

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Glycerintrinitrat

MAK-Begründung, Nachtrag

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: Glycerintrinitrat; Nitroglycerin; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Entwicklungstoxizität; Atemvolumen; Hautresorption

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Glycerintrinitrat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Feb;3(1):205-209]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb5563d0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5563d0064>

Addendum abgeschlossen: 05 Okt 2016

Erstveröffentlichung (Online): 15 Feb 2018

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



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

Nitroglycerin^{1) 2)} /

1,3-dinitrooxypropan-2-yl nitrate

[Glycerintrinitrat]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb5563d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the work place (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of nitroglycerin [55-63-0].

The critical effect in volunteers after a 25-minute exposure to 0.05 ml/m³ of a mixture of ethylene glycol dinitrate and nitroglycerin was vasodilation, as indicated by the development of headaches or decreases in blood pressure. In workers, headaches were reported at nitroglycerin concentrations of 0.03 to 0.11 ml/m³ with a NOAEC below 0.01 ml/m³ nitroglycerin. Based on this data, the MAK value for nitroglycerin was established at 0.01 ml/m³. As the MAK value is derived from experiences in workers, the increased respiratory volume at the work place is considered.

The MAK value also applies to the sum of the concentrations of the three nitrate esters nitroglycerin, ethylene glycol dinitrate and propylene glycol dinitrate in the air. As systemic effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category II and the excursion factor of 1, due to the short half-life, are retained.

In rats, the NOAEL for developmental toxicity after oral application is 86 mg/kg body weight and day. After toxicokinetic scaling this dose corresponds to a concentration of 16 ml/m³ at the work place. The difference of this concentration to the MAK value is sufficient, therefore, nitroglycerin remains assigned to Pregnancy Risk Group C.

Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and nitroglycerin continues to be designated with an "H". Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

Glycerintrinitrat; Nitroglycerin; Reproduktionstoxizität; fruchtschädigende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende 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

* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) MAK value applies for the sum of the concentration of propylene glycol dinitrate, ethylene glycol dinitrate and nitroglycerin

2) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol

Glycerintrinitrat^{1) 2)}

[55-63-0]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2010)	0,01 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,094 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2010)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1
Hautresorption (1978)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebszeugende Wirkung (2005)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung (2010)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Dampfdruck bei 25 °C	0,0024 hPa (ECHA 2016)
log K _{OW} bei 21 °C	1,62 (Begründung 2006)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 9,423 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,106 ml/m³ (ppm)

Zu Glycerintrinitrat liegen eine Begründung von 2006 und ein Nachtrag von 2011 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der berechnete Blut:Luft-Verteilungskoeffizient nach der Formel von Buist et al. (2012) liegt mit 41 400 deutlich über 5. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Ar-

1) MAK-Wert für die Summe der Luftkonzentrationen von Propylenglykoldinitrat, Ethylenglykoldinitrat, Glycerintrinitrat

2) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

beitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Glycerintrinitrat geändert werden müssen.

Reproduktionstoxizität

Im Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2011 ist die folgende Entwicklungstoxizitätsstudie bereits berichtet. Es erfolgte jedoch eine neue Berechnung der Körpergewichtsdosen aus der Futterangabe unter Berücksichtigung des Körpergewichts und der Futteraufnahme während der Trächtigkeit nach EFSA (2012).

Anschließend an eine Drei-Generationen-Studie wurde mit vermutlich in dieser Studie bereits verpaarten Ratten (älter als 5 Monate, 230 bis 300 g Körpergewicht) eine pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie durchgeführt. Gruppen von 9 bis 19 trächtigen Tieren wurde vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag Futter mit 0; 0,01; 0,1 oder 1 % Glycerintrinitrat verabreicht. Von der Konzentration im Futter wurde die Körpergewichtsangabe mit ca. 0, 9, 86, 792 mg Glycerintrinitrat/kg KG und Tag neu berechnet (aus der Gesamtmenge an Futter während der Trächtigkeit aus der Generationenstudie, 22 bis 23 Trächtigkeitstage, Körpergewicht der Ratten 300 g bei 0; 0,01; 0,1 % Futter bzw. 230 g bei 1 % Futter). Bei den Muttertieren der hohen Dosisgruppe war die adjustierte Körpergewichtszunahme verringert und das absolute und relative Lebergewicht erhöht. Bei den Feten dieser Dosisgruppe waren die Inzidenzen an verzögerter oder fehlender Ossifikation des Zungenbeins und an Zwerchfellhernien erhöht. Für maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität lässt sich somit ein NOAEL von 86 mg/kg KG ableiten (US Army Medical Bioengineering Research and Command 1978).

Bewertung

Der empfindlichste Endpunkt der Glycerintrinitrat-Wirkung ist die Entwicklung von Kopfschmerzen, die wahrscheinlich mit einer zerebralen Gefäßdilatation zusammenhängt.

MAK-Wert. Es liegen mehrere Studien vor, bei denen Personen, die gegen Gemische aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat oder gegen Glycerintrinitrat allein exponiert waren, bei Konzentrationen im Bereich von 0,01 bis 0,05 ml/m³ über Kopfschmerzen klagten und Pulsfrequenzänderungen messbar waren. Da eine dermale Aufnahme nicht ausgeschlossen werden kann, liegt die innere Belastung mit Glycerintrinitrat wahrscheinlich deutlich höher als bei alleiniger inhalativer Exposition. In einem Versuch mit 25-minütiger Exposition gegen 0,05 ml/m³ wurden bei Probanden leichte Blutdrucksenkung und Kopfschmerzen beobachtet, die von allen bis auf einen Probanden als sehr gering bis gering beschrieben wurden (Trainor und Jones 1966). Aufgrund der nur leichten Wirkung bei 0,05 ml/m³ dürfte eine Konzentration von 0,01 ml/m³ nicht mehr zu Effekten führen. Dies stimmt mit Angaben von Hanlon und Fredrick (1966) überein, die bei gegen Glycerintrinitrat exponierten Arbeitern über Kopfschmerzen bei Werten im Bereich von 0,03 bis

0,11 ml/m³ berichteten. Bei Exposition unter 0,01 ml/m³ wurden diese Symptome nicht mehr beschrieben. Es wird deshalb ein MAK-Wert von 0,01 ml/m³ festgelegt. Dabei ist auf den Ausschluss von Hautkontakt zu achten. Da der MAK-Wert auch auf Erfahrungen am Arbeitsplatz beruht, ist das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz bereits berücksichtigt. Bei gleichzeitiger Exposition gegen Glycerintrinitrat, Ethylenglykoldinitrat und Propylenglykoldinitrat gilt ein Summenwert von 0,01 ml/m³. In diesem Konzentrationsbereich liegen Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat als Dampf vor, so dass eine Angabe in ml/m³ erfolgt. Beide Stoffe können getrennt in der Luft per HPLC-Analytik quantifiziert werden (Ketttrup et al. 2000). Für Propylenglykoldinitrat ist bisher keine Messmethode beschrieben worden.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an der Ratte traten nur in der höchsten maternal-toxischen Dosis von 792 mg/kg KG verzögerte oder fehlende Ossifikationen des Zungenbeins sowie Zwerchfellhernien auf. Für Entwicklungstoxizität und maternale Toxizität lässt sich aus der Studie ein NOAEL von 86 mg/kg KG und Tag ableiten. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft muss der spezies-spezifische Korrekturwert bezüglich der toxikokinetischen Unterschiede zwischen der Ratte und dem Menschen von 1:4, die orale Resorption von 100 %, das Körpergewicht von 70 kg, das Atemvolumen von 10 m³ und die 100%ige inhalative Resorption für den Menschen berücksichtigt werden. Damit errechnet sich eine Konzentration von 150,5 mg Glycerintrinitrat/m³ (16 ml/m³). Der Abstand zum MAK-Wert von 0,01 ml/m³ ist ausreichend groß, um Glycerintrinitrat der Schwangerschaftsgruppe C zuzuordnen.

Literatur

- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on glycerol trinitrate (CAS Number 55-63-0), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 21.04.2017, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Hanlon JJ, Fredrick WG (1966) Great lead controversy. *Arch Environ Health* 12: 676
- Ketttrup A, Angerer J, Greim H (Hrsg) (2000) Gelatinöse Sprengstoffe (Ethylenglykoldinitrat, Diethyleneglykoldinitrat, Glycerintrinitrat), Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 1, Luftanalysen, 11.–13. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim, <https://doi.org/10.1002/3527600418.am62896d0012>
- Trainor DC, Jones RC (1966) Headaches in explosive magazine workers. *Arch Environ Health* 12: 231–234

US Army Medical Bioengineering Research and Command (1978) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: effects of life-time exposure: Part II Trinitroglycerin, Progress Report No. 8, Nov. 1978, Environmental Protection Research Division, U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory, Fort Detrick, Frederick, MD, USA

abgeschlossen am 05.10.2016