

Propylene glycol dinitrate^{1),2)} / 1-Nitrooxypropane-2-ylnitrate [Propylenglykoldinitrat]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig¹*, MAK Commission²*

DOI: 10.1002/3527600418.mb642343d0065

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 workplace (MAK value) of propylene glycol dinitrate [6423-43-4], considering all toxicological endpoints. A detailed description of the underlying studies is given. The critical effect in volunteers after an 8-hour exposure to 0.1 ml/m³ of propylene glycol dinitrate was vasodilation, as indicated by the development of headaches. The effects were very slight. After 4-hour exposure to 0.2 ml/m³ most of the volunteers developed headaches and changes in visual evoked responses. At 0.03 ml/m³ no effects were observed. In occupational situations it is difficult to assess the levels of exposure to propylene glycol dinitrate that induce symptoms and effects, because of both respiratory tract and skin absorption of vapours. The MAK value for propylene glycol dinitrate has been lowered to 0.01 ml/m³ by analogy with nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate because of the same mode of action and the similar NOAEC and LOAEC. 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. Although there are no studies on developmental toxicity, propylene glycol dinitrate is assigned to Pregnancy Risk Group C by analogy with nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate. No data are available for genotoxicity or carcinogenicity. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and propylene glycol dinitrate continues to be designated with an "H". Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

Propylenglykoldinitrat; Propylenglykol-1,2-dinitrat; Isopropylennitrat; Methylnitroglykol; 1-Nitrooxypropan-2-ylnitrat; Propan-1,2-dioldinitrat; Propan-1,2-diyldinitrat; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Genotoxizität; 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)

1) MAK value applies for the sum of the concentrations of propylene glycol dinitrate, ethylene glycol dinitrate and nitroglycerin in the air.

2) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

Propylenglykoldinitrat^{1),2)}

[6423-43-4]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017) **0,01 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,069 mg/m³**
Spitzenbegrenzung (2002) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1**

Hautresorption (1981) **H**
Sensibilisierende Wirkung **-**
Krebserzeugende Wirkung **-**
Fruchtschädigende Wirkung (2017) **Gruppe C**
Keimzellmutagene Wirkung **-**

BAT-Wert **-**

Synonyma	Isopropylennitrat Methylnitroglykol 1-Nitrooxypropan-2-ylnitrat Propan-1,2-dioldinitrat Propan-1,2-diylldinitrat
Chemische Bezeichnung	Propylenglykol-1,2-dinitrat
Formel	$\begin{array}{c} \text{ONO}_2 \\ \\ \text{O}_2\text{NO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_6$
Molmasse	166,09 g/mol
Schmelzpunkt	-7,7 °C (IFA 2017)
Siedepunkt bei 1,3 hPa	92 °C (Forman 1988)
Dichte bei 20 °C	1,4 g/cm ³ (Forman 1988)

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

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

Dampfdruck bei 25 °C	1,5 hPa (Fischer und Ballschmitter 1998), 0,5 hPa (SRC 2016)
log K _{ow}	1,83 (Fischer und Ballschmitter 1998)
Wasserlöslichkeit	1,3 g/l (Forman 1988), 7,8 g/l (Fischer und Ballschmitter 1998)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 6,892 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,145 ml/m³ (ppm)

Propylenglykoldinitrat ist der Hauptbestandteil des Otto-2-Treibstoffes (75 % Propylenglykoldinitrat, 20 % Di-n-Butylsebacat (Sebacinsäuredibutylester), 2–5 % 2-Nitrodiphenylamin), der in mehreren modernen Torpedotypen verwendet wird.

Es liegt eine Begründung aus dem Jahr 1981 und ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahr 2002 vor. Der MAK-Wert von 0,05 ml/m³ wurde in Analogie zum ähnlich wirkenden Ethylenglykoldinitrat festgesetzt. Aufgrund der Absenkung des MAK-Wertes für Ethylenglykoldinitrat (Begründung „Ethylenglykoldinitrat“ 2017) im Jahr 2016 ist eine Überprüfung des MAK-Wertes von Propylenglykoldinitrat erforderlich.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Propylenglykol-1,2-dinitrat verursacht erniedrigten Blutdruck, einhergehend mit „Nitrat-Kopfschmerz“. In einer Probanden-Studie treten ab 0,1 ml/m³ Kopfschmerzen auf. Auch werden erhöhte diastolische Blutdruckwerte und kleinere Blutdruckamplituden beobachtet. Daneben kommt es zu Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, die denen nach Alkoholgenuss ähneln. Ethylenglykoldinitrat erzeugt bei Mensch und Tier ähnliche Wirkungsbilder. Bei lokaler Einwirkung werden Augenirritationen ohne Konjunktivitis und Sehstörungen beschrieben. Im Tierversuch wird Propylenglykoldinitrat ebenfalls in Analogie zum Ethylenglykoldinitrat als starker Methämoglobinbildner ausgewiesen. Daten zur Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität sowie zur sensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Daten zum Wirkungsmechanismus liegen nicht vor. Kopfschmerzen und Blutdrucksenkung beruhen vermutlich auf einer gefäßdilatierenden Wirkung durch freigesetztes Stickstoffmonoxid. Der Wirkungsmechanismus ist dem von Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat ähnlich. Freigesetztes Stickstoffmonoxid aktiviert konzentrationsabhängig die lösliche Guanylat-Cyclase in den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur. Dieses bewirkt eine erhöhte Bildung von c-GMP, was eine Vasodilatation, insbesondere der Koronargefäße und des venösen Gefäßsystems auslöst. Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid in vivo ist in Analogie zu anderen organischen Nitraten über verschiedene Stoffwechselwege denkbar:

1504 MAK Value Documentations

- enzymatische Denitrierung durch die zytosolische Glutathion-S-Transferase, wobei vor allem anorganisches Nitrit entsteht
- enzymatische Reduktion zu Thionitrit-Estern über ein Nitrosothiol-Intermediat, katalysiert durch NADPH-abhängige mikrosomale Monooxygenasen
- reduktive Denitrierung über NADPH in Anwesenheit von Cytochrom P450
- nicht-enzymatische Umsetzung in Gegenwart von Cystein.
(siehe Nachtrag „Ethylenglykoldinitrat“ 2017).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Zwei männliche Rhesusaffen wurden 125 Tage lang, an 23 Stunden pro Tag gegen aufsteigende Konzentrationen von 0,3 bis 4,2 ml Propylenglykoldinitrat/m³ exponiert. Zwischen dem 91. und dem 111. Expositionstag betrug die Blutkonzentration 35 µg Propylenglykoldinitrat/ml nach Exposition gegen 1,6 ml Propylenglykoldinitrat/m³ und 170 µg Propylenglykoldinitrat/l nach Exposition gegen 4,2 ml Propylenglykoldinitrat/m³ (Mattson et al. 1981).

Eine vergleichende Studie zur Eliminations- bzw. Abbaugeschwindigkeit von Propylenglykoldinitrat, Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat (Nitroglycerin) in vivo (Kaninchen) und in vitro (Blut, homogenisierte Leber, reduziertes Glutathion) zeigte, dass Propylenglykoldinitrat und Ethylenglykoldinitrat analoge Abbau- und Ausscheidungsmuster aufweisen; beide Dinitrate reagieren im Gegensatz zu Glycerintrinitrat in vitro nicht mit Glutathion (siehe Begründung 1981).

Bei Applikation einer 10%igen Lösung in Maiskeimöl auf 4 cm² rasierter Flankenhaut von Ratten in einer Dosis von 50 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG kam es innerhalb von 30 Minuten zu einem Abfall des Blutdrucks. Das Ausmaß des Abfalls war genauso groß wie bei 5 mg/kg KG subkutan appliziert, so dass die Autoren auf eine dermale Resorption von 10 % der applizierten Dosis schlossen (Clark und Litchfield 1969). Das Gewicht der Ratten lag zwischen 200 und 250 g. Es wurde also etwa 10 mg pro Tier appliziert. Bezogen auf eine Fläche von 4 cm² und 10 % Resorption beträgt der Flux 0,5 mg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einständigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies einer Aufnahmemenge von 1000 mg entsprechen.

Je vier F344-Ratten erhielten okklusiv auf 1 cm² rasierter Rückenhaut aufgetragen Otto-2-Treibstoff, gelöst in Maiskeimöl, in Dosierungen von 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 300 oder 450 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG. Aus der Differenz der applizierten Menge, dem Gehalt der exponierten Haut und der als Abdeckung benutzten Aluminiumfolie wurde auf die aufgenommene Menge geschlossen. Der prozentuale Anteil der aufgenommenen Menge von der applizierten Dosis war in der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg KG am höchsten (75 %) und nahm bis zu den höheren Dosierungen nicht linear ab (10 mg: 60 %; 20 mg: 63,3 %; 40 mg: 48,9 %; 80 mg: 32,5 %; 160 mg: 19,4 %; 300 mg: 15,9 %; 450 mg: 20,2 %) (Godin et al. 1993).

3.2 Metabolismus

Im 24-Stunden-Harn von 6 Ratten fanden sich nach subkutaner Injektion von 65 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG vor allem anorganisches Nitrat (55–57 %), kaum Propylenglykoldinitrat (< 0,01 %) und anorganisches Nitrit (< 0,1 %) sowie die beiden Mononitrate Propylenglykol-1-mononitrat und Propylenglykol-2-mononitrat, wobei das Propylenglykol-2-mononitrat (0,23–0,29 %) überwog. Die Exkretion war innerhalb von 24 Stunden vollständig (Begründung 1981).

In-vitro-Versuche an Rattenblut zeigten, dass Propylenglykoldinitrat schnell, innerhalb von 2 bis 3 Stunden, fast ausschließlich im Erythrozyten abgebaut wird. 50 % einer Dosis werden in der ersten Stunde und ca. 50 % in der zweiten Stunde zu Propylenglykol-2-mononitrat und anorganischem Nitrat metabolisiert. Daneben entstehen kleinere Mengen Propylenglykol-1-mononitrat und anorganisches Nitrit. Auch in vivo wird Propylenglykol-2-mononitrat bei der Ratte als Hauptmetabolit gefunden. Die beiden Mononitrate werden in vitro nicht umgesetzt, in vivo jedoch findet weiterer Abbau statt, es werden nur geringe Mengen der Mononitrate ausgeschieden. Die Abbaugeschwindigkeit von Propylenglykoldinitrat ist in vitro (Erythrozyten) langsamer als bei Ethylenglykoldinitrat, es entsteht auch weniger anorganisches Nitrit. Nach anderen Berichten sollen dagegen keine Unterschiede in der Abbaugeschwindigkeit der beiden Stoffe bestehen. Es herrscht Übereinstimmung darüber, dass die Abbaumechanismen von Propylenglykoldinitrat und Ethylenglykoldinitrat qualitativ vergleichbar sind und sich nur insofern unterscheiden, als beim Abbau von Ethylenglykoldinitrat ein Mononitrat, beim Propylenglykoldinitrat zwei Mononitrate entstehen können. Im Tierversuch erreichten die Blutspiegelwerte für Propylenglykoldinitrat 20 bis 30 Minuten nach subkutaner Injektion den Maximalwert. Nitrit erreichte nach 2 Stunden, Nitrat nach ca. 4 Stunden den Höchstwert; beide waren nach 12 Stunden nicht mehr nachweisbar. Propylenglykol-1-mononitrat und Propylenglykol-2-mononitrat zeigten ähnliche Blutspiegelkurven; sie kulminierten nach ca. 2,5 Stunden und waren nach 12 Stunden nur noch in Spuren zu finden. Maximale Blutspiegel und Blutdrucksenkung standen in guter Korrelation (siehe Begründung 1981).

Je 3 bis 4 männlichen F344-Ratten wurden intravenös 0,3; 3 oder 30 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG injiziert. Die Konzentrationen an Propylenglykoldinitrat und dessen Metaboliten wurden 0,5; 1; 2; 5; 10 und 20 Minuten nach der Injektion gemessen. Die maximalen Blutkonzentrationen an Propylenglykoldinitrat betragen jeweils $0,71 \pm 0,057$ $\mu\text{g/ml}$, $8,41 \pm 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ und $64,84 \pm 12,1$ $\mu\text{g/ml}$. Die Halbwertszeiten wurden zu $8,8 \pm 1,5$; $13,1 \pm 1,3$ und $17,4 \pm 4,5$ Stunden für die jeweils drei Dosierungen bestimmt. Aus den Abbildungen der Publikation geht jedoch hervor, dass die initialen Halbwertszeiten im Minutenbereich liegen. Die Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve betragen $4,69 \pm 1,51$; $55,65 \pm 5,4$ und $629,45 \pm 70,35$ $\mu\text{g/ml} \times \text{Stunde}$. Maximale Konzentrationen von Propylenglykol-2-mononitrat und Propylenglykol-1-mononitrat wurden 10 Minuten nach Injektion erreicht. Die Blutkonzentrationen und die AUC waren für Propylenglykol-1-mononitrat: $0,07 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$, $1,04 \pm 0,051$ $\mu\text{g/ml}$ und $9,65 \pm 3,22$ $\mu\text{g/ml}$; AUC: $2,34 \pm 0,33$; $44,59 \pm 6,81$ und $414,80 \pm 15,86$ $\mu\text{g/ml} \times \text{Stunde}$; für Propylenglykol-2-mononitrat: $1,21 \pm 0,23$; $8,14 \pm 0,91$ und $64,09 \pm 21,90$ $\mu\text{g/ml}$; AUC: $45,09 \pm 6,99$; $375,35 \pm 77,33$ und $2670,32 \pm 1053,10$ $\mu\text{g/ml} \times \text{Stunde}$ (Godin et al. 1995).

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Studien nach akuter und chronischer Toxizität vor. Informationen zu anderen Endpunkten sind nicht bekannt.

Symptome, die nach zufälligen Expositionen auftreten, sind Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Augenirritation, Schwindel bis hin zu vasomotorischem Kollaps und Bewusstlosigkeit (Begründung 1981).

An einer Probandenstudie nahmen 17 gesunde Männer (Nichtraucher, Alter 22 bis 25 Jahre), zwei wissenschaftliche Mitarbeiter (Alter 45 und 51 Jahre) und eine Mitarbeiterin (Alter 24 Jahre) der Forschergruppe teil. Die Probanden wurden eine und bis zu acht Stunden lang gegen 0; 0,03; 0,1; 0,2; 0,35; 0,5 oder 1,5 ml Propylenglykoldinitrat/m³ einmalig oder an bis zu fünf aufeinanderfolgenden Tagen gegen 0,2 bis 0,3 ml Propylenglykoldinitrat/m³ in der Raumluft exponiert. Jeder Proband hatte während der Exposition einen Fragebogen bezüglich subjektiver Symptome auszufüllen. Es wurden Blutparameter, Blutdruck, Herzfrequenz, VER (visual evoked response = visuell evozierte Potentiale, VEP) und Lungenfunktionsparameter bestimmt und kognitive Koordinationstests durchgeführt. VEP sind sehr sensitive Parameter, aber nicht sehr spezifisch für neurotoxische Effekte. Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus blieben unbeeinflusst. Anzeichen von Lungenfunktionsstörungen wurden nicht beobachtet. Nach Expositionen gegen 0,1 ml/m³ klagten zwei Probanden nach 4 bzw. 8 Stunden über Kopfschmerzen. Die Mehrzahl, 11 von 12 der Probanden, berichtete bei achtstündiger Exposition gegen 0,2 ml Propylenglykoldinitrat/m³ nach spätestens 4 Stunden über Kopfschmerzen und es wurden Veränderungen der VEP beobachtet. Ab 0,3 ml/m³ setzten die Kopfschmerzen rascher und verstärkt ein, die Veränderungen der VEP nahmen zu und bei einem Probanden traten nach 5 Minuten leichte Augenirritationen auf, die 5 Minuten nach Expositionsende reversibel waren. Nach Exposition gegen 0,5 ml Propylenglykoldinitrat/m³ waren bei zwei Probanden nach 6,25 Stunden die Ergebnisse im Balance-Test (heel-to-toe-test) und nach 8 Stunden bei drei Probanden in einem modifizierten Koordinationstest (Rhombert-Test) stark verändert. In der am höchsten exponierten Gruppe entwickelten zwei Probanden nach einer Stunde und sechs Probanden nach 3,2 Stunden Augenirritationen ohne Konjunktivitis oder übermäßigen Tränenfluss. Die Augenirritationen hielten die gesamte Versuchsdauer über an und hörten 5 bis 8 Minuten nach Expositionsende auf. Dazu steigerte sich bei der Konzentration von 1,5 ml/m³ der „Nitratkopfschmerz“ bei allen Probanden derartig, dass der Versuch nach 3 Stunden abgebrochen werden musste. Bei vier Probanden war die Leistung im Flanagan-Koordinations-Test verringert. Wiederholte Expositionen gegen 0,2 ml/m³ führten zu der auch von anderen Nitratestern bekannten Toleranz. Die Kopfschmerzen traten nicht mehr auf, es bestand aber eine progressive Zunahme der VEP-Veränderungen. Bei empfindlichen Personen können somit bereits bei Konzentrationen von 0,1 ml/m³ Kopfschmerzen auftreten. Die Blutkonzentrationen lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 5 µg/l, und in der Ausatemluft wurden eine Stunde nach Exposition gegen 1,5 ml/m³ 20 bis 35 µl/m³ bestimmt. Erhöhte Nitrat-Werte im Blut oder zunehmende Methämoglobinbildung wurden nicht beobachtet. Die Geruchsschwelle für Propylenglykoldinitrat

liegt bei ca. 0,2 ml/m³ (Stewart et al 1974; Begründung 1981). Aus der Studie kann eine NOAEC von 0,03 ml/m³ abgeleitet werden.

In einer Torpedo-Produktionsanlage waren 87 Beschäftigte im Durchschnitt 47,4 Monate (ein bis 132 Monate) gegen bis zu 0,22 ml Propylenglykoldinitrat/m³ exponiert, wobei 88 % der Messwerte gleich oder unter 0,1 ml Propylenglykoldinitrat/m³ bzw. 50 % gleich oder weniger als 0,05 ml Propylenglykoldinitrat/m³ betragen. Davon waren 28 Beschäftigte 60 oder mehr Monate (im Durchschnitt 91,8 Monate) und 58 Beschäftigte weniger als 5 Jahre exponiert. Als Kontrolle dienten 21 nicht exponierte Personen, berücksichtigt wurden das Alter, das Geschlecht und die Ethnie. Die Beschäftigten wurden nach dem Auftreten und der Häufigkeit von subjektiven Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit befragt. Untersucht wurden das augenmotorische System mit folgenden Parametern: Sehschärfe (visual acuity), Sehfeld (visual field), Pupillenreaktion (pupillary reaction), Nystagmus, extraokulare Muskelbewegungen (extraocular muscle movement). Weiterhin wurden Tests zur Ataxie durchgeführt. Die Arbeiter tranken im Durchschnitt doppelt so viel Alkohol (191 ml) in der Woche wie die Kontrollpersonen (94 ml). Eine Untergruppe von 28 Arbeitern, die 60 Monate und länger gegen Propylenglykoldinitrat exponiert waren, war im Durchschnitt 10 Jahre älter als die Kontrollpersonen. Von den Beschäftigten klagten 65 % über häufige oder gelegentliche Kopfschmerzen, 31 % über verstopfte Nase, 26 % über Augenirritationen, 13 % über Übelkeit, 10 % über Herzrasen, 6 % über Dyspnoe, 4 % über Brustschmerzen und 1 % über Störungen in der Balance. Obwohl bei den Arbeitern, die fünf Jahre oder weniger, als auch bei den Arbeitern, die länger als 5 Jahre gegen Propylenglykoldinitrat exponiert waren, wurden keine signifikanten Änderungen bezüglich der untersuchten Parameter (augenmotorische Parameter und Ataxie) beobachtet. Die maximale Geschwindigkeit ruckartiger Augenbewegungen (saccade maximum velocity) korrelierte mit der Dauer der Exposition, auch nach Adjustierung für Alter und Alkoholkonsum. Die Latenz ruckartiger Augenbewegungen (saccade delay time) korrelierte signifikant mit dem Alter der exponierten Arbeiter, aber nicht in der Kontrollgruppe (Horvath et al. 1981).

In einer weiteren Studie an Beschäftigten (1352 Personen) dieser Produktionsanlage wurden die Inzidenzen an Herzinfarkt, Angina Pectoris und Herzrhythmusstörungen untersucht. Beschäftigte, die nicht gegen Propylenglykoldinitrat exponiert waren, und Brandschutztechniker dienten als zwei Kontrollgruppen. Risikofaktoren wie Rauchen oder Übergewicht wurden berücksichtigt. Das Risiko, an Herzinfarkt (4 Fälle), Angina Pectoris (2 Fälle) und Herzrhythmusstörungen (ein Fall) zu erkranken, war unter den Exponierten um den Faktor zwei bis drei erhöht (Forman et al. 1987). Da die Fallzahl sehr gering war und eine Zuordnung zu möglichen Konzentrationen (siehe oben) nicht angegeben wurde, kann diese Studie nicht zur Bewertung von kardialen Effekten durch Propylenglykoldinitrat herangezogen werden.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Neuere Untersuchungen liegen nach akuter inhalativer, dermaler, intravenöser und subkutaner Exposition vor, die im Folgenden beschrieben werden.

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Zwei männliche Rhesusaffen wurden an zwei oder vier Stunden pro Tag gegen 2, 3, 7, 10, 20 oder 33 ml Propylenglykoldinitrat/m³ exponiert. Untersucht wurde der elektrophysiologische Endpunkt visuell evozierte Potentiale (VEP), die zu jedem Zeitpunkt und bei jeder Konzentration signifikant beeinflusst waren (Mattsson et al. 1981). Diese Ergebnisse, die mit den beiden Rhesus-Affen während der akuten Expositionen gefunden wurden, bestätigen im Prinzip die Befunde am Menschen aus der Studie von Stewart et al. (1974) und sind als advers anzusehen. Sie werden aber durch andere psychologische Ereignisse, die zu ähnlichen Effekten auf diesen elektrophysiologischen Endpunkt führen oder diesem entgegenwirken können, relativiert. Jedoch ist durch die experimentelle Variation der beobachtete VEP-Effekt eindeutig auf Propylenglykoldinitrat zurückzuführen. Im Langzeitexperiment (siehe Abschnitt 5.2.2) wurden VEP nicht untersucht, so dass eine Aussage zu Anpassungseffekten nicht möglich ist.

5.1.2 Orale Aufnahm

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Je vier F344-Ratten erhielten okklusiv Otto-2-Treibstoff, gelöst in Maiskeimöl, in Dosen von 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 300 oder 450 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG auf die rasierte Rückenhaul. Es wurden keine Änderungen des Blutdrucks und keine Dilatation der abdominalen Gefäße innerhalb der Narkosezeit (Narkose mit Gemisch Ketamin und Xylazin) von 30 bis 45 Minuten beobachtet (Godin et al. 1993).

5.1.4 Intravenöse und subkutane Aufnahme

Je drei bis vier männlichen F344-Ratten wurden intravenös 0; 0,1; 0,3; 1; 3 oder 30 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG injiziert. Blutdruck und Gehirndurchblutung wurden 0,5; 1; 2; 5; 10 und 20 Minuten nach der Injektion gemessen. Maximaler Blutdruckabfall wurde innerhalb der ersten Minute beobachtet und war nach Injektion von 0,3 bis 30 mg/kg KG am stärksten ausgeprägt. Die Gehirndurchblutung erreichte bereits nach zwei Minuten bei allen Tieren das Maximum (Godin et al. 1995).

Je drei F344-Ratten erhielten subkutan Otto-2-Treibstoff, gelöst in Maiskeimöl, in Dosierungen von 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 300 oder 450 mg Propylenglykoldinitrat/kg KG. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden während der Narkosedauer von

30 bis 45 Minuten und nach der Exposition alle fünf Minuten bestimmt. Der maximale Blutdruckabfall wurde nach 15 bis 30 Minuten im Dosisbereich von 5 bis 20 mg/kg KG beobachtet. In der höchsten Dosisgruppe variierten die Messergebnisse so stark, dass keine Aussage möglich war. Ab einer Dosis von 160 mg/kg KG trat Dilatation der abdominalen Gefäße und Zyanose auf (Godin et al. 1993).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Es liegen Langzeitinhalationsversuche an Ratten, Meerschweinchen, Totenkopffaffen und Beagle-Hunden vor. Alle Tierarten wiesen erhöhte Methämoglobinwerte mit deutlichen Speziesunterschieden auf. Als pathologische Befunde wurden vor allem Hämösiderin-Ablagerungen in Leber und konzentrationsabhängig auch in den Nieren als Folge des zunehmenden Erythrozytenabbaus festgestellt (siehe Begründung 1981). Im Folgenden werden neuere Studien dargestellt.

Zwei männliche Rhesusaffen wurden 125 Tage lang, an 23 Stunden pro Tag gegen aufsteigende Konzentrationen von 0,3 bis 4,2 ml Propylenglykoldinitrat/m³ exponiert. Zwei Tiere dienten als Kontrolle. Bis zur höchsten Konzentration wurden keine verhaltenstoxikologischen Veränderungen (avoidance performance test = Schockvermeidung) oder Änderungen im Futterverbrauch sowie keine Anzeichen von Toxizität oder histopathologische Veränderungen beobachtet (Mattson et al. 1981). Diese Verhaltenstests sind sehr unempfindlich. Es müssen schwere Effekte im ZNS hervorgerufen werden, um der Motivation der Schockvermeidung entgegen zu wirken. VEP-Daten, wie nach akuter Exposition, wurden nicht erhoben.

Je 10 bis 15 männliche und weibliche F344-Ratten und C57/BL6-Mäuse und je drei männliche und weibliche Beagle-Hunde wurden inhalativ 6 Stunden pro Tag, an 5 Tagen pro Woche, ein Jahr lang gegen 1,43 mg/m³ und die Ratten und Mäuse auch gegen 241 mg/m³ exponiert. Die Hunde wurden noch zusätzlich weitere 60 Tage exponiert. Die Dampfkonzentrationen wurden aus dem Otto-2-Treibstoff generiert, der aus 75 % Propylenglykoldinitrat, 2 % 2-Nitrodiphenylamin und 23 % Di-n-butylsebacat bestand. Bei den **Hunden** nahm nach zwei bis vier Wochen der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit-Wert deutlich ab, änderte sich aber bis zum Ende der einjährigen Exposition nicht mehr. Innerhalb der anschließenden weiteren 60-tägigen Exposition nahmen die Werte wieder leicht zu. Alle anderen hämatologischen und chemischen Parameter waren unverändert. Eine leichte, statistisch signifikante Zunahme an Methämoglobin und ein reduziertes relatives Lebergewicht wurden beobachtet. Mikroskopische Untersuchungen aller Organe und des Knochenmarks blieben ohne Befund. Bei den **Mäusen** wurden keine substanzbedingten Effekte beobachtet. Nach einjähriger Nachbeobachtungszeit traten bei den männlichen Mäusen der hohen Konzentrationsgruppe lymphoide Hyperplasien der Milz signifikant häufiger auf. Die bei den männlichen Mäusen erhöhte Atrophie und fokale Hyperplasie der Nebennierenrinde war statistisch signifikant in der niedrigen, aber nicht mehr in der hohen Konzentrationsgruppe. Ein substanzbedingter Effekt erscheint daher fraglich. Ein reduziertes Körpergewicht wurde in beiden Konzentrationsgruppen bei den männlichen und weiblichen **Ratten** beobachtet. Eine konsistente konzentrationsabhängige oder zeitabhängige Abnahme der roten Blutkörperchen, des

1510 MAK Value Documentations

Hämoglobingehalts und des Hämatokrit-Wertes trat nicht auf. Ebenso wie bei den Hunden wurden eine leichte, statistisch signifikante Zunahme an Methämoglobin, ein reduziertes relatives Lebergewicht und bei den weiblichen Tieren nur in der 241-mg/m³-Konzentrationsgruppe ein signifikant reduziertes absolutes Milzgewicht beobachtet. In beiden Konzentrationsgruppen traten leichte hyaline Degenerationen des Nasenepithels und sehr leichte inflammatorische Veränderungen in der Lunge auf. Bei den weiblichen Tieren waren nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit statistisch signifikant mehr Tiere an Osteosklerose und Hämosiderose erkrankt, und es wurde eine leichte Zunahme an Polypen im Endometrium beobachtet (US Air Force 1985). Da die Exposition nicht ausschließlich mit Propylenglykoldinitrat durchgeführt wurde, sondern mit Otto-2-Treibstoff, kann diese Studie nur Hinweise auf Wirkungen von Propylenglykoldinitrat liefern.

Da die verschiedenen Tierespezies auf Nitratester deutlich unempfindlicher reagieren als der Mensch, haben die Tierversuche nur eine untergeordnete Bedeutung.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Informationen vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität von Propylenglykoldinitrat vor.

Im Nachtrag zum strukturverwandten „Glycerintrinitrat“ 2011 ist folgende Entwicklungstoxizitätsstudie berichtet.

Anschließend an eine Drei-Generationen-Studie wurde mit vermutlich in dieser Studie bereits verpaarten Tieren (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. Die Umrechnung von der Konzentration im Futter auf Körpergewichtsangabe wurde zu 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).

5.6 Genotoxizität

Daten nach alleiniger Applikation von Propylenglykoldinitrat liegen nicht vor. Informationen zur Genotoxizität von Otto-2-Treibstoff werden zusammenfassend dargestellt. Salmonella-Mutagenitätstests mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung, ein TK^{+/}-Mutationstest (nur bei zytotoxischen Konzentrationen positiv) und ein SCE-Test mit L5178Y-Mauslymphomzellen verliefen negativ. Zytogenetische Untersuchungen am Knochenmark der Maus und ein Dominant-Letal-Test erwiesen sich ebenfalls als negativ (Forman 1988). Da für Propylenglykoldinitrat keine Daten vorliegen und die Ergebnisse von Otto-2-Treibstoff nur als Hinweis für eine Bewertung verwendet werden können, lässt sich das genotoxische Potential nicht abschließend bewerten.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Informationen vor.

6 Bewertung

Der empfindlichste Endpunkt von Propylenglykoldinitrat beim Menschen ist die blutdrucksenkende Wirkung und die Entwicklung von Kopfschmerzen, die wahrscheinlich mit einer zerebralen Gefäßdilatation zusammenhängen.

MAK-Wert. Bei gesunden männlichen Probanden treten nach Exposition gegen 0,1 ml Propylenglykoldinitrat/m³ vereinzelt Kopfschmerzen auf. Die Mehrzahl zeigt nach Exposition gegen 0,2 ml Propylenglykoldinitrat/m³ nach spätestens 4 Stunden Kopfschmerzen und Veränderungen der visuell evozierten Potentiale. Beide Effekte verstärken sich mit zunehmender Konzentration. Bei 0,03 ml/m³ treten keine Kopfschmerzen auf. Propylenglykoldinitrat unterscheidet sich nach den vorliegenden Erfahrungen in seinen Wirkungscharakteristika weder qualitativ noch quantitativ von Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat. In Analogie wird daher der für Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat festgesetzte MAK-Wert von 0,01 ml/m³ für Propylenglykoldinitrat übernommen. Da der MAK-Wert für Glycerintrinitrat auch auf Erfahrungen am Arbeitsplatz beruht, ist das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz damit bereits berücksichtigt. Bei gleichzeitiger Exposition gegen Propylenglykoldinitrat, Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat gilt ein Summenwert von 0,01 ml/m³.

Spitzenbegrenzung. Da die Schwelle für die systemische Wirkung vermutlich nahe beim MAK-Wert liegt, die Wirkung rasch eintritt und die initiale Halbwertszeit im Minutenbereich kurz ist, wird für Propylenglykoldinitrat analog zu Ethylenglykoldinitrat die Kurzzeitwert-Kategorie II und ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Zur Entwicklungstoxizität liegen keine Daten für Propylenglykoldinitrat vor. Für Propylenglykoldinitrat ist der Mensch hinsichtlich der Blutdrucksenkung und der Kopfschmerzen empfindlicher als die Ratte. Diese Wirkungen werden sehr wahrscheinlich über denselben Mechanismus vermittelt wie bei Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat. Weitere systemische Effekte treten nicht auf. Deswegen können die Daten zur Entwicklungstoxizität von Glycerintrinitrat zur Bewertung herangezogen werden (siehe Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2011).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an der Ratte werden nur bei der höchsten maternaltoxischen Dosis von 792 mg/kg KG und Tag verzögerte oder fehlende Ossifikationen des Zungenbeins sowie Zwerchfellhernien beobachtet. Für Entwicklungstoxizität und maternale Toxizität lässt sich aus der Studie ein NOAEL von 86 mg/kg KG und Tag ableiten. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz wird berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die Bioverfügbarkeit von 1,6 % (Worst Case für First-Pass-Effekt: 1,6 % bei 3,5 mg/kg KG bzw. 20 % bei 50 mg/kg KG, nach Schlundsondengabe ermittelt; Fung et al. 1984), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Konzentration von 2,4 mg Glycerintrinitrat/m³ (0,24 ml/m³), was einen 24-fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,01 ml/m³ für Glycerintrinitrat ergibt. Da ein Mol Propylenglykoldinitrat einem Mol Glycerintrinitrat entspricht, ist auch für Propylenglykoldinitrat der Abstand zum MAK-Wert von 0,01 ml/m³ 24-fach und damit ausreichend groß. Daher wird Propylenglykoldinitrat ebenso wie Glycerintrinitrat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung und keimzellmutagene Wirkung. Da zur genotoxischen und krebserzeugenden Wirkung keine Daten für Propylenglykoldinitrat vorliegen, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene und Kanzerogene.

Hautresorption. Der Stoff ist bereits mit „H“ markiert. Aus einer In-vivo-Studie an Ratten (Abschnitt 3.1) lässt sich eine dermale Aufnahme von 1000 mg bei Exposition gegen eine 10%ige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Diese Menge liegt weit über der bei Exposition in Höhe des MAK-Werts aufgenommenen Menge von 0,69 mg bei 10 m³ Atemvolumen und 100 % angenommener inhalativer Resorption. Die gute Resorption durch die Haut wurde in einer weiteren Studie an Ratten bestätigt (Godin et al. 1993). Die Markierung mit „H“ wird daher beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. Tierexperimentelle Untersuchungen, aus denen eine kontaktallergene Wirkung des Propylenglykoldinitrats abgeleitet werden könnte, liegen nicht vor. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls keine Angaben vor. Propylenglykoldinitrat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Clark DG, Litchfield MH (1969) The toxicity, metabolism, and pharmacologic properties of propylene glycol 1,2-dinitrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 15: 175–184
- Godin CS, Kimmel EC, Drerup JM (1993) Effect of exposure route on measurement of blood pressure by tail cuff in F-344 rats exposed to otto fuel II. *Toxicol Lett* 66: 147–155
- Godin CS, He J, Drerup JM, Wyman J (1995) Effect of propylene glycol 1,2-dinitrate on cerebral blood flow in rats: a potential biomarker for vascular headache? *Toxicol Lett* 75: 59–68
- Fischer RG, Ballschmitter K (1998) Determination of vapor pressure, water solubility, gas-water partition coefficient p_{gw} , Henry's law constant, and octanol-water partition coefficient p_{ow} of 26 alkyl dinitrates. *Chemosphere* 36: 2891–2901
- Forman SA (1988) A review of propylene glycol dinitrate toxicology and epidemiology. *Toxicol Lett* 43: 51–65
- Fung H-L, Ogata H, Kamiya, Maier GA (1984) Pharmacokinetics of nitroglycerin after parenteral and oral dosing in the rat. *J Pharm Sci* 73: 873–879
- Forman SA, Helmkamp JC, Bone CM (1987) Cardiac morbidity and mortality associated with occupational exposure to 1,2-propylene glycol dinitrate. *J Occup Med* 29: 445–450
- Horvath EP, Richard AI, Boyd J, Markham T (1981) Evaluation of the neurophysiologic effects of 1,2-propylene glycol dinitrate by quantitative ataxia and oculomotor function tests. *Am J Ind Med* 2: 365–378
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2017) Propan-1,2-dioldinitrat, GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
- Mattsson JL, Young RW, Curran CR, Franz CG, Cowan MJ Jr, Jenkins LJ Jr (1981) Acute and chronic propylene glycol dinitrate exposure in the monkey. *Aviat Space Environ Med* 52: 340–345
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2016) Propylene glycol dinitrate, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stewart RD, Peterson JE, Newton PE, Hake CL, Hosko MJ, Lebrun AJ, Lawton GM (1974) Experimental human exposure to propylene glycol dinitrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 30: 377–395
- US Air Force (1985) One-year inhalation toxicity study of otto fuel II. Wright-Patterson Air Force Base, OH: Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command. Document no. AD A163162
- US Army Medical Bioengineering Research and Command (1978) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: effects of life-time exposure: Part II Trinitroglycerin. Environmental Protection Research Division, U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory, Fort Detrick, Frederick, MD, USA, Progress Report No. 8, Nov. 1978

abgeschlossen am 22.03.2017