

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Glutarsäure

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: Glutarsäure; Reizwirkung; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Toxizität; Spitzenbegrenzung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Glutarsäure. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):722-734]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb11094d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11094d0067>

Manuskript abgeschlossen: 25 Jul 2017

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

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



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

Glutaric acid / Pentanedioic acid

[Glutarsäure]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb11094d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated glutaric acid [110-94-1] considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

The critical effect is a moderate local irritation as shown with the Draize test in the rabbit eye. Inhalation studies are not available. Systemic toxicity occurs only at high doses. 500 and 1800 mg/kg body weight and day, respectively. The lowest systemic NOAEL is 250 mg/kg body weight and day for dogs, which corresponds to a concentration of 146 mg/m³ at the workplace.

To prevent irritation, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 mg/m³ is derived for the respirable fraction by analogy with phosphoric acid and adipic acid and the substance is classified in Peak Limitation Category I with an excursion factor of 2.

Glutaric acid is not genotoxic and carcinogenicity studies are not available. After toxicokinetic scaling, the NOAELs from oral developmental toxicity studies in rats and rabbits correspond to concentrations of 2275 mg/m³ and 1458 mg/m³, respectively. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and glutaric acid is classified in Pregnancy Risk Group C. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

Keywords

Glutarsäure; Pentandisäure; 1,5-Pentandisäure; Propan-1,3-dicarbonensäure; 1,3-Propandicarbonensäure; 1,5-Pentandisäure; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende 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)

Glutarsäure

MAK-Wert (2018)	2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2018)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2018)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Pentandisäure 1,5-Pentandisäure Propan-1,3-dicarbonensäure 1,3-Propandicarbonensäure
Chemische Bezeichnung	1,5-Pentandisäure
CAS-Nr.	110-94-1
Formel	HOOC–CH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –COOH C ₅ H ₈ O ₄
Molmasse	132,12 g/mol
Schmelzpunkt	97,5–99 °C (BUA 1993; DuPont 2002)
Siedepunkt	302–304 °C (BUA 1993; DuPont 2002)
Dampfdruck bei 25 °C	3,88 × 10 ⁻⁶ hPa (ber.; DuPont 2002)
log K _{ow}	–0,29 (ber.; BUA 1993; DuPont 2002)
Löslichkeit bei 20 °C	640 000 mg/l Wasser (BUA 1993; IFA 2016)
pKa-Wert	4,34 (Merten und Bachman 1976)
pH-Wert bei 25 °C	ca. 2,5 (Merten und Bachman 1976)

Glutarsäure wird bei der Ledergerbung mit hochauszehrenden Chromgerbstoffen zur Verbesserung der Chromauszehrung sowie bei der Synthese organischer Verbindungen und in der biochemischen Forschung verwendet.

Aufgrund der spärlichen Datenlage werden auch Studien zu einem technischen Dicarbonsäuregemisch (Reinheit $\geq 97\%$, 42–47 % Glutarsäure, 25–30 % Bernsteinsäure, 25–30 % Adipinsäure), zu Adipinsäure und auch zu Bernsteinsäure herangezogen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Glutarsäure entsteht als endogener Metabolit im Aminosäurestoffwechsel.

Aus 90-Tage-Studien ergeben sich aufgrund einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung LOAEL bei Hunden von 500 mg Glutarsäure/kg KG und Tag und bei Ratten von 1800 mg Glutarsäure/kg KG und Tag.

Glutarsäure ist bei Kaninchen leicht reizend an der Haut und reizend am Auge.

Es liegen keine belastbaren klinischen Befunde zur sensibilisierenden Wirkung von Glutarsäure oder entsprechende Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen vor.

In den Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen treten bei trächtigen Ratten ab 400 mg Glutarsäure/kg KG und Tag Speichelfluss, Rasselgeräusche und Nasenausfluss auf. Jeweils bis zur höchsten getesteten Dosis von 1300 mg Glutarsäure/kg KG und Tag bei Ratten und von 500 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen ergeben sich keine entwicklungstoxischen Wirkungen.

Glutarsäure ist nicht mutagen in Bakterien und Säugerzellen und induziert keine Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen.

Im Zell-Transformationstest verursacht Glutarsäure ab 6,7 mg/ml eine erhöhte Inzidenz an transformierten Balb/3T3-Zellen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

Aufgrund der Azidität ist eine lokale Reizwirkung am Atemtrakt anzunehmen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Glutarsäure entsteht als endogener Metabolit im Aminosäurestoffwechsel (BUA 1993).

Der Mensch scheidet täglich mit dem Urin ca. 2,4 mg Glutarsäure aus (BUA 1993).

Da keine toxikokinetischen Studien existieren, werden Studien mit der strukturähnlichen Adipinsäure herangezogen.

Nach Verabreichung von 50 mg radioaktiv markierter **Adipinsäure** mit der Schlundsonde atmeten Ratten innerhalb von 24 Stunden bis zu 70 % der Radioaktivität als CO₂ ab. Angaben zur Höhe der Radioaktivität im 24-Stunden-Urin fehlten. In den Geweben wurde wenig Radioaktivität gemessen (k. w. A.) (Begründung „Adipinsäure“ 2017).

In einer weiteren Studie bekamen Ratten 28 Tage lang 2430 mg **Adipinsäure**/kg KG und Tag mit der Schlundsonde appliziert. In dem während der gesamten Behandlungszeit und noch zwei Tage nach dem Expositionsende weiter gesammelten Urin fanden sich 67 % der unveränderten Substanz wieder (Begründung „Adipinsäure“ 2017).

Für eine gesättigte wässrige Lösung von Glutarsäure berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Fluxe von 600, 113 bzw. 186 µg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 1200, 226 bzw. 372 mg entsprechen. Die hohen Fluxe beruhen auf der sehr guten Wasserlöslichkeit von Glutarsäure.

3.2 Metabolismus

Nach intraperitonealer Verabreichung von 3-¹⁴C-markiertem Natriumglutarat atmeten Ratten innerhalb von drei Stunden 50 % der Dosis als CO₂ ab. Es wurde eher der Abbau über das Acetat als über das α-Ketoglutarat angenommen. Der Abbau verläuft daher wahrscheinlich wie bei Fettsäuren über eine β-Oxidation (Hobbs und Koeppe 1958). Auch bei **Adipinsäure** wird der Abbau durch eine β-Oxidation als wahrscheinlich angesehen (Begründung „Adipinsäure“ 2017).

Fazit:

Nach oraler Verabreichung von **Adipinsäure** dürfte es bei Ratten zu einer fast vollständigen Resorption kommen. Ähnliches kann wohl auch für Glutarsäure angenommen werden. Der Abbau von Glutarsäure erfolgt vermutlich durch eine β-Oxidation über das Acetat.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zur allergenen Wirkung, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Bei sieben Personen, die vier Jahre lang zeitgleich gegen bis zu 1,23 mg Glutarsäure/m³ und bis zu 11,6 mg Adipinsäure/m³ exponiert waren (k. w. A.), ergaben sich keine auffälligen Befunde in der Krankengeschichte, bei körperlichen Untersuchungen oder den Funktionen von Lunge, Herz, Augen und Ohren. Reizwirkungen an Augen, Haut oder Schleimhäuten des oberen Atemtraktes traten nicht auf (ECHA 2017).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Alle eingesetzten Ratten überlebten eine vierstündige Exposition gegen 30 mg/m³ des technischen Dicarbonsäuregemischs (BASF AG 1983).

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Vorstudie erhielten zehn Ratten mit der Schlundsonde Dosierungen zwischen 727 und 1274 mg Glutarsäure/kg KG. Drei Tiere starben durch Aspiration der Testsubstanz. Bei einem Tier trat eine leichte Darmentzündung auf (DuPont 1944).

Bei männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde eine LD₅₀ von 2750 mg Glutarsäure/kg KG ermittelt. Vergiftungssymptome waren Tremor, Speichelfluss, Diarrhoe und Schwäche. Es zeigten sich eine Entzündung der Magenschleimhaut und eine Hyperämie der Leber (DuPont 2002).

Bei Mäusen betrug die LD₅₀ 7500 mg Glutarsäure/kg KG (Boyland 1940).

Mit dem technischen Dicarbonsäuregemisch ergab sich bei Ratten eine LD₅₀ von 2210 mg/kg (BASF 1983).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Je einem männlichen und weiblichen Neuseeland-Kaninchen wurde dermal eine 50%ige Glutarsäure-Lösung (k. w. A.) bis zu einer Dosis von 10 000 mg/kg KG aufgetragen. Beide Tiere überlebten und zeigten keine Vergiftungssymptome (DuPont 2002).

Die LD₅₀ des technischen Dicarbonsäuregemisches lag bei Ratten bei über 200 mg/kg KG (BASF 1983).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer nur als Zusammenfassung beschriebenen Studie an je 15 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten erfolgte eine 90-tägige Verabreichung eines 0; 0,5; 1,0 oder 2,0 % Glutarsäure-haltigen Futters (0, 5000, 10 000 oder 20 000 mg/kg Futter, ca. 0, 450, 900, 1800 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09; nach EFSA 2012). Nur in der höchsten Dosisgruppe kam es bei den weiblichen Tieren zu einer signifikant verringerten Körpergewichtsentwicklung (k. w. A.). Durch die Verabreichung von Glutarsäure ergaben sich keine Auffälligkeiten bei der

Futteraufnahme, den Blut- oder Urinuntersuchungen, den absoluten oder relativen Organgewichten sowie bei der histopathologischen Begutachtung. Aufgrund der verzögerten Körpergewichtsentwicklung betrug der LOAEL 1800 mg Glutarsäure/kg KG und Tag und der NOAEL 900 mg/kg KG und Tag (DuPont 2002). Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL von 900 mg Glutarsäure/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 Ratten und 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. Damit errechnet sich eine entsprechende NAEC von 2205 mg Glutarsäure/m³.

Auch nur als Zusammenfassung liegt eine 90-Tage-Studie an je vier männlichen und weiblichen Beagle-Hunden vor. Die Tiere erhielten vom 1. bis zum 10. Behandlungstag ein Futter mit 0, 1, 3 oder 5 % Glutarsäure und vom 11. bis zum 90. Tag eines mit 0; 0,5; 1 oder 2 % Glutarsäure. Nach zehn Tagen kam es bei weiblichen Tieren ab 3 % Glutarsäure (ca. 750 mg/kg KG, Umrechnungsfaktor 0,025; dieser und die folgenden Faktoren nach EFSA 2012) und bei männlichen Tieren bei 5 % (ca. 1250 mg/kg KG) zu einer Abnahme des Körpergewichtes (k. w. A.). Bei allen Tieren der höchsten Dosisgruppe zeigte sich während der gesamten Studie eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung. Alle weiteren Untersuchungen einschließlich der Histologie von Hoden und Ovarien waren ohne Auffälligkeiten. Damit lag der LOAEL bei 2 % (ca. 500 mg/kg KG und Tag) und der NOAEL bei 1 % Glutarsäure im Futter (ca. 250 mg/kg KG und Tag) (DuPont 2002). Die toxikokinetische Übertragung dieses NOAEL von 250 mg Glutarsäure/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz ergibt mit den oben aufgeführten Faktoren, mit Ausnahme des speziesspezifischen Korrekturwerts für Hunde von 1:1,4, eine NAEC von 1750 mg Glutarsäure/m³.

Fazit:

Aus den Studien ergeben sich für eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung Hinweise auf NOAEL und LOAEL bei Ratten von 900 bzw. 1800 mg/kg KG und Tag und bei Hunden von 250 bzw. 500 mg/kg KG und Tag. Für die entsprechenden NAEC-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz lassen sich für Ratten und Hunde 2205 mg Glutarsäure/m³ bzw. 1750 mg/m³ errechnen.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Die ein- oder vierstündige okklusive Auftragung von 0,5 g Glutarsäure (Reinheit 97 %) verursachte bei je zwei männlichen und weiblichen Neuseeland-Kaninchen auf der Haut leichte Erytheme, die auch 48 Stunden nach der Applikation noch sichtbar waren (DuPont 2002).

5.3.2 Auge

Je drei Kaninchen bekamen 100 mg Glutarsäure-Puder (k. w. A.) in den Bindehautsack eines Auges appliziert. Nach 24 Stunden wurde ein Bewertungsgrad von 35,2 (von maximal 110) ermittelt. Leichte Reizwirkungen auf Horn-, Bindehaut und Iris bestanden auch noch nach sieben Tagen (DuPont 2002). Glutarsäure war damit reizend am Kaninchenauge.

Fazit:

Glutarsäure ist bei Kaninchen leicht reizend an der Haut und reizend am Auge.

5.4 Allergene Wirkung

Ein 50,9 % Glutarsäure, 23,8 % Adipinsäure 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 (Begründung „Adipinsäure“ 2017; ECHA 2017).

Fazit:

Das technische Dicarbonsäuregemisch ist bei Hartley-Meerschweinchen nicht sensibilisierend.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Studien zur Fertilität liegen nicht vor.

In einer nur als Zusammenfassung verfügbaren 90-Tage-Studie an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (siehe auch Abschnitt 5.2.2) kam es bei der höchsten Konzentration von 2,0 % Glutarsäure im Futter (ca. 1800 mg Glutarsäure/kg KG und Tag) zwar zu einer stark verringerten Körpergewichtsentwicklung (k. w. A.), aber zu keinen Veränderungen bei den absoluten oder relativen Gewich-

ten von Hoden und Ovarien. Die mikroskopische Untersuchung von Hoden, Samenbläschen, Ovarien und Uterus ergab ebenfalls keinen Befund. (DuPont 2002).

Auch in der nur als Zusammenfassung existierenden 90-Tage-Studie an männlichen und weiblichen Beagle-Hunden ergab sich bei allen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe von 2,0 % Glutarsäure im Futter (ca. 500 mg Glutarsäure/kg KG und Tag) während der gesamten Studie eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung (siehe Abschnitt 5.5.2). Alle weiteren Untersuchungen einschließlich der absoluten oder relativen Gewichte von Hoden und Ovarien oder der mikroskopischen Untersuchung von Hoden, Samenbläschen, Ovarien und Uterus waren ohne auffälligen Befund (DuPont 2002).

Fazit:

Glutarsäure verursachte eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung mit NOAEL und LOAEL bei Ratten von 900 bzw. 1800 mg/kg KG und Tag und bei Hunden von 250 bzw. 500 mg/kg KG und Tag. Bis zur höchsten getesteten Dosis, die bei Ratten bei 1800 mg Glutarsäure/kg KG und Tag und bei Hunden bei 500 mg/kg KG und Tag liegt, ergeben sich keine Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Je 25 CD-Ratten (k. w. A.) bekamen vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 125, 400 oder 1300 mg Glutarsäure (Reinheit ca. 98 %)/kg KG und Tag. Am 20. Trächtigkeitstag erfolgten die Schnittentbindung sowie die makroskopische Untersuchung. Ab 400 mg Glutarsäure/kg KG und Tag traten bei den Muttertieren Speichelfluss, Rasselgeräusche und Nasenausfluss auf. Bei 1300 mg/kg KG und Tag zeigte sich vorübergehend eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung. Bei dieser Dosierung starb ein Tier und eines musste am 13. Trächtigkeitstag aufgrund seines moribunden Zustandes getötet werden. Bei anderen Tieren zeigten sich Atemnot, verringerte Körpertemperatur, weicher Kot und Verfärbungen um Schnauze und Nase sowie im Anogenitalbereich. Glutarsäure verursachte keine Auffälligkeiten bei der Anzahl der Corpora lutea, den Implantationen, der Anzahl lebender und toter Feten oder dem Fetengewicht. Es traten keine viszeralen oder skeletalen Veränderungen auf. Insgesamt beeinflusste die Glutarsäure nicht die Trächtigkeit und wirkte nicht teratogen. Es kam zu einem nicht dosisabhängigen Anstieg an Resorptionen mit Inzidenzen von 0,4; 0,9; 0,5 und 1,0 bei den Dosierungen von 0, 125, 400 bzw. 1300 mg Glutarsäure/kg KG und Tag. In dieser Untersuchung betrug der NOAEL für die Maternaltoxizität 125 mg/kg KG und Tag und der LOAEL 400 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei der höchsten getesteten Dosis von 1300 mg/kg KG und Tag (DuPont 2002).

In einer Pilot-Studie erhielten je fünf Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag pro Dosisgruppe 0, 100, 300 oder 1000 mg Glutarsäure/kg KG und Tag mit der Schlundsonde. Die Reinheit der Substanz wurde nicht angegeben. Abgesehen von einer leichten Körpergewichtsverzögerung während der Behandlung traten keine weiteren Auffälligkeiten bei der Anzahl der Resorptionen, Corpora lutea, den Implantationen sowie bei der Anzahl der überlebenden Feten oder bei der

Fetenuntersuchung am 21. Trächtigkeitstag auf. Die NOAEL für die Maternal- und die Entwicklungstoxizität in dieser Vorstudie betragen jeweils 1000 mg/kg KG und Tag (DuPont 2002).

Bei je 18 Weißen Neuseeland-Kaninchen, die vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 50, 160 oder 500 mg Glutarsäure (Reinheit > 98 %)/kg KG und Tag erhalten hatten und am 29. Trächtigkeitstag makroskopisch untersucht wurden, ergaben sich keine Auswirkungen auf Trächtigkeit, Anzahl der Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, Anzahl der lebenden und toten Feten und dem Fetengewicht. Es traten auch keine externen, viszeralen oder skelettalen Veränderungen auf. Damit lag der NOAEL für maternale, embryotoxische und teratogene Wirkungen bei der höchsten getesteten Dosis von 500 mg/kg KG und Tag (DuPont 2002).

Fazit:

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten betragen der NOAEL für die Maternaltoxizität (Speichelfluss, Rasselgeräusche und Nasenausfluss) 125 mg Glutarsäure/kg KG und Tag und der LOAEL 400 mg/kg KG und Tag. Bei der höchsten getesteten Dosis ergibt sich ein NOAEL für die Entwicklungstoxizität von 1300 mg Glutarsäure/kg KG und Tag. Bei Kaninchen existieren NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von jeweils 500 mg Glutarsäure/kg KG und Tag bei der höchsten applizierten Dosis.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Im Test auf Induktion der SOS-Antwort mit *Salmonella typhimurium* (Umu-Test) war Glutarsäure bis 2000 µg/ml negativ (Sakagami et al. 1988).

Glutarsäure war nicht mutagen im *Salmonella*-Mutagenitätstest mit den Stämmen TA98, TA100, TA1537 und TA1538. Es wurde in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis 5000 µg Glutarsäure/Platte getestet, wobei es teils ab 2000, teils ab 5000 µg/Platte zu einer Hemmung des Bakterienwachstums kam (DuPont 2002).

In einem weiteren bakteriellen Mutagenitätstest mit den *Salmonella*-Stämmen TA98, TA100 und TA1537 ab 1000 µg/Platte und mit TA1535 bei 5000 µg/Platte ergab sich eine Verringerung der Anzahl der spontanen Revertanten ohne Zugabe einer metabolischen Aktivierung. Insgesamt war Glutarsäure auch in diesem Test in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen (Bayer AG 1989).

Auch im TK^{+/}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen war Glutarsäure bis zu 8295 µg/ml nicht mutagen (DuPont 2002).

In menschlichen embryonalen Lungenfibroblastenzellen (Wi-38) verursachte **Adipinsäure** bei bis zu 200 µg/ml keine erhöhte Häufigkeit an Chromosomenaberrationen (ECHA 2017). **Bernsteinsäure** induzierte in CHL-Zellen bis zu 1000 µg/ml keine vermehrten Chromosomenaberrationen (ECHA 2016).

5.6.2 In vivo

Bei je vier männlichen und weiblichen CD1-Mäusen rief die intraperitoneale Verabreichung von 800 mg Glutarsäure/kg KG keine signifikant erhöhte Inzidenz an Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks hervor. Die Zellen wurden 30 oder 40 Stunden nach der Injektion entnommen (DuPont 2002).

Adipinsäure war in vivo nicht mutagen oder klastogen (Begründung „Adipinsäure“ 2017).

Fazit:

Glutarsäure ist in vitro nicht mutagen in Bakterien und Säugerzellen und verursacht im Knochenmark von Mäusen keine Mikronuklei. Andere Dicarbonsäuren, wie Adipin- oder Bernsteinsäure erweisen sich als nicht klastogen in Säugerzellen. Auch in vivo ist Adipinsäure nicht mutagen oder klastogen.

5.7 Kanzerogenität

Im Zell-Transformationstest mit Balb/3T3-Zellen verursachte Glutarsäure ab 6,7 mg/ml (ohne metabolische Aktivierung) bzw. 16,8 mg/ml (mit metabolischer Aktivierung) eine erhöhte Inzidenz an transformierten Balb/3T3-Zellen (DuPont 2002). Der Test weist zwar auf eine durch Glutarsäure hervorgerufene Veränderung des zellulären Wachstums hin, d. h. auf einen Verlust der Zell-Zell-Kontakthemmung, ermöglicht aber keine Bewertung der Kanzerogenität.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

6 Bewertung

Kritischer Effekt der Glutarsäure war bei Kaninchen die Reizwirkung an Haut und Augen.

MAK-Wert. Aus 90-Tage-Fütterungsstudien ergaben sich nach Verabreichung von Glutarsäure mit dem Futter für eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung bei Hunden NOAEL und LOAEL von ca. 250 bzw. ca. 500 mg Glutarsäure/kg KG und Tag und bei Ratten von ca. 900 bzw. ca. 1800 mg Glutarsäure/kg KG und Tag. Aus diesen NOAEL lassen sich durch toxikokinetische Übertragung (Berechnung siehe Abschnitt 5.2.2) NAEC in der Luft am Arbeitsplatz von 1750 mg Glutarsäure/m³ bei Hunden und von 2200 mg/m³ bei Ratten ableiten. Aus diesen NAEC errechnen sich durch Berücksichtigung einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (Hund 1:6, Ratte 1:2) und für die Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen Konzentrationen von 146 mg/m³ (Hunde) bzw. 550 mg/m³ (Ratten). Da Studien zur Reizwirkung von Glutarsäure am Atemtrakt fehlen und um zu überprüfen, ob Reizwirkungen bei dieser Konzentration möglich sind, wird vergleichend Adipinsäure herangezogen. Wie für Glutarsäure (US EPA 2008) wurde auch für Adipinsäure (Begründung „Adipinsäure“ 2017) ein pKa-Wert von 4,34 angegeben.

Die pH-Werte beider Säuren sind mit 2,5 bzw. 2,7 sehr ähnlich. Glutarsäure war im Draize-Test etwas weniger augenreizend als Adipinsäure. Da Glutarsäure jedoch die gleichen physikalisch-chemischen Substanzeigenschaften wie Adipinsäure hat, kann von einer ähnlichen Reizwirkung ausgegangen werden. Für Adipinsäure war in Analogie zur besser untersuchten Phosphorsäure ein MAK-Wert abgeleitet worden, so wie seinerzeit auch für Weinsäure (Begründung „Weinsäure“ 2015) und für Bernsteinsäure (Begründung „Bernsteinsäure“ 2017). Für Phosphorsäure wurde aufgrund der Reizwirkung am Auge ein MAK-Wert von $2 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$ festgesetzt. In Analogie dazu wird auch für Glutarsäure ein MAK-Wert von $2 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$ aufgestellt. Dieser Wert schützt mit einem 73-fachen Abstand ebenso vor den systemischen Wirkungen der Glutarsäure.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert für Glutarsäure auf Basis der Reizwirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Erfahrungen beim Menschen zur Reizwirkung fehlen. Analog der Phosphorsäure wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität betragen bei Ratten der NOAEL für die Maternaltoxizität (Speichelfluss, Rasselgeräusche und Nasenausfluss) $125 \text{ mg Glutarsäure/kg KG}$ und Tag und der LOAEL 400 mg/kg KG und Tag. Bei der höchsten getesteten Dosis ergab sich ein NOAEL für die Entwicklungstoxizität von $1300 \text{ mg Glutarsäure/kg KG}$ und Tag. Bei Kaninchen existierten NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von jeweils $500 \text{ mg Glutarsäure/kg KG}$ und Tag bei der höchsten applizierten Dosis.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieser beiden NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (Ratte: 1:4; Kaninchen: 1:2,4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Luftkonzentrationen von 2275 mg/m^3 bzw. 1458 mg/m^3 . Aufgrund des mindestens 729-fachen Abstands der in eine Luftkonzentration umgerechneten NOAEL für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 2 mg/m^3 wird Glutarsäure der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Glutarsäure war in vitro nicht mutagen in Bakterien und in Säugerzellen und verursachte im Knochenmark von Mäusen keine Mikronuklei. Im Zell-Transformationstest mit Balb/3T3-Zellen induzierte Glutarsäure ab $6,7 \text{ mg/ml}$ eine erhöhte Inzidenz an transformierten Zellen. Langzeitstudien mit Glutarsäure liegen nicht vor. Der durch Glutarsäure hervorgerufene partielle Verlust der Zell-Zell-Kontakthemmung reicht nicht für eine Bewertung der Kanzerogenität aus. Aufgrund der negativen Ergebnisse in den Untersuchungen zur Genotoxizität und da wegen der Struktur keine genotoxische oder kanzerogene Wirkung zu erwarten ist erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für kanzerogene und keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

Hautresorption. Untersuchungen zur Hautresorption von Glutarsäure fehlen. Der dermale LD₅₀-Wert ist höher als 10 000 mg/kg KG. Für den Menschen lässt sich mit dem Fiserova-Bergerova-Modell (Abschnitt 3) eine maximale dermale Aufnahme von 1200 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung (640 g/l) unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Expositionsdauer) abschätzen. Die beiden anderen Modelle ergeben Aufnahmemengen von 226 bzw. 372 mg Glutarsäure.

Der orale systemische subchronische NOAEL beträgt bei Hunden 250 mg Glutarsäure/kg KG und Tag. Wie oben gezeigt, berechnet sich daraus eine auf den Menschen extrapolierte Konzentration von 438 mg/m³. Bei einem Atemvolumen von 10 m³ pro Tag und einer inhalativen Resorption von 100 % entspricht dies einer systemisch tolerierbaren Menge von 4380 mg Glutarsäure.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut nach dem Fiserova-Bergerova-Modell bei mehr als 25 % der systemisch tolerierbaren Menge, nicht jedoch nach den beiden anderen Modellen. Die homologen Dicarbonsäuren Bernsteinsäure und Adipinsäure sind nicht mit „H“ markiert, besitzen jedoch eine deutlich geringere Wasserlöslichkeit, und es gibt keine experimentellen Hautresorptionsdaten. Für Azelainsäure (1,7-Heptandicarbonsäure), die ebenfalls nicht mit „H“ markiert ist, sind bei Hunden und Ratten perkutane Fluxe von 1,2–1,3 µg/cm² und Stunde gemessen worden (Begründung „Azelainsäure“ 2013). Mit dem Modell von Fiserova und Bergerova beträgt der berechnete Flux 45 µg Azelainsäure/cm² und Stunde, mit den beiden anderen Modellen ca. 4 µg/cm² und Stunde. Das Fiserova-Bergerova-Modell überschätzt den Flux in diesem Fall also deutlich, und daher vermutlich auch den für Glutarsäure. Mit den beiden anderen Modellen lässt sich eine dermale Aufnahme von weniger als 25 % der systemisch tolerierbaren Menge berechnen. Daher wird Glutarsäure nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen Befunde zur haut- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung von Glutarsäure vor. Eine Untersuchung an Meerschweinchen mit einem Glutarsäure-haltigen Gemisch lieferte keinen Hinweis auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung. Es erfolgt daher weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

7 Literatur

- BASF AG (1983) BASF Datenblatt, Dicarbonsäuregemisch, November 1983
- Bayer AG (1989) CCR Project 156701, Bayer Project T 3032819, Salmonella typhimurium reverse mutation assay with pentanedioic acid, BALK No 88/034, Cytotest Cell Research GmbH & Co KG (CCR), Rossdorf, unveröffentlicht
- Boyland E (1940) Experiments on the chemotherapy of cancer: Further experiments with aldehydes and their derivatives. *J Biochem* 34: 1196–1201
- BUA (Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) (1993) Glutarsäure, BUA-Bericht 136, Hirzel, Stuttgart
- DuPont (E.I. du Pont de Nemours and Company) (1944) Preliminary tests on new materials. Project No MR-125, Haskell Laboratory, 14. Juni 1944, unveröffentlicht

734 MAK Value Documentations

- DuPont (2002) Robust summary for glutaric acid. 12. August 2002, Robust Summaries & Test Plans: Dicarboxylic Acids Category HPV Test Plan, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on Registered Substances. Dataset on succinic acid (CAS Number 110-15-6), joint submission, first publication 17.01.2012, last modification 12.06.2014,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2017) Information on registered substances. Dataset on adipic acid (CAS Number 124-04-9), joint submission, first publication 18.03.2011, last modification 03.06.2017,
<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>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. Am J Ind Med 23: 711–719
- Hobbs DC, Koeppel RE (1958) The metabolism of glutaric acid-3-C14 by the intact rat. J Biol Chem 230: 655–660
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2016) Glutar-säure, GESTIS-Stoffdatenbank,
<http://www.dguv.de/ifa/stoffdatenbank>
- Merten HL, Bachman GL (1976) Glutaric acid: a potential food acidulant. J Food Sci 41: 463–464
- Sakagami Y, Yamazaki H, Ogasawara N, Yokoyama H, Ose Y, Sato T (1988) The evaluation of ge-notoxic activities of disinfectants and their metabolites by umu test. Mutat Res 209: 155–160
- 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 25.07.2017