

Behensäure

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	n-Docosansäure
Chemische Bezeichnung	1-Docosansäure
CAS-Nr.	112-85-6
Formel	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{COOH}$ $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2$
Molmasse	340,59 g/mol
Schmelzpunkt	79,95 °C (OECD 2001)
Siedepunkt bei 80 hPa	306 °C (OECD 2001)
Dampfdruck bei 25 °C	$6,5 \times 10^{-5}$ Pa (ber.; OECD 2001)
log K_{OW}	9,91 (ber.; OECD 2001)
Löslichkeit	0,016 mg/l in Wasser bei 25 °C (OECD 2001), löslich in Alkohol (Falbe und Regitz 1995)
Stabilität	stabil in Wasser bei pH-Werten 4, 7 und 9 (OECD-Prüfrichtlinie 111), Photodegradation: Halbwertszeit 13,7 h (OECD 2001)
Herstellung	aus Erucasäure (cis-13-Docosensäure, $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$) (Falbe und Regitz 1995)
Reinheit	86% (OECD 2001)
Verunreinigungen	ca. 11% C_{14-20} -Fettsäuren, ca. 3% C_{24} -Fettsäuren (OECD 2001)
Verwendung	Bezugssubstanz in der Gaschromatographie, Metallseifen als Schauminhibitoren in der Waschmittelindustrie

2 Behensäure

(Falbe und Regitz 1995); Intermediat zur Herstellung von Lithiumdocosanoat, Silberdocosanoat, andere Metallsalze, Docosylamin, höhere Alkylester, Wachse, Weichmacher, Stabilisatoren (OECD 2001); in Japan und Europa als Inhaltsstoff von Kosmetika zugelassen (EC 2006; OECD 2001)

Produktionsmenge

2800 Tonnen pro Jahr in der EU (OECD 2001)

Behensäure kommt auf natürliche Weise als Triglycerid in verschiedenen Nahrungsmitteln, unter anderem in den meisten Keimölen, tierischen Milchfetten und Meeresfetten, vor (OECD 2001).

Die Begründung basiert auf der Zusammenstellung der Daten zu Behensäure im OECD-ICCA-Programm (OECD 2001).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Behensäure zeigt sich in den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen wenig toxisch. Die orale LD₅₀ bei der Ratte ist größer als 2000 mg/kg KG. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten zur Untersuchung der toxischen Wirkung nach wiederholter oraler Gabe und der Reproduktionstoxizität bewirkt die höchste Dosis von 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag keine substanzbedingten Effekte.

Es liegen keine Untersuchungen zur Reizwirkung auf die Haut und die Augen sowie keine belastbaren Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen oder beim Tier vor. Dass trotz der weiten Verbreitung keine belastbaren Berichte einer möglichen Sensibilisierung beim Menschen vorliegen, lässt auf ein geringes Sensibilisierungspotenzial schließen.

Behensäure zeigt in In-vitro-Genotoxizitätstests in An- und Abwesenheit von metabolischer Aktivierung weder ein mutagenes Potenzial an *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* noch eine klastogene Wirkung im Chromosomenaberrationstest an CHL-Zellen. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Behensäure wurde nach oraler Gabe vom menschlichen Organismus nur schlecht aufgenommen; es zeigte sich eine im Gegensatz zu Ölsäure (cis-9-Octadecensäure; C₁₈H₃₄O₂) geringere Bioverfügbarkeit (Cater und Denke 2001).

In In-vitro-Studien an Rattenlebermikrosomen entstand unter Zusatz von NADPH aus Behensäure durch ω -Hydroxylierung 22-Hydroxybehensäure (ω -Hydroxybehensäure) und daraus in einem zweiten Schritt unter Zusatz von NAD^+ oder NADPH die Dicarbonsäure 1,22-Docosandisäure. Die Bildung der Dicarbonsäure aus Behensäure und 22-Hydroxybehensäure mit NADPH als Kofaktor wurde durch Micronazol und Disulfiram gehemmt, nicht dagegen die Oxidation mit NAD^+ als Kofaktor. Die Autoren schlossen daraus, dass die Weiteroxidation von 22-Hydroxybehensäure sowohl durch Cytochrom-P450-Isoenzyme als auch durch Dehydrogenasen erfolgt. Die Hemmung der Hydroxylierung von Behensäure bzw. 22-Hydroxybehensäure durch Ketoconazol oder 17-Octadecinsäure lässt eine Beteiligung von Cytochrom P450 4A oder Cytochrom P450 4F vermuten (Sanders et al. 2005).

Berechnungen mit den Modellen von Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) ergaben bei einstündiger Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche gegen eine gesättigte wässrige Lösung von Behensäure Aufnahmemengen von 5,3 bzw. 0,004 mg. Das Modell von Guy und Potts ist jedoch nur für Stoffe mit einem $\log K_{\text{OW}} < 6$ gültig, deshalb kann hier nur das Modell von Wilschut et al. (1995) zur Abschätzung der Hautpenetration verwendet werden.

4 Erfahrungen beim Menschen

Trotz der verglichen mit Ölsäure geringeren Bioverfügbarkeit bewirkte Behensäure nach oraler Aufnahme einen Anstieg des Cholesterinspiegels. Bei sieben Männern mit leicht erhöhtem Cholesterinspiegel wurden jeweils drei Wochen lang 43% des täglichen Energiebedarfs durch eine Fettsäure-Mischung ersetzt. Nach dreiwöchiger mit Behensäure angereicherter Diät betrugen die durchschnittlichen Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut 5,87 bzw. 4,40 mmol/l und lagen im gleichen Bereich wie nach der Ernährung mit einer mit Palmitinsäure (Hexadecansäure; $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$) angereicherten Diät (5,84 bzw. 4,42 mmol/l). Im Gegensatz zu einer dreiwöchigen Aufnahme einer mit Ölsäure angereicherten Diät (5,12 bzw. 3,7 mmol/l) waren die Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut nach der mit Behensäure angereicherten Diät signifikant erhöht (Cater und Denke 2001).

Eine Frau, die ihren Arbeitsplatz neben drei Photokopiermaschinen hatte, wies nach drei Monaten erstmalig tastbare Purpura (kleinfleckige Kapillarblutungen in der Haut) an den Beinen auf. Die Effekte, die bei längerer Arbeitspause reversibel waren, traten jeweils vier bis sechs Stunden nach erneuter Exposition wieder auf. Provokationstests mit hitzeaktiviertem Photokopierpapier und erhitztem Silberdocosanoat (insgesamt 3600 mg), welches aus hitzeaktiviertem Photokopierpapier austritt, führten ebenfalls zum Auftreten der Symptome. Ein Epikutantest mit 1%igem Silberdocosanoat war hingegen nach 24 und 48 Stunden negativ. Die Autoren vermuten, dass eine inhalative Aufnahme und nicht die dermale Exposition gegen das Silberdocosanoat zu der genannten Reaktion führte (Tencati und Novey 1983). Aufgrund der unklaren Expositionssituation ist diese Studie nicht zur Bewertung heranzuziehen.

Behensäure ist ein natürlicher Bestandteil verschiedener Nahrungsmittel, unter anderem Sonnenblumenöl, was zu einer weit verbreiteten Exposition beim Menschen führt. Dass dennoch keine weiteren Berichte einer möglichen Sensibilisierung beim Menschen vorliegen, lässt auf ein geringes Sensibilisierungspotenzial schließen.

4 Behensäure

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einem Limit-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 401 war die LD₅₀ bei der Ratte größer als 2000 mg/kg KG. Für keine der fünf männlichen und fünf weiblichen Sprague-Dawley-Ratten war die Gabe von 2000 mg Behensäure/kg KG letal. Es wurden weder substanzbedingte klinische Effekte noch Veränderungen des Körpergewichtes oder makroskopische Befunde beobachtet (OECD 2001).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur kombinierten Prüfung der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität wurden an jeweils 13 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 100, 300 oder 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag als Zubereitung in Öl mit der Schlundsonde verabreicht. Die männlichen Tiere wurden zwei Wochen vor, zwei Wochen während und weitere zwei Wochen nach Beendigung der Verpaarungszeit behandelt. Die weiblichen Tiere wurden zusätzlich nach der insgesamt vierwöchigen Behandlung vor und während der Verpaarung sowie während der gesamten Trächtigkeitszeit und bis drei Tage nach dem Werfen behandelt. Die Untersuchungen und Beobachtungen beinhalteten klinische Effekte, Körpergewicht, Futteraufnahme, Hämatologie, klinische Chemie, makroskopische und mikroskopische Untersuchungen. Die Behandlung war für keines der Tiere letal und es wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Der NOAEL der Studie betrug 1000 mg/kg KG und Tag (OECD 2001).

In einer 13-wöchigen Studie wurde an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten (k. w. A.) eine Mischung von drei Fettsäuren mit dem Futter verabreicht. Die Mischung enthielt 23,2 % Caprylsäure (Octansäure; C₈H₁₆O₂), 26,6 % Caprinsäure (Decansäure; C₁₀H₂₀O₂) und 45% Behensäure. Die Aufnahme von Behensäure betrug bei den männlichen Tieren 0, 1980, 3915 oder 5940 mg/kg KG und Tag und bei den weiblichen Tieren 0, 2205, 4365 oder 6570 mg/kg KG und Tag. Es wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet (k. w. A.). Der NOAEL der Studie betrug 5940 und

6570 mg Behensäure/kg KG und Tag für männliche bzw. weibliche Ratten (OECD 2001).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure (C₁₆) oder Stearinsäure (C₁₈) zeigten keine haut- oder augenreizenden Wirkungen (OECD 2001; siehe Begründung „Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure“ 1999). Daher ist auch für Behensäure keine Reizwirkung zu erwarten.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure (C₁₆) oder Stearinsäure (C₁₈) zeigten keine sensibilisierenden Wirkungen (OECD 2001) und wurden entsprechend auch von der Kommission als nicht sensibilisierend bewertet (s. Begründung „Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure“ 1999).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 zur kombinierten Prüfung der Toxizität nach wiederholter Gabe und der Reproduktionstoxizität wurden an jeweils 13 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 100, 300 oder 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht (näheres zum Behandlungsschema siehe auch Abschnitt 5.2.2). Behensäure zeigte keine adversen Effekte auf Kopulations-, Fertilitäts- und Implantationsindizes. Es wurden keine Veränderungen der Trächtigkeitsdauer und der Anzahl trächtiger und werfender Tiere festgestellt. Die histopathologischen Untersuchungen der Reproduktionsorgane der Elterntiere waren ohne substanzbedingten Befund. Der NOAEL für Wirkungen auf die Fertilität betrug 1000 mg/kg KG und Tag für männliche und weibliche Tiere (OECD 2001).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden an jeweils 13 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten 0, 100, 300 oder 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht (näheres zum Behandlungsschema siehe auch Abschnitt 5.2.2). Die Untersuchungen in diesem Screening-Test beschränkten sich hinsichtlich der F1-Generation auf die Körpergewichte am Tag der Geburt (Tag 0)

6 Behensäure

und am vierten Tag sowie die makroskopischen Befunde am vierten Tag. Behensäure zeigte bei den Nachkommen keine adversen Effekte auf das Verhältnis der Geschlechter, das Körpergewicht oder das Überleben. Es wurden keine äußerlich sichtbaren Anomalien gefunden. Der NOAEL für maternale und entwicklungstoxische Wirkungen betrug 1000 mg/kg KG und Tag (OECD 2001).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Mutagenitätstest mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie *Escherichia coli* WP2 uvrA nach den OECD-Prüfrichtlinien 471 und 472 wirkte Behensäure in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte nach Präinkubation in An- und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung nicht mutagen. Im Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 wirkte Behensäure an CHL-Zellen in An- und in Abwesenheit metabolischer Aktivierung bis zur höchsten Konzentration von 3,5 mg/ml (10 mM) nicht klastogen. Ab 2,2 mg/ml (6,3 mM) war Behensäure zytotoxisch (OECD 2001).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

In einer In-vitro-Studie an kultivierten Hühnerneuronen und -astrozyten führte die Zugabe von Behensäure zum Kulturmedium zu einem vermehrten Einbau in die Ganglioside der Neuronen, nicht aber in die der Astrozyten (Saito und Saito 1991). Da das Testsystem nicht validiert ist, ist das Ergebnis nicht verwertbar.

6 Bewertung

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen oder Inhalationsstudien beim Tier vor, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Der Stoff wird daher wie die strukturell ähnlichen Säuren Palmitin- und Stearinsäure in den Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste aufgenommen.

Behensäure erwies sich in den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen als wenig toxisch. Untersuchungen mit Behensäure zur Reizwirkung auf die Haut bzw. die Schleimhäute liegen nicht vor, eine Reizwirkung ist jedoch analog zu Palmitin- und Stearinsäure nicht zu erwarten. Nach wiederholter oraler Gabe bewirkte die höchste

Dosis von 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag bei Ratten keine substanzbedingten Effekte.

Aus dieser Studie könnte ein toxikologisch begründeter Grenzwert bezüglich der systemischen Toxizität von 3500 mg/m³ abgeleitet werden, ausgehend von 500 mg/kg KG und Tag umgerechnet auf ein Körpergewicht von 70 kg und ein Atemvolumen von 10 m³. Dabei sind allerdings arbeitshygienische Aspekte wie Nebelbildung unberücksichtigt.

In der oben genannten Studie an Ratten zur kombinierten Untersuchung der toxischen Wirkung nach wiederholter oraler Gabe und der Reproduktionstoxizität bewirkte die höchste Dosis von 1000 mg Behensäure/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte. Da kein MAK-Wert für Behensäure festgelegt wird, kann keine Schwangerschaftsgruppe zugeordnet werden.

Die systemische Toxizität des Stoffes ist gering. Anhand der mit einem Modell berechneten geringen dermalen Aufnahme von Behensäure ist nicht mit einer wesentlichen inneren Belastung bei dermalen Exposition zu rechnen. Deshalb wird Behensäure nicht mit „H“ markiert.

Es liegen keine tierexperimentellen Daten zur sensibilisierenden Wirkung von Behensäure vor. Auch liegen trotz weiter Verbreitung keine belastbaren Berichte einer möglichen Sensibilisierung beim Menschen vor. Dies lässt auf ein geringes Sensibilisierungspotenzial schließen. Daher erfolgt weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Daten zur Kanzerogenität und Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo liegen nicht vor. Daten aus In-vitro-Untersuchungen geben keine Hinweise auf eine genotoxische Wirkung. Eine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene und Keimzellmutagen erfolgt nicht.

7 Literatur

- Cater NB, Denke MA (2001) Behenic acid is a cholesterol-raising saturated fatty acid in humans. *Am J Clin Nutr* 73: 41–44
- EC (European Commission) (2006) Inventory of ingredients; Section 1 (cosmetic ingredients other than perfume and aromatic raw materials) – first update; list of ingredients, http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/inci/inci_2006.pdf
- Falbe J, Regitz R (1995) Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, CD, Version 1.0, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2001) Docosanoic acid, 112-85-6, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/docosanoic.pdf
- Saito M, Saito M (1991) Incorporation of very-long-chain fatty acids into sphingolipids of cultured neural cells. *J Neurochem* 57: 465–469
- Sanders RJ, Ofman R, Valianpour F, Kemp S, Wanders RJ (2005) Evidence for two enzymatic pathways for omega-oxidation of docosanoic acid in rat liver microsomes. *J Lipid Res* 46: 1001–1008
- Tencati JR, Novey HS (1983) Hypersensitivity angitis caused by fumes from heat-activated photocopy paper. *Ann Intern Med* 98: 320–322
- 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 15. 02. 2007