

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



KURZFASSUNG TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN



Glyoxal Nr. 177

Ausgabe 01/1997

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Glyoxal
1.2	IUPAC-Name	Ethandial
1.3	CAS-Nr.	107-22-2
1.4	EINECS-Nr.	203-474-9

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Aerotex Glyoxal 40

Äthandial

1,2-Äthandial

Biformal

Biformyl

Daicel GY 60

Diformyl

Ethandial

Ethanedial

Ethanedione

1,2-Ethanedione

Glyfix CS 50

Glyoxal 40

Glyoxal P

Glyoxyl aldebyde

Glyoxyl aldehyde

Gohsezal P

Oxal

Oxalaldehyd

Oxaldehyd

Odix

Permafresh 144

3 Struktur- und Summenformel

3.1 Strukturformel H-C=O

H-C=O

3.2 Summenformel $C_2H_2O_2$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse	58,04

4.2 Schmelzpunkt, °C 15 (Reinsubstanz)

ca. - 10 (40-prozentige Lösung)

4.3 Siedepunkt, °C 50,4 (Reinsubstanz; bei 1013 hPa)

51 (Reinsubstanz; bei 1035 hPa) ca. 105 (40-prozentige Lösung)

4.4 Dampfdruck, hPa < 10⁻⁴ (40-prozentige wässrige Lösung)

4.5 Dichte, g/cm³ 1,14 (Reinsubstanz; bei 20 °C)

1,27 (40-prozentige wässrige Lösung;

bei 20 °C)

4.6 Löslichkeit in Wasser sehr gut löslich

600 g/l (Glyoxal 80-prozentig; bei 20 °C) beliebig mischbar (40-prozentige wässri-

ge Lösung)

4.7 Löslichkeit in organischen löslich in Ethanol und Ethylether

Lösemitteln

4.8 Löslichkeit in Fett Verteilungskoeffizient log P_{ow}

- 2,54 (berechnet)- 0,85 (experimentell)

4.9 pH-Wert 2,1 - 2,7 (bei 400 g/l und 20 °C)

ca. 4 (bei 500 g/l und 20 °C)

4.10 Umrechnungsfaktor 1 ml/m³ (ppm) ≜ 2,37 mg/m³

1 mg/m³ ≜ 0,42 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Durch Oxidation von Acetaldehyd mit Salpetersäure oder katalytische Dehydrierung von Ethylenglykol in der Gasphase.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Glyoxal kommt hauptsächlich als 40-prozentige wässrige Lösung in den Handel. Die Reaktionsfähigkeit der beiden Aldehydgruppen wird ausgenutzt zur Vernetzung von Makromolekülen, wie Cellulose, Keratin, Polyacrylamiden, Poly(vinylalkohol) und anderer Polykondensate. Verwendung bei der Herstellung von Antiknittermitteln für Baumwolltextilien, als Reduktionsmittel in der Fotoindustrie und bei der Herstellung von Silberspiegeln, zur Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln, als Desinfektionsmittel.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Glyoxal wird in vitro von der Rattenleber über Glykolsäure und Glyoxylsäure zu Oxalsäure metabolisiert. Mit Guanosin bildet Glyoxal stabile Addukte.

Glyoxal erweist sich im Tierversuch an verschiedenen Spezies je nach Wirkstoffgehalt des geprüften Produktes als gering toxisch bis gesundheitsschädlich. Orale LD $_{50}$ -Werte von 80- bzw. 100-prozentigem Glyoxal werden für die Ratte mit 2000 bzw. 1400 mg/kg Körpergewicht mitgeteilt. Bei 40-prozentigem Glyoxal werden für die Ratte LD $_{50}$ -Werte nach oraler Applikation von 762 bis 8979 mg/kg Körpergewicht angegeben. In Relation zu den oralen LD $_{50}$ -Werten mit 80- bzw. 100-prozentigem Glyoxal sind bei der Ratte LD $_{50}$ -Werte von > 2000 mg/kg Körpergewicht für 40-prozentiges Glyoxal plausibel. Die orale LD $_{50}$ für 40-prozentiges Glyoxal bei der Maus liegt bei 4064 mg/kg Körpergewicht. Nach dermaler Applikation von 40-prozentigem Glyoxal betragen die LD $_{50}$ -Werte bei der Ratte > 2000, beim Kaninchen

12700 und beim Meerschweinchen > 5000 mg/kg Körpergewicht. Nach einmal 4-stündiger inhalativer Exposition erweist sich 40- bzw. 80-prozentiges Glyoxal an der Ratte als gesundheitsschädlich (LC₅₀ Ratte (4 Stunden) 40-prozentiges Glyoxal 2440 mg/m³, 80-prozentiges Glyoxal > 1300 mg/m³). In Inhalations-Risiko-Testen werden von allen eingesetzten Ratten 7- bzw. 8-stündige Expositionen gegenüber 30- oder 40-prozentigem Glyoxal überlebt. Nach intraperitonealer Verabreichung von 40-prozentigem Glyoxal ergeben sich LD₅₀-Werte von 622 bzw. 638 mg/kg Körpergewicht an Ratten bzw. Mäusen. Die Symptome nach einmaliger oraler Gabe sind unspezifisch. Nach inhalativer Aufnahme stehen lokale Reizungen der Augen und Atmungsorgane im Vordergrund. Makroskopisch ergeben sich nach oraler Applikation Irritationen des Magen-Darm-Traktes und Kongestion in Magen-Darm-Trakt, Lunge, Nieren und Nebennieren sowie nach inhalativer Aufnahme Hyperämie und schaumiges Sekret in der Lunge.

Eine 30- bzw. 40-prozentige wässrige Glyoxal-Lösung führt beim Kaninchen in Abhängigkeit von der Applikationszeit an der Haut zu leichten bis deutlichen Reizeffekten. In einer Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 404 sind mit Glyoxal (40-prozentig) bei 4-stündiger Einwirkungszeit keine Reizeffekte an der Haut beobachtet worden. Die Substanz ist daher gemäß EU-Kennzeichnungskriterien als nicht reizend bewertet worden. Am Kaninchenauge sind Reizeffekte bis zu nekrotischen Veränderungen beschrieben worden. In einer Studie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 405 hat Glyoxal (40-prozentig) zu einer binnen 8 Tagen reversiblen Rötung und Chemosis der Konjunktiven geführt und somit eine reizende Wirkung gezeigt.

Glyoxal wirkt an der Meerschweinchenhaut sensibilisierend.

In einem Trinkwasserversuch an der Ratte (Stamm Crl CD (SD) BR) über 28 Tage (OECD-Richtlinie Nr. 407) bewirkt Glyoxal 40 in Dosen von 300 und 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag dosisabhängig eine verringerte Wasser- und Futteraufnahme sowie eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung. Alle hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter sowie Sektions- und histologischen Befunde entsprechen den Kontrollwerten. Der no toxic effect level beträgt 100 mg/kg Körpergewicht/Tag. Im subakuten Inhalationsversuch (OECD-Richtlinie Nr. 412) an Wistar-Ratten über 29 Tage kommt es bei Glyoxal 40 %-Aerosol-Konzentrationen von 10 und 2 mg Glyoxal/m³ zu einer minimalen squamösen Metaplasie des Epiglottisepi-

thels. Als no effect level werden für die lokalen Effekte 0,4 mg/m³ und bezüglich der systemischen Toxizität > 10 mg/m³ ausgewiesen.

In einem 3-Monate-Fütterungsversuch an männlichen und weiblichen Harlan-Wistar-Ratten wird Glyoxal in Tagesdosen von ca. 30 bis 250 mg/kg Körpergewicht ohne klinische, makroskopische und histopathologische Veränderungen vertragen. Lediglich bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe sind eine vorübergehende verminderte Körpergewichtszunahme und eine Erhöhung der relativen Leber- und Nierengewichte ohne histopathologisches Korrelat beobachtet worden. Der no effect level beträgt ca. 125 mg/kg Körpergewicht/Tag.

In Trinkwasserversuchen mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Konzentrationen 0, 2000, 4000 bzw. 6000 mg/l, entsprechend durchschnittlich ca. 140, 290 bzw. 370 mg/kg Körpergewicht, über bis zu 90 Tagen bzw. 6000 mg/l, entsprechend durchschnittlich ca. 370 mg/kg Körpergewicht, über bis zu 180 Tagen) werden eine herabgesetzte Futter- und Wasseraufnahme sowie eine verzögerte Körpergewichtszunahme in den beiden höheren Konzentrationen gefunden. Die Glyoxalase-Aktivitäten in Leber, Nieren und Erythrozyten sind erhöht, während die Aspartataminotransferase-, Alaninaminotransferase- und Laktatdehydrogenase-Aktivitäten sowie Albumin und Gesamtprotein im Serum in den beiden höheren Dosisgruppen herabgesetzt sind. Auch in der unteren Dosisgruppe wird eine erniedrigte Alaninaminotransferase-Aktivität und ein erniedrigter Gesamtproteinwert festgestellt. Der lowest observed effect level liegt bei 140 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Aus einer 90-Tage-Studie mit Fischer-344-Ratten und B6C3F1-Mäusen - beiden Spezies sind Glyoxal-Konzentrationen im Trinkwasser von 0, 1000, 2000, 4000, 8000 und 16000 mg/l verabreicht worden (keine absoluten Angaben zum Wasserverbrauch) - geht hervor, dass die Ratten bei der Konzentration von 16000 mg/l am 12. Versuchstag in moribundem Zustand getötet worden sind, während alle Mäuse überlebt haben. Konzentrationsabhängig sind bei beiden Spezies Wasser- und Futteraufnahme sowie Körper- und Organgewichte bis zur niedrigsten Dosis herabgesetzt. Die bei den Ratten insbesondere in den höheren Dosisgruppen beobachteten geringfügigen histopathologischen Veränderungen sind von den Autoren als Sekundärfolge der erniedrigten Wasser- und Futteraufnahme diskutiert worden. Bei männlichen Mäusen werden konzentrationsabhängig Speicheldrüsenveränderungen (Sekretverarmung) gesehen, deren toxikologi-

sche Relevanz nach Ansicht der Autoren fraglich ist. Klinische Vergiftungssymptome werden nicht beschrieben. Für beide Spezies kann ein no effect level nicht abgeleitet werden. Es bleibt unklar, ob die reduzierte Aufnahme von Trinkwasser bzw. Futter als Hinweis auf einen toxisch relevanten Effekt oder wahrscheinlicher als Palatabilitätseffekt zu werten sind.

In einem 90-Tage-Fütterungsversuch am Beagle-Hund hat sich nach Applikation von ca. 31 bis 115 mg/kg Körpergewicht/Tag weder eine Beeinflussung der Körpergewichtsentwicklung und der Organgewichte noch der klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter ergeben. Makroskopisch und histopathologisch sind die Tiere ebenfalls ohne Befund gewesen. Der no effect level hat somit ca. 115 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen.

Glyoxal erweist sich in in vitro-Untersuchungen zur Gentoxizität an Prokaryonten und Eukaryonten (Salmonella/Mikrosomen-Test, ARA-Test, umu-Test, Rec-Assay, DNA-Reparatur-Test, Maus-Lymphoma-Test, Chromosomenaberrationstest, UDS-Test, SCE-Test, DNA-Einzelstrangbrüche) als mutagen. Lediglich im HPRT-Test werden negative Ergebnisse erzielt. In vivo erweist sich Glyoxal im Mikronukleustest an der Maus mit oraler Applikation als negativ. Chromosomenaberrationen in Duodenum, Testes und Milz werden in einer älteren, nur unzureichend dokumentierten Studie nach subkutaner Applikation an Ratten beschrieben. Bei der Ratte finden sich nach oraler Gabe ein signifikanter Anstieg der unplanmäßigen DNA-Synthese in der Pylorusschleimhaut, nicht jedoch in primären Hepatozyten, sowie eine Erhöhung der DNA-Einzelstrangbrüche in der Leber und in der Pylorusschleimhaut. An Drosophila melanogaster hat sich Glyoxal im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test, im Dominant-Letal-Test und in Untersuchungen zur reziproken Translokation und zum Verlust von Geschlechtschromosomen als negativ erwiesen. Glyoxal erweist sich in zahlreichen in vitro-Testen als mutagen; bei in vivo-Testen ergeben sich unterschiedliche Befunde.

Bei Mäusen lässt sich bei dermaler Applikation von Glyoxal über die gesamte Lebenszeit keine kanzerogene Wirkung nachweisen. Glyoxal zeigt nach oraler Verabreichung an der Schleimhaut des Drüsenmagens der Ratte lokal tumorpromovierende Eigenschaften. In einem Leberpromotionsmodell an der Ratte ergeben sich keine Hinweise auf eine promovierende Wirkung von Glyoxal durch systemische Wirkung. Nach dermaler Applikation bei Mäusen besitzt Glyoxal keine tumorinitiierende Wirkung. Im Zell-

transformationstest an C3H/10T½CL8-Zellen erweist sich Glyoxal als negativ.

Beim Menschen wirkt Glyoxal an der Haut reizend und sensibilisierend.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Glyoxal in der MAK- und BAT-Werte-Liste mit "Sh" für hautsensibilisierende Stoffe markiert.

Glyoxal wurde von der Europäischen Union in die Kategorie M3 der erbgutverändernden Stoffe "Stoffe, die wegen möglicher erbgutverändernder Wirkung auf den Menschen zu Besorgnis Anlass geben" in der TRGS 905 legal eingestuft. Im Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG ist Glyoxal mit R43 als sensibilisierend legal eingestuft und gekennzeichnet worden.

Für die ehemalige UdSSR wurde für Glyoxal ein TLV-Wert von 2 mg/m³ angegeben.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen nach G 24 der Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Auf die bei Ratten und in diversen in vitro-Untersuchungen beobachtete mutagene Wirkung von Glyoxal wird hingewiesen.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg

Telefon: 06221 523 (0) 400

E-Mail: praevention@bgchemie.de

Internet: www.bgchemie.de