

# Dodecandisäure

<b>MAK-Wert</b>	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
<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>	–
<b>Synonyma</b>	Decamethyldicarbonsäure 1,10-Decandicarbonsäure 1,10-Dicarboxydecan 1,12-Dodecandisäure n-Dodecandisäure
<b>Chemische Bezeichnung</b>	Dodecandisäure
<b>CAS-Nr.</b>	693-23-2
<b>Formel</b>	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
<b>Molmasse</b>	230,30 g/mol
<b>Schmelzpunkt</b>	128 °C (OECD 1996)
<b>Siedepunkt bei 1,33 hPa</b>	250 °C (OECD 1996)
<b>log K<sub>OW</sub></b>	3,07 (ber.) (OECD 1996)
<b>Wasserlöslichkeit</b>	30 mg/l bei 23 °C (OECD 1996)
<b>Stabilität</b>	k. A.
<b>Herstellung</b>	k. A.
<b>Reinheit</b>	100% (OECD 1996)
<b>Verunreinigungen</b>	keine (OECD 1996)
<b>Verwendung</b>	Herstellung von Polyamiden als Säureanteil des Nylons, Schmelzkleber, Korrosionsinhibitor in Kühlschmierstoffen

Der Begründung liegt eine Zusammenstellung der toxikologischen Daten zu Dodecandisäure zugrunde (OECD 1996).

## 2 Dodecandisäure

### 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Akut wirkt Dodecandisäure oral und dermal wenig toxisch. Beim Menschen werden nach i.v. Gabe etwa 82% des Stoffs als CO<sub>2</sub> abgeatmet und etwa 5% unverändert im 24-Stunden-Urin ausgeschieden. Bei männlichen Ratten kommt es bei wiederholter oraler Aufnahme ab 500 mg/kg KG zu nicht signifikant erniedrigten Leukozytenzahlen, die nicht mit morphologischen Veränderungen der Milz oder veränderten Thymusgewichten einhergehen. Adverse substanzspezifische Effekte werden nach oraler Aufnahme bei dieser Spezies bis 1000 mg/kg KG nicht beobachtet. Der Stoff führt an den Augen zu leichten Reizungen und wirkt an der Haut nicht reizend. Dodecandisäure besitzt im Tierexperiment kein hautsensibilisierendes Potenzial. Erfahrungen zur sensibilisierenden Wirkung am Atemtrakt sind nicht vorhanden. In einer Screening-Studie haben sich keine Hinweise auf ein reproduktionstoxisches Potenzial ergeben. Entwicklungstoxizitätsstudien fehlen. Dodecandisäure ist weder im Salmonella-Mutagenitätstest noch im Mikronukleustest an der Maus genotoxisch. Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

### 2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Die Toxikokinetik von Dodecandisäure wurde im Rahmen der Prüfung, ob der Stoff als alternative Energiequelle zur parenteralen Ernährung geeignet ist, eingehend in Probandenstudien und tierexperimentell untersucht (Benedetti et al. 1999; Bertuzzi et al. 1995, 1997, 2000; Greco et al. 1998; Grego und Mingrone 1995; Mingrone et al. 1994, 1996, 1997). Es wurden auch vergleichende Untersuchungen der Kinetik bei Patienten mit nicht-Insulin-abhängigem Diabetes und Kontrollen (Benedetti et al. 1999; Greco et al. 1998; Mingrone et al. 1997) durchgeführt sowie eine Studie zum Vergleich von vier toxikokinetischen Modellen (Panunzi et al. 2005), die aber für die Bewertung der Exposition am Arbeitsplatz nicht relevant sind.

#### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Sieben nüchterne männliche Probanden (43,5±9,5 Jahre) erhielten einmalig i.v. 1000 mg Dodecandisäure als 0,4 mmolare neutralisierte Lösung (ca. 14 mg/kg KG bei einem KG von 70 kg). Die Ausscheidung im 24-Stunden-Urin betrug 16,2 mg (1,62% der gegebenen Dosis). Ein Zwei-Kompartiment-Modell ergab ein Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment von 5,56±3,13 l und für das periphere Kompartiment von 87,4±30,4 l. Die Geschwindigkeitskonstante des Austauschs zwischen den beiden Kompartimenten betrug 4,60±3,50 l/Minute, die der Exkretion über den Urin 25,6±15,5 ml/Minute und die der Aufnahme in die Gewebe 2,17±0,86 l/Minute (Bertuzzi et al. 1995). Die Metaboliten im Urin wurden nicht bestimmt.

Acht nüchternen männlichen Probanden ( $59,7 \pm 4,8$  Jahre) wurden über eine kontinuierliche 195-minütige i.v. Infusion  $0,24 \text{ mmol } ^{14}\text{C}$ -markierte Dodecandisäure/Minute als Dinatriumsalz verabreicht (ca.  $154 \text{ mg/kg KG}$  bei einem  $\text{KG}$  von  $70 \text{ kg}$ ). Die Exkretion im 24-Stunden-Urin betrug  $3,14 \pm 0,96 \text{ mmol}$  ( $7\%$  der gegebenen Dosis),  $35\%$  wurden zu  $\text{CO}_2$  oxidiert. Zur Beschreibung der Kinetik des markierten Stoffes wurde ein Ein-Kompartiment-Modell verwendet. Das Verteilungsvolumen wurde zu  $139,02 \pm 10,84 \text{ ml/kg KG}$  und die Eliminationskonstante im Plasma zu  $0,01 \pm 0,004 \text{ min}^{-1}$  errechnet (Mingrone et al. 1996). Ausgehend von der Eliminationskonstante lässt sich eine Halbwertszeit von 69 Minuten errechnen.

Ein weiterer Versuch der gleichen Arbeitsgruppe mit kontinuierlicher 165-minütiger i.v. Infusion ( $0,26 \text{ mmol/Minute}$ ; ca.  $43 \text{ mmol } ^{14}\text{C}$ -markierte Dodecandisäure) an 6 nüchterne männliche Probanden ergab eine Exkretion des unveränderten Stoffes im 24-Stunden-Urin von  $2,18 \text{ mmol}$  (ca.  $5\%$  der gegebenen Dosis).  $82\%$  wurden als  $\text{CO}_2$  abgeatmet (Bertuzzi et al. 2000).

Die einmalige orale Gabe von  $(1,12)^{14}\text{C}$ -markierter Dodecandisäure als Natriumsalz (k. w. A.) an 5 nüchterne männliche Probanden ( $50,4 \pm 13,8$  Jahre) führte zu einer maximalen Dodecandisäurekonzentration im Plasma von  $825,7 \pm 109,5 \text{ mmol/l}$  nach etwa 120 Minuten, die bis auf etwa  $100 \text{ mmol/l}$  nach 360 Minuten abnahm. Ca.  $22\%$  wurden in 360 Minuten zu  $\text{CO}_2$  oxidiert. Die maximale Ausscheidungsgeschwindigkeit von markiertem  $\text{CO}_2$  in der Atemluft betrug  $0,167 \pm 0,073 \text{ } \mu\text{Ci/Minute}$  nach 180 Minuten und blieb bis zum Ende der Messung nach 360 Minuten hoch ( $0,138 \pm 0,062 \text{ } \mu\text{Ci/Minute}$ ) (Mingrone et al. 1999). Aus dem Versuch lässt sich eine Halbwertszeit von ca. 60 Minuten im Blut abschätzen.

5 Wistar-Ratten wurde einmalig  $800 \text{ } \mu\text{mol}$  Dodecandisäure/kg  $\text{KG}$  ( $184 \text{ mg/kg KG}$ ) als Dinatriumsalz i.v. verabreicht. Die Exkretion im 24-Stunden-Urin betrug  $3,90 \pm 1,6\%$  der verabreichten Dosis. Die Autoren verwendeten ein Ein-Kompartiment-Modell zur Berechnung der toxikokinetischen Parameter. Die Halbwertszeit im Plasma wurde zu 12,47 Minuten bestimmt. Die renale Clearance betrug  $0,00051 \text{ l/kg KG}$  und Minute und die systemische Clearance  $0,0138 \text{ l/kg KG}$  und Minute (Mingrone et al. 1994).

### 3.2 Metabolismus

Dodecandisäure wird über  $\beta$ -Oxidation zu kürzerkettigen Dicarbonsäuren (Sebacinsäure =  $\text{C}_{10}$ , Suberinsäure =  $\text{C}_8$ , Adipinsäure =  $\text{C}_6$ ) metabolisiert, die mit dem Urin ausgeschieden (Bergseth et al. 1988; Cerdan et al. 1988; Draye et al. 1988) bzw. nach vollständiger Oxidation als  $\text{CO}_2$  abgeatmet werden (Bergseth et al. 1988; Cerdan et al. 1988). Nach i.p. Gabe von  $500 \text{ mmol}$  radioaktiv markierter Dodecandisäure ( $1\text{-}^{14}\text{C}$ ) an zwei Ratten wurde nach 5 Stunden etwa  $1\%$  der gegebenen Dosis unverändert im Urin gefunden, während  $10\text{--}15\%$  als kürzerkettige Dicarbonsäuren im Urin auftraten. Dabei wurden in zunehmender Konzentration  $\text{C}_{10}$ -,  $\text{C}_8$ - und  $\text{C}_6$ -Dicarbonsäuren im Urin gefunden (keine Zahlenangaben vorhanden). Nach 24 Stunden wurde in Urin und Atemluft zusammen etwa die Hälfte der verabreichten Radioaktivität gefunden (zwei Tiere:  $24$  und  $17\%$  der verabreichten Radioaktivität im Urin bzw.  $28$  und  $39\%$  als  $\text{CO}_2$  in der Atemluft). Einen weiteren Untersuchungszeitpunkt gab es nicht (Bergseth et al. 1988).

## 4 Dodecandisäure

Ausgehend von der Wasserlöslichkeit und dem  $\log K_{OW}$  berechnen sich für eine gesättigte wässrige Dodecandisäure-Lösung mit den Modellen von Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) dermale Fluxe von 0,0003 bzw. 0,0002 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Vorderarmen (ca. 2000 cm<sup>2</sup>) einer Aufnahme von 0,7 bzw. 0,4 mg entsprechen.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

Bei Ratten lag die orale LD<sub>50</sub> über 3000 mg/kg KG (OECD 1996). Die letale Dosis wird für diese Spezies mit mehr als 17000 mg/kg KG angegeben (OECD 1996). Der dermale LD<sub>50</sub>-Wert für Kaninchen betrug mehr als 6000 mg/kg KG (OECD 1996).

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 5.2.2 Orale Aufnahme

Bei 6 Sprague-Dawley-Ratten (ChR-CD), die 14 Tage lang per Schlundsonde 5000 mg Dodecandisäure/kg KG und Tag in Erdnussöl erhalten hatten (5 Tage/Woche), wurden keine histopathologischen Veränderungen und keine Akkumulation des Stoffes festgestellt. Ein Teil der Tiere wurde 14 Tage lang nachbeobachtet (k. w. A.; ECB 2000; OECD 1996). Angaben zu den untersuchten Organen fehlen.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur kombinierten Prüfung der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität an männlichen und weiblichen Ratten (CrI: CD BR), die 0, 100, 500 oder 1000 mg Dodecandisäure/kg KG und Tag oral erhalten hatten, ergab sich ein NOEL für die Abnahme der Leukozytenzahlen im Blut von 100 mg/kg KG für männliche und von 500 mg/kg KG für weibliche Tiere. Die Abnahme der Leukozytenzahlen war in den Gruppen mit höherer Dosis allerdings nicht statistisch signifikant (k. w. A.). Morphologische Veränderungen in der Milz und eine Abnahme des Thymusgewichts wurden nicht beobachtet. Der NOAEL war 1000 mg/kg KG und Tag (vgl. Abschnitt 5.5; OECD 1996). Zu Leukozytenzahlen und histopathologischen Befunden im Knochenmark liegen keine Angaben vor.

#### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

Bei einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an Kaninchen führte die 4-stündige dermale Applikation nicht zu Reizungen. Der Reizindex betrug 0/8 (ECB 2000; OECD 1996). Bei einem weiteren Test an der gleichen Spezies nach der FHSA(Federal Hazardous Substance Act)-Methode mit 0,5 g wurden nach 24 und 48 Stunden ebenfalls keine Hautreizungen beobachtet (OECD 1996).

### 5.3.2 Auge

Dodecandisäure hatte in einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 405 an Kaninchen leichte Reizungen an den Augen zur Folge. Der Reizindex betrug 11,98/110 (ECB 2000; OECD 1996). In einem weiteren Test an der gleichen Spezies wurde über leichte Hornhauttrübung berichtet, die innerhalb von 7 Tagen reversibel war (OECD 1996).

## 5.4 Allergene Wirkung

Bei einem Magnusson-Kligman-Test an Meerschweinchen nach OECD-Prüfrichtlinie 406 führte Dodecandisäure (intrakutan 0,5%; epidermal 25 und 50%) nicht zu hautsensibilisierenden Wirkungen (ECB 2000; OECD 1996).

## 5.5 Reproduktionstoxizität

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur kombinierten Prüfung der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität an männlichen und weiblichen Ratten (CrI: CD BR), die 0, 100, 500 oder 1000 mg Dodecandisäure/kg KG und Tag oral erhalten hatten, wurde ein NOAEL für reproduktionstoxische Effekte von 1000 mg/kg KG ermittelt. Bei den behandelten männlichen Tieren waren die Gewichte der Nebenhoden leicht erhöht. Das Paarungsverhalten blieb durch die Behandlung mit Dodecandisäure unbeeinflusst (k. w. A.) (vgl. Abschnitt 5.2.2; OECD 1996).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In mehreren bakteriellen Mutagenitätstests an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 wurden mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems im Bereich von 10–5000 µg/Platte keine Mutationen beobachtet. Ab 500 µg/Platte kam es zu zytotoxischen Effekten (ECB 2000; OECD 1996).

### 5.6.2 In vivo

In einem Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 474 an Mäusen (CrI: CD-1 (ICR)BR) führte Dodecandisäure nicht zu erhöhten Häufigkeiten an Mikronuklei in

## 6 Dodecandisäure

polychromatischen Erythrozyten. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war nicht verändert. Die niedrigste Dosis, die noch zu toxischen Effekten führte, lag höher als 5000 mg/kg KG (OECD 1996).

### 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 6 Bewertung

Erfahrungen beim Menschen, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden kann, liegen nicht vor.

Zur wiederholten inhalativen Aufnahme wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen durchgeführt. Die Studien zur wiederholten oralen Aufnahme sind zur Ableitung eines MAK-Wertes nicht geeignet, da hierbei mögliche lokale Effekte auf den Atemtrakt unberücksichtigt bleiben. Dodecandisäure könnte aufgrund der Reizwirkungen am Auge nach inhalativer Aufnahme auch am Atemtrakt zu lokalen Reizwirkungen führen. Daher müsste eine eventuelle Wirkung auf die Atemwege geklärt werden, um einen Arbeitsplatzgrenzwert aufzustellen. Dodecandisäure wird deshalb dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Aus dem an Ratten ermittelten NOAEL der nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführten Studie von 1000 mg/kg KG und Tag für eine geringe Abnahme der Leukozytenzahlen ergibt sich für den Menschen (70 kg KG, 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen, 8-stündiger Arbeitstag, 100% Retention) eine Konzentration von 7000 mg Dodecandisäure/m<sup>3</sup> Luft. Daraus ließe sich ein Grenzwert ableiten, wobei jedoch mögliche Reizwirkungen unberücksichtigt bleiben würden.

Der dermale LD<sub>50</sub>-Wert liegt über 6000 mg/kg KG, und die berechneten Aufnahmemengen bei dermalen Exposition sind sehr viel geringer als der systemische NOAEL, so dass keine Markierung mit „H“ notwendig ist.

Erfahrungen zu einer möglichen allergenen Wirkung von Dodecandisäure an Menschen sind nicht vorhanden. Ein nach Prüfrichtlinie durchgeführter Test an Meer-schweinchen hat keinen Hinweis auf hautsensibilisierende Wirkungen ergeben. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor, und ein entsprechender Verdacht besteht nicht. Eine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“ wird daher nicht vorgenommen.

Eine vorliegende Screening-Untersuchung gibt keinen Hinweis auf reproduktionstoxische Effekte bis zur höchsten untersuchten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag.

Dodecandisäure ist weder im Salmonella-Mutagenitätstest noch in vivo im Mikronukleustest genotoxisch. Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Dodecandisäure wird nicht in eine der Kategorien für kanzerogene Arbeitsstoffe bzw. für Keimzellmutagene eingestuft.

## 7 Literatur

- Benedetti M, Benedetti G, Marcocchia S, Gregg A, Mingrone G (1999) Dodecanedioic acid: a fuel substrate that reduces blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48: A296
- Bergseth S, Hokland BM, Bremer J (1988) Metabolism of dicarboxylic acids in vivo and in the perfused kidney of the rat. *Biochim Biophys Acta* 961: 103–109
- 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
- Bertuzzi A, Mingrone G, De Gaetano A, Gandolfi A, Greco AV, Salinari S (1997) Kinetics of dodecanedioic acid and effect of its administration on glucose kinetics in rats. *Br J Nutr* 78: 143–153
- Bertuzzi A, Mingrone G, Gandolfi A, Greco AV, Salinari S (2000) Disposition of dodecanedioic acid in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 292: 846–852
- Cerdan S, Künnecke B, Dölle A, Seelig J (1988) In situ metabolism of 1,omega medium chain dicarboxylic acids in the liver of intact rats as detected by  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR. *J Biol Chem* 263: 11664–11674
- Draye J-P, Veitch K, Vamecq J, Van Hoof F (1988) Comparison of the metabolism of dodecanedioic acid in vivo in control, riboflavin-deficient and clofibrate-treated rats. *Eur J Biochem* 178: 183–189
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Dodecanedioic acid. IUCLID dataset, 19.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- Greco AV, Mingrone G, Capristo E, Benedetti G, De Gaetano A, Gasbarrini G (1998) The metabolic effect of dodecanedioic acid infusion in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nutrition* 14: 351–357
- Greco AV, Mingrone G (1995) Dicarboxylic acids, an alternate fuel substrate in parenteral nutrition: an update. *Clin Nutr* 14: 143–148
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Mingrone G, Greco AV, De Gaetano A, Tataranni A, Raguso C, Castagneto M (1994) Pharmacokinetic profile of dodecanedioic acid, a proposed alternative fuel substrate. *J Parenter Enteral Nutr* 18: 225–230
- Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Benedetti G, Capristo E, Castagneto M, Gasbarrini G (1996) Plasma clearance and oxidation of dodecanedioic acid in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 20: 38–42
- Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Benedetti G, Capristo E, Castagneto M, Gasbarrini G (1997) Dodecanedioic acid infusion induces a sparing effect on whole-body glucose uptake, mainly in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Nutr* 78: 723–735
- Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Capristo E, Benedetti G, Castagneto M, Gasbarrini G (1999) Comparison between dodecanedioic acid and long-chain triglycerides as an energy source in liquid formula diets. *J Parenter Enteral Nutr* 23: 80–84
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1996) Dodecanedioic acid, CAS Nr 693-23-2, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, CH, [www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/693232.pdf](http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/693232.pdf)
- Panunzi S, De Gaetano A, Mingrone G (2005) Approximate linear confidence and curvature of a kinetic model of dodecanedioic acid in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E915–E922
- 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 14.12.2006