

Deckblatt zu Glycerintrinitrat

[55-63-0]

BLW (2007)

nicht festgelegt

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende
bzw. Schichtende

*Veröffentlichungen in der
MAK- und BAT-Werte-Liste:*

1995

Festlegung von BAT-Werten:
0,5 µg 1,2-Glycerindinitrat/
L Plasma bzw. Serum

0,5 µg 1,3-Glycerindinitrat/
L Plasma bzw. Serum

2007

Aussetzung der BAT-Werte
Festlegung eines BLW nicht möglich (s. o.)

MAK-Wert (2010)

0,01 mL/m³ \triangleq 0,094 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2010)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption (1978)

H

Sensibilisierende Wirkung

–

Krebserzeugende Wirkung
(2005)

Kategorie 3 B

Fruchtschädigende Wirkung
(2010)

Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung

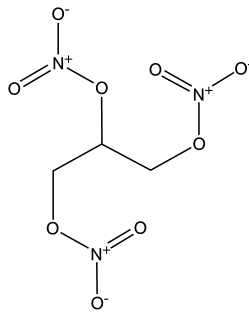
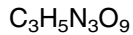
–

Synonyma

Nitroglycerin
NTG
GTN

G

Formel



Molmasse	227,1 g/mol
Schmelzpunkt	13,3 °C
Siedepunkt (bei 20 hPa)	160 °C
Dampfdruck bei 20 °C	$2 \cdot 10^{-4}$ kPa
Dichte bei 20 °C	1,6 g/cm ³
log P _{ow}	1,62

Addendum zu Glycerintrinitrat

BLW (2007)	nicht festgelegt
MAK-Wert (2005)	–
Hautresorption (1978)	H
Krebserzeugende Wirkung (2005)	3 B

Glycerintrinitrat wurde 2005 aufgrund der kanzerogenen Wirkung bei der Ratte und der unklaren genotoxischen Wirkung *in vitro* in die Kategorie 3 B für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft und der bis dahin gültige MAK-Wert von 0,005 mL/m³ ausgesetzt (Greim 2006). Die BAT-Werte von 0,5 µg 1,2-Glycerindinitrat/L Plasma und 0,5 µg 1,3-Glycerindinitrat/L Plasma (s. BAT-Begründung 1996) werden daher ebenfalls ausgesetzt. Das vorliegende Addendum fasst die seit 1995 hinzugewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Glycerintrinitrat zusammen und ergänzt damit die BAT-Begründung von 1996.

10 Metabolismus und Toxikokinetik

Hinsichtlich des Metabolismus und der Toxikokinetik liegen seit der BAT-Wert-Begründung von 1996 neuere Studien vor (Ademola und Maibach 1995; Auclair et al. 1998; Santoro et al. 2000). Diese unterstützen die vormals gezogenen Schlussfolgerungen und zeigen, dass Glycerintrinitrat ein hohes Potenzial für eine dermale Aufnahme besitzt. Am Arbeitsplatz steht die dermale Aufnahme im Gegensatz zur inhalativen oder oralen Aufnahme im Vordergrund. Dies verdeutlicht die Bedeutung des biologischen Monitorings zur Abschätzung der inneren Belastung nach beruflicher Exposition gegenüber Glycerintrinitrat und ebenso die Notwendigkeit zur Ableitung eines BLW zur Interpretation der erhaltenen Messergebnisse.

Aufgrund des Metabolismus von Glycerintrinitrat stehen prinzipiell mehrere Metaboliten für ein biologisches Monitoring zur Verfügung: 1,2- und 1,3-Glycerindinitrat, Glycerinmononitrat, Glycerin, Nitrit, Nitrat und Kohlendioxid (s. BAT-Begründung 1996) sowie deren Reaktionsprodukte mit Aminosäuren, u. a. Tyrosin unter Bildung von 3-Nitrotyrosin (Schwemmer et al. 2000). Dabei wurde 3-Nitrotyrosin auch als Parameter zum Nachweis einer Nitrattoleranz beim Menschen vorgeschlagen (Skatchkov et al. 1997).

11 Kritische Toxizität

Die Toxizität von Glycerintrinitrat wird durch die metabolische Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt, welches eine erhebliche Bedeutung für die physiologische Gefäßregulation besitzt (s. BAT-Begründung 1996). So verursacht Glycerintrinitrat eine dosisabhängige Senkung des diastolischen und systolischen Blutdruckes sowie eine zerebrale Gefäßdilataion, welche zu Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit führen. Die Freisetzung von NO führt zusätzlich zu einem potenziellen Eingriff von Glycerintrinitrat in das (vaskuläre) zelluläre Redoxgleichgewicht und zu einer Induktion von oxidativem Stress. Im Gegenzug führt NO mit Superoxid (O_2^-) in der Zelle zur Bildung von Peroxynitrit und der Induktion von Gegeneffekten, z. B. dem Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einer nitroinduzierten Gefäßdilataion sowie der Aktivierung von Mechanismen zu einer gesteigerten Gefäßkontraktion. Damit ist der Glycerintrinitrat-induzierte oxidative Stress eng mit dem nach Glycerintrinitrat-Gabe beobachteten Effekt der Nitrattoleranz verbunden (Daiber et al. 2005; Münzel et al. 2005; Sarr et al. 2005). Die intrazelluläre Freisetzung von NO wird gleichzeitig für die potenziellen mutagenen Eigenschaften von Glycerintrinitrat im reparaturdefizienten Stamm *Salmonella typhimurium* TA1535 (Einzelbasentauch, C → T-Transitionen) und von hprt-Mutationen in murinen Zelllinien verantwortlich gemacht (Birnboim und Privora 2000; Maragos et al. 1993; Sandhu und Birnboim 1997).

12 Äußere und innere Belastung und Beanspruchung

Neben den vormalig beschriebenen Nachweisverfahren zu Glycerintrinitrat und seinen Dinitrometaboliten (1,2- und 1,3-Glycerindinitrat) im Plasma (Carlin et al. 1990; s. BAT-Begründung 1996) sind in der Zwischenzeit beim Menschen auch Nachweismethoden für 1,2- und 1,3-Glycerindinitrat in Urin (Akrill und Cocker 2002) sowie für 3-Nitrotyrosin in Urin (Tsikas et al. 2005) und Plasma (Söderling et al. 2003; Tsikas und Caidahl 2005) in der Literatur beschrieben. Der Nachweis von 1,2- und 1,3-Glycerindinitrat in Urin (Gesamt-Glycerindinitrat) wurde dabei für das biologische Monitoring an zwei Arbeitsplätzen zur Sprengstoffproduktion und einem Arbeitsplatz aus der pharmazeutischen Industrie mit Glycerintrinitrat-Umgang angewandt (Akrill et al. 2002). Die dabei ermittelten Konzentrationen lagen bei den Sprengstoffarbeitern zwischen 0–18,0 μmol Gesamt-Glycerindinitrat/mol Kreatinin (0–28,9 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin) und bei den Beschäftigten in der pharmazeutischen Industrie zwischen 0–0,9 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin (0–1,5 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin). Trotz der potenziell vorhandenen Methoden zum Nachweis von Gesamt-Glycerindinitrat in Urin und Plasma sowie 3-Nitrotyrosin in Urin von gegenüber Glycerintrinitrat

exponierten Beschäftigten liegen keine Studien zum Zusammenhang von äußerer Belastung (Glycerintrinitrat in der Luft am Arbeitsplatz) und innerer Belastung vor. Zusätzlich liegen keine Studien zum Zusammenhang zwischen Belastungs- und Beanspruchungsparametern vor.

13 Evaluierung

Aufgrund der Einstufung von Glycerintrinitrat in die Kategorie 3 B für krebserzeugende Arbeitsstoffe wird der BAT-Wert ausgesetzt.

Aus den bis jetzt vorliegenden Studien ergibt sich keine Möglichkeit, einen BLW für Glycerintrinitrat abzuleiten.

Vor dem Hintergrund der Herstellung von Glycerintrinitrat in der pharmazeutischen Industrie, dessen Einsatz in der kommerziellen Sprengstoffproduktion, der vorwiegend dermalen Aufnahme am Arbeitsplatz, sowie der Tatsache, dass organische Nitrate in der Umwelt nicht vorkommen, ist es für die Zukunft wünschenswert, die entsprechend notwendigen Daten für die Ableitung eines BLW zu schaffen.

14 Literatur

- Ademola JJ, Maibach HI (1995) Cutaneous metabolism and penetration of methoxypsoralen, betamethasone 17-valerate, retinoic acid, nitroglycerin and theophylline. *Curr Probl Dermatol* 22: 201–213
- Akrill P, Cocker J (2002) Determination of nitroglycerin and its dinitrate metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry as potential biomarkers for occupational exposure. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778: 193–198
- Akrill P, Guiver R, Cocker J (2002) Biological monitoring of nitroglycerin exposure by urine analysis. *Toxicol Lett* 134: 271–276
- Auclair B, Sirois G, Ngoc AH, Ducharme MP (1998) Population pharmacokinetics of nitroglycerin and of its two metabolites after a single 24-hour application of a nitroglycerin transdermal matrix delivery system. *Ther Drug Monit* 20: 607–611
- Birnboim HC, Privora H (2000) Depletion of intracellular glutathione reduces mutations by nitric oxide-donating drugs. *Nitric Oxide* 4: 496–504
- Carlin AS, Simmons JE, Sager AO, Shiu OK, Skelly JP (1990) Capillary gas chromatographic analysis with electron capture detection of mononitroglycerins following intravenous administration of dinitroglycerins to beagles: isomer-specific metabolism. *J Pharm Sci* 79: 649–650
- Daiber A, Mülsch A, Hink U, Mollnau H, Warnholtz A, Oelze M, Münzel T (2005) The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. *Am J Cardiol* 96: 25i–36i
- Greim H (Hrsg) (2006) Glycerintrinitrat. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 40. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim

- Maragos CM, Andrews AW, Keefer LK, Elespuru RK (1993) Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 298: 187–195
- Münzel T, Daiber A, Mülsch A (2005) Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 97: 618–628
- Sandhu JK, Birnboim HC (1997) Mutagenicity and cytotoxicity of reactive oxygen and nitrogen species in the MN-11 murine tumor cell line. *Mutat Res* 379: 241–252
- Santoro A, Rovati LC, Follet M, Semikar I, Caplain H, Gualano V (2000) Plasma levels of glyceryl trinitrate and dinitrates during application of three strengths of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung* 50: 786–794
- Sarr M, Lobysheva I, Diallo AS, Stoclet JC, Schini-Kerth VB, Muller B (2005) Formation of releasable NO stores by S-nitrosoglutathione in arteries exhibiting tolerance to glyceryl-trinitrate. *Eur J Pharmacol* 513: 119–123
- Schwemmer M, Fink B, Köckerbauer R, Bassenge E (2000) How urine analysis reflects oxidative stress—nitrotyrosine as a potential marker. *Clin Chim Acta* 297: 207–216
- Skatchkov M, Larina LL, Larin AA, Fink N, Bassenge E (1997) Urinary nitrotyrosine content as a marker of peroxynitrite-induced tolerance to organic nitrates. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2: 85–96
- Söderling AS, Ryberg H, Gabrielsson A, Lärstad M, Torén K, Niari S, Caidahl K (2003) A derivatization assay using gaschromatography/negative chemical ionization tandem mass spectrometry to quantify 3-nitrotyrosine in human plasma. *J Mass Spectrom* 38: 1187–1196
- Tsikakos D, Caidahl K (2005) Recent methodological advances in the mass spectrometric analysis of free and protein-associated 3-nitrotyrosine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 814: 1–9
- Tsikakos D, Mitschke A, Suchy MT, Gutzki FM, Stichtenoth DO (2005) Determination of 3-nitrotyrosine in human urine at the basal state by gas chromatography-tandem mass spectrometry and evaluation of the excretion after oral intake. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 827: 146–156

Autor: *H. U. Käfferlein*

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 2. November 2007