesen Organen auf (k. w. A.; HERA 2009). Da die absoluten Organgewichte nicht betroffen sind, ist die Zunahme der relativen Organgewichte vermutlich das Resultat der verminderten Körpergewichtszunahme.

Eine Fütterungs-Kanzerogenitätsstudie mit 1–2-jähriger Gabe von C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> in Dosierungen von 0; 0,1 %; 0,5 % und 1 % im Futter (0, 33, 160, 320 mg/kg KG und Tag) an Charles-River-Ratten resultierte in einem NOAEL von 160 mg/kg KG und Tag (k. w. A.; HERA 2009).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1997 nach OECD-Prüfrichtlinie 404 führte die semiokklusive Auftragung von 0,5 ml Fettalkoholethoxylat C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub><2,5</sub> (kein Vehikel) für einen Zeitraum von vier Stunden auf die rasierte Rückenhaut von drei Russenkaninchen zu einer leichten Reizwirkung. Der Wert für Erytheme betrug bei allen drei Kaninchen nach 24, 48 und 72 Stunden 2,3 von maximal 4 und war bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 21 Tagen vollständig reversibel. Ebenfalls in diesem Zeitraum reversibel waren Ödeme, die bei allen drei Kaninchen mit einem Wert von 1,4 von maximal 4 nach 24, 48 und 72 Stunden beobachtet wurden (ECHA 2020).

Eine analoge Untersuchung aus dem Jahr 2008 nach OECD-Prüfrichtlinie 404 führte bei drei Weißen-Neuseeländer-Kaninchen zu einem Wert von 1,4 von maximal 4 für Erytheme und 0,33 von maximal 4 für Ödeme jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden und war bis zum Ende der Beobachtungszeit reversibel (ECHA 2020). Auch in dieser Untersuchung zeigt die Substanz eine leichte Reizwirkung.

### 5.3.2 Auge

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2008 nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wirkten 0,1 ml Fettalkoholethoxylat C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub><2,5</sub> (kein Vehikel) in je ein Auge von drei Weißen-Neuseeländer-Kaninchen appliziert nach 72 Stunden nicht reizend. An der Bindehaut betrug der maximal hervorgerufene Wert 0,4 von maximal 3 und war vollkommen reversibel. An Hornhaut, Iris und für Chemosis traten zu keinem Zeitpunkt Befunde auf, die entsprechenden Werte betragen jeweils 0. Die Substanz wirkt nicht reizend am Auge von Kaninchen (ECHA 2020).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1995 nach OECD-Prüfrichtlinie 406 wurde ein Bühler-Test an weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen mit okklusiver epikutaner Induktions- und Auslösebehandlung mit unverdünnten C<sub>16–18</sub>EO<sub>1</sub> durchgeführt, ohne dass 24 und 48 Stunden nach der Auslösebehandlung eine Reaktion auftrat (ECHA 2015).

In der ECHA-Registrierungsdatenbank werden zu „Alcohols, C<sub>12–18</sub>, ethoxylated“ außerdem drei negative Maximierungstests mit kürzerkettigen Fettalkoholethoxylaten aufgeführt, und zwar zu C<sub>12–13</sub>EO<sub>2</sub> (intradermale Induktion mit 0,1 %, topische Induktion mit 100 %; Auslösung mit 50 %), C<sub>12–14</sub>EO<sub>2</sub> (1 %, 100 %; 25 % und 50 %) sowie C<sub>12–15</sub>EO<sub>3</sub> (0,05 %, 50 %; 25 %) (ECHA 2015).

Für C<sub>12</sub>EO<sub>5</sub> (Laureth-5) wurde ein negatives Ergebnis in einem modifizierten Cumulative Contact Enhancement Test (CCET) an 15 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen ohne Verwendung von Adjuvans publiziert. Die Induktion erfolgte zu Versuchsbeginn und am 2., 7. und 9. Tag durch okklusive Applikation einer 10%igen wässrigen Zubereitung. Bei der okklusiven Auslösebehandlung am 21. Tag reagierten bei der Ablesung nach 48, 72 und 96 Stunden sowohl in der behandelten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe maximal zwei Tiere zu den verschiedenen Zeitpunkten auf 5%ige, 1%ige oder 0,1%ige wässrige Zubereitungen (Bergh et al. 1998 a).

In weiteren Untersuchungen wurden mit autoxidiertem C<sub>12</sub>EO<sub>5</sub> (zehn Wochen, indirektes Tageslicht) im CCET (Induktion mit 20 %, Auslösung mit 9 % in Wasser) positive Ergebnisse erzielt (Karlberg et al. 2003). Die sensibilisierende Wirkung wurde auf die bei der Autoxidation gebildeten Hydroxyaldehyde, ethoxylierten Aldehyde oder Hydroperoxide zurückgeführt, von denen einige auch separat im CCET untersucht wurden (Bergh et al. 1998 a, b; Bodin et al. 2001, 2003). Da fraglich ist, inwieweit diese Ergebnisse auf die Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> übertragbar sind und da ihre Bedeutung für die klinisch beobachteten Reaktionen ungeklärt ist, werden die Befunde nicht näher dargestellt und nicht in die Bewertung einbezogen.

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten sind unveröffentlichte Firmenstudien aufgeführt, die Maximierungstests beschreiben. Danach war von 25 Studien mit verschiedenen Alkoholethoxylaten mit 9–21 C-Atomen und 2–21 EO nur eine Untersuchung mit einem höher ethoxylierten, kurzkettigen Fettalkohol (C<sub>7–9</sub>EO<sub>6</sub>) positiv. Auch in 13 Untersuchungen mit dem Bühler-Test lieferten Alkoholethoxylate mit 9–15 C-Atomen und 3–13 EO keine positiven Ergebnisse (k. w. A.; HERA 2009).

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Eine 2-Generationen-Studie aus dem Jahr 1977 mit CD-Ratten wurde mit C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> durchgeführt. Je 25 männliche und weibliche Tiere erhielten täglich mit dem Futter 0, 25, 50 oder 250 mg/kg KG (Gruppe A). Bei weiteren 25 Tieren pro Geschlecht und Dosisgruppe bekamen nur die weiblichen Tiere vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag die Substanz verabreicht (Gruppe B). Als substanzbedingte Befunde traten bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe von Gruppe A leicht verminderte Körpergewichtszunahme der Elterntiere und etwas vermindertes Körpergewicht der Nachkommen am 21. Lebenstag auf. In keiner Gruppe wurden Effekte auf Fertilität, Wurfgröße, Zahl an männlichen und weiblichen Nachkommen, Überlebensrate der Neugeborenen und Jungtiere und Gewichtsentwicklung der Jungtiere bis zum Ende der Laktation beobachtet. Ebenso waren das äußere Erscheinungsbild und das Verhalten aller Eltern- und Jungtiere nicht verändert. Weder bei Elterntieren noch bei Nachkommen traten substanzbedingte histopathologische Befunde an



den Organen auf. Der NOAEL für die Fertilität der Elterntiere und der Nachkommen wird bei 250 mg/kg KG und Tag gesehen, der NOAEL für systemische Toxizität bei 50 mg/kg KG und Tag (HERA 2009).

Eine analog durchgeführte Fütterungsstudie aus dem Jahr 1977 mit der gleichen Dosierung von C<sub>12</sub>EO<sub>6</sub> an CD-Ratten führte ebenfalls ausschließlich zu leicht verminderter Körpergewichtsentwicklung bei den Muttertieren und verminderten Körpergewichten der Nachkommen am 21. Lebenstag bei 250 mg/kg KG und Tag. Diese Dosis wird als NOAEL für Fertilität und LOAEL für systemische Toxizität gewertet (HERA 2009).

In einer 2-Generationen-Studie aus dem Jahr 1985, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 416 durchgeführt, wurden männlichen und weiblichen F344-Ratten vom ersten Tag der Gestation bis zum Absetzen dreimal wöchentlich dermal 0, 10, 100 oder 250 mg/kg KG und Tag C<sub>9–11</sub>EO<sub>6</sub> in Wasser appliziert (k. A. zur Konzentration der Lösung). Östrus-Zyklus und Spermien-Parameter wurden nicht oder nur teilweise untersucht. Die Elterntiere erhielten die Substanz 119 Tage lang, die F1-Tiere 133 Tage lang. Bei der höchsten Dosierung waren das Körpergewicht der Elterntiere und der Nachkommen sporadisch und nicht immer statistisch signifikant vermindert sowie die Gewichte von Leber, Lunge, Nieren und Herz in der F1-Generation „verändert“ (k. w. A.), ohne dass jeweils ein histopathologisches Korrelat vorhanden war. Es traten keine Effekte auf Verpaarung, Fertilitätsindizes und mittlere Gestationslänge auf. Der systemische NOAEL und der für Fertilität und Entwicklungstoxizität wird mit 250 mg/kg KG und Tag angegeben (k. w. A.; ECHA 2020). In dieser Untersuchung traten keine Effekte auf Testisgewicht, Spermienzahl und L-Laktatdehydrogenase-Isoenzym X in erwachsenen F0- und F1-Tieren auf. Somit wird der NOAEL für Fertilität sowohl für Elterntiere als auch für Nachkommen bei 250 mg/kg KG und Tag gesehen (HERA 2009).

## 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie erhielten je 25 Kaninchen vom 2. bis zum 16. Gestationstag 0, 20, 100 oder 200 mg C<sub>12</sub>EO<sub>6</sub>/kg KG und Tag, die Schnittentbindung erfolgte am 28. Gestationstag. Ab 100 mg/kg KG und Tag traten bei den Muttertieren Ataxie und leicht vermindertes Körpergewicht auf. Neun Kontrolltiere und 31 behandelte Tiere starben während des Versuches, sieben behandelte und zwei Kontrolltiere warfen verfrüht. Die überlebenden Tiere der höchsten Dosisgruppen hatten einen leichten Körpergewichtsverlust. Der NOAEL wird mit 50 mg/kg KG und Tag angegeben (k. w. A.), wobei viele Studiendetails nicht verfügbar waren (HERA 2009).

In der in [Abschnitt 5.5.1](#) beschriebenen 2-Generationen-Studie aus dem Jahr 1977 mit oraler Gabe von C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> in Dosierungen von 0, 25, 50 oder 250 mg/kg KG und Tag an Ratten erfolgte die Sektion der trächtigen Weibchen bei einigen Tieren am 13., bei den anderen am 21. Gestationstag. Als Befunde traten bei kontinuierlicher Substanzgabe mit dem Futter in der 250-mg/kg-Gruppe reduzierte Körpergewichtszunahme der Muttertiere, leicht verminderte Körpergewichte der Nachkommen und leicht erhöhtes mittleres Gewicht der Leber der F1- und F2-Tiere auf. Daher wurde der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität bei 50 mg/kg KG und Tag gesehen (HERA 2009).

In der in [Abschnitt 5.5.1](#) beschriebenen 2-Generationen-Studie aus dem Jahr 1977 mit Fütterung von C<sub>12</sub>EO<sub>6</sub> an CD-Ratten wurden die trächtigen Weibchen ebenfalls entweder am 13. oder am 21. Gestationstag schnittentbunden. Bei kontinuierlicher Substanzgabe von 250 mg/kg KG und Tag traten reduzierte Körpergewichtszunahme der Muttertiere und der Nachkommen sowie erhöhte Embryoletalität und Weichteilanomalien auf. Daher wurde der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität bei 50 mg/kg KG und Tag gesehen (HERA 2009).

Für die in [Abschnitt 5.5.1](#) beschriebene 2-Generationen-Studie mit dreimal wöchentlicher dermaler Gabe von C<sub>9–11</sub>EO<sub>6</sub> an Ratten wird für Elterntiere und Nachkommen die höchste Dosis von 250 mg/kg KG und Tag als NOAEL angegeben (HERA 2009).

## 5.6 Genotoxizität

Im ECHA-Registrierungsdossier zu Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub><2,5</sub> (ECHA 2020) werden Analogsubstanzen herangezogen, ohne dass in den meisten Fällen eine konkrete Substanzbeschreibung angegeben ist.

### 5.6.1 In vitro

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1997 nach OECD-Prüfrichtlinie 471 führte die Substanz (k. w. A.) in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte in den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu Mutationen. Die höchsten Konzentrationen wirkten zytotoxisch, Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an. Die Stämme TA102 oder E. coli WP2 wurden nicht untersucht (ECHA 2020).

In einer Chromosomenaberrationsstudie an CHO-Zellen aus dem Jahr 1995 nach OECD-Prüfrichtlinie 473 wurde die Substanz (k. w. A.) in 1% Ethanol in Konzentrationen von 313 bis 5000 µg/ml in Anwesenheit, und in Konzentrationen von 1,25 bis 78 µg/ml in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems getestet und war negativ. Es wurden Positivkontrollen mit Methylmethansulfonat und Cyclophosphamid mitgeführt, Angaben zur Zytotoxizität fehlen (ECHA 2020).

In einem Genmutationstest aus dem Jahr 1995 nach OECD-Prüfrichtlinie 476 führte die Substanz (k. w. A.) in CHO-Zellen nicht zu einer erhöhten Inzidenz an Mutationen im HPRT-Lokus-Test. Eingesetzt wurden in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems Konzentrationen von 1,8 bis 100 µg/ml, wobei die höchste Konzentration die Grenze der Löslichkeit der Substanz darstellte und zu Zytotoxizität führte. Als Positivkontrollen wurden Ethylmethansulfonat und 3-Methylcholanthren eingesetzt (ECHA 2020).

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten waren alle getesteten Substanzen nicht mutagen in Salmonella typhimurium und Escherichia coli, nicht genotoxisch im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit Mauslymphomzellen, induzierten keine Gen-Konversionen in Saccharomyces cerevisiae und keine Chromosomenaberrationen in V79- oder CHO-Zellen des Chinesischen Hamsters in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (HERA 2009).

### 5.6.2 In vivo

In einem Test auf Mikronuklei in poly- und normochromatischen Erythrozyten aus dem Knochenmark von fünf männlichen und fünf weiblichen Swiss-Webster-Mäusen aus dem Jahr 2001 nach OECD-Prüfrichtlinie 474 war die intraperitoneale Gabe von bis zu 640 mg Diethylenglykolmonoheylether (C<sub>6</sub>EO<sub>2</sub>)/kg KG (k. w. A. zur Substanz) negativ. Die Mäuse wurden nach 30, 48 und 72 Stunden untersucht und zeigten Anzeichen von Toxizität (k. w. A.), wobei keine Aussage möglich ist, ob die Substanz das Knochenmark erreicht hat. Die Positivkontrolle war Triethylenmelamin (ECHA 2020).

In einer Gruppenbewertung von Alkoholethoxylaten waren alle getesteten Substanzen negativ bei der Untersuchung auf Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen des Chinesischen Hamsters in zwei verschiedenen Untersuchungen nach einmaliger oraler Gabe. Zum einen wurden Dosierungen von bis zu 1700 mg C<sub>13–15</sub>EO<sub>7</sub>/kg KG als 20%ige wässrige Lösung und zum anderen Dosierungen von bis zu 2500 mg C<sub>12–14</sub>EO<sub>7</sub>/kg KG als 10%ige wässrige Lösung verabreicht. Es zeigten sich zudem weder eine klastogene Wirkung im Knochenmark von Wistar-Ratten nach einmaliger oraler Gabe von bis zu 1000 mg C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub>/kg KG, noch Mikronuklei oder Chromosomenanomalien im Knochenmark von CD-1-Mäusen nach einmaliger intraperitonealer Gabe von bis zu 100 mg C<sub>12–14</sub>EO<sub>9</sub> oder C<sub>12–15</sub>EO<sub>3</sub>/kg KG (k. w. A.) (HERA 2009).

## 5.7 Kanzerogenität

In einer Fütterungs-Kanzerogenitätsstudie mit C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> an Sprague-Dawley-Ratten aus dem Jahr 2002 lag der NOAEL bei 50 mg/kg KG und Tag. Es wurden Dosierungen von 0, 50, 250 oder 500 mg/kg KG und Tag verabreicht. Ab der mittleren Dosis kam es bei weiblichen, bei der höchsten Dosis bei weiblichen und männlichen Tieren zu verminderter Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme und bei den weiblichen Tieren zu erhöhtem relativen Gewicht von Leber, Nieren und Gehirn. Es traten keine histopathologischen Befunde in diesen Organen auf (k. w. A.; HERA 2009). Da die absoluten Organgewichte nicht betroffen sind, ist die Zunahme der relativen Organgewichte vermutlich das Resultat der verminderten Körpergewichtszunahme.

In einer weiteren Fütterungs-Kanzerogenitätsstudie aus dem Jahr 1979, die über einen Zeitraum von zwei Jahren mit C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub> an Charles-River-Ratten durchgeführt wurde, wurden Konzentrationen von 0; 0,1%; 0,5% und 1% im Futter (0, 33, 160 und 320 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Der NOAEL betrug 160 mg/kg KG und Tag. Bei der höchsten Dosis waren die Körpergewichtszunahmen vermindert. Es ist unklar, ob eine histopathologische Untersuchung erfolgte (k. w. A.; HERA 2009).

## 6 Bewertung

Daten beim Menschen gibt es nur zur Sensibilisierung und diese zeigen keine spezifische Wirkung. Die orale Gabe an Ratten führt vor allem zu reduzierter Körpergewichtszunahme und nach Schlundsondengabe zu Entzündungen im Vormagen, was auf eine lokale Wirkung an Schleimhäuten hinweist.

**MAK-Wert und Spitzenbegrenzung.** Es liegen keine Inhalationsstudien oder Daten beim Menschen vor, aus denen sich ein MAK-Wert ableiten lässt. Chronische Studien mit Fettalkoholethoxylaten ([Abschnitt 5.2.2](#)) ergeben NOAEL im Bereich 50–160 mg/kg KG und Tag. Die 13-wöchige Schlundsondengabe von Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub>EO<sub>10</sub> an Ratten führt zu Entzündungen im Vormagen und statistisch signifikant reduzierter Körpergewichtszunahme bei 500 mg/kg KG und Tag mit einem systemischen NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag (Henkel KGaA 1983). Bei dieser Dosis kommt es noch zu leichten lokalen Entzündungen im Vormagen, die der Schlundsondengabe zugeschrieben werden.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz sind zu berücksichtigen: 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 m<sup>3</sup>) des Menschen, die angenommene 100%ige inhalative Resorption, die Extrapolation auf eine chronische Exposition (1:2) und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine entsprechende Luftkonzentration von 44 mg/m<sup>3</sup>.

Die Entzündung am Vormagen in der oralen 13-Wochen-Studie ist jedoch ein Hinweis auf eine lokale Reizwirkung an der Magenschleimhaut. Zudem handelt es sich bei den Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub> um nichtionische Tenside, die bei Inhalation eine Wirkung auf das Lungensurfactant vermuten lassen. Da keine Inhalationsstudie vorliegt, aus der sich diese Wirkung abschätzen ließe, kann für Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> kein MAK-Wert abgeleitet werden. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die vorliegenden Untersuchungen entsprechen nicht vollständig den heutigen Anforderungen, lassen jedoch keine entwicklungstoxische Wirkung erkennen oder vermuten. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt eine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** Eine 2-Jahre-Studie mit einem ähnlichen Fettalkoholethoxylat (C<sub>14–15</sub>EO<sub>7</sub>) ergibt keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung. Alkoholethoxylate ähnlicher Kettenlänge zeigen in vitro und in vivo keine mutagene oder klastogene Wirkung. Auch aus der Struktur ergibt sich kein Verdacht. Es erfolgt daher keine Einstufung von Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub> in eine der Kategorien für Keimzellmutagene oder Kanzerogene.

**Hautresorption.** Zur Aufnahme von Fettalkoholethoxylaten C<sub>16–18/18unges</sub> über die Haut liegen keine Daten vor (ECHA 2020). Ähnliche Fettalkoholethoxylate weisen eine geringe akute Toxizität nach dermalen Applikation auf. Die Modellberechnungen zur dermalen Resorption ([Abschnitt 3](#)) legen eine maximale Aufnahme von 32 mg unter Standardbedingungen nahe.

Aus dem oben in eine Luftkonzentration von 44 mg/m<sup>3</sup> umgerechneten systemischen NOAEL ergibt sich bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen eine systemisch tolerable Menge von 440 mg. Die berechnete wie auch die über Analogievergleiche abgeschätz-

te Aufnahme über die Haut liegt damit bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> werden daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Trotz der häufigen Verwendung liegen nur sehr wenige klinische Berichte über kontaktallergische Reaktionen auf ethoxylierte C<sub>16–18</sub>-Fettalkohole vor. Die experimentellen Untersuchungen an Meeresschweinchen mit diesen und mehreren ähnlichen Fettalkoholethoxylaten lassen kein kontaktsensibilisierendes Potential erkennen. Befunde zu allergischen Reaktionen an den Atemwegen liegen nicht vor, so dass Fettalkoholethoxylate C<sub>16–18/18unges</sub> weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert werden.

## 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

- Aerts O, Naessens T, Dandelooy J, Leysen J, Lambert J, Apers S (2017) Allergic contact dermatitis caused by wet wipes containing steareth-10: Is stearyl alcohol to blame? *Contact Dermatitis* 77(2): 117–119. <https://doi.org/10.1111/cod.12776>
- Basketter DA, York M, McFadden JP, Robinson MK (2004) Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test. *Contact Dermatitis* 51(1): 1–4. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00385.x>
- Bergh M, Magnusson K, Nilsson JLG, Karlberg A-T (1998 a) Formation of formaldehyde and peroxides by air oxidation of high purity polyoxyethylene surfactants. *Contact Dermatitis* 39(1): 14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05805.x>
- Bergh M, Shao LP, Hagelthorn G, Gäfvert E, Nilsson JLG, Karlberg A-T (1998 b) Contact allergens from surfactants. Atmospheric oxidation of polyoxyethylene alcohols, formation of ethoxylated aldehydes, and their allergenic activity. *J Pharm Sci* 87(3): 276–282. <https://doi.org/10.1021/js9704036>
- Bodin A, Shao LP, Nilsson JLG, Karlberg A-T (2001) Identification and allergenic activity of hydroxyaldehydes – a new type of oxidation product from an ethoxylated non-ionic surfactant. *Contact Dermatitis* 44(4): 207–212. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.044004207.x>
- Bodin A, Linnerborg M, Nilsson JLG, Karlberg A-T (2003) Structure elucidation, synthesis, and contact allergenic activity of a major hydroperoxide formed at autoxidation of the ethoxylated surfactant C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>. *Chem Res Toxicol* 16(5): 575–582. <https://doi.org/10.1021/tx025609n>
- Corazza M, Zauli S, Bianchi A, Benetti S, Borghi A, Virgili A (2013) Contact dermatitis caused by fatty alcohols: may polyethoxylation of the fatty alcohols influence their sensitizing potential? *Contact Dermatitis* 68(3): 189–190. <https://doi.org/10.1111/cod.12020>
- Drotman RB (1980) The absorption, distribution, and excretion of alkylpolyethoxylates by rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 52(1): 38–44. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(80\)90245-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(80)90245-8)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Alcohols, C12-18, ethoxylated (CAS Number 68213-23-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Apr 2011, last modification 28 Aug 2015. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12325>, abgerufen am 22 Mrz 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Alcohols, C16-18 and C18-unsatd., ethoxylated (CAS Number 68920-66-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Apr 2011, last modification 04 Jan 2020. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15961>, abgerufen am 03 Mrz 2020
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Frosch PJ, Schulze-Dirks A (1989) Kontaktallergie durch Polidocanol (Thesit). *Hautarzt* 40(3): 146–149
- Henkel KGaA (1983) Emulgin – 90-Tage-Test nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten. Prüfbericht Nr. 467, 08 Apr 1983, Düsseldorf: Henkel KGaA ZR-FE/Toxikologie, unveröffentlicht
- HERA (Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products) (2009) Alcohol ethoxylates. Version 2.0. Brussels: HERA. <https://www.heraproject.com/files/34-F-09%20HERA%20AE%20Report%20Version%2020-%20203%20Sept%202009.pdf>, abgerufen am 28 Feb 2020

- Karlberg A-T, Bodin A, Matura M (2003) Allergenic activity of an air-oxidized ethoxylated surfactant. *Contact Dermatitis* 49(5): 241–247. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0235.x>
- Neste (2019) Safety data sheet NESTE cutting F110. Espoo: Neste Markkinointi Oy. [https://www.neste.fi/static/ktt/10793\\_eng.pdf](https://www.neste.fi/static/ktt/10793_eng.pdf), abgerufen am 14 Mai 2020
- Rao GN (2002) Diet and kidney diseases in rats. *Toxicol Pathol* 30(6): 651–656. <https://doi.org/10.1080/01926230290166733>
- Svensson Å (1988) Allergic contact dermatitis to laureth-4. *Contact Dermatitis* 18(2): 113–114. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02759.x>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Uter W, Geier J, Fuchs T (2000 a) Contact allergy to polidocanol, 1992 to 1999. *J Allergy Clin Immunol* 106(6): 1203–1204. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.111431>
- Uter W, Geier J, Fuchs T (2000 b) Kontaktsensibilisierung gegen Polidocanol. Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Allergologie* 23: 475–480