

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Adipinsäure

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ 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

² 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: Adipinsäure; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Reizwirkung; Auge; Analogie

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Adipinsäure. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jan;2(1):41-58]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb12404kskd0062_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12404kskd0062>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jan 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Adipinsäure

MAK-Wert (2016)

2 mg/m³ E

Spitzenbegrenzung (2016)

Kat I, ÜF 2

Hautresorption

–

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung

–

Fruchtschädigende Wirkung (2016)

Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung

–

BAT-Wert

–

Synonyma

1,4-Butandicarbonsäure

1,4-Dicarboxylbutan

Chemische Bezeichnung

1,6-Hexandisäure

CAS-Nr.

124-04-9

Formel

$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_2\text{H}$

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$

Molmasse

146,14 g/mol

Schmelzpunkt

145–155°C (ECHA 2015)

152°C (OECD 2004)

Siedepunkt bei 1013 hPa

337,5°C (ECHA 2015; OECD 2004)

Dampfdruck

$4,24 \times 10^{-7}$ h Pa bei 25°C (USEPA 2008)

log K_{OW}

0,08–0,09 bei 25°C (ECHA 2015; OECD 2004)

Löslichkeit

Herstellung	aus einer Mischung von Cyclohexanol (93%) und Cyclohexanon (7%) durch oxidative Ringspaltung mittels konzentrierter Salpetersäure; alternativ aus Cyclohexan durch katalytische oxidative Ringspaltung oder durch Hydrierung von Phenol zur Gewinnung von Cyclohexanol, welches zu Adipinsäure oxidiert wird (OECD 2004)
Reinheit	>99,6% w/w (Lebensmittelqualität); 99,8% (Polyamid-Synthese, die sehr sensitiv auf Verunreinigungen reagiert) (OECD 2004)
Verunreinigungen	typische Verunreinigungen sind andere Säuren (monobasische Säuren und niedere dibasische Säuren (60 mg/kg)), Stickstoffe, Spurenmetalle wie Eisen (2 mg/kg) und andere Schwermetalle (10 mg/kg), Arsen (3 mg/kg) und Mineralöl (10 mg/kg); Wasser (<0,2% w/w) (OECD 2004)
Verwendung	als Lebensmittelzusatzstoff E 355 (Säuerungsmittel) (BMJV 2012); Nylon-Produktion (bis zu 70% der Adipinsäureproduktion), Monomer für Polyester und Polyesterpolyurethane, Monomer für Polyamide, synthetisches Zwischenprodukt bei der Herstellung von 1,6-Hexandiol, Weichmachern, Farbstoffen, Pharmaka, Insektiziden, Klebstoffen, Herstellung von Zubereitungen zur Lederbehandlung, Verschiedenes wie Parfümstofffixierung und Nahrungsmittelzusatz (OECD 2004); Schmierölzusatzstoff (Kennedy 2002)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015).

Adipinsäure ist in der EU als Lebensmittelzusatzstoff mit der Nummer E 355 zugelassen (BMJV 2012).

Der ADI (Acceptable Daily Intake)-Wert beträgt seit 1977 für die Summe aller Adipate 5 mg/kg Körpergewicht und wurde 1991 bestätigt (JECFA 1977; EC 1991). Es wird angenommen, dass dieser Wert leicht erreicht wird (OECD 2004).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bei Ratten sind weder in einer akuten vierstündigen Inhalationsstudie mit Exposition gegen Konzentrationen von bis zu 7700 mg Adipinsäure/m³ noch in einer zweiwöchigen Inhalationsstudie mit eingeschränkter Dokumentation nach sechsstündiger Exposition gegen 126 mg/m³ Anzeichen von Atemwegsreizungen berichtet worden. In beiden Untersuchungen fehlen jedoch Untersuchungen der Nase. In einer weiteren Studie mit nur eingeschränkt verfügbaren Ergebnissen wird hingegen über Effekte an den oberen Atemwegen der Maus ab 13 mg/m³ berichtet. Eine lokale Reizwirkung am Atemtrakt durch Adipinsäure ist plausibel, da Adipinsäure leicht reizend an der Kaninchenhaut und stark reizend am Kaninchenauge wirkt.

In einer in Dokumentation und Untersuchungsumfang limitierten Zwei-Jahre-Studie aus den 1950er Jahren mit oraler Gabe an Ratten zeigt sich eine toxische Wirkung in Form von verminderten Körpergewichten erst ab 2250 mg/kg KG und Tag. Ein spezifisches Zielorgan ist nicht identifiziert worden, es treten keine erhöhten Inzidenzen von Tumoren auf. Auch zeigt Adipinsäure keine genotoxische Wirkung in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests.

In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten, Mäusen und Kaninchen mit oralen Gaben von bis zu 288, 263 bzw. 250 mg/kg KG und Tag induziert Adipinsäure keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte. Maternaltoxizität tritt in keiner der Studien auf.

Eine mit vielen Mängeln behaftete Kanzerogenitätsstudie mit Fütterung von bis zu 3750 mg Adipinsäure/kg KG und Tag an Ratten ergibt keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung.

Es liegen keine belastbaren klinischen Befunde zur sensibilisierenden Wirkung von Adipinsäure oder entsprechende Hinweise aus experimentellen Untersuchungen am Tier vor.

2 Wirkungsmechanismus

Adipinsäure wirkt an nasalen Explantaten in vitro in einer Konzentration von 25 mM (3,7 g/l) ähnlich zytotoxisch wie Adipinsäureester (OECD 2004).

In einer Studie aus den 1970er Jahren zur Untersuchung der Peroxisomenproliferation erhielten vier männliche F344-Ratten drei Wochen lang 2% Adipinsäure im Futter (gelöst in Alkohol; ca. 2000 mg/kg KG und Tag). Es wurden keine Unterschiede bei Verhalten, Lebergewicht, Peroxisomenproliferation oder hepatischen Aktivitäten der Katalase oder Carnitinacetyltransferase im Vergleich zu Kontrolltieren beobachtet. Auch eine Hypolidämie trat nicht auf (OECD 2004).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Mensch

Vier Probanden wurde Adipinsäure oral verabreicht und anschließend der Urin gesammelt und die Adipinsäure-Konzentration analysiert. Ein Proband (70 kg KG)

erhielt zehn Tage lang 7 g Adipinsäure in mehreren Portionen über den Tag verteilt (100 mg/kg KG und Tag). Der Urin wurde über die Dauer der Behandlung sowie zwei weitere Tage lang gesammelt und enthielt 61% der verabreichten Dosis. Drei weitere Probanden erhielten 23,4; 19,0 oder 23,4 g Adipinsäure über einen Zeitraum von sechs, fünf bzw. neun Tagen (1,46 bis 7,3 g/Tag; k. w. A.). Hier betrug die Wiederfindung im Urin 15 bis 75% (ECHA 2015; OECD 2004). Es ist nicht klar, ob die Nachweismethode valide war. Die Abatmung via CO₂ wurde nicht untersucht (OECD 2004).

Ausgehend von einer gesättigten wässrigen Adipinsäure-Lösung ergeben sich mit den Modellen von Guy und Potts (1993), Wilschut et al. (1995) bzw. Fiserova-Berge-rova et al. (1990) dermale Fluxes von 0,006; 0,009 bzw. 0,035 mg/cm² und Stunde. Das entspricht bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm²) einer Gesamtaufnahme von 1,3; 1,8 bzw. 6,9 mg Adipinsäure.

Tier

Bei Ratten, die 50 mg radioaktiv markierte Adipinsäure (C1- oder C2-Position) via Gavage auf nüchternen Magen erhielten, wurde bis zu 70% der Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden als CO₂ abgeatmet. Im Urin, der ebenfalls 24 Stunden lang gesammelt wurde, konnten folgende Metaboliten identifiziert werden: Harnstoff, Glutamat, Lactat, beta-Ketoadipinsäure, Citrat und Adipinsäure. In den Geweben wurde wenig Radioaktivität nachgewiesen. Ratten, denen 100 mg radioaktiv markierte Adipinsäure via Gavage zusammen mit 400 mg Glucose verabreicht wurde, wiesen nach zwei Stunden eine hohe Konzentration (k. w. A.) von radioaktiv markiertem Glykogen in der Leber auf. Bei Ratten, denen 50 mg radioaktiv markierte Adipinsäure via Gavage und 2 ml einer 0,5 M Natriummalonat-Lösung intraperitoneal injiziert wurde, wurde im 24-Stunden-Urin markierte Bernsteinsäure nachgewiesen. Das lässt vermuten, dass Adipinsäure über β -Oxidation abgebaut wird. Hierauf weist auch der Citrat-Nachweis im ersten Experiment hin (ECHA 2015).

Von Ratten, denen 28 Tage lang 2430 mg Adipinsäure/kg KG und Tag via Gavage verabreicht wurde, wurde im Urin 67% unveränderte Substanz ausgeschieden. Der Urin wurde kontinuierlich bis zwei Tage nach Expositionsende gesammelt (ECHA 2015).

Bei vier Kaninchen, denen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2430 mg Adipinsäure/kg KG und Tag (neutralisiert) via Gavage verabreicht wurde, fanden sich im während der Behandlung gesammelten Zwei-Tage-Urin sowie im an vier weiteren Tagen gesammelten Urin 53 bis 61% (durchschnittlich 57%) der verabreichten Dosis unverändert wieder. Ein Maximum der Exkretion wurde am 2. Tag beobachtet. Bei zwei weiteren Tieren, denen die gleiche Dosis intravenös verabreicht wurde, wurden am ersten Tag 59 bis 71% der unveränderten Substanz im Urin nachgewiesen. Die Exkretion war 24 Stunden nach der zweiten Substanzgabe abgeschlossen (ECHA 2015).

Einem weiblichen Hund wurde das Natrium-Salz der Adipinsäure in einer Dosis von 1000 mg zweimal täglich fünf Tage lang (150 mg/kg KG und Tag, insgesamt 10 g) oder 5000 mg zweimal täglich sieben Tage lang (750 mg/kg KG und Tag, insgesamt 70 g) mit dem Futter verabreicht. Im Urin wurden 18 bzw. 63,6% Adipinsäure unverändert wiedergefunden (ECHA 2015).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zur einmaligen Exposition, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Untersuchungen vor.

4.1 Wiederholte Exposition

Inhalative Aufnahme

Sieben von zwölf Beschäftigten, die im Schnitt 9,2 Jahre gegen verschiedene Glykole, Glycerin, andere Komponenten und Adipinsäure-Staubpartikel exponiert waren, berichteten über Schleimhautreizungen an Augen, Nase und Rachen. Die durchschnittliche 8-Stunden-Konzentration betrug 0,47 bis 0,79 mg Adipinsäure/m³. Es waren keine lokalen Belüftungsanlagen vorhanden, und die Beschäftigten trugen keinen Atemschutz. Sie berichteten von Adipinsäurewolken und anderen Materialien während des routinemäßigen Befüllens des Reaktionskessels. Die Autoren vermuteten, da die Glykolkonzentration unterhalb von 1 ppm lag, dass die Adipinsäure für die Beschwerden verantwortlich war. Die Befunde sind schwer zu evaluieren, da es sich um eine Gemischexposition handelt, wobei eine lokale Reizwirkung durch Adipinsäure plausibel ist (OECD 2004). Unklar ist vor allem, wie hoch die Spitzenkonzentrationen beim Befüllen der Reaktionskessel gewesen sind.

Die klinische Untersuchung von Beschäftigten, die in der Adipinsäureproduktion tätig waren, wies auf Effekte im autonomen Nervensystem, am Gastrointestinaltrakt, an der Schleimhaut des oberen Atemtraktes und auf eine augenreizende Wirkung hin. Eine Konzentration von 20 mg/m³ wurde als Grenzwert für die Augenreizung berichtet. Nach Meinung der Autoren unterstützen die Befunde einen Arbeitsplatzgrenzwert von 4 mg/m³ (ECHA 2015; OECD 2004). Der Studienbericht wurde nur in russischer Sprache veröffentlicht.

Regelmäßige medizinische Untersuchungen von sieben Mitarbeitern, die in den Jahren 2006 bis 2009 gegen Adipinsäure und Glutarsäure in maximalen Konzentrationen von 11,6 mg/m³ bzw. 1,23 mg/m³ exponiert waren, schlossen Krankengeschichte, körperliche Untersuchungen, Lungenfunktion, EKG (Elektrokardiogramm)/Ergometrie, Seh- und Hörtest ein. Reizwirkungen auf Augen, Haut oder Schleimhäute des oberen Respirationstraktes traten nicht auf. (ECHA 2015). Es fehlen Angaben zur durchschnittlichen Exposition und Häufigkeit der Expositionsspitzen.

Orale Aufnahme

Die orale Aufnahme von bis zu 7 g Adipinsäure pro Tag (ca. 100 mg/kg KG und Tag), 10 Tage lang, führte bei Probanden zu keiner offensichtlichen Toxizität (siehe Abschnitt 3) (OECD 2004).

4.2 Allergene Wirkung

4.2.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein 51-jähriger Mechaniker mit seit drei bis vier Jahren bei Kontakt mit Grundstoffen zur Polyester-Herstellung auftretender, arbeitsbedingter Dermatitis reagierte im Epikutantest nach 48 und 120 Stunden mit einer zweifach positiven Reaktion auf eine 1%ige alkoholische Adipinsäure-Zubereitung. Die Autoren geben an, dass zuvor mittels Borat-Puffer ein pH-Wert von 6,0 eingestellt wurde. Auf eine 0,1%ige Zubereitung zeigte der Patient keine Reaktion, reagierte aber auch positiv auf Paraben-Mix, Budesonid, Desoximethason, Fluocinolon, Gold-Natrium-Thiosulfat, MDBGN (2-Brom-2-(brommethyl)pentandinitril) und Cobaltchlorid sowie fraglich positiv auf 1% Terephthalsäure und auf vier weitere Substanzen. Bei Kontrollpersonen (k. w. A.) führte die 1%ige Zubereitung zu keiner Reaktion (Guin 2001).

In einer Publikation aus den 1960er Jahren wurde ohne nähere Angaben ebenfalls über einen positiven Epikutantest mit Adipinsäure bei einem Laboranten in einem Betrieb zur Herstellung von Polyester-Harzen berichtet (OECD 2004).

4.2.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es wurde über zwei Fälle von beruflich bedingtem Asthma bei Beschäftigten eines pharmazeutischen Betriebes mit Exposition gegen ein Spiramycinadipat-Pulver berichtet. Bei beiden Patienten trat im bronchialen Provokationstest mit Spiramycinadipat bzw. mit Spiramycin eine duale Reaktion auf. Die Sofortreaktion war nur bei einem der beiden Patienten mit Cromoglykat unterdrückbar. Dieser Patient zeigte auch nach der Provokation mit einer vernebelten Adipinsäure-Lösung mit 10 mg Adipinsäure/ml eine Sofortreaktion mit Abfall der expiratorischen Einsekundenkapazität um 20%. Auch diese Reaktion war durch vorherige Gabe von Natriumcromoglycat unterdrückbar. Angaben zu Reaktionen bei Kontrollpersonen fehlen jedoch (Moscato et al. 1984).

Bei einer Beschäftigten, die mit Löt- und Entlötarbeiten betraut war, traten drei Jahre nach Beginn der Tätigkeit rhinitische Symptome auf. Etwa vier Jahre später wurde in dem Betrieb ein Kolophonium-freies, Adipinsäure-haltiges Lot eingeführt. Zwei Jahre danach stellten sich bei der Beschäftigten zunehmend Episoden von Atemnot und Brustenge ein. Die vier Wochen lang viermal täglich vorgenommene PEF (Peak-Expiratory-Flow)-Messungen deuteten auf ein beruflich bedingtes Asthma hin (OASYS-Reizwert 3,1). Während eines insgesamt 30-minütigen Provokationstests schmolz die Patientin Kolophonium-haltiges Lot bei etwa 170°C und während eines insgesamt 12-minütigen Provokationstests auf die gleiche Weise Adipinsäure-haltiges Lot. Nur auf die Provokation mit letzterem entwickelte die Patientin, beginnend nach etwa drei Stunden, eine isolierte Spätreaktion mit Abfall der expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) um etwa 28%. Die Methacholin-Reaktivität war nach der Provokation etwa verdoppelt ($PC_{20(\text{Methacholin})}$ 3,45 µg, vor der Provokation: 1,73 µg). Trotz eines Arbeitsplatzwechsels und Aufnahme einer neuen Tätigkeit persistierte die Asthma-Symptomatik weiterhin mit gelegentlichen nächtlichen Episoden bei jedoch wieder normalisierter unspezifischer bronchialer Reaktivität ($PC_{20(\text{Methacholin})} > 4,8$ µg) (Moore und Burge 2010).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Untersuchung aus den 1980er Jahren mit jeweils zehn männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentrationsgruppe wurde eine LC_{50} von mehr als 7700 mg Adipinsäure/m³ ermittelt. Es wurden zwei unabhängige Experimente mit 5400 und 7700 mg/m³ (analytische Konzentrationen) durchgeführt, wobei der MMAD (massenbezogener medianer aerodynamischer Durchmesser) 3,5 µm (GSD: geometrische Standardabweichung = 2,6) und die Reinheit der Testsubstanz 99,8% betrug. Die Exposition der Tiere fand vier Stunden lang nur über Kopf/Nase statt. Es traten weder Mortalität noch toxische Symptome oder makroskopische pathologische Veränderungen auf. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage (ECHA 2015; OECD 2004).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung Ende der 1970er Jahre mit jeweils fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe wurde mit einer 14-tägigen Nachbeobachtungszeit eine LD_{50} von 5560 mg/kg KG ermittelt. Die Reinheit der Testsubstanz betrug 99,8%. Die Tiere starben innerhalb der ersten 48 Stunden nach Substanzgabe (k. A. zur Dosis). Es wurden akute Herzdilatationen, akute kongestive Hyperämien, Ulzerationen des Drüsenmagens (blutend-korrosive Gastritis), blasse Lebern, intestinale Atonien und Rötungen der intestinalen Mukosa beobachtet. Die überlebenden Tiere wiesen keine makroskopischen Befunde auf. Ab 3160 mg/kg KG traten keuchende Atmung, Apathie, Speichelfluss und Nasensekretion auf. Die ab 4640 mg/kg KG auftretenden Symptome Taumeln und spastischer Gang waren innerhalb von drei Tagen reversibel. Ab 6810 mg/kg KG kamen Seitenlage oder Bauchlage sowie schlechter Allgemeinzustand hinzu. Alle klinischen Symptome waren bei den überlebenden Tieren innerhalb von bis zu drei Tagen reversibel (ECHA 2015; OECD 2004).

Eine weitere Untersuchung an fünf Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe (jeweils 2 bis 3 männliche und 2 bis 3 weibliche Tiere) resultierte in einer LD_{50} von 5050 mg/kg KG. Adipinsäure wurde als 20%ige Lösung in Weizenkeimöl in Dosierungen von 3160, 3980, 5010 oder 6310 mg/kg KG verabreicht, und die Tiere wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen nachbeobachtet. Die überlebenden Tiere hatten zwei bis drei Tage lang reduzierten Appetit und verminderte Aktivität. Die makroskopische Untersuchung zeigte hämorrhagische Bereiche der Lungen, Leberverfärbungen und akute Entzündungen des Gastrointestinaltraktes (k. w. A.; ECHA 2015).

Für Wistar-Ratten wurde eine LD_{50} von 3600 mg/kg KG berichtet, bei einem nicht differenzierten Rattenstamm eine LD_{50} von über 10 000 mg/kg KG und in einer Untersuchung nur mit männlichen Ratten 940 mg/kg KG. In einer weiteren Untersuchung mit einer nur einwöchigen Nachbeobachtungszeit betrug die LD_{50} über 5000 mg/kg KG. Letztere Studien sind nur kurz beschrieben, Angaben zum Rattenstamm fehlen (ECHA 2015).

Für Mäuse (k.w.A.) wurde eine LD₅₀ von 1900 mg/kg KG bestimmt, nachdem Gruppen von 13 männlichen Tieren Adipinsäure (6%ige Lösung in 0,5% Methylcellulose) erhielten. Mortalität trat innerhalb der ersten Nacht und weiterhin bis zu einer Woche nach der Exposition auf. Die Autopsie der gestorbenen Tiere zeigte eine Ausdehnung des Magens, Reizungen und Blutungen im Darm sowie spastische Kontraktionen des Caecums (ECHA 2015; OECD 2004). In einer nur kurz berichteten Studie an Mäusen (k. w. A.) betrug die LD₅₀ 4200 mg/kg KG (ECHA 2015). Kaninchen (k. w. A.) zeigten bei 2430 mg/kg KG Apathie und Diarrhö, 4860 mg/kg KG waren letal. Die Autopsie zeigte einen geschwollenen mit brauner Flüssigkeit gefüllten Darm. Die Gewebe von Leber und Nieren wiesen deutliche venöse Obstruktionen auf (k. w. A.; ECHA 2015).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Eine Studie aus den 1970er Jahren mit 24-stündiger okklusiver Applikation von 40%-iger Adipinsäure in Maiskeimöl auf die Haut von Kaninchen (Weiße Neuseeländer) erbrachte eine LD₅₀ von mehr als 7940 mg/kg KG. Hierzu wurde ein Kaninchen mit einer Dosis von 5010 mg/kg KG und zwei Kaninchen mit 7940 mg/kg KG behandelt und 14 Tage lang nachbeobachtet. Keine Dosierung war letal. Die Tiere zeigten ein bis zwei Tage lang reduzierten Appetit und verminderte Aktivität (ECHA 2015; OECD 2004).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Zwei männliche und zwei weibliche Ratten (Alderley Park), die über einen Zeitraum von sechs Stunden täglich, 15 Tage lang gegen Adipinsäure-Staub in einer Konzentration von 126 mg/m³ exponiert wurden, zeigten keine Anzeichen einer Atemwegsreizung. Die Testatmosphäre wurde mittels Injektion des puderförmigen Feststoffs in den Luftstrom generiert. Das Körpergewicht und die klinische Erscheinung wurden täglich dokumentiert. Der Urin und das Blut wurden am Ende der Studie analysiert. Es fand eine makroskopische Begutachtung der Organe statt. Eine histopathologische Untersuchung wurde an Lunge, Leber, Nieren, Milz, Nebennieren und teilweise an Herz, Jejunum, Ileum und Thymus durchgeführt. Nach Angaben der Autoren beträgt die NOAEC 126 mg/m³. Es traten keine Anzeichen von Toxizität auf, Blut und pathologische Untersuchungen waren ohne auffälligen Befund (ECHA 2015; OECD 2004). Da die Studie unzureichend dokumentiert ist, nur eine begrenzte Tierzahl eingesetzt wurde, der MMAD nicht bestimmt wurde und eine histopathologische Untersuchung an maximal neun Organen stattfand, und zudem die Nase nicht untersucht wurde, hat die Untersuchung nur bedingte Aussagekraft.

In einer nur in russischer Sprache veröffentlichten Studie an Mäusen (k. A. zu Stamm, Geschlecht, Anzahl der Tiere), die vier Monate lang gegen 13 oder 129 mg/m³ bzw. 1,5 Monate lang gegen 460 mg/m³ exponiert wurden, wurde von Effekten auf den oberen Atemtrakt, auf Leber, Nieren und ZNS (Zentrales Nervensystem) berichtet.

Die Körpergewichtszunahme war reduziert und die Oxidase-Aktivität (k.w.A.) verändert (k.w.A.; OECD 2004).

5.2.2 Orale Aufnahme

Jeweils acht bis zehn männliche Ratten pro Dosisgruppe erhielten 19 Wochen lang das Natriumsalz der Adipinsäure in Dosierungen von 0, 420, 840, 1700 oder 3400 mg/kg KG und Tag in einem Protein-defizienten Futter. Nach sieben Wochen und am Ende der Studie fand eine makroskopische Untersuchung statt: Körpergewichtszunahme und allgemeines Verhalten wurden dokumentiert sowie eine histopathologische Untersuchung von Leber, Nieren und Darm durchgeführt. Mehrere ungeklärte Todesfälle traten in allen Gruppen (auch der Kontrolle) auf, so dass am Ende der Studie nur fünf bis sieben Tiere pro Dosisgruppe verblieben. Klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Ratten, denen 3400 mg/kg KG und Tag verabreicht wurde, zeigten eine reduzierte Körpergewichtszunahme sowie ein vermindertes Körpergewicht am Ende der Studie. In dieser Dosisgruppe traten leichte Effekte auf die Leber (k.w.A.) und eine Reizwirkung im Darm auf. Der NOAEL betrug 1700 mg/kg KG und Tag (OECD 2004). Aufgrund fehlender Angaben und eingeschränktem Untersuchungsumfang kann die Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

In einer weiteren Untersuchung derselben Autorengruppe erhielten jeweils 13 bis 15 männliche und weibliche Ratten 33 Wochen lang Adipinsäure (neutralisiert mit NaOH) im Standard-Futter. Die Dosierungen betrugen 0, 1600 oder 3200 mg/kg KG und Tag. Körpergewichtszunahme und allgemeines Verhalten wurden dokumentiert. Nach 8, 23 und 25 Wochen wurden Zwischensektionen und eine Histopathologie von Leber, Nieren und Darm durchgeführt. Die hohe Dosis war für 10 der 14 Ratten innerhalb der ersten vier Wochen letal. Die überlebenden Tiere hatten eine verzögerte Gewichtszunahme und ein ungepflegtes Fell, waren apathisch und litten die ersten drei Wochen unter starker Diarrhö. Sie erholten sich bis zur 5. Woche und hatten nach 33 Wochen ein ähnliches Körpergewicht wie die Tiere der niedrigen Dosisgruppe. Angaben zur Kontrollgruppe fehlen. Ab der niedrigen Dosis waren leichte Effekte auf die Leber (k.w.A.) und Entzündungen im Darm zu beobachten. Der LOAEL dieser Untersuchung beträgt 1600 mg/kg KG und Tag, die niedrigste getestete Dosis (OECD 2004). Auch diese Studie kann aufgrund fehlender Angaben und eingeschränktem Untersuchungsumfang nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

In einer Zwei-Jahre-Studie, die aus den 1950er Jahren stammt, wurde an Gruppen mit 20 männlichen Carworth-Farm-Ratten Futter mit 0; 0,1; 1; 3 oder 5% Adipinsäure verabreicht. Die Dosis entsprach 0, 75, 750, 2250 oder 3750 mg/kg KG und Tag. Gruppen von 10 bzw. 19 weiblichen Ratten erhielten 0 oder 1% Adipinsäure im Futter (0 oder etwa 750 mg/kg KG und Tag). Körpergewicht, Futteraufnahme und allgemeine Erscheinung wurden wöchentlich dokumentiert. Am Ende der Studie wurden Gehirn, Schilddrüse, Lunge, Herz, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und der Magen gewogen. Histopathologisch wurden Schilddrüse, Lunge, Herz, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Magen, Pankreas, Knochenmark, Dick- und Dünndarm, Uterus, Ovarien und Testes von einer repräsentativen Anzahl der Tiere untersucht (k.w.A.). Die Anzahl überlebender Tiere in den behandelten Gruppen war höher als

in der Kontrolle. Die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere war ab 2250 mg/kg KG und Tag gegenüber den Kontrolltieren signifikant vermindert. In der höchsten Dosisgruppe trat eine leichte aber konsistent reduzierte Futteraufnahme auf. Makroskopische und histopathologische Untersuchungen ergaben keine substanzbedingten Befunde. In allen Gruppen waren Tiere vorhanden, die keuchten und blutverschmierte Nasen und wundte Stellen hatten, wobei die Inzidenz in der hohen Dosisgruppe am niedrigsten war. Es wird daher angenommen, dass es sich um eine Infektion der Atemwege handelte. Der NOAEL dieser Studie betrug 750 mg/kg KG und Tag (OECD 2004). Da nur 15 Organe untersucht wurden, die Tierzahl zu gering war, bei den weiblichen Tieren nur eine Dosis eingesetzt wurde, die MTD (maximal tolerierbare Dosis) nicht erreicht wurde und die Tiere vermutlich eine Infektion hatten, kann die Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Untersuchung von Ende der 1970er Jahre wurde bei sechs Weißen-Wiener-Kaninchen jeweils auf die intakte und auf die skarifizierte Haut 0,5 g Adipinsäure (Reinheit 99,8%) als 50%ige wässrige Lösung 24 Stunden okklusiv appliziert und die Hautreaktion nach Zeiträumen von 24 Stunden, drei und acht Tagen abgelesen. Die Testsubstanz wurde nicht abgewaschen. Nach 24 Stunden waren an der intakten Haut Erytheme (Reizwert 2–3 von maximal 4) zu beobachten, die nach 72 Stunden reversibel waren. Der 24- bis 72-Stunden-Reizwert nach Draize betrug 1,1 von maximal 4,0. Ödeme traten nicht auf (Score 0 von maximal 4). Mäßige bis starke Erytheme sowie Ödeme (Reizwerte nach 24 Stunden: 2 von maximal 4, nach 72 Stunden: 0–2 von maximal 4) traten an der skarifizierten Haut auf, die nach einer Woche unter Schorfbildung reversibel waren (ECHA 2015; OECD 2004).

Ebenfalls aus den 1970er Jahren stammt eine Untersuchung an sechs männlichen Albino-Kaninchen (k. w. A.), bei denen 0,5 g Adipinsäure (Reinheit 99,99%), angelegt in Propylenglykol, 24 Stunden lang okklusiv auf der Haut verblieb. Im Anschluss und abermals 24 Stunden später wurden die Hautreaktionen abgelesen. Es traten nach 24 Stunden Behandlung keine bis schwache Erytheme und keine bis sehr leichte Ödeme auf. Die Ödeme waren nach weiteren 24 Stunden reversibel, sehr leichte Erytheme waren noch vorhanden. Eine leichte bis schwache Reizwirkung wurde bei drei der sechs Tiere beobachtet (ECHA 2015; OECD 2004).

Eine weitere Untersuchung aus den 1970er Jahren mit 24-stündiger okklusiver Applikation auf die Kaninchenhaut erbrachte einen Reizwert von 0. Adipinsäure war in dieser Untersuchung nicht hautreizend (k. w. A.; ECHA 2015).

Ebenfalls aus den 1970er Jahren ist eine Studie an sechs Kaninchen, denen 0,5 g Adipinsäure als Feststoff auf die Haut appliziert und für vier Stunden okklusiv

abgedeckt wurde. Anschließend wurde die Substanz abgewaschen und die Hautreaktion sofort sowie nach 24 und 48 Stunden abgelesen. Keines der Tiere zeigte auf Ätzwirkung hinweisende Schäden an der Haut (k. w. A.; ECHA 2015).

Eine 25- bis 50%ige Suspension von Adipinsäure in Propylenglykol war bei zehn Meerschweinchen nicht bis sehr leicht hautreizend (k. w. A.; ECHA 2015; OECD 2004).

In einer Untersuchung von Ende der 1970er Jahre wurde bei zwei Kaninchen Adipinsäure (Reinheit 99,8%) als 80%ige wässrige Paste 20 Stunden lang okklusiv auf die Rückenhaut oder das Ohr appliziert. Nach 24 und 72 Stunden sowie nach acht Tagen wurden die Hautreaktionen abgelesen. Auf der Rückenhaut wurde keine Reizwirkung beobachtet (Reizwert 0 von maximal 4 für Erytheme und Ödeme). Am Ohr betrug der Reizwert 2 für Erytheme und war innerhalb von 72 Stunden reversibel (k. w. A.; ECHA 2015; OECD 2004).

Eine weitere, nur kurz beschriebene Studie aus den 1970er Jahren zeigte bei 24-stündiger Applikation von 0,5 g Adipinsäure, angeteigt in Wasser, keine hautreizende Wirkung beim Kaninchen. Es wurden sechs Weiße-Neuseeländer-Kaninchen in der Studie eingesetzt und die Haut wurde nach 4, 24, 48, 72 und 168 Stunden befundet. Der Reizwert betrug zu jedem Zeitpunkt 0 von maximal 4 (k. w. A.; ECHA 2015).

Zusammengefasst ist Adipinsäure leicht reizend an der Kaninchenhaut.

5.3.2 Auge

Beim Himalaya-Kaninchen wurde die Augenreizwirkung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 untersucht. Hierzu wurde drei Tieren 100 mg Adipinsäure (Reinheit >99,9%) in den Konjunktivalsack eines Auges instilliert. Der Reizwert für die Cornea betrug nach 24, 48 und 72 Stunden 2,3 von maximal 4 und war nach 16 Tagen reversibel. Für die Iris betrug der Wert 1,8 von 2, die Befunde waren innerhalb von neun Tagen reversibel. Der Reizwert für die Rötungen der Konjunktiven betrug 1 von 3, reversibel waren die Befunde innerhalb von 13 Tagen. Die Schwellungen der Konjunktiven wurden mit einem Reizwert von 1 von 4 bewertet und waren reversibel in 12 Tagen. Adipinsäure wurde als stark reizend am Auge bewertet (ECHA 2015; OECD 2004).

In einer Untersuchung der 1970er Jahre, in der 100 mg Adipinsäure in den Konjunktivalsack von jeweils einem Kaninchen (Weiße-Neuseeländer, sechs Tiere) instilliert wurde, wurde die Testsubstanz als reizend bewertet (ECHA 2015).

Ebenfalls aus den 1970er Jahren ist eine Studie, in der 0,1 ml (57,1 mg) Adipinsäure (Reinheit 99,9%) bei zwei Albino-Kaninchen jeweils in einen Konjunktivalsack des Auges instilliert wurde. Bei einem Tier wurde die Testsubstanz nach 20 Sekunden ausgewaschen. Die Befundung der Augen erfolgte nach ein und vier Stunden sowie nach einem Tag, zwei, drei und sieben Tagen. Beim nicht gewaschenen Auge wurden eine schwache Trübung der Cornea beobachtet, die innerhalb von drei Tagen auf eine leichte Trübung zurückging, leichte Effekte an der Iris sowie eine schwache Konjunktivitis (bis drei Tage) und mäßige Schwellung der Konjunktiven, die am 3. Tag bis auf eine leichte Schwellung zurückgegangen war. Nach sieben Tagen waren alle Effekte reversibel. Beim gewaschenen Auge war nach einer Stunde eine schwache Cornea-Trübung zu beobachten, an der Iris zeigten sich keine Befunde, jedoch bis zum 2. Tag eine schwache Rötung der Konjunktiven sowie schwache

Schwellungen der Konjunktiven bis vier Stunden nach der Exposition, die nach ein bis zwei Tagen bis auf leichte Schwellungen zurückgingen. Nach drei Tagen waren alle Befunde reversibel (ECHA 2015).

Eine geringere Substanzmenge von 10 mg Adipinsäure (99,9%) wurde in einer weiteren Studie der 1970er Jahre bei zwei Albino-Kaninchen in jeweils einen Konjunktivalsack instilliert und bei einem der Tiere nach 20 Sekunden ausgewaschen. Es traten keine Trübungen der Cornea auf. Beim nicht gewaschenen Auge waren leichte Iriseffekte nach einer Stunde zu beobachten, beim gewaschenen Auge keine. Die Konjunktiven des nicht gewaschenen Auges waren nach einer Stunde bis zu drei Tagen danach schwach gerötet, das gewaschene Auge nur bis vier Stunden. Eine minimale Schwellung der Konjunktiven nach einer Stunde beim nicht gewaschenen Auge war nach sieben Tagen noch leicht vorhanden, beim gewaschenen Auge trat nur eine leichte Schwellung nach ein bis vier Stunden auf. Beim nicht gewaschenen Auge waren die Befunde am 14. Tag reversibel, beim gewaschenen Auge nach drei Tagen (ECHA 2015).

Nach Instillation von jeweils 50 mg Adipinsäure (Reinheit 99,8%) in den Konjunktivalsack bei zwei Kaninchen wurden die Augenlider eine Sekunde geschlossen. Die Substanz wurde nicht ausgewaschen. Die Befunde wurden 24 und 48 Stunden sowie acht Tage nach Instillation erfasst. Der Reizwert (24 und 48 Stunden) für die Trübung der Cornea betrug 1 von maximal 4. Der Reizwert für die Iris betrug 0 von maximal 2, für die Rötung und Schwellung der Konjunktiven 1 bzw. 2 von maximal 4, bei einem Tier trat Schorfbildung an den Konjunktiven auf. Keiner der Befunde war innerhalb der acht Tage vollständig reversibel (ECHA 2015; OECD 2004).

Die Instillation von jeweils 0,1 ml Adipinsäure (Reinheit 99,8%) in den Konjunktivalsack bei sechs Kaninchen führte zu einer starken Reizwirkung. Das Augenlid wurde nach Instillation der Testsubstanz eine Sekunde geschlossen gehalten und nicht ausgewaschen. Der Reizwert nach 24, 48 und 72 Stunden für die Cornea betrug 1,3 von maximal 4, für die Iris 0,83 von maximal 2, für die Rötung der Konjunktiven 2 von maximal 3, für die Schwellung der Konjunktiven 2 von maximal 4. Keiner der Befunde war innerhalb von acht Tagen reversibel. Die Substanz wurde als stark reizend bewertet (ECHA 2015).

Zusammengefasst ist Adipinsäure stark augenreizend beim Kaninchen.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem nicht Richtlinien-konformen Versuch erhielten Meerschweinchen drei Wochen lang einmal wöchentlich vier intradermale Injektionen von jeweils 0,1 ml einer 1%igen Adipinsäure-Lösung in Wasser. Zwei Wochen später erfolgte die Auslösebehandlung mittels offener epikutaner Applikation von jeweils 50 µl einer 25%igen und einer 50%igen Adipinsäure-Zubereitung in Propylenglykol. Keines der zehn Tiere zeigte bei den Ablesungen nach 24 und 48 Stunden eine Reaktion (ECHA 2015).

54 MAK Value Documentations

Auch ein 23,8% Adipinsäure, 50,9% Glutarsäure und 18,6% Bernsteinsäure enthaltendes Gemisch führte in einem Maximierungstest zu einem negativen Ergebnis. Die intradermale und die topische Induktionsbehandlung erfolgten mit einer 0,1%igen bzw. einer 10%igen Zubereitung des Gemisches in physiologischer Kochsalzlösung und die Auslösebehandlung mit einer 5%igen Zubereitung im gleichen Vehikel. Bei der Ablesung nach 24 und 48 Stunden zeigte jeweils eines der zehn weiblichen Hartley-Meerschweinchen eine diskrete erythematöse Reaktion (ECHA 2015).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Fertilität liegen nicht vor.

In der Zwei-Jahre-Studie (siehe Abschnitt 5.2.2) traten bei männlichen Ratten bis zur höchsten Dosis von 3750 mg/kg KG und Tag keine histopathologischen Befunde an den Testes auf. Bei den weiblichen Tieren waren bis zur höchsten Dosis von 750 mg/kg KG und Tag keine Effekte an Ovarien oder Uterus zu beobachten (OECD 2004).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Je 20 bis 24 trächtigen Wistar-Ratten pro Gruppe wurde vom 6. bis zum 15. Gestationstag bis 0; 2,9; 13; 62 oder 288 mg Adipinsäure/kg KG und Tag mittels Schlundsonde verabreicht. Es traten bis zur höchsten Dosis weder Embryo- oder Fetotoxizität, noch Teratogenität auf. In ähnlichen Experimenten wurden an je 20 bis 24 trächtige CD-1-Mäuse pro Gruppe vom 6. bis zum 15. Gestationstag bis zu 263 mg Adipinsäure/kg KG und Tag (0; 2,6; 12; 56 oder 263 mg/kg KG und Tag) mittels Schlundsonde verabreicht. Es wurden keine adversen Effekte beobachtet. Ebenso wurden bei je 10 bis 14 Dutch-Belted-Kaninchen, die vom 6. bis 18. Gestationstag bis zu 250 mg Adipinsäure/kg KG und Tag (0; 2,5; 12; 54 oder 250 mg/kg KG und Tag) mittels Schlundsonde erhielten, keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Die Studien sind limitiert, da bei der höchsten Dosis noch keine maternale Toxizität auftrat und nach aktuellen Richtlinien bis zur Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag geprüft werden muss (OECD 2004; ECHA 2015).

Bei Hamstern (k. w. A.), die vom 6. bis zum 10. Gestationstag mittels Schlundsonde 0; 2; 9,5; 44 oder 205 mg/kg KG und Tag erhielten, traten keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte auf. In der höchsten Dosisgruppe waren die Resorptionen/Implantationsstellen von 3 auf 7,7% angestiegen. Entsprechend war die durchschnittliche Anzahl lebender Feten von 12,6 auf 11,4 gesunken. Da eine statistische Auswertung fehlt, kann der Befund nicht abschließend bewertet werden (ECHA 2015).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Adipinsäure wirkte in mehreren Tests an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie *Escherichia coli* WP2 in Konzentrationen von bis zu 10 mg/Platte mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung weder mutagen noch zytotoxisch (ECHA 2015; OECD 2004).

An humanen embryonalen Lungenfibroblastenzellen (Wi-38) induzierte Adipinsäure in einer Konzentration von bis zu 200 mg/l ohne metabolische Aktivierung keine Chromosomenaberrationen. Zytotoxizität trat ab 400 mg/l auf (ECHA 2015; OECD 2004).

Ein HPRT-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters war in Konzentrationen von bis zu 10 mM mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung negativ. Zytotoxizität trat bis zur höchsten Konzentration nicht auf. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem (ECHA 2015).

Insgesamt erwies sich damit Adipinsäure in vitro als nicht mutagen oder klastogen.

5.6.2 In vivo

Adipinsäure induzierte keine Chromosomenaberrationen in Gruppen von jeweils fünf männlichen Ratten, denen einmalige Dosierungen von bis zu 5000 mg/kg KG oder 5-tägig bis zu 2500 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht wurde (ECHA 2015; OECD 2004).

In einem Dominant-Letal-Test wurden jeweils zehn männliche Ratten pro Gruppe mit Adipinsäure per Schlundsonde einmalig oder fünf Tage lang behandelt. Jedes Tier wurde mit je zwei weiblichen Tieren pro Woche sieben Wochen (5-tägige Dosierung) oder acht Wochen (einmalige Dosierung) lang verpaart. Zwei Wochen nach der Verpaarung wurden die weiblichen Tiere untersucht. Nach einmaliger Gabe der Dosierungen von 3,75; 37,5 oder 375 mg/kg KG traten nur bei der mittleren Dosis in der 1. und 4. Woche (10,2 bzw. 10,0 versus 12,2 oder 12,1) reduzierte Implantationen und in der 4. und 7. Woche (11,7 bzw. 12,4 versus 14) reduzierte Gelbkörper auf. Die niedrige und die mittlere Dosis führten in der 1. Woche (3,75 mg/kg: 28/12=2,3; 37,5 mg/kg KG: 36/13=2,8; Negativkontrolle: 11/14=0,8) zu einem Anstieg der Präimplantationsverluste. Die fünftägige Gabe der gleichen Dosierungen führte ebenfalls zu Effekten, aber es zeigte sich keine klare Dosis- oder Zeitabhängigkeit. Ein zweiter Test mit einmaliger Gabe von 5000 mg/kg KG oder fünftägiger Gabe von 2500 mg/kg KG und Tag führte zu keinen substanzbedingten Befunden. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an. Insgesamt wird der Dominant-Letal-Test als negativ bewertet (ECHA 2015; OECD 2004).

Insgesamt erwies sich damit Adipinsäure in vivo als nicht mutagen oder klastogen.

5.7 Kanzerogenität

In einer schon in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Zwei-Jahre-Studie aus den 1950er Jahren an Gruppen von 20 männlichen und bis zu 19 weiblichen Ratten, induzierte

mit dem Futter verabreichte Adipinsäure bei bis zu etwa 3750 mg/kg KG und Tag bei männlichen bzw. bei bis zu 750 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren keine kanzerogene Wirkung (ECHA 2015; OECD 2004). Da nur 15 Organe untersucht wurden, die Tierzahl zu gering war, bei den weiblichen Tieren nur eine Dosis eingesetzt wurde, die MTD nicht erreicht wurde und die Tiere vermutlich eine Infektion hatten, kann die Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die lokal reizende Wirkung der Adipinsäure.

MAK-Wert. Die Inhalationsstudien mit Adipinsäure sind nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignet (vgl. Abschnitt 4.1 und 5.2.1).

In einer limitierten Zwei-Jahre-Studie mit oraler Gabe an Ratten zeigt sich eine toxische Wirkung in Form von verminderten Körpergewichten erst ab 2250 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL betrug 750 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 750 mg/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), 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 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die Herkunft der Daten aus einem Tierversuch (1:2). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 920 mg/m³. Diese Konzentration ist in Anbetracht der stark reizenden Wirkung am Auge für einen Arbeitsplatz-Grenzwert zu hoch.

Für Adipinsäure kann in Analogie zur Phosphorsäure ein MAK-Wert aufgestellt werden, so wie auch für Weinsäure (Begründung „Weinsäure“ 2015) und Bernsteinsäure (Begründung „Bernsteinsäure“ 2016) verfahren wurde. Alle genannten Stoffe sind bei Raumtemperatur Feststoffe. Im Gegensatz zur Weinsäure (pH-Wert 1,24; pKa-Werte 2,98 und 4,34) weist Adipinsäure (pH-Wert von 2,71; pKa-Werte 4,34 und 5,44) eine geringere Säurestärke auf, die pKa-Werte liegen aber etwa in der gleichen Größenordnung wie die der Bernsteinsäure (pKa-Werte 4,21 und 5,64; Begründung „Bernsteinsäure“ 2016). Die augenreizende Wirkung der Adipinsäure ist jedoch deutlich schwächer als die der Bernsteinsäure. Da jedoch keine Daten vorliegen, mit denen ein höherer MAK-Wert abgeleitet werden kann, wird ausgehend von der Phosphorsäure mit einem MAK-Wert von 2 mg/m³ (0,02 mmol/m³, entsprechend für die Adipinsäure 2,92 mg/m³) für Adipinsäure bis zum Vorliegen geeigneter Daten in Analogie ein MAK-Wert von 2 mg/m³ E aufgestellt, welcher für die Adipinsäure somit unter Berücksichtigung der geringeren Säurestärke als „Worst Case“ anzusehen ist.

Spitzenbegrenzung. Wegen der kritischen lokalen Wirkung erfolgt die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie I und die Spitzenbegrenzung ebenfalls in Analogie zu Phosphorsäure mit einem Überschreitungsfaktor von 2.

Fruchtschädigende Wirkung. In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten, Mäusen und Kaninchen mit Schlundsondengabe von bis zu 288, 263 bzw. 250 mg/kg KG und Tag induzierte Adipinsäure keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte. Maternaltoxizität trat in keiner der Studien auf. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser NOAEL von Ratte, Maus und Kaninchen in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte, der Maus bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4; 1:7; 1:2,4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen in der Luft von 504, 263 bzw. 729 mg/m³, deren 252-, 132- bzw. 365-fache Abstände zum MAK-Wert von 2 mg/m³ ausreichend groß sind. Es liegen zwar keine Untersuchungen bis zur Limit-Dose von 1000 mg/kg KG und Tag vor, jedoch ist Adipinsäure ein Lebensmittelzusatzstoff und ein Verdacht auf eine fruchtschädigende Wirkung hat sich bis zu den genannten Dosierungen nicht ergeben. Somit wird Adipinsäure der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. In einer Zwei-Jahre-Studie aus den 1950er Jahren an Ratten induzierte mit dem Futter verabreichte Adipinsäure bei etwa 3750 mg/kg KG und Tag keine kanzerogene Wirkung. Da nur 15 Organe untersucht wurden, die Tierzahl zu gering war, bei den weiblichen Tieren nur eine Dosis von 750 mg/kg KG und Tag eingesetzt wurde, die MTD nicht erreicht wurde und die Tiere vermutlich eine Infektion hatten, kann die Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden. Da aber auch aus den Untersuchungen zur Genotoxizität kein Verdacht auf ein derartiges Potenzial vorliegt, besteht keine Veranlassung für eine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Adipinsäure zeigt keine genotoxische Wirkung in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests. Auch ein Dominant-Letal-Test an Ratten ist negativ. Adipinsäure wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Zur dermalen Penetration von Adipinsäure liegen keine Daten vor. In Untersuchungen zur akuten Toxizität nach dermalen Applikation auf der Haut von Kaninchen konnte keine LD₅₀ für die dermale Exposition ermittelt werden (> 7940 mg/kg KG). Basierend auf Modellberechnungen würden bei einstündiger Exposition beider Hände und Unterarme maximale Penetrationsmengen von 6,9 mg resultieren. In einer Zwei-Jahre-Studie mit oraler Gabe an Ratten wurde ein systemischer NOAEL von 750 mg/kg KG und Tag ermittelt, der Ausgangspunkt für die Abschätzung eines systemischen NOAEL für den Menschen ist. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 750 mg/kg KG und Tag auf den Mensch 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 und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4) und das Körpergewicht (70 kg) des Menschen sowie die Herkunft der Daten aus einem Tierversuch (1:2). Daraus errechnet sich eine systemisch

tolerable Dosis von 9187 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25% der systemisch tolerablen Menge. Deshalb wird Adipinsäure nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine belastbaren klinischen Befunde zur haut- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung von Adipinsäure vor. Nicht nach Prüfrichtlinie durchgeführte Untersuchungen lieferten keinen Hinweis auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen. Es erfolgt daher weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

7 Literatur

- BMJV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz) (2012) Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken (Zusatzstoff-Zulassungsverordnung), Ausfertigungsdatum: 29.01.1998, geändert zuletzt durch Art. 3 V v. 21.5.2012
- EC (European Commission) (1991) Reports from the Scientific Committee for Food (25th series). Food-science and techniques, 1991. First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990), Commission of the European Communities, Luxemburg
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on adipic acid (CAS Number 124-04-9), joint submission, first publication 18.03.2011, last modification 09.02.2015
- 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
- Guin JD (2001) Sensitivity to adipic acid used in polyester synthesis. *Contact Dermatitis* 44: 256–257
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1977) Summary of toxicological data of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 12 1977, FAS 12-JECFA 21, http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_44.htm
- Kennedy GL (2002) Toxicity of adipic acid. *Drug Chem Toxicol* 25: 191–202
- Moore VC, Burge PS (2010) Occupational asthma to solder wire containing an adipic acid flux. *Eur Respir J* 36: 962–963
- Moscato G, Naldi L, Candura F (1984) Bronchial asthma due to spiramycin and adipic acid. *Clin Allergy* 14: 355–361
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2004) Adipic Acid, CAS Nr. 124-04-9, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/124049.pdf>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2008) Supporting Documents for Risk-Based Prioritization, Supporting Documents for Initial Risk-Based Prioritization of High Production Volume, Chemical/Category: Dicarboxylic Acids Category, 3/18/2008. US EPA, Washington, DC, USA
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 24.02.2016