

Sebacinsäure

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1,10-Decandisäure 1,8-Octandicarbonsäure
Chemische Bezeichnung	1,8-Octandicarbonsäure
CAS-Nr.	111-20-6
Formel	HOOC–(CH ₂) ₈ –COOH C ₁₀ H ₁₈ O ₄
Molmasse	202,25 g/mol
Schmelzpunkt	208,7°C (ECHA 2013)
Siedepunkt	Zersetzung beim Erhitzen (ECHA 2013)
Dampfdruck bei 25°C	7,4 × 10 ⁻⁸ hPa (ECHA 2013)
log K _{OW} bei 23°C	1,5 (pH-Wert 3; ECHA 2013)
Löslichkeit bei 20°C	210–238 mg/l Wasser (ECHA 2013)
pKa-Wert bei 24°C	4,6 und 5,6 (ECHA 2013)
Stabilität	k. A.

2 Sebacinsäure

Herstellung	durch alkalische Spaltung mit Natriumhydroxid von Ricinolsäure oder Rizinusöl (enthält 87% Ricinolsäure), mittels Kolbe-Elektrolyse durch dimerisierende Decarboxylierung von Monomethyladipat zu Dimethylsebacat, Oxidation von Stearinsäure durch N_2O_4 , Fermentationsprozesse (Cornils und Lappe 1987)
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Synthesegrundstoff, als Schmier- oder Gleitmittel, in Kleb- oder Dichtstoffen, in Kosmetika oder Körperpflegemitteln, in nicht industriellen Spraymitteln, in Anstrichen, Farben, Farbverdünnern oder Abbeizmitteln (ECHA 2013)

Die Salze der C10-Dicarbonsäure Sebacinsäure werden als Sebacate bezeichnet. Da in vivo ein Anteil an Sebacinsäure zu Sebacat und Gegenion dissoziiert, werden Daten dazu in diese Begründung mit aufgenommen. Auch Daten zur C6-Dicarbonsäure Adipinsäure, zu der mehr Untersuchungen vorliegen, werden bei fehlenden Untersuchungen mit Sebacinsäure berichtet, da ein Großteil der Wirkungen der Sebacinsäure wahrscheinlich auf der doppelten Säuregruppe beruht. Sebacinsäure liegt in der Reihe der homologen Dicarbonsäuren gemäß der Kettenlänge zwischen Azelainsäure (C9) und der Undecandisäure (C11).

Dieser Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten für Sebacinsäure im Rahmen von REACH (ECHA 2013).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Dinatriumsebacat wird oral gut resorbiert, bei Ratten wird es zu ca. 70%, vor allem mit dem Urin zu 35% als unverändertes Sebacat, zu 3% als Suberate (ionisierte Form der C8-Dicarbonsäure, Korksäure) und zu 1% als Adipate (ionisierte Form der C6-Dicarbonsäure) ausgeschieden und zu ca. 25% als CO_2 abgeatmet. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 35 Minuten, im Fettgewebe 135 Minuten.

Die akute Toxizität ist gering. Als Feststoff, ohne Anfeuchtung appliziert, ist Sebacinsäure nicht reizend an der Haut und nicht reizend am Auge von Kaninchen.

Sebacinsäure ist bei Meerschweinchen nicht hautsensibilisierend.

In sechs Monate langen Fütterungsstudien treten bis zur höchsten Dosierung von 1000 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag bei Ratten und bis zu 1500 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag bei Kaninchen keine substanzbedingten Befunde auf. Der Untersuchungsumfang entspricht jedoch nicht den heutigen Prüfrichtlinien.

In Entwicklungstoxizitätsstudien zeigen sich keine substanzbedingten Effekte bei Muttertieren oder Nachkommen bis zur höchsten Dosis von 1000 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag bei Kaninchen und 500 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag bei Ratten. Sebacinsäure wirkt nicht mutagen bei *Salmonella typhimurium*. Auch Adipinsäure ist nicht mutagen im HPRT-Test an CHO-Zellen und ruft Chromosomenaberrationen weder in vitro in humanen embryonalen Lungenfibroblasten noch im Knochenmark von Ratten nach bis zu fünftägiger oraler Gabe hervor. Inhalations- und Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Die β -Oxidation von Sebacinsäure, einer Dicarbonsäure mit gerader Zahl an C-Atomen, führt zum Endprodukt Succinat, das direkt in Glukose umgewandelt werden kann. Ein antiketogener und glukoneogener Effekt ist daher denkbar (Raguso et al. 1994).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Mensch

Bei Freiwilligen wurden die Konzentration im Blut und die renale Clearance nach Infusion von Sebacinsäure bestimmt. Bei einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit von 3,3 g pro Stunde betrug die Konzentration $208,9 \pm 98,2$ mg/l und die renale Clearance $28,4 \pm 10,3$ ml/min bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 g pro Stunde $873,6 \pm 306,9$ mg/l bzw. $51,2 \pm 29,7$ ml/min. Die Clearance bei der schnelleren Infusionsrate schien reduziert zu sein, was mit einer Erschöpfung der Kapazität zur aktiven Rückresorption von Sebacinsäure aus dem Primärharn im proximalen Tubulus erklärt wurde (Bertuzzi et al. 1994).

Ratte

In einer mechanistischen Untersuchung wurden 90 Tage alte Wistar-Kyoto-Ratten anästhesiert, intubiert und in einem größenadjustierten Ganzkörper-Plethysmographen exponiert. Bei spontaner Atmung wurde die Deposition von $2 \mu\text{m}$ großen, nicht hygroskopischen Sebacat-Partikeln mit Hilfe eines Aerosol-Photometers bestimmt. Die Deposition von Partikeln betrug zwischen 5 und 28%, vereinzelt auch bis 50% bei einem durchschnittlichen Atemvolumen von 1,5 bis 4 ml bei regelmäßiger Atmung. Bei einer Atmung mit gelegentlichen Seufzern war das durchschnittliche Atemvolumen 4 bis 10 ml (Karrasch et al. 2009).

Dinatriumsebacat wurde als intraperitonealer Bolus (10, 40, 80, 160, 240, 320 mg/kg KG) oder als oraler Bolus (80, 160 mg/kg KG) an fünf oder sieben männliche und weibliche Wistar-Ratten pro Dosisgruppe verabreicht. Plasma- und Urinkonzentrationen an Sebacat und seinen Metaboliten wurden gaschromatographisch mit angeschlossenen

4 Sebacinsäure

Massenspektrometer bestimmt. Bei den Metaboliten handelte es sich vor allem um die aus einer Carnitin-unabhängigen β -Oxidation in den Mitochondrien oder Peroxisomen gebildete Kork- (C8) und Adipinsäure (C6). Die daraus errechneten toxikokinetischen Parameter wurden aus den Werten aller Ratten gemittelt und auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 100 g bezogen. Innerhalb von 96 Stunden wurden 50% der Sebacat-Dosis mit dem Urin ausgeschieden, das meiste davon innerhalb der ersten neun Stunden. Die Halbwertszeit von Sebacat im Plasma betrug 31,5 Minuten, die Eliminationsrate aus den Geweben 0,0122 pro Minute. Das Verteilungsvolumen betrug 26,8 ml/100 g KG und die renale Clearance 0,29 ml/min und 100 g KG (k. w. A. zur renalen Clearance bzw. deren Bestimmung). Aus einer vergleichenden Clearance-Untersuchung schlossen die Autoren auf eine Resorption von Sebacat aus dem Ultrafiltrat. Da die in dieser Untersuchung bestimmte renale Clearance unabhängig von der Dosis war, kann auf eine passive Rückdiffusion geschlossen werden. Die relative Bioverfügbarkeit nach oraler im Vergleich zu intraperitonealer Gabe betrug 69% und zeigt damit eine gute orale Resorption (Favuzzi et al. 1999).

Drei Gruppen von Ratten erhielten intravenös 25 μ Ci 14 C-markiertes Dinatriumsebacat. Die Elimination der Radioaktivität aus dem Plasma wurde in zwei Gruppen nach Gabe von 80 oder 160 mg untersucht, in der dritten Gruppe die Abatmung von 14 CO₂ und Ausscheidung von Radioaktivität mit Urin und Faeces nach Gabe von 160 mg. Die Halbwertszeit von Sebacat im Plasma betrug 38,7 Minuten. Ca. 35% der radioaktiven Dosis wurde mit dem Urin als unverändertes Sebacat ausgeschieden. Die längsten Halbwertszeiten wurden im Fettgewebe mit 135 Minuten und in der Leber mit 74 Minuten bestimmt. In allen anderen Organen lag die Halbwertszeit in gleicher Höhe wie im Plasma (Tataranni et al. 1992).

In einer Untersuchung wurde die Ausscheidung von Sebacinsäure (k. A. zur Reinheit) nach der Applikation als 13%ige Lösung in Natriumdicarbonatlösung an Kaninchen (k. A. zu Stamm und Geschlecht) bestimmt. Vor der Applikation wurde die Lösung auf 40°C erwärmt, um das Ausfallen der Substanz bei Raumtemperatur zu verhindern. Dann erhielten die Tiere zwei Tage lang täglich mit der Schlundsonde 3370 mg Sebacinsäure/kg KG, und der 24-Stunden-Urin wurde vier Tage lang gesammelt. In dieser Untersuchung wurden im Durchschnitt 72% der Gesamtdosis mit dem Urin ausgeschieden. Am ersten der beiden Fütterungstage waren es ca. 58%, am zweiten Fütterungstag 83% der Tagesdosis. Am dritten Tag ohne erneute Aufnahme von Sebacinsäure waren noch 4% der Dosis des Vortages im Urin nachweisbar, am vierten Tag konnte keine Sebacinsäure mehr im Urin nachgewiesen werden (ECHA 2013; Enders 1941).

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1941 wurde die Ausscheidung von Sebacinsäure (k. A. zur Reinheit) bei Ratten (k. A. zu Stamm und Geschlecht) bestimmt. Es wurden 1010 mg Sebacinsäure mit der Schlundsonde vier Wochen lang als 40°C warme Lösung, um das Ausfallen bei Raumtemperatur zu vermeiden, täglich an zwei Tiere verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten Wasser. Der 24-Stunden-Urin wurde in der ersten Woche viermal, in der zweiten und dritten Woche dreimal und in der vierten Woche wieder viermal und anschließend noch weitere zwei Tage gesammelt. Die tägliche Ausscheidung von Sebacinsäure erfolgte zu 62,5% mit dem Urin. Andere Ausscheidungswege wurden nicht untersucht. Nach der letzten Probenahme des Sammelurins wurden die Tiere getötet und der ganze Körper mit Ether oder Wasser extrahiert. Es fand sich keine Sebacinsäure im Körper, was für eine vollständige Verstoffwechselung spricht (ECHA 2013; Enders 1941).

Bindung an Plasma-Albumin

Das Ausmaß der Bindung von Sebacinsäure an entfettetes humanes Plasmaalbumin wurde *in vitro* mit Hilfe einer Gleichgewichtsdialyse untersucht. Es fanden sich zwei unterschiedliche Bindungsaffinitäten, eine Stelle mit einer Affinitätskonstante von $3,69 \times 10^4/M$ und vier Bindungsstellen mit Affinitätskonstanten von $7,14 \times 10^2/M$. Bei intravenöser Gabe von Sebacinsäure als alternatives Energiesubstrat bei intravenöser Ernährung liegt damit ein Großteil an Plasma gebunden vor (Bertuzzi et al. 1993).

Ausgehend von einer gesättigten wässrigen Sebacinsäure-Lösung (0,238 g/l) ergeben sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) bzw. Wilschut et al. (1995) dermale Fluxe von 3; 0,3 bzw. 0,27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm^2) einer Gesamtaufnahme von 6; 0,6 bzw. 0,5 mg Sebacinsäure entsprechen.

3.2 Metabolismus

Als Dicarbonsäure mit gerader Zahl an C-Atomen unterliegt Sebacinsäure der β -Oxidation. Als Endprodukt entsteht über Succinat das Acetyl-CoA, das in Glukose umgewandelt werden kann (Raguso et al. 1994).

Drei Gruppen von Ratten erhielten intravenös 80 oder 160 mg eines mit 25 μCi ^{14}C -markierten Dinatriumsebacates. Ca. 25% der radioaktiven Dosis wurde als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet (Tataranni et al. 1992), wodurch ein metabolischer Abbau belegt wird.

Nach intraperitonealer (bis 320 mg/kg KG) oder oraler (80, 160 mg/kg KG) Bolusgabe von Dinatriumsebacat (C10) an männliche und weibliche Wistar-Ratten wurden innerhalb von 96 Stunden 3% Kork- (C8) und 1% Adipinsäure (C6) mit dem Urin ausgeschieden (Favuzzi et al. 1999).

Zusammenfassung

Beim Menschen beträgt die renale Clearance bei einer Infusionsrate von 3,3 g pro Stunde $28,4 \pm 10,3$ ml/min. *In vitro* lässt sich eine Bindung von Sebacinsäure an Plasma-Albumin nachweisen. Bei Ratten liegt die orale Resorption bei einer Dosis von 160 mg/kg KG Dinatriumsebacat bei ca. 70%. Innerhalb von 96 Stunden werden 50% der Sebacat-Dosis mit dem Urin, zu 35% als unverändertes Sebacat, zu 3% als Kork- (C8) und zu 1% als Adipinsäure (C6) ausgeschieden oder zu ca. 25% als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 35 Minuten, die Eliminationsrate aus den Geweben 0,0122 pro Minute, das Verteilungsvolumen 26,8 ml pro 100 g KG und die renale Clearance 0,29 ml/min und 100 g KG. Im Fettgewebe wird eine Halbwertszeit von 135 Minuten und in der Leber eine von 74 Minuten bestimmt. Eine Akkumulation in Geweben wird nicht beobachtet.

4 Erfahrungen beim Menschen

Dinatriumsebacat wurde je vier gesunden Freiwilligen, vier Diabetes-mellitus-Patienten und vier übergewichtigen Personen per Infusion (6,6 g pro Stunde, 5 Stunden lang) gegeben. Nach drei Stunden wurde zuerst ein kurz wirkendes Insulin per Infusion nach

6 Sebacinsäure

dem De-Fronzo-Schema gegeben, bis der erwünschte Insulinspiegel erreicht war, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 40 mU/m² Insulin pro Minute. Glukose wurde dann in einer jeweils angepassten Dosis infundiert, die erforderlich war, um den individuellen Glukosespiegel konstant zu halten. Die Daten zum Glukoseumsatz wurden nach Erreichen des Fließgleichgewichtes in der letzten Stunde des Versuchs ermittelt. Die zur Aufrechterhaltung der Blutzucker Konstanz benötigte Dosis diente als Maß für die Glukoseaufnahme. Derselbe Versuch wurde an einem anderen Tag anstelle von Dinatriumsebacat mit einer „salinischen Lösung“ (k. w. A.) wiederholt. Dinatriumsebacat führte zu einer um 55,2% (Gesunde, $p < 0,001$); 54,3% (Diabetiker, $p < 0,001$) und 57,1% (Übergewichtige, $p < 0,001$) verminderten Glukoseaufnahme ins Gewebe. Dieser Effekt schien unabhängig von Insulin zu sein. Die Plasma-Clearance von Dinatriumsebacat wurde durch Insulin nicht beeinflusst. Es wurde gefolgert, dass die Substanz an Stelle von Glukose verstoffwechselt wird und z. B. im Falle einer gastroenteralen Ernährung Glukose durch Dinatriumsebacat ersetzt werden kann (Raguso et al. 1994). Die geringe Anzahl der Probanden lässt keine abschließende Bewertung zum Effekt von Dinatriumsebacat auf den Glukosestoffwechsel zu.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Es liegen keine bewertungsrelevanten Inhalationsstudien vor.

In einer mechanistischen Untersuchung (siehe Abschnitt 3.1) wurden Ratten anästhesiert, intubiert und die Deposition von 2 µm großen, nicht hygrokopischen Sebacat-Partikeln mit Hilfe eines Aerosol-Photometers bestimmt. Eine systemische Wirkung wurde nicht untersucht (Karrasch et al. 2009).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer gemäß der ECHA-Registrierungsdaten gut dokumentierten, nicht nach Prüfrichtlinie durchgeführten Untersuchung aus dem Jahr 1990 erhielten vier männliche und vier weibliche Wistar-Ratten mit der Schlundsonde bis zu 5000 mg Dinatriumsebacat/kg KG. Es wurden keine Todesfälle und keine substanzbedingten Wirkungen beobachtet. In einer analogen Untersuchung mit Neuseeländer-Kaninchen starben bei bis zu 6000 mg/kg KG keine Tiere, und es traten keine substanzbedingten Wirkungen auf (ECHA 2013).

In einem Limit-Test mit zwei männlichen Sprague-Dawley-Ratten kam es bei 5000 mg Sebacinsäure/kg KG nicht zu Mortalität (ECHA 2013).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Untersuchung ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 402 aus dem Jahr 1999 wurde männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten 24 Stunden lang semiokklusiv 2000 mg Sebacinsäure als Pulver (Reinheit 100%) ohne Lösungsmittel auf 6 × 5 cm

Hautfläche aufgetragen (10% der Körperoberfläche). Es traten keine Todesfälle und keine substanzbedingte Toxizität auf (ECHA 2013). Da die Substanz entgegen der OECD-Prüfrichtlinie nicht angefeuchtet wurde, ist nicht von einer nennenswerten Resorption auszugehen.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1990 erhielten zehn männliche und zehn weibliche Wistar-Ratten pro Dosisgruppe sechs Monate lang 0, 500 oder 1000 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag mit dem Futter. Es wurde nicht nach GLP gearbeitet, Angaben zur Reinheit der Substanz fehlen, die untersuchten Organe wurden nicht aufgezählt und nur folgende klinisch-chemischen Parameter untersucht: Plasmaparameter, Glukose, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serum-Kreatinin, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase und Hämoglobin. Es zeigten sich bis zur höchsten Dosis keine substanzbedingten Befunde (ECHA 2013). Wegen des eingeschränkten Untersuchungsumfanges kann kein NOAEL angegeben werden.

Eine analoge sechsmonatige Fütterungsstudie mit gleichem Untersuchungsumfang und Gabe von 0, 750 oder 1500 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag an zehn männliche und zehn weibliche Neuseeländer-Kaninchen pro Dosisgruppe führte ebenfalls bis zur höchsten Dosis von 1500 mg/kg KG und Tag nicht zu substanzbedingten Befunden. Es wurde nicht nach GLP gearbeitet und Angaben zur Reinheit der Substanz fehlen (ECHA 2013). Wegen des eingeschränkten Untersuchungsumfanges kann kein NOAEL angegeben werden.

In einer Studie aus dem Jahr 1941 ohne Angaben zur Reinheit der Substanz, zu Stamm oder Geschlecht der eingesetzten Ratten wurde fünf jungen und drei erwachsenen Tieren vier Wochen lang täglich mit der Schlundsonde in Wasser gelöste Sebacinsäure verabreicht. Junge Tiere erhielten 4814 mg/kg KG und Tag, erwachsene Tiere 3367 mg/kg KG und Tag. Untersucht wurden Körpergewichtsentwicklung, Urin, Verhalten und klinische Anzeichen von Toxizität. Die Dosierungen führten nicht zu substanzbedingten Befunden (ECHA 2013).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Untersuchung gemäß den ECHA-Registrierungsdaten ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404 aus dem Jahr 1999 wurde reine 100%ige Sebacinsäure als Pulver okklusiv

8 Sebacinsäure

drei Minuten, eine Stunde oder vier Stunden lang auf die rasierte Rückenhaut von Wiener Kaninchen appliziert. Sebacinsäure führte zu keinem der Untersuchungszeitpunkte zu Erythemen oder Ödemen und wirkte somit nicht reizend (ECHA 2013). Entgegen der Vorschrift der OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde die Sebacinsäure nicht mit Wasser angefeuchtet.

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1979, nach Angaben der ECHA-Registrierungsdaten ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 404, führte die okklusive ein-, fünf- oder zehnmütige oder 24-stündige Applikation von 500 mg Sebacinsäure (k. A. zur Reinheit) auf die intakte oder abradierte Rückenhaut von Neuseeländer-Kaninchen zu keinem Zeitpunkt zu irritativen Befunden (ECHA 2013). Über eine Anfeuchtung der Sebacinsäure wird nichts berichtet, sodass von einer Applikation des trockenen Feststoffes auszugehen ist.

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1971 (Draize-Test, nach Prüfrichtlinie „Federal Hazardous Substance Act“ CFR 191, 21) führte die okklusive Applikation von Sebacinsäure auf die abradierte oder intakte Rückenhaut von Albino-Kaninchen zu keinem Zeitpunkt zu irritativen Befunden (ECHA 2013). Über eine Anfeuchtung der Sebacinsäure wird nichts berichtet, sodass von einer Applikation des trockenen Feststoffes auszugehen ist.

Fazit

Als Feststoff applizierte Sebacinsäure ist nicht reizend an der Haut von Kaninchen.

5.3.2 Auge

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 aus dem Jahr 1999 wurde 100 mg reine 100%ige Sebacinsäure als Pulver in je ein Auge von Wiener Kaninchen gegeben und nach 24 Stunden ausgewaschen. Dies führte zu folgenden Reizwerten: an der Bindehaut 1,4 von 3, Schwellung der Bindehaut 0 von 4, an der Iris 0 von 2 und an der Hornhaut 0 von 4 innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 72 Stunden. Die Veränderungen waren innerhalb von sieben Tagen vollkommen reversibel (ECHA 2013).

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1971, ein Draize-Test nach Prüfrichtlinie „Federal Hazardous Substance Act“ CFR 191, 21, wurde 100 mg Sebacinsäure in je ein Auge von sechs Kaninchen (k. A. zum Stamm) gegeben und nicht ausgewaschen. Nach der Applikation zeigten sich leichte Befunde an der Bindehaut und Schwellung der Bindehaut mit einem Wert von maximal 0,33 von 4, die innerhalb von 48 Stunden reversibel waren (ECHA 2013).

Fazit

Sebacinsäure ist nicht reizend am Auge von Kaninchen.

5.4 Allergene Wirkung

Ein modifizierter Draize-Test mit sieben i.d. Applikationen von 0,1 ml einer 0,1%igen Zubereitung von Sebacinsäure in Erdnussöl (für die erste Applikation wurden 0,05 ml der Zubereitung verwendet) lieferte ein negatives Ergebnis. Bei der i.d. Auslösebehandlung mit 0,5 ml der 0,1%igen Zubereitung zeigten sich bei maximal 3 der 20 männlichen

Meerschweinchen gering ausgeprägte Reaktionen. Eine Kontrollgruppe wurde jedoch nicht mitgeführt; es wurden lediglich die Reaktionen auf die alleinige i. d. Applikation des Vehikels zum Vergleich herangezogen (ECHA 2013). Weder Sebacinsäure noch ihre Metaboliten sind strukturell hinsichtlich einer sensibilisierenden Wirkung verdächtig. Entsprechend ergab eine Überprüfung mit Hilfe eines QSAR-Programmes (Oasis Times Mix 2.25.7) ebenfalls keinen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung (ECHA 2013).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1990 erhielten zehn weibliche Neuseeländer-Kaninchen nach einer zehntägigen Verpaarungszeit 25 Tage lang Futter mit 0 oder 1000 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag. Weitere zehn Tiere erhielten nach der gleichen Behandlung zusätzlich drei Monate lang Futter mit oder ohne Sebacinsäure. Bei allen Tieren wurden Feten, Uterus, Placenta und Ovarien der F0-Generation gewogen und histopathologisch untersucht sowie die Zahl an Schwangerschaften, Lebendgeburten sowie normaler Nachkommen festgehalten. Es zeigte sich keine Toxizität bei den Muttertieren, keine Fetotoxizität und keine Teratogenität. Der NOAEL lag in dieser Untersuchung bei 1000 mg/kg KG und Tag (ECHA 2013).

Je zehn weibliche Wistar-Ratten erhielten nach zehntägiger Verpaarungszeit mit dem Futter 0 oder 500 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag. Weitere zehn Tiere wurden drei Monate lang weitergefüttert und die gleichen Parameter festgehalten wie bei den Kaninchen. Es zeigten sich auch bei den Ratten keine substanzbedingten Befunde, und 500 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag war in dieser Untersuchung der NOAEL (ECHA 2013).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Sebacinsäure in Aceton oder Dimethylsulfoxid führte in Untersuchungen an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 und *E. coli* WP2 uvrA in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems zu keiner erhöhten Mutationsrate (siehe Tabelle 1; ECHA 2013).

Unterstützende Untersuchungen

Adipinsäure, eine C6-Dicarbonsäure, verursachte in humanen embryonalen Lungenfibroblasten keine vermehrten Chromosomenaberrationen (ECHA 2013).

10 Sebacinsäure

Tab. 1. Genotoxizität von Sebacinsäure in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
Genmutation	Sebacinsäure in Aceton	8–5000 µg/Platte	–	keine zytotoxische Wirkung	–	ECHA 2013
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538; ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 471					
Genmutation	Sebacinsäure in DMSO	1–5000 µg/Platte	n. a.	n. a.	–	ECHA 2013
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, E.coli WP2 uvrA					
CA	Adipinsäure (C6) Humanfibroblasten WI-38	0, 2, 20, 200, 400 mg/l	–	400 mg/l	–	n. d. ECHA 2013
Genmutation HPRT	Adipinsäure (C6) Lungenfibroblasten, Chinesischer Hamster	0,1–10 mM	n. a.	n. a.	–	ECHA 2013

n. a.: nicht angegeben, n. d.: nicht durchgeführt, DMSO: Dimethylsulfoxid, m. A.: metabolische Aktivierung

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 476 durchgeführten Untersuchung aus dem Jahr 2009 führte Adipinsäure im HPRT-Test an CHO-Zellen zu keiner erhöhten Mutationsrate (ECHA 2013).

5.6.2 In vivo

Es wurde keine Untersuchung mit Sebacinsäure durchgeführt.

Unterstützende Untersuchung

Adipinsäure führte nach einmaliger Gabe von 5000 mg/kg KG oder bei Gabe an fünf aufeinander folgenden Tagen (bis 2500 mg/kg KG und Tag) mit der Schlundsonde an fünf männliche Ratten nicht zu Chromosomenaberrationen im Knochenmark (ECHA 2013).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Sebacinsäure ist ein Feststoff, der nach den vorliegenden Untersuchungen lokal nicht reizend wirkt. Aus zwei sechsmonatigen Fütterungsstudien mit begrenztem Untersuchungsumfang ergeben sich bei Ratten und Kaninchen keine Zielorgane. Es gibt Hinweise, dass die Substanz einen Effekt auf den Glukosestoffwechsel hat.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Es liegen keine Untersuchungen mit wiederholter inhalativer Exposition von Mensch oder Tier mit Sebacinsäure oder Sebacat vor. In oralen 6-Monats-Fütterungsstudien mit Ratten zeigten sich bei bis zu 1000 mg/kg KG und Tag oder mit Kaninchen bei bis zu 1500 mg/kg KG und Tag bei allerdings eingeschränktem Untersuchungsumfang keine substanzbedingten Befunde. Es liegen keine Hinweise auf eine systemische Toxizität vor.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Dosierungen ohne Effekt 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), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4 oder 1:2,4), eine experimentell bestimmte orale Resorption (70%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Es errechnen sich Luftkonzentrationen von 1715 oder 4287 mg/m³. Auch wenn Sebacinsäure am Auge von Kaninchen nicht reizend wirkt, erscheinen diese Luftwerte aufgrund fehlender Daten zur Inhalationstoxizität zu hoch für einen MAK-Wert, besonders auch unter Berücksichtigung von Daten mit Azelainsäure, einer C9-Dicarbonsäure, die stark reizend am Auge von Kaninchen wirkt (Begründung „Azelainsäure“ 2013). Borsäure, ein ebenfalls reizend wirkender Feststoff mit einem MAK-Wert von

12 Sebacinsäure

10 mg/m³ E, hat einen pKa-Wert von 9,15; Sebacinsäure dagegen Werte von 4,6 und 5,3 und ist somit stärker sauer. Daher kann kein MAK-Wert abgeleitet werden, und Sebacinsäure wird dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Die Festlegung einer Spitzenbegrenzung entfällt.

Da Sebacinsäure systemisch kaum toxisch und nicht schleimhautreizend ist, ist bei einer Konzentration von bis zu 10 mg Kühlschmierstoff/m³, die dem technikkbasierten Grenzwert der BG-Regel (BGR/GUV-R 143; Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2011) entspricht, keine Gesundheitsgefährdung durch den Stoff zu erwarten.

Fruchtschädigende Wirkung. Die vorliegenden Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit 500 bzw. 1000 mg Dinatriumsebacat/kg KG und Tag (ca. 1225 mg/m³ für Ratten, 4083 mg/m³ für Kaninchen) zeigten bis zur höchsten Dosis keine maternale oder fetale Toxizität und keine Teratogenität. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer der Schwangerschaftsgruppen.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Untersuchungen mit Sebacinsäure oder Sebacat vor. Aus der Struktur ergibt sich kein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung. Es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Aus den vorliegenden Untersuchungen mit Sebacinsäure oder Dicarbonsäuren ähnlicher Kettenlänge ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung. Sebacinsäure wird nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Es liegen keine experimentellen Daten zur Hautpenetration von Sebacinsäure vor. Die LD₅₀ bei dermalen Exposition ist oberhalb von 2000 mg/kg KG. Weitere Studien zur systemischen Toxizität nach dermalen Exposition liegen nicht vor. Aus Modellberechnungen geht hervor, dass unter Standardbedingungen im ungünstigen Fall 6 mg Sebacinsäure dermal resorbiert werden. Da bei 1000 mg Sebacinsäure/kg KG und Tag, oral gegeben, bei der Ratte keine substanzbedingten Effekte auftraten, ist trotz des geringen Untersuchungsumfangs der Studie eine systemische Toxizität durch Hautresorption nicht zu erwarten. Sebacinsäure wird deshalb nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung der Sebacinsäure liegen keine klinischen Befunde vor, und eine experimentelle Untersuchung an Meerschweinchen zur kontaktsensibilisierenden Wirkung lieferte ein negatives Ergebnis. Sebacinsäure wird daher weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

7 Literatur

- Bertuzzi A, Finotti E, Mingrone G, Greco AV (1993) Sebacic acid binding to human plasma albumin. *Biochem Pharmacol* 45: 697–702
- Bertuzzi A, Gandolfi A, Salinari S, Mingrone G, Greco AV (1994) Pharmacokinetics of dicarboxylic acids in man. *IEEE Eng Med Biol Mag* 13: 472–478

- Bertuzzi A, Mingrone G, Gandolfi A, Greco AV, Salinari S (1995) Pharmacokinetic analysis of dodecanedioic acid in humans from bolus data. *J Parenter Enteral Nutr* 19: 498–501
- Cornils B, Lappe P (1987) Dicarboxylic acids, aliphatic. In: Gerhartz W (Hrsg) *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, ISBN 3-527-20108-4, Weinheim, Deutschland, 523–539
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) (2011) BGR/GUV-R 143 Regel Tätigkeiten mit Kühlschmierstoffen, <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/r-143.pdf>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2013) Information on registered substances. Dataset on sebacic acid (CAS Number 111-20-6), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Enders A (1941) Verträglichkeit und Ausscheidungsverhältnisse von Dicarbonsäuren. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol* 197: 597–610
- Favuzzi AM, Mingrone G, Bertuzzi A, Salinari S, Gandolfi A, Greco AV (1999) Pharmacokinetics of sebacic acid in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 3: 119–125
- 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
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Karrasch S, Eder G, Bolle I, Tsuda A, Schulz H (2009) Breath-by-breath measurement of particle deposition in the lung of spontaneously breathing rats. *J Appl Physiol* 107: 1293–1299
- Membrez M, Chou CJ, Raymond F, Mansourian R, Moser M, Monnard I, Ammon-Zufferey C, Mace K, Mingrone G, Binnert C (2010) Six weeks' sebacic acid supplementation improves fasting plasma glucose, HbA1c and glucose tolerance in db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 12: 1120–1126
- Raguso CA, Mingrone G, Greco AV, Tataranni PA, De Gaetano A, Castagneto M (1994) Dicarboxylic acids and glucose utilization in humans: Effect of sebacate. *J Parenter Enteral Nutr* 18: 9–13
- Tataranni PA, Mingrone G, De Gaetano A, Raguso C, Greco AV (1992) Tracer study of metabolism and tissue distribution of sebacic acid in rats. *Ann Nutr Metab* 36: 296–303
- 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 26.2.2014