

# Fettsäuren, C<sub>14-18</sub>-gesättigt und C<sub>16-18</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

Fettsäuren, C<sub>14-18</sub>-gesättigt und C<sub>16-18</sub>-ungesättigt; Reizwirkung; Atemtrakt; UVCB-Substanz; nicht ionisches Tensid

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated fatty acids, C<sub>14-18</sub> saturated and C<sub>16-18</sub> unsaturated [67701-06-8], 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 data for humans or from repeated dose studies in animals for fatty acids, C<sub>14-18</sub> saturated and C<sub>16-18</sub> unsaturated, that can be used to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). No data are available for the irritation potential of the UVCB substance. The systemic oral NOAEL of behenic acid (C<sub>22</sub>), a structurally similar fatty acid, was found to be 1000 mg/kg body weight and day in a study carried out in rats according to OECD Test Guideline 422. The fatty acids, C<sub>14-18</sub> saturated and C<sub>16-18</sub> unsaturated, are non-ionic surfactants; therefore, effects on the pulmonary surfactant are likely to occur. A MAK value cannot be established because no data for inhalation toxicity are available. In vitro studies of the fatty acids, C<sub>14-18</sub> saturated and C<sub>16-18</sub> unsaturated, or acids of similar length and similar degree of unsaturation showed no genotoxic potential. No in vivo genotoxicity studies and no carcinogenicity studies have been carried out with the fatty acids, C<sub>14-18</sub> saturated and C<sub>16-18</sub> unsaturated. Limited studies of fatty acids of similar length and similar degree of saturation did not find effects of developmental toxicity. A sensitizing potential is not expected based on the available data. The substance does not penetrate the skin in toxicologically relevant amounts.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Fettsäuren, C<sub>14-18</sub>-gesättigt und C<sub>16-18</sub>-ungesättigt. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc005. [https://doi.org/10.34865/mb6770106d8\\_1or](https://doi.org/10.34865/mb6770106d8_1or)

Manuskript abgeschlossen:  
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:  
30 Mrz 2023

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	C <sub>14-18</sub> gesättigte und C <sub>16-18</sub> ungesättigte Alkylcarboxylsäuren
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	–
CAS-Nr.	67701-06-8
Formel	–
Molmasse	k. A. (variable Zusammensetzung)
Schmelzpunkt	44–48 °C (ECHA 2018)
Dampfdruck bei 25 °C	1,87 × 10 <sup>-6</sup> hPa (ber.) (ECHA 2018)
log K <sub>ow</sub>	7,05–8,23 (ber.) (ECHA 2018)
Löslichkeit bei 20 °C	< 0,05 mg/l Wasser (ber.) (ECHA 2018)
pKs-Wert bei 25 °C	4,75–5,02 (ber.) (ECHA 2018)
Hydrolysestabilität	k. A.
Stabilität	k. A.
Herstellung	Hydrolyse von pflanzlichen oder tierischen Ölen und Fetten (CIR 2019)
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	andere Fettsäuren, z. B. <b>Arachinsäure</b> (C <sub>20:0</sub> (20 C-Atome, keine Doppelbindung); CAS-Nr. 506-30-9), <b>Behensäure</b> (C <sub>22:0</sub> ; CAS-Nr. 112-85-6), <b>C<sub>12-14</sub>-Fettsäuren</b> (CAS-Nr. 90990-10-6) (ECHA 2018)

## Verwendung

Filmbildner (okklusiv) z. B. bei Hautproblemen (CIR 2019);  
in Fingerfarben, Poliermitteln und Wachsen, Wasch- und Reinigungsmitteln, Luft-Pflege-Produkten, Bioziden (z. B. Desinfektions- und Schädlingsbekämpfungsmittel), Beschichtungsprodukten, Düngern, Pflanzenschutzmitteln, Parfüms, Duftstoffen, Kosmetika, Körperpflegemitteln, in Pflegemitteln für Autos, Farben, Waschmitteln, Oberflächenbehandlungen oder Klebern (ECHA 2021 a)

## Einsatzkonzentration

k. A.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH zu den Fettsäuren C<sub>14–18</sub>-gesättigt und C<sub>16–18</sub>-ungesättigt (abgekürzt C<sub>14–18ges/16–18unges</sub>) mit der CAS-Nr. 67701-06-8, bei denen es sich um UVCB-Substanzen (Chemical Substances of Unknown or Variable Composition) handelt. Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> können zu variablen Anteilen enthalten: **Laurinsäure** (C<sub>12</sub>:0; CAS-Nr. 143-07-7), **Myristinsäure** (C<sub>14</sub>:0; CAS-Nr. 544-63-8), **Palmitinsäure** (C<sub>16</sub>:0; CAS-Nr. 57-10-3), **Palmitoleinsäure** (C<sub>16</sub>:1; CAS-Nr. 373-49-9), **Margarinsäure** (C<sub>17</sub>:0; CAS-Nr. 506-12-7), **Stearinsäure** (C<sub>18</sub>:0; CAS-Nr. 57-11-4), **Ölsäure** (C<sub>18</sub>:1; CAS-Nr. 112-80-1), **Linolsäure** (C<sub>18</sub>:2; CAS-Nr. 60-33-3), **Linolensäure** (C<sub>18</sub>:3; CAS-Nr. 463-40-1), **trans-Vaccensäure** (C<sub>18</sub>:1; CAS-Nr. 693-72-1), **Elaidinsäure** (C<sub>18</sub>:1; CAS-Nr. 112-79-8) (ECHA 2018). Angaben zu den entsprechenden Mengen an Einzelsubstanzen in dem Gemisch und dazu, ob es sich um Bestandteile der Mischung oder Verunreinigungen darin handelt, sind bei ECHA (2018) nicht aufgeführt. Die Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> liegen als Feststoff oder Paste vor. Bei CIR (2019) lautet die Bezeichnung zu der CAS-Nr. 67701-06-8 „isomerisierte Linolsäure“.

Es wurden nur wenige Untersuchungen mit dem Gemisch Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> durchgeführt. Daher werden auch Studien mit Einzelsubstanzen in die Bewertung einbezogen, die in dem Gemisch enthalten sind. Zu den folgenden Einzelsubstanzen liegen bereits MAK-Begründungen vor: Laurinsäure (Greim 2000), Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure (Greim 1999), Ölsäure (Greim 1998; Hartwig und MAK Commission 2016) und Behensäure (Greim 2008). Bei Datenlücken werden auch Fettsäuren ähnlicher Kettenlänge zur Bewertung mit herangezogen: **Hexansäure** (C<sub>6</sub>:0; CAS-Nr. 142-62-1), **Caprylsäure** (C<sub>8</sub>:0; CAS-Nr. 124-07-2), **Azelainsäure** (Nonandisäure; C<sub>9</sub>:0; CAS-Nr. 123-99-9), **Caprinsäure** (C<sub>10</sub>:0; CAS-Nr. 334-48-5), **Isostearinsäure** (C<sub>18</sub>:0; CAS-Nr. 30399-84-9), **gesättigte C<sub>3–18</sub>-Fettsäuren**, **Fettsäuren C<sub>8–18</sub>** (CAS-Nr. 90990-08-2), **Fettsäuren C<sub>18unges</sub>** (CAS-Nr. 502962-81-4).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die orale LD<sub>50</sub> der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> liegt für Ratten oberhalb von 5000 mg/kg KG, ohne dass substanzbedingte Befunde auftreten. Eine Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe von bis zu 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag führt ebenfalls zu keinen substanzbedingten Befunden.

Palmitinsäure und Stearinsäure wirken nicht reizend an der Haut von Kaninchen. C<sub>12–14</sub>-Fettsäuren, Palmitinsäure und Stearinsäure zeigen jedoch in den ersten Tagen nach der Applikation eine leichte reversible Wirkung am Auge von Kaninchen. Laurinsäure führt zu schweren nicht reversiblen Augenschäden.

Für die als Feststoff oder Paste vorliegenden Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> ist aufgrund des geringen Dampfdrucks keine Dampf-, sondern nur eine Aerosol-Exposition zu erwarten. Die Fettsäuren könnten mit dem hydrophilen Ende (Carboxylgruppe) und der längeren hydrophoben Kohlenwasserstoffkette tensidähnlich wirken. Es fehlen Untersuchungen zur Reizwirkung und Studien mit inhalativer Exposition, die die mögliche Wirkung am Atemtrakt erfassen könnten.

Versuche an Tieren sowie Befunde am Menschen zeigen, dass das Hautreizungspotenzial von ungesättigten Fettsäuren und deren Salzen mit zunehmender Kettenlänge abnimmt, sodass die mittleren Kettenlängen (C<sub>10</sub>) reizend, C<sub>12</sub> minimal hautreizend und die längerkettigen Homologen, C<sub>14</sub> und höher, nicht reizend sind.

Es liegen keine Hinweise auf eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> am Menschen und am Tier vor.

Untersuchungen zur Mutagenität an *Salmonella typhimurium* mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub>, Laurinsäure, Caprylsäure, Fettsäuren C<sub>8–18</sub>, Behensäure und Hexansäure sowie an *E. coli* WP2uvrA mit Behensäure verliefen wie ein Chromosomenaberrationstest an CHL-Zellen mit Behensäure und ein TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest an L5178Y-Mauslymphomzellen mit Caprinsäure negativ. Es liegen keine Kanzerogenitätsstudien vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

Die Carboxylgruppe könnte für die leichte Reizwirkung am Auge einiger der in der Mischung enthaltenen Säuren verantwortlich sein. Aufgrund ihrer Struktur, unpolare lange C-Kette, polare Kopfgruppe, könnte zusätzlich eine tensidartige Wirkung am Atemtrakt auftreten.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit den Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor. Für Azelainsäure (Nonandisäure; C<sub>9</sub>:0; CAS-Nr. 123-99-9) wurde eine orale Resorption nachgewiesen (s. u.; Hartwig 2013; Täuber et al. 1992). Daher ist zumindest mit einer teilweisen oralen und inhalativen Aufnahme zu rechnen.

Aufgrund des hohen log K<sub>OW</sub> von > 6 ist die Berechnung der Hautresorption für Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> mit mathematischen Modellen nicht möglich.

Die Penetration von Öl-, Linol-, Laurin- und Caprinsäure in Humanhaut wurde mit Flugzeit-Sekundärionen-Massenspektrometrie in Bronaugh-Durchflusszellen untersucht. Für diese Fettsäuren wurde eine Penetration in die Haut nachgewiesen (Kezutyte et al. 2013).

Die dermale Resorption von Fettsäuren wird mit < 1 % angegeben (ECHA 2018).

In einer In-vitro-Studie mit Humanhaut wurde nach achtstündiger okklusiver Auftragung einer wässrigen Lösung von radioaktiv markierter <sup>14</sup>C-Linolsäure und <sup>14</sup>C-Ölsäure (Konzentration ca. 10,8 µg/ml) eine potentielle Resorption von 55 bzw. 60 % der verabreichten Dosis nachgewiesen, wobei 7,4 bzw. 1,2 % in den Rezeptorzellen bestimmt wurden (Buist et al. 2010). Unter Berücksichtigung der Daten zum applizierten Volumen (10 µl) sowie zur Resorptionsfläche (0,64 cm<sup>2</sup>) errechnet sich ein Flux von ca. 0,01 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (10,8 µg/ml × 0,01 ml × 0,55 (bzw. 0,6) / 0,64 cm<sup>2</sup> / 8 Stunden). Für Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> exponierte Hautfläche, eine Stunde Expositionsdauer) ergäbe sich hieraus eine Aufnahmemenge von 0,02 mg.

Sechs gesunde männliche Freiwillige (23 ± 1 Jahre alt, 69 ± 7 kg schwer, 178,5 ± 1,6 cm groß) erhielten einmalig 5 g einer Anti-Akne-Creme auf Gesicht (1 g), Brust (2 g) und oberen Rücken (2 g) appliziert, in der 20 % Azelainsäure (entspricht 1 g) enthalten waren (5 mg/cm<sup>2</sup>; Dauer 24 Stunden). Eine Woche später erhielten dieselben Personen am Morgen nüchtern oral 1 g Azelainsäure als wässrige mikrokristalline Suspension. Nach beiden Applikationen wurde die Exkretion der unveränderten Substanz mit dem Urin bestimmt. Nach dermalen Gabe betrug die höchste Konzentration im ersten 24-Stunden-Urin 7,8 ± 3,2 µg/ml (1,29 ± 0,5 % der verabreichten Dosis), im zweiten und dritten 24-Stunden-Urin 0,76 ± 0,49 % bzw. 0,12 ± 0,15 % der verabreichten Dosis. Insgesamt wurden 2,2 % der Dosis über die Haut aufgenommen. Nach oraler Gabe wurden 424 ± 104 µg/ml im ersten 24-Stunden-Urin nachgewiesen, was 61,2 ± 8,8 % der Dosis

entspricht. Die Ausscheidung mit dem Urin war nach 24 Stunden abgeschlossen (Täuber et al. 1992). Aus der Studie kann ein Flux von 4,6 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (5000 µg/cm<sup>2</sup> × 0,022 / 24 Stunden) berechnet werden.

### 3.2 Metabolismus

Dermal und oral applizierte Azelainsäure wurde unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Hartwig 2013; Täuber et al. 1992).

Die geradzahligen Fettsäuren dürften der vollständigen β-Oxidation unterliegen.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur wenige Untersuchungen am Menschen mit ähnlichen organischen Säuren vor.

### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

#### Haut

##### Palmitinsäure

In einem geschlossenen Epikutantest an 20 gesunden Freiwilligen (zwölf Frauen, acht Männer) aus dem Jahr 1988 wurde die Wirkung von Palmitinsäure an der Haut untersucht. Dafür wurden je 10 µl einer 50%igen Lösung in einer großen Finn-Kammer auf Scanporpflaster 24 Stunden lang auf den Rücken appliziert. Die Ablesung erfolgte eine Stunde, 6, 24, 48, 72 und 144 Stunden nach dem Entfernen der Kammern. Zu keinem Zeitpunkt traten Rötungen, Ödeme, Trockenheit der Haut oder Fissuren auf, der jeweilige Befund war stets 0/4 bzw. 0/3 (Fissuren) (ECHA 2018). Palmitinsäure führte zu keiner reizenden Wirkung an der Haut.

##### Gesättigte C<sub>3–18</sub>-Fettsäuren und ungesättigte C<sub>18</sub>-Fettsäuren

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1975 wurden gesättigte Fettsäuren der Kettenlänge C<sub>3</sub> bis C<sub>18</sub> und ungesättigte C<sub>18</sub>-Fettsäuren täglich einmal okklusiv mittels Patch-Test je 24 Stunden lang auf die Rückenhaut männlicher Freiwilliger (zehn Kontrollen, zehn Probanden) appliziert, bis Erytheme auftraten, maximal jedoch zehn aufeinander folgende Tage lang. Eingesetzt wurden 0,5- und 1,0-molare Lösungen gesättigter Fettsäuren oder 1,0-molare Lösungen von Öl- und trans-Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure, jeweils in n-Propanol. Die Kontrolle erfolgte mit einem Patch reinen n-Propanols. Am stärksten reizend erwiesen sich gesättigte Fettsäuren der Kettenlänge C<sub>8</sub> bis C<sub>12</sub>: Nach zwei Tagen traten Erytheme mit C<sub>8</sub> bei vier und mit C<sub>12</sub> bei zwei Personen auf, nach zehn Tagen mit C<sub>8</sub> bei acht und mit C<sub>12</sub> bei sechs Personen. Mit den gesättigten C<sub>14</sub>-, C<sub>15</sub>- und C<sub>16</sub>-Fettsäuren wurden, wenn überhaupt, erst nach 8–10 Tagen bei 1–2 von zehn Personen Erytheme beobachtet. Von den ungesättigten Fettsäuren wirkte nur Linolsäure reizend, diese jedoch deutlich (Stillman et al. 1975).

##### Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure

Um die Stärke der akuten Reizwirkung verschiedener Substanzen an der menschlichen Haut vergleichen zu können, wurde ein 4-Stunden-Patch-Test entwickelt. Die Ergebnisse des Tests waren bei verschiedenen Untersuchungen innerhalb des gleichen Labors und zwischen verschiedenen Laboren ähnlich. Wurde nicht zur gleichen Jahreszeit oder mit denselben Studienprotokollen getestet, waren die Abweichungen größer. Für die Messungen wurden 100%ige Caprylsäure, Caprinsäure bzw. Laurinsäure sowie als Positivkontrolle 20%iges Natriumdodecylsulfat eingesetzt. Die Studiendauer betrug vier Monate. Die stärkste Reizwirkung trat mit Caprinsäure, gefolgt von Caprylsäure und Natriumdodecylsulfat auf, die geringste Reizwirkung hatte Laurinsäure (Robinson et al. 1999).

## Allergene Wirkung

### Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18</sub>ges/16–18unges selbst vor. Es sind jedoch Daten zu einzelnen, in der Mischung enthaltenen Fettsäuren verfügbar.

Zu Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure existiert bereits eine Begründung von 1999. Studien mit 2,2%iger Palmitinsäure und mit bis zu 13%iger Stearinsäure gaben keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung. 2,2%ige Palmitinsäure und Stearinsäuregehalte bis 13% wirkten beim Menschen nicht photosensibilisierend (Greim 1999).

Im Zusammenhang mit einer beruflichen Exposition sind keine Untersuchungen vorhanden. Vereinzelt werden Fettsäuren in kosmetischen Produkten untersucht, wobei die Einsatzkonzentrationen recht gering sind und stets Mischexpositionen vorliegen.

### Natriumstearat

In einem 21-tägigen Epikutan-Test mit 100 Personen zeigte eine wässrige Badeseife mit 0,3% bis 0,75% Natriumstearat keine Hinweise auf sensibilisierendes Potenzial. Ein Deo-Stick mit 7% Natriumstearat zeigte ein geringes Sensibilisierungspotenzial (k. w. A.) (CIR 2019). Wegen der geringen Einsatzkonzentration, der Mischexposition und da keine Testung der Einzelsubstanzen vorgenommen wurde, sind die Daten für die Bewertung nicht heranziehbar.

### Isostearinsäure

In einer Publikation werden Studien mit dem Substanzgemisch Isostearinsäure sekundär zitiert: Formulierungen mit 2,5% bis 2,85% Isostearinsäure ergaben im Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT) an insgesamt 333 Personen keinen Hinweis auf eine Kontaktsensibilisierung. In einem weiteren HRIPT provozierten 10% und 35% Isostearinsäure in Mineralöl bei 103 bzw. 168 Personen keine allergischen Reaktionen. Bei 28 der 168 zuvor im HRIPT getesteten Personen wurden außerdem die Phototoxizität und Photosensibilisierung durch Isostearinsäure untersucht. Hierzu wurde eine 35%ige Zubereitung von Isostearinsäure in Mineralöl auf den Unterarm aufgetragen. Die Applikationsstelle wurde bei 19 Personen für 15 Minuten gegen UVA-Strahlung (320–400 nm, 4,4 µW/cm<sup>2</sup> an der Hautoberfläche gemessen, bei einer Wellenlänge von 360 nm) exponiert. Die Applikationsstellen von neun Personen wurden mit UVB-Strahlung (2 × „Mean Erythema Dose“, durch einen 150 Watt Xenon Arc Solar Simulator mit 280–320 nm) sowie für fünf Minuten mit UVA-Strahlung behandelt. Es wurden lediglich reversible Reaktionen beobachtet und gefolgert, dass Isostearinsäure nicht photosensibilisierend wirkt (k. w. A.; CIR 1983).

### Ölsäure

Zu Ölsäure liegen ebenfalls bereits eine Begründung und ein Nachtrag (Greim 1998; Hartwig und MAK Commission 2016) vor. Von April 2000 bis Juli 2002 wurden in fünf Kliniken des IVDK 233 Patienten mit Exposition gegen Kühlschmierstoffe epikutan mit zahlreichen potentiellen Inhaltsstoffen von Kühlschmiermitteln getestet. Dabei wurde bei keinem der 229 mit Ölsäure (5% in Vaseline) Getesteten eine positive Reaktion beobachtet; bei einem Getesteten trat eine fragliche Reaktion auf (Geier et al. 2003).

### Verschiedene Fettsäuren

Kosmetische Produktformulierungen, welche 1–13% Ölsäure, Palmitinsäure oder Stearinsäure enthielten, wirkten nicht photosensibilisierend (CIR 2019).

Hinsichtlich beruflicher Exposition liegt auch hier nur ein Befund mit einer Mischexposition vor. Ein 37-jähriger Mechaniker, der bei der täglichen Arbeit wasserbasierten Kühlschmierstoffen ausgesetzt war, entwickelte ein juckendes Ekzem an den Händen und Unterarmen. In einem Epikutantest zeigte der Patient eine zweifach positive Reaktion am 3. Tag auf ein 1%iges Kondensationsprodukt aus Borsäure in Wasser, Monoethanolamin und „Fettsäuren“, welche

zu 21 % Bestandteil des Kondensats waren. Nach einem Berufswechsel klangen die Symptome ab. Weitere 26 Patienten wurden mit dem Kondensat in der fünffachen Konzentration (5 %) getestet, davon entwickelten drei eine fraglich positive Reaktion und zwei Irritationen (Devantier Jensen und Andersen 2003). Da es sich um ein Kondensationsprodukt handelt und die Reaktion nicht auf Fettsäuren zu beziehen ist, wird dieser Fall nicht zur Bewertung herangezogen.

Trotz der weiten Verbreitung dieser Fettsäuren als Kosmetikinhaltsstoffe liegen keine weiteren Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung beim Menschen vor.

### **Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Es liegen keine Angaben zur atemwegssensibilisierenden Wirkung vor.

## **5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

Es liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> oder einer darin enthaltenen Einzelsubstanz vor.

##### **5.1.1.1 Caprylsäure**

Die Vierstunden-LC<sub>50</sub> bei Ratten lag mit Caprylsäure-Dampf oberhalb von 162 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2018).

##### **5.1.1.2 C<sub>10</sub>-Säure-Isomere**

Bei Ratten, die acht Stunden lang gegen gesättigten Dampf einer Mischung verschiedener C<sub>10</sub>-Säure-Isomere exponiert waren, trat keine Mortalität auf (k. w. A.; HERA 2002).

#### **5.1.2 Orale Aufnahme**

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1989 nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an jeweils fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten lag die LD<sub>50</sub> der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub>, gelöst in Propylenglykol, bei Schlundsondengabe oberhalb von 2000 mg/kg KG (ECHA 2018; HERA 2002).

Bei einer weiteren Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an jeweils fünf männlichen und weiblichen Ratten (k. w. A.) lag die orale LD<sub>50</sub> des Natrium-Salzes der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> als 25%ige Suspension in Wasser, oberhalb von 5000 mg/kg KG. Es traten keine Anzeichen von klinischer Toxizität, keine Mortalität und keine Befunde bei der Nekropsie auf (HERA 2002; OECD 2014).

#### **5.1.3 Dermale Aufnahme**

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor.

##### **5.1.3.1 Stearinsäure**

Die dermale LD<sub>50</sub> für die im Gemisch enthaltene Stearinsäure lag in einer Untersuchung aus dem Jahr 1979 bei okklusiver Anwendung an jeweils drei männlichen und weiblichen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen oberhalb von 2000 mg/kg KG. Die behandelten Hautstellen aller Tiere waren beim Entfernen der Substanz gerötet, bei einem weiblichen Tier wurde die Rötung bis zum 7. Tag nach der Behandlung sehr stark. Bei einigen Tieren zeigten sich Ödeme

und bei manchen Schorfbildungen. Ein männliches Tier hatte am 6. Tag nach der Behandlung Atembeschwerden und wurde am darauffolgenden Tag tot aufgefunden (ECHA 2018; Greim 1999).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor.

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

#### 5.2.2.1 Behensäure

Mit dem längerkettigen Analogstoff Behensäure wurde eine Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe von 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl an jeweils 13 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe durchgeführt. Die Reinheit betrug 85,9 %, Verunreinigungen waren 10,9 % C<sub>14</sub>- bis C<sub>20</sub>-Fettsäuren und 2,3 % C<sub>24</sub>-Fettsäuren. Bei 100 mg/kg KG und Tag war das mittlere Körpergewicht ( $p < 0,01$ ) und das relative Lebergewicht ( $p < 0,05$ ) der männlichen Tiere zwischen dem 8. und 29. Tag im Vergleich zu denen der Kontrolltiere erhöht. Bei den weiblichen Tieren trat eine Verminderung der Futteraufnahme ( $p < 0,01$ ) während der Laktation bei 100 mg/kg KG und Tag und eine Verminderung des absoluten Nierengewichtes ( $p < 0,05$ ) bei 300 mg/kg KG und Tag auf. Diese Befunde waren nicht dosisabhängig und ohne histopathologisches Korrelat und wurden daher als nicht bewertungsrelevant angesehen. In allen Dosisgruppen war die alkalische Phosphatase im Blut vermindert ( $p < 0,05$ ), in der hohen Dosisgruppe auch der Glukosespiegel ( $p < 0,05$ ). Bei 300 mg/kg KG und Tag war der Chloridspiegel im Blut erhöht ( $p < 0,05$ ), der Calciumspiegel ( $p < 0,01$ ) und die Gesamtproteinmenge ( $p < 0,05$ ) erniedrigt. Keiner dieser Befunde war dosisabhängig, sie werden daher als zufällig gewertet. Der NOAEL liegt bei 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag (ECHA 2018; Greim 2008).

#### 5.2.2.2 Laurinsäure

In einer Studie aus dem Jahr 1960 erhielten je fünf männliche Osborne-Mendel-Ratten 18 Wochen lang 0 oder 10 % Laurinsäure im Futter. Dies entspricht etwa 5000 mg/kg KG und Tag bei Annahme der Aufnahme von 5 g Futter pro 100 g KG der Ratte. Es traten keine substanzbedingten Befunde auf (ECHA 2018; Fitzhugh et al. 1960; Greim 2000).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor.

### 5.3.1 Haut

#### 5.3.1.1 Palmitinsäure

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1988 nach der damals gültigen OECD-Prüfrichtlinie 404 mit Palmitinsäure an vier Kleinrussen-Kaninchen wurden 0,5 g der pulverförmigen Substanz okklusiv auf die rasierte Rückenhaut aufgetragen. Es traten keine Rötungen und Ödeme auf (je Grad 0 von 4) und die Substanz ist als nicht reizend bewertet (ECHA 2018).

### 5.3.1.2 Stearinsäure

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1974 wurde die Reizwirkung von Stearinsäure an sechs Weißen-Neuseeländer-Kaninchen bei okklusiver Auftragung von 0,5 cm<sup>3</sup> unverdünnter Substanz auf die rasierte intakte bzw. abradierete Rückenhaut untersucht. Die Dauer der Applikation betrug 24 Stunden. Der primäre dermale Reizindex betrug direkt nach Entfernung des Patches 0 von 8 und es traten weder Rötungen noch Ödeme auf (je Stärke 0 von 4). Die Substanz wirkte nicht reizend an der Haut von Kaninchen (ECHA 2018).

## 5.3.2 Auge

### 5.3.2.1 C<sub>12–14</sub>-Fettsäuren

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 nach OECD-Prüfrichtlinie 405 mit C<sub>12–14</sub>-Fettsäuren (pH-Wert 5–6) an drei Weißen-Neuseeländer-Kaninchen führte die Applikation von 100 mg Feststoff zu keiner Hornhauttrübung (mittlerer Score 0 von 4) und keinem Befund an der Iris (mittlerer Score 0 von 2). Für die Bindehautrötung lagen die individuellen durchschnittlichen Werte nach 24, 48 und 72 Stunden bei zwei Tieren bei 0,67 von maximal 3 und bei einem Tier bei 1,0. Die Effekte waren innerhalb von vier Tagen vollständig reversibel. Bei allen drei Tieren war der individuelle durchschnittliche Wert nach 24, 48 und 72 Stunden 0,67 von 4 für Schwellung der Bindehaut und diese war innerhalb von 72 Stunden vollständig reversibel. Bei der Untersuchung mit Fluorescein 72 Stunden nach der Substanzgabe trat bei keinem der Tiere ein Befund an der Hornhaut auf. Bis 21 Tage nach der Substanzgabe wurden keine Anzeichen von systemischer Toxizität oder Mortalität beobachtet. Die C<sub>12–14</sub>-Fettsäuren werden nach dem Bewertungsschema der OECD-Prüfrichtlinie als nicht reizend am Auge bewertet (ECHA 2018). Die leichten Befunde in den ersten drei Tagen nach der Applikation sprechen jedoch für eine geringe Reizwirkung.

### 5.3.2.2 Laurinsäure

Eine Untersuchung aus dem Jahr 1989 in Anlehnung an die damals gültige OECD-Prüfrichtlinie 405 mit 50 mg pulverförmiger Laurinsäure an drei Weißen-Neuseeländer-Kaninchen führte zu Befunden, die für Horn- und Bindehaut im Zeitraum von 21 Tagen nicht reversibel waren. Für die Hornhauttrübung betrugen die individuellen durchschnittlichen Werte nach 24, 48 und 72 Stunden bei zwei Tieren 1,0 und bei einem Tier 0,7 von maximal 4. Für die Iris lagen die Werte bei zwei Tieren bei 0,7, bei einem Tier bei 1,0 von maximal 2. Die Effekte waren innerhalb von sieben Tagen reversibel. Für die Bindehautrötung betrugen die Werte nach 24, 48 und 72 Stunden bei drei Tieren 3,0 und bei einem Tier 2,7 von maximal 3. Die Schwellung der Bindehaut wies Werte von 1,7 von maximal 4 bei zwei Tieren und von 1,3 bei einem Tier auf, und bildete sich innerhalb von 21 Tagen zurück. Bei allen Tieren trübten die Augen und die Untersuchung mit Fluorescein zeigte Schäden am Epithel der Hornhaut bei allen Tieren und zu allen Zeitpunkten. Ab dem 7. Untersuchungstag trat eine Neubildung von Blutgefäßen auf (ECHA 2018). Laurinsäure führt somit zu schweren Augenschäden.

### 5.3.2.3 Palmitinsäure

In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahr 1988 wurden 0,1 g pulverförmige Palmitinsäure in Anlehnung an die damals gültige OECD-Prüfrichtlinie 405 an je einem Auge von vier Kleinrussen-Kaninchen getestet. Cornea und Iris zeigten zu keinem Zeitpunkt Befunde, in den ersten 24 Stunden traten leichte Rötungen (Mittelwert 1 von max. 3, vier Tiere betroffen mit Grad 1), Bindehautschwellung nach 60 Minuten mit einem Mittelwert von 0,75 von max. 4 (drei Tiere betroffen mit Grad 1) und Exsudation bei einem Tier (Mittelwert 0,25 von max. 3) auf. Die Bindehaut wies einen Reizwert für Rötung von 0,3 von 3 (24, 48 und 72 Stunden für alle vier Tiere) auf. Alle Befunde waren nach 48 Stunden abgeklungen und die Substanz wird als nicht reizend bewertet (ECHA 2018). Die leichten Befunde in den ersten Tagen nach der Applikation weisen jedoch auf eine geringe Reizwirkung hin.

#### 5.3.2.4 Stearinsäure

Eine ähnliche Untersuchung aus dem Jahr 1976 mit Stearinsäure an je einem Auge von sechs Kaninchen (k. w. A.) führte bei zwei Tieren zu einer leichten Bindehautentzündung, die innerhalb von 72 Stunden vollständig abgeklungen war. Der mittlere Reizwert für Erytheme nach 24, 48 und 72 Stunden lag bei 0,2 von maximal 3. Stearinsäure verursachte keine Befunde an der Hornhaut und der Iris. Die Substanz wirkte nicht reizend (ECHA 2018).

### 5.4 Allergene Wirkung

#### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Untersuchungen mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor. Es sind jedoch Daten zu einzelnen, in der Mischung enthaltenen Fettsäuren verfügbar.

Zu Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure sind Maximierungstests und Local Lymph Node Assays (LLNA) durchgeführt worden, die im Folgenden beschrieben und im Anschluss in [Tabelle 1](#) dargestellt sind. In den Publikationen von Kreiling et al. (2008) und Yamashita et al. (2015) wurden alle drei Fettsäuren getestet.

##### 5.4.1.1 C<sub>18</sub>-ungesättigte Fettsäuren

Ein LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 429 mit den Lithiumsalzen der C<sub>18</sub>-ungesättigten Fettsäuren lieferte ein negatives Ergebnis. An jeweils vier Mäusen (CBA/CaOlaHsd) pro Gruppe wurden für die Konzentrationen 2,5 %, 5 % und 10 % in Ethanol/destilliertem Wasser (7:3) Stimulationsindices von 0,86; 1,48 und 1,68 bestimmt (ECHA 2021 b).

##### 5.4.1.2 Stearinsäure

Hautlotion-Zubereitungen, welche 2,8 % Stearinsäure enthielten, waren nicht photosensibilisierend auf der Haut von Hartley-Meerschweinchen (CIR 2019).

##### 5.4.1.3 Ölsäure

Ein bereits im Nachtrag zur Ölsäure (Hartwig und MAK Commission 2016) aufgeführter Maximierungstest (5 % Ölsäure für die intradermale Induktion, 50 % Ölsäure für die topische Induktion und 25 % Ölsäure für die Auslösebehandlungen) führte zu einem fraglich oder grenzwertig positiven Ergebnis, aus dem keine Kennzeichnungspflicht resultiert. Bei der ersten Auslösebehandlung zeigten eines und vier von zehn Meerschweinchen nach 48 bzw. 72 Stunden eine positive Reaktion, die nur bei zwei Tieren reproduzierbar war. Eine zweite Auslösebehandlung ergab nach 48 und 72 Stunden positive Reaktionen bei jeweils drei von zehn Tieren. Nur zwei Tiere reagierten auf beide Auslösebehandlungen positiv (Kreiling et al. 2008). Wegen der unklaren Reaktion ist dieser Maximierungstest nicht eindeutig als positiv zu bewerten.

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit Ölsäure (99 %) lieferte ein negatives Testergebnis. Die Induktion erfolgte durch intradermale Injektion, vermutlich mit einer 5%igen Testsubstanz (Angabe in Publikation widersprüchlich), und anschließender epikutaner Applikation der jeweils 100%igen Testsubstanz. Auf zwei Provokationen mit einer 1%igen Testzubereitung in Polyethylenglykol 300 (PEG300) reagierte keines der zehn Tiere. Die Autoren diskutieren, dass die Auslösekonzentration mit 1 % im Vergleich zu der epikutanen Konzentration für die Induktion mit 100 % vergleichsweise niedrig war, halten den Versuch insgesamt jedoch für valide durchgeführt (Basketter et al. 2009). Wegen der verwendeten sehr niedrigen Auslösekonzentration ist das Ergebnis dieses Maximierungstests nicht eindeutig als negativ zu bewerten.

Ein Maximierungstest mit Oleat an jeweils zehn weiblichen Meerschweinchen (Hsd Poc: DH) mit 5 % Ammoniumoleat (CAS-Nr. 544-60-5) (99 %) in physiologischer Salzlösung für die intradermale Induktion, 50 % Ammoniumoleat in Vaseline für die topische Induktion und 25 % für die Auslösebehandlungen lieferte ein positives Ergebnis. Bei der ersten Auslösebehandlung reagierte nach 24 Stunden keines, nach 48 Stunden ein Tier und nach 72 Stunden

reagierten vier von zehn Tieren positiv. Bei der zweiten Auslösebehandlung reagierten nach 24 Stunden zwei und nach 48 und 72 Stunden jeweils drei Tiere positiv. Alle Tiere einschließlich der Kontrollen entwickelten bei beiden Auslösebehandlungen und allen Ablesezeitpunkten eine Hautreaktion ersten Grades (schwache Erytheme und/oder Ödeme), daher wurden nur Hautreaktionen höher als ersten Grades als positiv bewertet (ECHA 2017).

In einem bereits im Nachtrag zur Ölsäure (Hartwig und MAK Commission 2016) aufgeführten LLNA wurde mit mehreren ungesättigten Fettsäuren wie Linolsäure, Linolensäure oder Undecylensäure sowie mit Ölsäure (99 %) eine Stimulation der Lymphozyten erzielt, im Falle der Ölsäure jedoch ohne eindeutige Konzentrationsabhängigkeit. Ölsäure führte in 10-, 25- und 50%iger Konzentration (in Aceton/Olivenöl, 4:1, V/V) zu Stimulationsindices von 2,6; 14,9 bzw. 6,9. Die Autoren diskutierten dieses formal positive Ergebnis und vermuteten zur Zeit der Veröffentlichung der Studie, dass die Ölsäure nicht als Hapten wirksam ist (Kreiling et al. 2008). Weitere, aktuell diskutierte Mechanismen sind im Fazit dieses Abschnitts erläutert.

In einem LLNA an BALB/c-Mäusen wurde das Sensibilisierungspotenzial von Kühlschmiermitteln und deren Bestandteilen untersucht. Nur das Ergebnis für die 10%ige Zubereitung ist auswertbar, da der Stimulationsindex 1,6 und die Zunahme der Ohrdicke nur 11 % betrug und negativ war. Für Konzentrationen von 25 und 50 % Ölsäure (k. w. A.) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) wurden Stimulationsindices von 2,4 bzw. 5,6 bestimmt. Da jedoch eine Zunahme der Ohrdicke um 29 und 52 % beobachtet wurde (Anderson et al. 2009), sind die Ergebnisse mit 25- und 50%iger Ölsäure unter Betrachtung der OECD-Prüfrichtlinie als nicht aussagekräftig zu bewerten. Das Testergebnis mit 10%iger Ölsäure ist negativ.

In einem weiteren LLNA mit Ölsäure (k. w. A.) wurde ein formal positives Testergebnis mit 25-, 50- und 100%igen Testzubereitungen (4:1 Aceton/Olivenöl, V/V) mit Stimulationsindices von 3,4; 5,7 bzw. 6,5 erreicht. Angaben über die Messung der Irritation fehlen allerdings. Die Autoren interpretieren das Ergebnis als falsch positiv und bewerten das Ergebnis als nicht relevant für Menschen, da trotz häufiger Nutzung der Ölsäure zur Behandlung von chronischer atopischer Dermatitis keine Berichte über irritative oder allergische Kontaktdermatitis vorliegen (Basketter et al. 2009).

Es liegen weiterhin Daten aus einem modifizierten LLNA nach Daicel (LLNA-DA) nach OECD-Prüfrichtlinie 442 A vor, wobei die Elizitationsphase untersucht wird (LLNA-DAE). Beim LLNA-DAE wird den Versuchstieren die Testsubstanz am 1., 2. und 3. Tag auf die rechte Ohrrückseite und am 10. Tag auf beide Ohrrückseiten aufgetragen. Den Tieren der Kontrollgruppe wird die Testsubstanz am 10. Tag auf die linke Ohrrückseite appliziert. Am 12. Tag wird die Gewichtszunahme der entnommenen Lymphknoten des linken Ohrs bestimmt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Lymphknoten-Masse von behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren wird als positiv und als Hinweis auf eine Elizitation bewertet. Es wird ein sogenannter DILL-Wert (Degree of the Increase in Lymph node weight of the Left ear) ermittelt mit der Formel  $\text{DILL-Wert} = \frac{[(\text{Masse der linken Lymphknoten der Testgruppe}) - (\text{Masse der linken Lymphknoten der Kontrollgruppe})]}{(\text{Testkonzentration})}$ . Schwach sensibilisierende Substanzen zeigen DILL-Werte zwischen 0,02 und 0,10. Im Vortest mit Ölsäure wurden vier Konzentrationen (5, 10, 25 und 50 %) geprüft, wobei ab 25 % exzessive Irritationen beobachtet wurden. Im Haupttest wurde für eine 10%ige Testzubereitung von Ölsäure (k. w. A.) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) ein DILL-Wert von 0,07 errechnet, wodurch die Autoren sie als schwach sensibilisierend bewerteten (Yamashita et al. 2015).

#### 5.4.1.4 Linolsäure

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit 5 % Linolsäure (99 %) für die intradermale Induktion, 100 % für die topische Induktion und 50 % in Vaseline für die Auslösebehandlungen führte zu einem nicht eindeutigen Testergebnis. Bei der ersten Auslösebehandlung trat die Reaktion bei zwei Meerschweinchen nach 24 Stunden auf, nach 48 Stunden zeigte ein Tier eine Reaktion. Nach 72 Stunden wurde bei keinem der Tiere eine Reaktion beobachtet. Jedoch entwickelten auch jeweils vier von fünf Kontrolltieren nach 24 Stunden, sowie drei von fünf Tieren nach 48 und 72 Stunden eine Reaktion. Bei der zweiten Provokation zeigten vier, drei und zwei von zehn Tieren nach 24, 48 bzw. 72 Stunden und jeweils zwei von fünf Kontrolltieren eine Reaktion. Zwei der zehn Tiere entwickelten bei beiden Provokationen eine reproduzierbare Hautreaktion (siehe Tabelle 1). Alle beobachteten Reaktionen waren schwach (Grad 1 – schwache Erytheme und/oder Ödeme), Ausnahme war eine positive Reaktion mit deutlich abgegrenztem

Erythem/Ödem (Grad 2) bei einem Tier der Kontrollgruppe nach 24 Stunden (Kreiling et al. 2008). In dieser Studie kam es trotz Vortest zu positiven Reaktionen bei den Kontrolltieren, wodurch das Ergebnis nicht eindeutig als positiv bewertet werden kann.

In einem LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 429 wurden für Konzentrationen von 10, 25 und 50 % Linolsäure (99 %) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) Stimulationsindices von 1,5; 7,0 bzw. 9,1 bestimmt. Es wurde keine Zunahme der Ohrdicke festgestellt (Kreiling et al. 2008). Damit ist das Ergebnis als positiv zu bewerten.

Im LLNA-DAE wurde für eine 25%ige Testzubereitung von Linolsäure (k. w. A.) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) ein DILL-Wert von 0,03 berechnet (Yamashita et al. 2015), womit die Substanz als schwach sensibilisierend zu bewerten ist.

#### 5.4.1.5 Linolensäure

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit 5 % Linolensäure (90 %, Verunreinigung durch Linolsäure) für die intradermale Induktion, 100 % für die topische Induktion und 50 % in Vaseline für die Auslösebehandlungen führte zu einem als negativ bewerteten Ergebnis. Bei der ersten Auslösebehandlung zeigten zwei und nach 24 und 48 bzw. 72 Stunden zeigte jeweils eines von zehn Tieren eine einfach positive Reaktion. Eines von fünf Kontrolltieren zeigte nach 48 Stunden eine einfach positive Reaktion (Kreiling et al. 2008). Das Testergebnis ist damit als negativ zu bewerten.

In einem LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 429 wurden für Konzentrationen von 10, 25 und 50 % Linolensäure (90 %, Verunreinigung durch Linolsäure) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) Stimulationsindices von 3,1; 9,3 bzw. 10,3 bestimmt (Kreiling et al. 2008). Es wurde keine Zunahme der Ohrdicke festgestellt. Daher ist das Testergebnis als positiv zu bewerten.

Im LLNA-DAE wurde für eine 25%ige Testzubereitung von Linolensäure (k. w. A.) in Aceton/Olivenöl (4:1, V/V) ein DILL-Wert von 0,03 berechnet (Yamashita et al. 2015), womit die Substanz als schwach sensibilisierend anzusehen ist.

#### 5.4.1.6 Weitere Fettsäuren

In der ECHA-Registrierungsdatenbank (ECHA 2018) sind unter „Fettsäuren, C<sub>14–18</sub> und C<sub>16–18</sub> ungesättigt“ ein negativer Bühler-Test mit Caprinsäure sowie je ein negativer Maximierungstest mit Laurinsäure und Azelainsäure aufgeführt. Da sich die Begründung auf „Fettsäuren, C<sub>14–18</sub> und C<sub>16–18</sub> ungesättigt“ bezieht und zu der Stoffgruppe selbst Daten vorliegen, werden Untersuchungen zu kurzkettigen Analoga nicht zur Bewertung herangezogen.

**Tab. 1** Zusammenfassung der Ergebnisse der Tierversuche mit Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure

Testsystem	Durchführung	Ölsäure	Linolsäure	Linolensäure	Literatur
GPMT	Nach OECD-Prüfrichtlinie 406	5 % intradermale Induktion, 50%/25 % in Vaseline für top. Induktion/Provokation 1. Provokation: Anz. Testtiere (Anz. Ko.) 24 h 0/10 (0/5) 48 h 1/10 (0/5) 72 h 4/10 (0/5) 2. Provokation: 24 h 2/10 (0/5) 48 h 3/10 (0/5) 72 h 3/10 (0/5) fraglich/grenzwertig positiv <sup>a)</sup>	5 % intradermale Induktion, 100%/50 % in Vaseline für top. Induktion/Provokation 1. Provokation: Anz. Testtiere (Anz. Ko.) 24 h 2/10 (4 <sup>a</sup> )/5) 48 h 1/10 (3/5) 72 h 0/10 (3/5) 2. Provokation: 24 h 4/10 (2/5) 48 h 3/10 (2/5) 72 h 2/10 (2/5) fraglich (laut Autoren Auslösekonzentration zu hoch) <sup>a)</sup>	5 % intradermale Induktion, 100%/50 % in Vaseline für top. Induktion/Provokation 1. Provokation: Anz. Testtiere (Anz. Ko.) 24 h 2/10 (0/5) 48 h 1/10 (1/5) 72 h 1/10 (0/5) 2. Provokation: n. d. negativ <sup>a)</sup>	Kreiling et al. 2008
	Nach OECD-Prüfrichtlinie 406	Vermutlich 5 % intradermale Induktion, 100%/1 % in PEG 300 für top. Induktion/Provokation 1. und 2. Provokation: 0/10 (k. w. A.) negativ, allerdings sehr niedrige Auslösekonzentration	n. d.	n. d.	Basketter et al. 2009
LLNA	Nach OECD-Prüfrichtlinie 429	Konz. SI 10 % 2,6 25 % 14,9 50 % 6,9 100 % n. d. positiv keine Konz.-Abhängigkeit; Ohrdicke nicht stat. sign. erhöht (Daten nicht gezeigt)	Konz. SI 10 % 1,5 25 % 7,0 50 % 9,1 100 % n. d. positiv	Konz. SI 10 % 3,1 25 % 9,3 50 % 10,3 100 % n. d. positiv keine Irritation, Ohrdicke nicht stat. sign. erhöht (Daten nicht gezeigt)	Kreiling et al. 2008
	In Anlehnung an OECD-Prüfrichtlinie 429	Konz. SI 10 % 1,6 25 % 2,4 50 % 5,6 100 % n. d. Laut OECD-Prüfrichtlinie: exzessive Irritation ab 25 %; Wegen starker Reizwirkung (Ohrdicke > 25 %) nur Ergebnis mit 10 % als negativ bewertbar	n. d.	n. d.	Anderson et al. 2009
	Nach OECD-Prüfrichtlinie 429	Konz. SI 10 % n. d. 25 % 3,4 50 % 5,7 100 % 6,5 k. A. über Irritation; falsch positiv laut Autoren	n. d.	n. d.	Basketter et al. 2009
LLNA-DAE	Nicht nach OECD-Prüfrichtlinie	10 % DILL 0,07 schwach positiv	25 % DILL 0,03 schwach positiv	25 % DILL 0,03 schwach positiv	Yamashita et al. 2015

AOO: Aceton/Olivenöl (4:1, V/V); DILL: Degree of the Increase in Lymph node weight of the Left ear; GPMT: Meerschweinchen-Maximierungstest; Ko.: Kontrolltiere; LLNA: Local Lymph Node Assay; LLNA-DAE: Local Lymph Node Assay nach Daicel mit Elizitation; n. d.: nicht durchgeführt; PEG300: Polyethylenglykol 300; SI: Stimulationsindex; stat. sign.: statistisch signifikant; top.: topisch

<sup>a)</sup> Alle Hautreaktionen in diesen Maximierungstests waren ersten Grades, mit der Ausnahme einer Reaktion zweiten Grades in der Kontrollgruppe des Tests mit Linolsäure nach 24 Stunden.

#### 5.4.1.7 Fazit

Zusammenfassend wurden in den Maximierungstests mit Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure negative bzw. maximal fraglich positive Ergebnisse erhalten. In einem LLNA mit Ölsäure wurde bis zu einer Konzentration von 10 % keine Positivität erreicht. In weiteren LLNA wurden mit steigender Anzahl an Doppelbindungen (Linolsäure und Linolensäure) positive Ergebnisse erhalten.

Die Divergenz der Ergebnisse von Maximierungstest und LLNA könnte auf dem Potenzial ungesättigter Fettsäuren zur Autooxidation durch Luftsauerstoff und Bildung von Hydroperoxiden beruhen. Insbesondere durch die offene Applikation der Testsubstanzen im LLNA, im Unterschied zum Maximierungstest, kann eine Autooxidation oder Photooxidation nicht ausgeschlossen werden. Damit könnten Radikal-induzierte Mechanismen ebenfalls an den divergierenden Ergebnissen von LLNA und Maximierungstest beteiligt sein. Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure weisen sekundäre allylische Wasserstoffatome auf, welche durch atmosphärischen Triplet-Sauerstoff über einen Radikalmechanismus zu allergenen Hydroperoxiden oxidiert werden können. Die Hydroperoxidbildung ist bei Polyenfettsäuren (Linolsäure und Linolensäure) aufgrund der Mesomeriestabilisierung der gebildeten Radikale begünstigt. Die gebildeten Hydroperoxide könnten aber auch anschließend unter Wasserabspaltung zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen reagieren, welche als Michael-Akzeptoren fungieren können (Roberts et al. 2016).

Unabhängig davon können Lipide und ölige Substanzen auch selbst T-Zellen aktivieren, wobei der zugrundeliegende Mechanismus verstärkt erforscht wird (Nicolai et al. 2020).

### 5.4.2 Untersuchungen mit nicht-tierbasierten Testmethoden

Zu Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure liegen Untersuchungen mit nicht-tierbasierten Testmethoden (Non Animal Methods) vor.

#### 5.4.2.1 Ölsäure

Auch im Standard-Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) nach OECD-Prüfrichtlinie 442C wurde für Ölsäure (Reinheit 99 %) eine Reaktivität (Cystein-Depletion von 13 %) beobachtet (Kreiling et al. 2017). Gleichzeitig kam es zur Bildung eines Niederschlags, wodurch das Ergebnis gemäß den Kriterien formal als uneindeutig zu bewerten ist. In einem unabhängig durchgeführtem DPRA (nicht nach OECD-Prüfrichtlinie 442C) wurde keine Reaktivität nachgewiesen (Yamashita et al. 2015). Auch in einem anderen Verfahren (Spectro-DPRA) wurde Ölsäure (97 %) negativ getestet (Cho et al. 2020). Zwei unabhängige Prüfungen im KeratinoSens (OECD-Prüfrichtlinie 442D) (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017) sind aufgrund des  $\log K_{OW} > 7$  der Ölsäure als uneindeutig zu bewerten. In zwei h-CLAT (OECD-Prüfrichtlinie 442E) wurde Ölsäure negativ getestet (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017). Ölsäure wurde im LCSA (Loose-Fit Coculture Based Sensitization Assay nach Schreiner et al. 2007) positiv getestet. Dieser Assay bestimmt die Hochregulation von CD86 auf dendritischen Zellen (aus Monozyten generiert), die zusammen mit primären Keratinozyten kultiviert werden. Weiterhin wurde Ölsäure in dem Modell als irritativ eingestuft und das Ergebnis damit als falsch positiv bewertet (Frohwein et al. 2016). Für Ölsäure wurden in Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung (TOPKAT „Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology“ und DEREK „Deductive Estimate of Risk from Existing Knowledge“) keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial abgeleitet (Anderson et al. 2009). Allerdings liegen keine Angaben über die verwendeten Trainingssets vor. Die Ergebnisse der nicht-tierbasierten Testmethoden sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tab. 2** Zusammenfassung der Ergebnisse aus nicht-tierbasierten Testmethoden mit Ölsäure (log K<sub>OW</sub> = 7,64 (exp.); 7,73 (ber.))

	Testsystem	Durchführung	Ergebnis		Bewertung	Literatur Autoren
In chemico	DPRA	nach OECD-Prüfrichtlinie 442C	Cys: 13,68 % (aber Niederschlag)	Lys: Interferenz	(N)	Kreiling et al. 2017
		Spectro-DPRA; nicht nach Prüfrichtlinie	Cys: 1,84 %	Lys: 8,4 %	N	Cho et al. 2020
		nicht explizit nach OECD-Prüfrichtlinie, Konz. analog Richtlinie	Cys: 0 %	Lys: 8,4 % MW: 4,2 %	N	Yamashita et al. 2015
In vitro	KeratinoSens	nach OECD-Prüfrichtlinie 442D	I <sub>max</sub> mit Viabilität > 70 % (1/3 Läufe) = 1,2		N	Kreiling et al. 2017
		nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	I <sub>max</sub> = 1,29 k. w. A.		N	Cho et al. 2020
	h-CLAT	nach Entwurf für spätere OECD-Prüfrichtlinie 442E; Trübung der Lösungen, für alle Fettsäuren starke Varianz bei CV75, zurückgeführt auf schlechte Löslichkeit	RFI CD86 (0/2 Ansätzen)	RFI CD54 (0/2 Ansätzen)	N	Kreiling et al. 2017
		nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	RFI CD86 (k. A. <sup>a)</sup> 88 (k. w. A.)	RFI CD86 (k. A. <sup>a)</sup> 147 (k. w. A.)	N	Cho et al. 2020
	LCSA	keine Prüfrichtlinie; getestete Konz.: 2–25 µM	EC <sub>50sens</sub> = 5 µM EC <sub>50vit</sub> < 50 µM		falsch P	Frohwein et al. 2016
In silico	DEREK	k. w. A.	negativ		N	Anderson et al. 2009
	TOPKAT	k. w. A.	negativ		N	Anderson et al. 2009

ber: berechnet; Cys: Cystein; DPRA: Direct Peptide Reactivity Assay; EC<sub>50sens</sub>: halbe maximale Erhöhung der CD86-Expression; EC<sub>50vit</sub>: effektive Konzentration für 50 % Viabilität; exp: experimentell; h-CLAT: human Cell Line Activation Test; I<sub>max</sub>: maximale Induktion der Luciferase-Aktivität; Konz.: Konzentration; LCSA: Loose fit Coculture-based Sensitization Assay; Lys: Lysin; MW: Mittelwert; N: negativ; P: positiv; RFI: relative Fluoreszenzintensität. Ergebnisse in Klammern sind formal als uneindeutig zu bewerten.

<sup>a)</sup> keine Angabe über Anzahl der positiven und insgesamt durchgeführten Ansätze

#### 5.4.2.2 Linolsäure

Linolsäure (Reinheit 99 %) führte im DPRA zu einem positiven Ergebnis (Cystein-Depletion von 19 %), welches jedoch aufgrund eines Niederschlags uneindeutig ist. Die Bestimmung der Depletion des Lysin-Peptids war aufgrund einer Interferenz nicht möglich. In einem unabhängig durchgeführten DPRA (nicht nach OECD-Prüfrichtlinie 442C) wurde die Positivitätsgrenze erreicht (Yamashita et al. 2015). Auch im Spectro-DPRA wurde ein moderat positives Ergebnis erhalten (Cho et al. 2020). Zwei unabhängige Prüfungen im KeratinoSens (OECD-Prüfrichtlinie 442D) (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017) sind aufgrund des log K<sub>OW</sub> > 7 der Linolsäure ebenfalls als uneindeutig zu bewerten. In zwei h-CLAT (OECD-Prüfrichtlinie 442E) wurde Linolsäure positiv getestet (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017). Das Testergebnis des LCSA war positiv, wurde aufgrund der irritativen Eigenschaften jedoch als falsch positiv bewertet (Frohwein et al. 2016). Die Ergebnisse der nicht-tierbasierten Testmethoden sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

**Tab. 3** Zusammenfassung der Ergebnisse aus nicht-tierbasierten Testmethoden mit Linolsäure (log K<sub>OW</sub> = 7,05 (exp.); 7,51 (ber.))

	Testsystem	Durchführung	Ergebnis		Bewertung	Literatur Autoren
In chemico	DPRA	nach OECD-Prüfrichtlinie 442C	Cys: 19,05 % (aber Niederschlag)	Lys: Interferenz	(P)	Kreiling et al. 2017
		Spectro-DPRA; nicht nach Prüfrichtlinie	Cys: 38,6 %	Lys: 7,5 %	P	Cho et al. 2020
		nicht explizit nach OECD-Prüfrichtlinie, Konz. analog Richtlinie	Cys: 38,6 %	Lys: 7,5 %	MW: 23,1 %	P
In vitro	KeratiNoSens	nach OECD-Prüfrichtlinie 442D	I <sub>max</sub> mit Viabilität > 70 % (1/2 Ansätzen) = 2,4		P	Kreiling et al. 2017
		nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	I <sub>max</sub> = 1,92 k. w. A.		P	Cho et al. 2020
	h-CLAT	nach Entwurf für spätere OECD-Prüfrichtlinie 442E; Trübung der Lösungen, für alle Fettsäuren starke Varianz bei CV75, zurückgeführt auf schlechte Löslichkeit	RFI CD86 (1/2 Ansätzen): 167 (396 µg/ml)	RFI CD54 (2/2 Ansätzen): 208 (396 µg/ml) 220 (191 µg/ml)	P	Kreiling et al. 2017
		nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	RFI CD86 (k. A. <sup>a)</sup> 168 (k. w. A.)	RFI CD54 (k. A. <sup>a)</sup> 480 (k. w. A.)	P	Cho et al. 2020
	LCSA	keine Prüfrichtlinie; getestete Konz.: 2–15 µM	EC <sub>50sens</sub> = 3 µM EC <sub>50vit</sub> < 50 µM		falsch P	Frohwein et al. 2016

ber: berechnet; Cys: Cystein; DPRA: Direct Peptide Reactivity Assay; EC<sub>50sens</sub>: halbe maximale Erhöhung der CD86-Expression; EC<sub>50vit</sub>: effektive Konzentration für 50 % Viabilität; exp: experimentell; h-CLAT: human Cell Line Activation Test; I<sub>max</sub>: maximale Induktion der Luciferase-Aktivität; Konz.: Konzentration; LCSA: Loose fit Coculture-based Sensitization Assay; Lys: Lysin; MW: Mittelwert; N: negativ; P: positiv; RFI: relative Fluoreszenzintensität. Ergebnisse in Klammern sind formal als uneindeutig zu bewerten.

<sup>a)</sup> keine Angabe über Anzahl der positiven und insgesamt durchgeführten Läufe

### 5.4.2.3 Linolensäure

Linolensäure (Reinheit ≥ 98,5 %) führte im DPRA (OECD-Prüfrichtlinie 442C) zu einem positiven Ergebnis (Cystein-Depletion von 25 %), welches jedoch aufgrund eines Niederschlags uneindeutig ist. In einem unabhängig durchgeführten DPRA (nicht nach OECD-Prüfrichtlinie 442C) wurde die Positivitätsgrenze erreicht (Yamashita et al. 2015). Auch im Spectro-DPRA wurde ein moderat positives Ergebnis erhalten (Cho et al. 2020). Zwei unabhängige Prüfungen im KeratiNoSens (OECD-Prüfrichtlinie 442D) (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017) lieferten positive Ergebnisse, welche jedoch aufgrund des log K<sub>OW</sub> um 7 formal als uneindeutig zu bewerten sind. In zwei h-CLAT (OECD-Prüfrichtlinie 442E) wurde Linolensäure positiv getestet (Cho et al. 2020; Kreiling et al. 2017). Das Testergebnis des LCSA war ebenfalls positiv, wurde aufgrund der irritativen Eigenschaften jedoch als falsch positiv bewertet (Frohwein et al. 2016). Die Ergebnisse der nicht-tierbasierten Testmethoden sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

**Tab. 4** Zusammenfassung der Ergebnisse aus nicht-tierbasierten Testmethoden mit Linolensäure (log K<sub>OW</sub> = 6,46 (exp.); 7,30 (ber.))

	Testsystem	Durchführung	Ergebnis		Bewertung	Literatur Autoren
In chemico	DPRA	nach OECD-Prüfrichtlinie 442C	Cys: 25,45 % (aber Niederschlag)	Lys: Interferenz	(P)	Kreiling et al. 2017
		Spectro-DPRA; nicht nach Prüfrichtlinie	Cys: 44,2 %	Lys: 7,8 %	P	Cho et al. 2020
		nicht explizit nach OECD-Prüfrichtlinie, Konz. analog Richtlinie	Cys: 44,21 %	Lys: 6,8 %	MW: 25,5 %	P

Tab. 4 (Fortsetzung)

Testsystem	Durchführung	Ergebnis		Bewertung	Literatur Autoren	
In vitro	KeratinoSens	nach OECD-Prüfrichtlinie 442D	I <sub>max</sub> mit Viabilität > 70 % (2/2 Läufe) = 1,7; 1,7		P	Kreiling et al. 2017
		nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	I <sub>max</sub> = 1,83 k. w. A.		P	Cho et al. 2020
	h-CLAT	nach Entwurf für spätere OECD-Prüfrichtlinie 442E; Trübung der Lösungen, für alle Fettsäuren starke Varianz bei CV75, zurückgeführt auf schlechte Löslichkeit	RFI CD86 (0/2 Läufe)	RFI CD54 (2/2 Läufe): 274 (93 µg/ml) 220 (54 µg/ml)	P	Kreiling et al. 2017
LCSA	keine Prüfrichtlinie; getestete Konz.: 1–12,5 µM, ab 10 µM nur noch 50 % Viabilität	nach Natsch et al. (2013), nicht explizit nach Prüfrichtlinie	RFI CD86 (k. A. <sup>a)</sup> 1680 (k. w. A.)	RFI CD54 (k. A. <sup>a)</sup> 4800 (k. w. A.)	P	Cho et al. 2020
			EC <sub>50sens</sub> = 10 µM EC <sub>50vit</sub> < 50 µM		falsch P	Frohwein et al. 2016

ber: berechnet; Cys: Cystein; DPRA: Direct Peptide Reactivity Assay; EC<sub>50sens</sub>: halbe maximale Erhöhung der CD86-Expression; EC<sub>50vit</sub>: effektive Konzentration für 50 % Viabilität; exp: experimentell; h-CLAT: human Cell Line Activation Test; I<sub>max</sub>: maximale Induktion der Luciferase-Aktivität; Konz.: Konzentration; LCSA: Loose fit Coculture-based Sensitization Assay; Lys: Lysin; MW: Mittelwert; N: negativ; P: positiv; RFI: relative Fluoreszenzintensität. Ergebnisse in Klammern sind formal als uneindeutig zu bewerten.

<sup>a)</sup> keine Angabe über Anzahl der positiven und insgesamt durchgeführten Läufe

#### 5.4.2.4 Fazit

Die Fettsäuren zeigen aufgrund ihrer Lipophilie eine geringe Löslichkeit in wässrigen Medien und liegen damit alle an der Grenze bzw. außerhalb der Assaydomänen der In-Chemico- und In-Vitro-Verfahren. Damit ist eine weitere Auswertung der Ergebnisse im „2 of 3“-Ansatz oder der integrierten Teststrategie ITSv1 (nach OECD-Prüfrichtlinie 497) nicht möglich.

Im DPRA ergibt sich im Wesentlichen ein ähnlicher Trend für die Fettsäuren wie im LLNA. Während für die Ölsäure mit einer Doppelbindung keine Reaktivität beobachtet wird, ist für Linolsäure und Linolensäure mit zwei bzw. drei Doppelbindungen insbesondere eine Cysteinreaktivität zu erkennen. Daraus könnte gefolgert werden, dass zumindest ein Radikal- oder Hapten-vermittelter Wirkungsmechanismus bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren, möglicherweise bedingt durch Autooxidationsprodukte in den Testsubstanzen, nicht komplett ausgeschlossen werden kann.

Eindeutig positive Ergebnisse ergaben sich nur für Linolensäure in der Prüfung im KeratinoSens und h-CLAT. Zusätzlich wurde Linolsäure grenzwertig positiv getestet. Jedoch besteht neben der Möglichkeit einer Autooxidation bei Fettsäuren der Verdacht, dass sie auch unspezifisch mit Mechanismen interagieren, die Positivität im h-CLAT und ggf. LCSA hervorrufen können.

Trotz erläuterter Begrenzungen folgen die Ergebnisse der Testsubstanzen in den einzelnen In-Chemico- und In-Vitro-Verfahren dem im LLNA angedeuteten Trend der zunehmenden Reaktivität bzw. Positivität für die beiden Polyenfettsäuren.

#### 5.4.3 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Untersuchungen und Angaben zu den Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> oder ähnlichen Substanzen vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

#### 5.5.1.1 Behensäure

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2002 nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe von 0, 100, 300 oder 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag an je 13 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) führte zu keiner Wirkung auf die Fertilität der Tiere. Der NOAEL betrug 1000 mg/kg KG und Tag (ECHA 2018). Jedoch handelt es sich hierbei um keine Generationenstudie, in der alle Stadien der Spermienentwicklung exponiert werden.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

#### 5.5.2.1 Behensäure

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2002 nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe von 0, 100, 300 oder 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag an je 13 Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) traten keine entwicklungstoxischen Befunde auf. Die höchste Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag war der NOAEL für maternale Toxizität (ECHA 2018; Greim 2008). In Bezug auf Entwicklungstoxizität handelt es sich um eine Screening-Untersuchung, sodass die entwicklungstoxische Wirkung nicht abschließend bewertet werden kann.

#### 5.5.2.2 2-Propylpentansäure, Ethylhexansäure, Caprylsäure

Eine Untersuchung mit den drei jeweils 8-C-Atomen enthaltenden Säuren 2-Propylpentansäure, Ethylhexansäure und Caprylsäure zeigte, dass die lineare Caprylsäure an Ratten bei einmaliger Gabe von bis zu 18,75 mmol/kg KG am 12. Trächtigkeitstag keine teratogene Wirkung hatte. Die beiden verzweigten Substanzen führten bei einmaliger Gabe am 12. Trächtigkeitstag zu teratogenen Befunden, 2-Propylpentansäure bei 6,25 mmol/kg KG und Ethylhexansäure bei 12,6 mmol/kg KG. Die Aufnahme von Caprylsäure über den Magen-Darm-Trakt war weniger als halb so hoch wie die der anderen beiden Säuren (Scott et al. 1994).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In bakteriellen Mutagenitätstests aus dem Jahr 1999 induzierten Fettsäuren C<sub>14–18</sub>ges/16–18unges an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 2500 µg/Platte keine Mutationen (ECHA 2018). Es wurde nicht bis zur Höchstgrenze getestet.

#### 5.6.1.1 Laurinsäure, Caprylsäure, Fettsäuren C<sub>8–18</sub>, Hexansäure

In bakteriellen Mutagenitätstests aus den Jahren 1981–1982 führten Laurinsäure, Caprylsäure sowie Fettsäuren C<sub>8–18</sub> an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 2500 µg/Platte nicht zu Mutationen. Hexansäure war in einem Test von 1991 bis 5000 µg/Platte negativ. Zytotoxizität wurde ab 800 µg Hexansäure/Platte beobachtet. Die Positivkontrollen zeigten jeweils ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2018).

#### 5.6.1.2 Behensäure

Behensäure war in einem Test von 1981 an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 1250 µg/Platte nicht mutagen. Ebenfalls führte Behensäure in Untersuchungen von 2002 nach OECD-Prüfrichtlinie 471 und 472 an den

Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und E. coli WP2uvrA in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 5000 µg/Platte nicht zu Mutationen (ECHA 2018).

In einem Chromosomenaberrationstest an CHL-Zellen aus dem Jahr 2002 nach OECD-Prüfrichtlinie 473 war Behensäure in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 3500 µg/ml (Kurzzeitexposition) bzw. bis 2800 µg/ml (bis 48 Stunden Expositionszeit) nicht klastogen. Die Positivkontrolle lieferte das erwartete Ergebnis (ECHA 2018).

### 5.6.1.3 Caprinsäure

Caprinsäure führte in einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 im TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 bis 1,84 mM in Anwesenheit und bis 1,18 mM in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu Mutationen. Die höchsten getesteten Konzentrationen waren zytotoxisch. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2018).

### 5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit den Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor.

Mit einigen der in der Mischung enthaltenen Säuren sind Tumor-Promotionsuntersuchungen an der Mäuserückenhaut durchgeführt worden, z. B. mit Ölsäure oder Laurinsäure. Wenn eine Substanz ausschließlich promovierend an der Mäuserückenhaut wirkt und kein Hinweis auf eine initiiierende Wirkung vorliegt, ist dieses Ergebnis für die Kommission nicht einstufigsrelevant (Schwarz et al. 2015).

## 6 Bewertung

Die systemische Toxizität der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> ist sehr gering. Ein Zielorgan ist nicht festgestellt worden. Eine Reizwirkung wurde an Haut und Auge in Abhängigkeit von der Kettenlänge festgestellt.

**MAK-Wert und Spitzenbegrenzung.** Es liegen keine Daten zur Wirkung nach wiederholter oraler Gabe oder Inhalation der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> vor. Das Gemisch kann Laurinsäure (C<sub>12:0</sub>), Myristinsäure (C<sub>14:0</sub>), Palmitinsäure (C<sub>16:0</sub>), Palmitoleinsäure (C<sub>16:1</sub>), Margarinsäure (C<sub>17:0</sub>), Stearinsäure (C<sub>18:0</sub>), Ölsäure (C<sub>18:1</sub>), Linolsäure (C<sub>18:2</sub>), Linolensäure (C<sub>18:3</sub>), trans-Vaccensäure (C<sub>18:1</sub>), Elaidinsäure (C<sub>18:1</sub>) und als Verunreinigungen Arachinsäure (C<sub>20:0</sub>) und Behensäure (C<sub>22:0</sub>) in variablen Mengen enthalten (ECHA 2018).

Einige dieser Fettsäuren wurden von der Kommission bereits betrachtet. Laurinsäure hat einen MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> (Greim 2000), Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure (Greim 1999), Ölsäure (Greim 1998; Hartwig und MAK Commission 2016) und Behensäure (Greim 2008) sind dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Alle anderen Fettsäuren wurden bisher nicht von der Kommission bewertet.

In einer Schlundsondenstudie mit dem längerkettigen Analogstoff Behensäure an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wird der NOAEL bei der höchsten eingesetzten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag gesehen (ECHA 2018; Greim 2008). Inhalationsstudien fehlen.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:4; Studiendauer zwischen subakut und subchronisch), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der 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 sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Luftkonzentration von 612,5 mg/m<sup>3</sup>.

Die C<sub>12–14</sub>-Fettsäuren, Palmitinsäure und Stearinsäure zeigten in den ersten Tagen nach der Applikation eine leichte lokale Wirkung am Auge von Kaninchen, Laurinsäure verursachte schwere Augenschäden, die innerhalb von 21 Tagen nicht reversibel waren (siehe [Abschnitt 5.3.1](#)). Daher kann auch eine lokale Wirkung der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> an Schleimhäuten vermutet werden.

Da gesättigte und ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung als Triglyceride vorkommen, kann der Körper sie resorbieren und metabolisch umsetzen. Die als Feststoff vorliegenden Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> haben wahrscheinlich eine sehr geringe systemische Toxizität. Kritischer zu betrachten ist die Wirkung nach einer möglichen Aerosol-Exposition in der Lunge. Wegen des hydrophilen Endes (Carboxylgruppe) und der längeren hydrophoben Kohlenwasserstoffkette könnten die Fettsäuren tensidähnlich wirken. Da Inhalationsstudien fehlen, kann die Wirkung der Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> am Atemtrakt nicht abgeschätzt und kein MAK-Wert aufgestellt werden. Die Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> werden dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet, eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** In einer Screeningstudie auf Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Schlundsondengabe von bis zu 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag zeigten sich keine Wirkungen auf die Nachkommen. Es liegt jedoch keine valide Entwicklungstoxizitätsuntersuchung mit den Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> oder ähnlichen Fettsäuren vor. Da kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, entfällt eine Einordnung in eine der Schwangerschaftsgruppen.

**Krebserzeugende Wirkung.** Die Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung in vitro auch analoger Fettsäuren und die Struktur ergeben keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung. Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> werden daher nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** In-vitro-Untersuchungen von Fettsäuren ähnlicher Kettenlänge zeigten keine klastogene oder mutagene Wirkung und auch aus der Struktur lässt sich kein genotoxisches Potenzial ableiten. Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> werden daher nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Es liegen keine Studien zur Hautresorption des Gemischs selbst vor. Durch den hohen log K<sub>OW</sub> ist die Anwendung der Modelle zur Berechnung der Hautresorption nicht möglich. Mit Azelainsäure (C<sub>9</sub>:0) wurde eine geringe dermale Aufnahme an Probanden gezeigt. Unter Standardbedingungen (eine Stunde, 2000 cm<sup>2</sup>) und dem Flux von etwa 5 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde würde sich eine Aufnahme von 10 mg errechnen. Wird dies auch für die Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> angenommen, ist, im Vergleich zu dieser Menge, die systemische Toxizität von Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> sehr gering, da diese (außer Margarinsäure) in Form ihrer Triglyceride in Gramm-Mengen mit der Nahrung aufgenommen werden. In-vitro-Versuche mit Linol- und Ölsäure ergaben noch geringere Fluxe. Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> werden daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Mit Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Es sind jedoch Daten zu einzelnen, in der Mischung enthaltenen Fettsäuren verfügbar. Es liegen keine neuen Befunde beim Menschen vor, die auf eine sensibilisierende Wirkung von Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure hinweisen. Für Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure fehlen Daten bzw. sie zeigen keine Hinweise auf Positivität. Ergebnisse aus Tierversuchen und tierversuchsfreien Alternativmethoden lieferten divergierende Befunde. Da insgesamt trotz weiter Verwendung dieser Fettsäuren keine Berichte einer möglichen Sensibilisierung beim Menschen vorliegen, werden die Fettsäuren C<sub>14–18ges/16–18unges</sub> nicht mit „Sh“ markiert. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Angaben vor, es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“.

## 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

- Anderson SE, Brown KK, Butterworth LF, Fedorowicz A, Jackson LG, Frasch HF, Beezhold D, Munson AE, Meade BJ (2009) Evaluation of irritancy and sensitization potential of metalworking fluid mixtures and components. *J Immunotoxicol* 6(1): 19–29. <https://doi.org/10.1080/15476910802604291>
- Basketter D, Ball N, Cagen S, Carrillo J-C, Certa H, Eigler D, Garcia C, Esch H, Graham C, Haux C, Kreiling R, Mehling A (2009) Application of a weight of evidence approach to assessing discordant sensitisation datasets: Implications for REACH. *Regul Toxicol Pharmacol* 55(1): 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.06.005>
- Buist HE, van Burgsteden JA, Freidig AP, Maas WJM, van de Sandt JJM (2010) New in vitro dermal absorption database and the prediction of dermal absorption under finite conditions for risk assessment purposes. *Regul Toxicol Pharmacol* 57(2–3): 200–209. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.02.008>
- Cho S-A, Choi M, Park S-R, An S, Park J-H (2020) Application of Spectro-DPRA, KeratinoSens<sup>TM</sup> and h-CLAT to estimation of the skin sensitization potential of cosmetics ingredients. *J Appl Toxicol* 40(2): 300–312. <https://doi.org/10.1002/jat.3904>
- CIR (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel) (1983) Final report on the safety assessment of isostearic acid. *J Am Coll Toxicol* 2(7): 61–74. <https://doi.org/10.3109/10915818309142002>
- CIR (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel) (2019) Safety assessment of fatty acids & fatty acid salts as used in cosmetics. Washington, DC: CIR. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/facids122018tent.pdf>, abgerufen am 12 Mai 2022
- Devantier Jensen C, Andersen KE (2003) Allergic contact dermatitis from a condensate of boric acid, monoethanolamine and fatty acids in a metalworking fluid. *Contact Dermatitis* 49(1): 45–46. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0120e.x>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Ammonium oleate (CAS Number 544-60-5). Registration dossier. Individual submission, first publication 07 Nov 2014, last modification 19 Dec 2017. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/8261/1/2>, abgerufen am 18 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Fatty acids, C<sub>14–18</sub> and C<sub>16–18</sub>-unsatd. (CAS Number 67701-06-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Apr 2011, last modification 05 Jul 2018. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14800>, abgerufen am 18 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 a) Fatty acids, C<sub>14–18</sub> and C<sub>16–18</sub>-unsatd. (CAS Number 67701-06-8). Substance Infocard. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.060.827>, abgerufen am 18 Nov 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 b) Lithium stearate (CAS Number 4485-12-5). Registration dossier. Joint submission, first publication 07 Feb 2018, last modification 09 Aug 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22040/7/5/2/?documentUID=450bb059-0735-4c74-a1f4-3e3802554223#>, abgerufen am 18 Nov 2021
- Fitzhugh OG, Schouboe PJ, Nelson AA (1960) Oral toxicities of lauric acid and certain lauric acid derivatives. *Toxicol Appl Pharmacol* 2(1): 59–67. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(60\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(60)90071-5)
- Frohwein TA, Sonnenburg A, Zuberbier T, Stahlmann R, Schreiner M (2016) Unsaturated compounds induce up-regulation of CD86 on dendritic cells in the in vitro sensitization assay LCSA. *Arch Toxicol* 90(4): 927–936. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1527-4>
- Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch P, Aschoff R, Richter G, Becker D, Eckert C, Uter W, Schnuch A, Fuchs T (2003) Patch testing with components of water-based metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 49(2): 85–90. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00187.x>
- 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 (1999) Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 28. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb54463kskd0028>
- Greim H, Hrsg (2000) Laurinsäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 31. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14307kskd0031>
- Greim H, Hrsg (2008) Behensäure. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 44. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11285kskd0044>

- Hartwig A, Hrsg (2013) Azelainsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 54. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12399kskd0054>
- 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>
- HERA (Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products) (2002) Fatty acid salts, human health risk assessment. Brussels: HERA. <https://www.heraproject.com/files/5-HH-04-HERA%20Fatty%20acid%20salts%20HH%20web%20wd.pdf>, abgerufen am 30 Jul 2021
- Kezutyte T, Desbenoit N, Brunelle A, Briedis V (2013) Studying the penetration of fatty acids into human skin by ex vivo TOF-SIMS imaging. *Biointerphases* 8(1): 3. <https://doi.org/10.1186/1559-4106-8-3>
- Kreiling R, Hollnagel HM, Hareng L, Eigler D, Lee MS, Griem P, Dreeßen B, Kleber M, Albrecht A, Garcia C, Wendel A (2008) Comparison of the skin sensitizing potential of unsaturated compounds as assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT). *Food Chem Toxicol* 46(6): 1896–1904. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.019>
- Kreiling R, Gehrke H, Broschard TH, Dreeßen B, Eigler D, Hart D, Höpflinger V, Kleber M, Kupny J, Li Q, Ungeheuer P, Sauer UG (2017) In chemico, in vitro and in vivo comparison of the skin sensitizing potential of eight unsaturated and one saturated lipid compounds. *Regul Toxicol Pharmacol* 90: 262–276. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.023>
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33(11): 1337–1352. <https://doi.org/10.1002/jat.2868>
- Nicolai S, Wegrecki M, Cheng T-Y, Bourgeois EA, Cotton RN, Mayfield JA, Monnot GC, Le Nours J, Van Rhijn I, Rossjohn J, Moody DB, de Jong A (2020) Human T cell response to CD1a and contact dermatitis allergens in botanical extracts and commercial skin care products. *Sci Immunol* 5(43): eaax5430. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax5430>
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2014) Aliphatic acids category. OECD SIDS Initial Assessment Report. Paris: OECD. [https://www.aciscience.org/docs/Aliphatic\\_Acids\\_SIAR.pdf](https://www.aciscience.org/docs/Aliphatic_Acids_SIAR.pdf), abgerufen am 17 Feb 2017
- Roberts DW, Schultz TW, Api AM (2016) Chemical applicability domain of the Local Lymph Node Assay (LLNA) for skin sensitisation potency. Part 3. Apparent discrepancies between LLNA and GPMT sensitisation potential: false positives or differences in sensitivity? *Regul Toxicol Pharmacol* 80: 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.07.018>
- Robinson MK, Whittle E, Basketter DA (1999) A two-center study of the development of acute irritation responses to fatty acids. *Am J Contact Dermat* 10(3): 136–145. [https://doi.org/10.1016/s1046-199x\(99\)90056-8](https://doi.org/10.1016/s1046-199x(99)90056-8)
- Schreiner M, Peiser M, Briechle D, Stahlmann R, Zuberbier T, Wanner R (2007) A loose-fit coculture of activated keratinocytes and dendritic cell-related cells for prediction of sensitizing potential. *Allergy* 62(12): 1419–1428. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01511.x>
- 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(1): 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.014>
- Scott WJ Jr, Collins MD, Nau H (1994) Pharmacokinetic determinants of embryotoxicity in rats associated with organic acids. *Environ Health Perspect* 102 Suppl 11: 97–101. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s1197>
- Stillman MA, Maibach HI, Shalita AR (1975) Relative irritancy of free fatty acids of different chain length. *Contact Dermatitis* 1(2): 65–69. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1975.tb05329.x>
- Täuber U, Weiss C, Matthes H (1992) Percutaneous absorption of azelaic acid in humans. *Exp Dermatol* 1(4): 176–179. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1992.tb00185.x>
- Yamashita K, Shinoda S, Hagiwara S, Miyazaki H, Itagaki H (2015) Unsaturated fatty acids show clear elicitation responses in a modified local lymph node assay with an elicitation phase, and test positive in the direct peptide reactivity assay. *J Toxicol Sci* 40(6): 843–853. <https://doi.org/10.2131/jts.40.843>