

Laurinsäure¹⁾

[143-07-7]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2016)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Formel	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH C ₁₂ H ₂₄ O ₂
Molmasse	200 g/mol
Schmelzpunkt	43°C (SRC 2015)
Dampfdruck bei 25°C	0,000021 hPa (SRC 2015) Dampfsättigung 0,17 mg/m ³
log K _{OW}	4,2 (EDQM 2013) 4,6 (SRC 2015)
Löslichkeit	4,81 mg/l Wasser (SRC 2015)
pKa-Wert bei 20°C	5,3 (SRC 2015)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 8,299 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,121 ml/m³ (ppm)

Es liegt eine Begründung zur Laurinsäure aus dem Jahr 2000 mit einer Einstufung in die Kategorie 3A für Kanzerogene vor.

Da die Bedeutung des Initiations-Promotionsmodells an der Mäusehaut von der Kommission bezüglich der Aussage zu einer kanzerogenen Wirkung der Substanz

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

für den Menschen bewertet wurde (Schwarz et al. 2015), wurde dieser Nachtrag erstellt.

Es liegen keine neuen bewertungsrelevanten Untersuchungen mit Laurinsäure vor.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Laurinsäure wird nach oraler Aufnahme gut resorbiert, verteilt sich im Körper und wird im Fettsäure-Stoffwechsel durch β -Oxidation bis zu CO_2 metabolisiert. Laurinsäure wirkt bei wiederholter Applikation mäßig reizend am Auge von Kaninchen. Es liegen keine Studien mit längerfristiger oraler oder inhalativer Gabe von Laurinsäure vor, aus denen ein NOAEL oder eine NOAEC erhalten wird. Eine 20%ige Lösung von Laurinsäure wirkt nach Gabe eines Initiators als Tumorpromotor an der Mäusohaut, wobei ein genotoxischer Mechanismus ausgeschlossen wird (Begründung 2000).

Toxikokinetik und Metabolismus

Tierversuche lassen eine dermale Resorbierbarkeit der Verbindung sowohl in Form der undissoziierten Säure als auch in Form des Lauratanions erkennen. Aufgrund des schwachen Säurecharakters von Laurinsäure muss bei ungepufferten wässrigen Lösungen der Säure bzw. ihres Salzes stets von einem Vorliegen beider Spezies ausgegangen werden.

Nach einer 24-stündigen okklusiven Applikation von 0,5% Laurinsäure in Squalan auf die Haut von haarlosen Mäusen wurde eine Resorption von etwa 18% der Dosis festgestellt. Bei einer Auftragung von 100 μl auf eine Hautfläche von 2 cm^2 ergibt sich hieraus ein Flux von 45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in 24 Stunden bzw. 1,88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde (siehe Begründung 2000; Iwata et al. 1987). Unter Annahme eines Fluxes in ähnlicher Größenordnung unter wässrigen Bedingungen ergäbe sich bei einer einstündigen Exposition einer Hautfläche von 2000 cm^2 eine aufgenommene Substanzmenge von etwa 3,8 mg.

Für eine gesättigte wässrige Lösung von Laurinsäure (Konzentration 4,81 mg/l) berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 79,2; 0,97 bzw. 0,29 mg/cm^2 und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 158, 1,94 bzw. 0,58 mg entsprechen.

Nach 15-minütiger epikutaner Applikation von Natriumlaurat (Konzentration 6 mM, entsprechend 1,334 g/l, pH 9,5) an Ratten wurde eine Permeation von 0,675 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ gemessen (siehe Begründung 2000). Übertragen auf die Standardbedingungen einer gesättigten wässrigen Lösung (Wasserlöslichkeit von Natriumlaurat geschätzt 3240 mg/l (SRC 2016)) ergäbe sich bei einstündiger Exposition einer Hautfläche von 2000 cm^2 eine aufgenommene Substanzmenge von 13,2 mg Natriumlaurat.

Erfahrungen beim Menschen

In der Begründung 2000 lagen nur Daten zur allergenen Wirkung vor, die keine kontaktsensibilisierende Wirkung zeigten. Neue Befunde sind nicht verfügbar.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Hierzu liegt auch weiterhin keine Untersuchung mit Laurinsäure vor. In einem Inhalations-Risiko-Test mit Oktansäure (CAS-Nr. 124-07-2) mit je sechs männlichen und weiblichen Ratten, die vier Stunden lang gegen eine mit Dampf gesättigte Atmosphäre exponiert waren (0,1621 mg/l), traten keine Todesfälle auf (ECHA 2016).

Orale Aufnahme

Die LD₅₀ lag bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 401 mit Schlundsondengabe oberhalb von 5000 mg Laurinsäure/kg KG (Reinheit 98–100%) (ECHA 2016). In der Begründung 2000 hingegen werden Werte von > 10 000 mg/kg KG und in einem Sicherheitsdatenblatt (EDQM 2013) von 12 000 mg/kg KG angegeben.

Dermale Aufnahme

Hierzu liegt auch weiterhin keine Untersuchung mit Laurinsäure vor. Bei Neuseeländer-Kaninchen, denen 24 Stunden lang okklusiv 2000 mg Stearinsäure (C18)/kg KG auf die Rückenhaut appliziert wurde, lag die LD₅₀ oberhalb von 2000 mg/kg KG (ECHA 2016).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Hierzu liegt auch weiterhin keine Untersuchung mit Laurinsäure vor.

Orale Aufnahme

Nicht in der Begründung 2000 aufgeführt ist eine Studie aus dem Jahr 1960, in der Laurinsäure (k. A. zur Reinheit) mit dem Futter 18 Wochen lang an fünf männliche Osborne-Mendel-Ratten verabreicht wurde (10% im Futter, nach EFSA (2012) ca. 9000 mg/kg KG und Tag). Dabei traten keine substanzbedingten Befunde bei klinischen Beobachtungen, Mortalität, Körpergewichtsentwicklung und Körpergewicht, Organgewichten und der histopathologischen Untersuchung auf (k. w. A.;

Fitzhugh et al. 1960). Dies erscheint plausibel, da Laurinsäure vermutlich in den Stoffwechsel eingeht und schnell metabolisiert wird.

Dermale Aufnahme

Hierzu liegen auch weiterhin keine Untersuchungen mit Laurinsäure vor.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

In den in der Begründung 2000 berichteten Untersuchungen zeigte Laurinsäure eine leichte Reizwirkung an der Haut.

Laurinsäure wurde in einer Untersuchung aus dem Jahr 1989 nach OECD-Prüfrichtlinie 404 als „nicht reizend“ bewertet, da bei semiokklusiver 4-Stunden-Applikation von 0,5 g Laurinsäure in Wasser auf die rasierte Rückenhaut von Neuseeländer-Kaninchen die beobachteten Erytheme maximal Grad 0,4 (von 4) erreichten und nach sieben Tagen reversibel waren (ECHA 2016).

Eine weitere Untersuchung von 1988 ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404, in der 0,5 g Laurinsäure ohne Lösungsmittel vier Stunden lang okklusiv auf die rasierte Rückenhaut von Kleinspitz-Kaninchen aufgetragen wurde, führte zu Erythemen des Grades 3,1 nach 24, 48 und 72 Stunden und zu Ödemen von maximal Grad 2 (von 4) nach 24 und 48 Stunden. Nach 10 Tagen waren alle Befunde reversibel. Die Substanz wurde als „reizend“ bewertet (ECHA 2016). Da eine okklusive Applikation nicht mehr den derzeit gültigen Richtlinien entspricht, wird diese Untersuchung nicht in die Bewertung einbezogen.

Aufgrund der Untersuchung mit semiokklusiver Applikation nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wird Laurinsäure von der Kommission nun als nicht reizend an der Haut bewertet.

Auge

In den in der Begründung 2000 aufgeführten Untersuchungen zeigte Laurinsäure eine mäßige Reizwirkung am Auge. Diese auch in ECHA (2016) dargestellten Untersuchungen erreichten in zwei verschiedenen Untersuchungen an der Cornea einen maximalen Bewertungsgrad von 0,9 bei maximal möglichem Grad von 4, waren jedoch innerhalb der 21-tägigen Nachbeobachtungszeit nicht reversibel. Ebenfalls nicht reversibel war in einer Untersuchung der Befund an der Bindehaut, der zu Beginn einen Bewertungsgrad von 2,9 von einem maximal möglichen Wert von 3 hatte.

Wegen der Vermutung, dass Laurinsäure neben der Reizwirkung z. B. auch noch eine tensidartige Wirkung besitzen könnte, wird eine Untersuchung mit Natriumdodecylsulfat zum Vergleich der Wirkungsstärke am Kaninchenauge herangezogen. Dort sind die maximalen Bewertungsgrade von 1,4 (von 4) an der Cornea und 2 (von 3) an der Bindehaut nach der Behandlung mit Natriumdodecylsulfat ebenfalls bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 21 Tagen nicht reversibel (ECHA 2015).

Somit zeigen Laurinsäure und Natriumdodecylsulfat am Kaninchenauge ähnliche Wirkung und ähnliche Wirkstärke.

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Laurinsäure wirkte nicht sensibilisierend in einem sehr unvollständig dokumentierten Maximierungstest an 20 Pirbright-White-Meerschweinchen bei intradermaler Induktionsbehandlung, für die keine Konzentrationsangabe vorliegt, und okklusiver epikutaner Auslösebehandlung mit einer 2,5%igen Zubereitung in Ethanol. Angaben, ob und wie eine topische Induktionsbehandlung vorgenommen wurde, fehlen (ECHA 2016).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegt auch weiterhin keine Untersuchung mit Laurinsäure vor.

Reproduktionstoxizität

Hierzu liegt auch weiterhin keine Untersuchung mit Laurinsäure vor.

Genotoxizität

In den in der Begründung 2000 aufgeführten Untersuchungen war Laurinsäure nicht mutagen oder klastogen.

Hierzu liegen keine weiteren Untersuchungen vor.

Kanzerogenität

Bereits in der Begründung 2000 dargestellt ist eine Untersuchung von Holsti (1959), in der Mäuse dermal 31 Wochen lang täglich einmal mit 20- oder 40%iger Laurinsäure behandelt wurden. In diesem Untersuchungszeitraum trat keine erhöhte Inzidenz an Tumoren auf. Die einmalige Initiationsbehandlung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen, gefolgt von täglich einmaliger Behandlung mit 20%iger Laurinsäure an 6 Tagen pro Woche, 31 Wochen lang, führte zu einer 33%igen Inzidenz an Hautpapillomen. Laurinsäure zeigte somit eine promovierende Wirkung.

Eine weitere Studie mit dermalen Applikation an Mäuse wurde wegen geringer Tierzahl und kurzer Behandlungsdauer nicht zur Bewertung herangezogen.

Bewertung

Laurinsäure wirkt mäßig reizend am Auge von Kaninchen.

Krebserzeugende Wirkung. Eine 20%ige Laurinsäurelösung wirkt nach Gabe eines Initiators an der Haut von Mäusen promovierend, jedoch ohne Gabe eines Initiators auch als 40%ige Lösung nicht. Weitere valide Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung fehlen. Es liegen keine Untersuchungen vor, die im niedrigen Dosisbereich eine spezifische Wirkung in der Haut zeigen. Die Initiations-Promotions-Experimente an der Mäusehaut sind von der Kommission hinsichtlich ihrer Aussagekraft über eine mögliche kanzerogene Wirkung für den Menschen auf Basis der derzeitigen mechanistischen Erkenntnisse bewertet worden (Schwarz et al. 2015). Daraus folgt, dass sich aus der beschriebenen Untersuchung kein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung an der Haut des Menschen durch Laurinsäure ergibt, und Laurinsäure wird aus der Kanzerogenitäts-Kategorie 3A entlassen.

Keimzellmutagene Wirkung. Da die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zur Genotoxizität negativ sind, erfolgt auch weiterhin keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

MAK-Wert. In einer 18-Wochen-Studie, in der mit dem Futter ca. 9000 mg Laurinsäure/kg KG und Tag an fünf männliche Osborne-Mendel-Ratten verabreicht wurden, treten keine substanzbedingten Befunde auf (k. w. A.; Fitzhugh et al. 1960). Dies erscheint plausibel, da Laurinsäure vermutlich in den Stoffwechsel eingeht und schnell metabolisiert wird. Da Laurinsäure mäßig reizend am Auge von Kaninchen wirkt, und keine Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition vorliegen, kann aus der oralen Studie kein MAK-Wert abgeleitet werden.

Laurinsäure und Natriumdodecylsulfat führen am Kaninchenauge zu einer ähnlichen Wirkung und Wirkstärke. Laurinsäure könnte somit neben der reizenden Wirkung aufgrund der Säuregruppe auch eine tensidartige Wirkung durch die lange hydrophobe Kohlenwasserstoffkette haben. Die Daten zur Augenreizwirkung von Laurinsäure weisen auf eine weniger starke Reizwirkung hin, als diejenige durch Bernsteinsäure und Adipinsäure. Dies wird unterstützt durch die pH-Werte 2,2; 2,7 und 4,9 der gesättigten Lösungen von Bernstein-, Adipin- und Laurinsäure. Dazu kommt, dass Laurinsäure nur eine geringe Wasserlöslichkeit von 4,8 mg/l besitzt, die von Bernstein- und Adipinsäure liegt im Gramm-Bereich von 83 bzw. 2,3 g/l. Da die Datenlage unzureichend ist, wird für Laurinsäure der MAK-Wert von 2 mg Phosphorsäure/m³ übernommen, wodurch ein großer Sicherheitsabstand vorhanden ist, durch den auch eine mögliche leichte Tensidwirkung berücksichtigt wird. Der MAK-Wert von 2 mg Phosphorsäure/m³ entspricht einer molekularen Menge von 0,02 mmol/m³ und 0,02 mmol Laurinsäure/m³ entsprechen 4 mg/m³.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert von Laurinsäure wird aufgrund der Reizwirkung festgelegt, somit erfolgt eine Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Da der MAK-Wert in Analogie zur Phosphorsäure aufgestellt wird, wird für Laurinsäure in Analogie zur Phosphorsäure ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Zur Entwicklungstoxizität liegen keine Untersuchungen mit Laurinsäure vor. Laurinsäure wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Hautresorption. Aus Tierversuchen zur dermalen Resorption von Laurinsäure bzw. deren Natriumsalz lässt sich für Standardbedingungen eine maximale Aufnahmemenge von 13,2 mg ableiten. Modellrechnungen ergeben für eine gesättigte wässrige Lösung von Laurinsäure unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) eine maximale dermale Aufnahme von 185 mg. Mit einer dermalen LD₅₀ von > 2000 mg/kg KG zeigt die Verbindung eine geringe akute dermale Toxizität. In einer 18-Wochen-Fütterungsstudie mit Ratten treten bei einer Dosis von 9000 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten Befunde auf. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosis als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 100%, die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), das Körpergewicht (70 kg) des Menschen, eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2), die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die Übertragung des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 55 g Laurinsäure. Sowohl die Abschätzungen anhand von In-vivo-Daten als auch die durchgeführten Modellrechnungen lassen erkennen, dass die systemisch tolerable Dosis durch eine Exposition der Haut bei weitem nicht erreicht werden kann. Laurinsäure wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine positiven klinischen Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung der Laurinsäure vor. Ein negativer, jedoch unzureichend dokumentierter Maximierungstest lieferte ebenfalls keine Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. Laurinsäure wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- ECHA (2015) Sodium dodecyl sulphate CAS-Nr. 151-21-3, joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 27.12.2015,
<http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Lauric acid CAS-Nr. 143-07-7, joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 01.03.2016,
<http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) (2013) Lauric acid. Material Safety Data Sheet, 27.6.2013,
<https://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0001474>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579,
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>

- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Fitzhugh OG, Schouboe PJ, Nelson AA (1960) Oral toxicities of lauric acid and certain lauric acid derivatives. *Toxicol Appl Pharmacol* 2: 59–67
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Holsti P (1959) Tumor promoting effects of some long chain fatty acids in experimental skin carcinogenesis in the mouse. *Acta Pathol Microbiol Scand* 46: 51–58
- Iwata Y, Moriya Y, Kobayashi T (1987) Percutaneous absorption of aliphatic compounds. *Cosmet Toilet* 102: 53–68
- Schwarz M, Thielmann HW, Meischner V, Fartasch M (2015) Relevance of the mouse skin initiation-promotion model for the classification of carcinogenic substances encountered at the workplace. *Regul Toxicol Pharmacol* 72: 150–157
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2015) Lauric acid CAS Nr. 143-07-7, PhysProp database, <http://esc.syrres.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2016) Sodium laurate CAS Nr. 143-07-7, PhysProp database, <http://esc.syrres.com/fatepointer/search.asp>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 24.02.2016