

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Benzotriazol

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *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*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* *E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))*

**Keywords:** Benzotriazol; Reizwirkung; Kanzerogenität; zentrales Nervensystem; Hautresorption; Kühlschmierstoffe

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Benzotriazol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):535-558]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb9514kskd0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb9514kskd0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9514kskd0067>

**Addendum abgeschlossen:** 21 Mrz 2018

**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.

# Benzotriazole<sup>1)</sup> / 1H-Benzotriazol

## [Benzotriazol]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb9514kskd0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated benzotriazole [95-14-7], considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. A genotoxic potential is not found in bacterial or mammalian cell systems in vitro and benzotriazole does not induce micronuclei in the bone marrow of mice. In oral carcinogenicity studies in rats and mice, benzotriazole causes tumours in various organs with a low incidence of glioma and oligodendroglioma in the brain of rats. These rarely occur in control animals and are therefore considered to be substance-induced. For this reason, benzotriazole is suspected of being carcinogenic and is classified in Carcinogen Category 3B. A NOAEL of 12.5 mg/kg body weight and day is obtained for bleeding of mucous membranes at nose and mouth and salivation at 5 mg/kg body weight and day from a subchronic oral toxicity study in rats. As an inhalation study has not been performed, but benzotriazole is irritating to the eye and is therefore expected to be irritating to the respiratory tract, a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived. In a reproductive toxicity study with exposure of rats to benzotriazole, at 300 mg/kg body weight and day the body weight of pups is reduced during lactation. Teratogenicity was not examined. Skin contact is expected to contribute significantly to systemic toxicity. Therefore, benzotriazole is designated with an "H". Limited data show no sensitization.

#### Keywords

Benzotriazol; Aziminobenzol; 1,2,3-Benzotriazol; 1H-Benzotriazol; 2H-Benzotriazol; 2,3-Diazaindol; 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; brain tumours; glioma; oligodendroglioma

#### Author Information

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

---

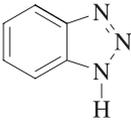
1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

# Benzotriazol<sup>1)</sup>

[95-14-7]

## Nachtrag 2019

<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption (2018)</b>	<b>H</b>
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2018)</b>	<b>Kategorie 3B</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–

Synonyma	Aziminobenzol 1,2,3-Benzotriazol 2H-Benzotriazol 2,3-Diazaindol
Chemische Bezeichnung (IUPAC)	1H-Benzotriazol
CAS-Nr.	95-14-7
Formel	 $C_6H_5N_3$
Molmasse	119,14 g/mol
Schmelzpunkt	100 °C (ECHA 2017)
Siedepunkt bei 1013,25 hPa	204 °C (ECHA 2017)
Dampfdruck bei 25 °C	0,0689 hPa (ber; ECHA 2017)
log $K_{OW}$	1,34 (ECHA 2017)
Löslichkeit in Wasser	20 g/l (ECHA 2017)

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

<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 4,944 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,202 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Stabilität	Thermisch stabil, stabil gegenüber elektromagnetischer Strahlung im UV-Bereich (US EPA 1977)
Herstellung	Reaktion von o-Phenylendiamin mit salpetriger Säure (NLM 2017)
Reinheit	In Studien wird eine Reinheit > 99 % angegeben (Bayer AG 1988; Connect Chemicals GmbH 2012 c)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Korrosionsschutzmittel, Reinigungsmittel, Kühlschmiermittel in der Metallverarbeitung (NLM 2017)

Für Benzotriazol existiert bereits eine Begründung von 1988. Aufgrund neuer Daten wurde dieser Nachtrag verfasst. Benzotriazol ist zu maximal 0,5 % in Kühlschmiermitteln enthalten („Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen“ 2014).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Benzotriazol wirkt reizend am Auge von Kaninchen. In oralen Langzeitstudien an Ratten und Mäusen führt Benzotriazol in mehreren Organen zu Tumoren, wobei insbesondere das Auftreten von Gliomen und Oligodendrogliomen im Gehirn von Ratten den Verdacht einer kanzerogenen Wirkung nahelegt. Die akute Toxizität von Benzotriazol beim Versuchstier kann überwiegend auf ZNS-Effekte zurückgeführt werden. Nach subchronischer Applikation von Benzotriazol zeigt sich ab 50 mg/kg KG und Tag bei Schlundsondengabe gelegentlich auftretendes Bluten der Schleimhäute und Salivation. Die Studien zur Reproduktionstoxizität berichten am 0. und 4. Lebenstag bei 300 mg Benzotriazol/kg KG und Tag ein vermindertes Körpergewicht der Nachkommen.

## 2 Wirkungsmechanismus

### Neurotoxizität

Benzotriazol zeigt nach einmaliger oraler und intravenöser Gabe bei mehreren Spezies Effekte auf das Nervensystem. Bei Mäusen führt die i. v.-Applikation zu progressiver Paralyse bis hin zum Atemstillstand (siehe Abschnitt 5.1.4). Es handelt sich nicht um einen Effekt auf das periphere Nervensystem, da die Nervenleitgeschwin-

digkeiten peripherer Nerven und die Übertragung an der muskulären Endplatte durch Benzotriazol nicht beeinflusst werden. Der zentralnervöse paralytische Effekt wird über die Depression polysynaptischer Reflexbögen auf Rückenmarks- und Hirnstammebene erklärt (Domino et al. 1952).

### Kanzerogenität

Die paralyisierende Wirkung von Benzotriazol kann auf ZNS-Effekte zurückgeführt werden (siehe oben) wodurch die Erreichbarkeit des Gehirns in Konzentrationen, wie sie in der Kanzerogenitätsstudie eingesetzt wurden (siehe Abschnitt 5.7), prinzipiell möglich erscheint.

Bei männlichen und weiblichen F344-Ratten tritt eine statistisch nicht signifikante Zunahme an Gliomen bzw. Oligodendrogliomen im Vergleich zur Kontrolle auf (siehe Abschnitt 5.7).

Um die Pathogenese der Entwicklung von Gehirntumoren im Nager genauer aufzuklären, wurden Untersuchungen mit transgenen Tiermodellen (p53-heterozygote Mäuse) durchgeführt. Es zeigt sich, dass der Funktionsverlust der p53-Genexpression ein frühes Ereignis in der Entstehung von Gehirntumoren im Nager darstellen könnte. Laut der Autoren ist dieser Hinweis umso bedeutender, da der Verlust oder die Mutation des p53-Gens häufig im Zusammenhang mit Gliatumoren beim Menschen steht (Sills et al. 1999). Es fehlen jedoch Studien zur Frage, ob Benzotriazol den Tumorsuppressor p53 modulieren kann.

Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Gehirntumoren und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) diskutiert (Rinaldi et al. 2016). Da Benzotriazol kein genotoxisches Potential aufweist, und deshalb kein Hinweis auf eine ROS-Generierung durch Benzotriazol gegeben ist, scheint dieser Mechanismus nicht im Vordergrund zu stehen.

Die in der Kanzerogenitätsstudie bei B6C3F1-Mäusen beobachtete signifikant erhöhte Inzidenz von alveolaren/bronchiolaren Karzinomen ist aufgrund der hohen Inzidenz spontaner und Chemikalien-induzierter Adenome und Karzinome in der Lunge von Mäusen und der eingesetzten hohen Dosis für den Menschen nicht bewertungsrelevant. Die höhere Empfindlichkeit der Mäuse für Lungentumoren wird bedingt durch den pulmonären Adenomempfindlichkeitslokus (Pulmonary Adenoma Susceptibility 1, Pas 1) (Dassano et al. 2014; Malkinson 1989).

Die in der F344-Ratte aufgetretenen Tumoren der Schilddrüse, des Uterus und der Leber sind fraglich substanzbedingt und nicht einem spezifischen Mechanismus zuzuordnen (siehe Abschnitt 5.7).

## **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

Es liegen keine neuen Informationen über die Toxikokinetik und den Metabolismus von Benzotriazol vor.

Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Benzotriazol wurden weder beim Tier noch beim Menschen untersucht. Als Metaboliten von Benzotriazol entstehen *in vitro* 4- und 5-Hydroxybenzotriazol (Begründung 1988).

Experimentelle Untersuchungen zur dermalen Aufnahme von Benzotriazol fehlen. Berechnungen für eine gesättigte wässrige Lösung (Expositionsfläche 2000 cm<sup>2</sup>, Expositionsdauer eine Stunde) nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) bzw. Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) ergeben Fluxwerte von 0,67, 0,06 und 0,07 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde und damit eine mögliche Aufnahme von 1340 mg, 120 mg und 140 mg Benzotriazol. In Kühlschmierstoffen wird Benzotriazol in einer Maximalkonzentration von 0,5 % (5 g/l) eingesetzt. Die entsprechend berechnete dermale Aufnahme unter Standardbedingungen liegt bei 335 mg, 30 mg oder 35 mg.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur zur allergenen Wirkung Untersuchungen vor.

### 4.1 Allergene Wirkung

Über zwei Fälle von Kontaktdermatitis bei Metallarbeitern wurde berichtet. Die Beschäftigten waren gegen Benzotriazol-haltige Schmierstoffe exponiert und reagierten im Epikutantest stark positiv (3+-Reaktion) bzw. positiv (k. w. A.) auf eine 2%ige Zubereitung von Benzotriazol in Vaseline, das von den Autoren aus dem verwendeten Schmieröl isoliert worden war. Zwei weitere Arbeiter mit Kontaktdermatitis zeigten eine erythematöse bzw. eine schwach positive (1+) Reaktion auf die Zubereitung (Ducombs et al. 1980 in Begründung 1988).

In anderen Untersuchungen mit Kühlschmierstoff-exponierten Beschäftigten wurden bei 52 Beschäftigten mit Kontaktekzem aus einem Gesamtkollektiv von 74 keine positiven Reaktionen auf Benzotriazol (getestet 1%ig in Vaseline) gefunden (Angelini und Meneghini 1977 in Begründung 1988). Weiterhin traten keine Reaktionen bei 40 Getesteten mit Kontaktdermatitis aus einem Kollektiv von insgesamt 286 in 10 Betrieben beschäftigten Metallarbeitern (de Boer et al. 1989) sowie keine Reaktion bei 199 (Geier et al. 2004), 110 (Geier et al. 2006) und 182 getesteten Personen (Gruvberger et al. 2003) auf. Auch bei der Testung einer 1%igen wässrigen Zubereitung des Natriumsalzes des Methylderivats des Benzotriazols (Methyl-1H-benzotriazol, Natriumsalz, CAS Nr. 29385-43-1) fand sich bei 125 Getesteten keine positive Reaktion (Geier et al. 2003).

Bei 105 getesteten Automechanikern (Meding et al. 1994) sowie zwei Kollektiven von 230 (Holden und Gawkrödger 2005) und 731 (Katugampola et al. 2005) getesteten Patienten mit Dermatitis der Füße wurden ebenfalls keine bzw. nur eine positive Reaktion auf Benzotriazol (Katugampola et al. 2005) beobachtet. In einer Übersicht zu den in den Jahren von 1985 bis 1997 in der Universitätsklinik von Leuven registrierten Ergebnissen der Epikutantests mit antibakteriellen Wirkstoffen werden zwei positive Reaktionen bei 8521 Getesteten aufgeführt (Goossens et al. 1998).

## **5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

In der Begründung 1988 wurde von einer 3-Stunden-LC<sub>50</sub> von 1900 mg Benzotriazol/m<sup>3</sup> bei Ratten berichtet, bei der eine weiße schaumige Flüssigkeitsansammlung in der Trachea und Hämorrhagien in der Lunge (kein Lungenödem) auftraten. Nach 2 bis 3 Tagen zeigten die Tiere wieder ein normales Verhalten (k. w. A.).

Für das strukturverwandte Methyl-1-H-benzotriazol wurde eine RD<sub>50</sub> von 205 mg/m<sup>3</sup> für pulmonale Irritation an Mäusen bestimmt (Nachtrag „Methyl-1H-benzotriazol“ 2011).

#### **5.1.2 Orale Aufnahme**

In der Begründung 1988 sind orale LD<sub>50</sub>-Werte für Ratten von 550 bis 965 mg/kg KG, für Mäuse von 831 mg/kg KG und für Meerschweinchen von 500 mg/kg KG aufgeführt. Bei den Tieren versagte zuerst der Stellreflex an den Hinterbeinen.

In einer aktuellen Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 423 starben bei 2000 mg Benzotriazol/kg KG alle drei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten innerhalb von drei Stunden. An Symptomen traten verminderte spontane Aktivität, reduzierter Muskeltonus, verminderter Aufricht- und Preyer-Reflex sowie Mydriasis, tränennde Augen, verlangsamte Atmung und teilweise Herabhängen der Augenlider auf. Bei der makroskopischen Untersuchung wurde eine Verkleinerung des Vormagens und des assoziierten Gewebes mit Weißfärbung und schwarzen Punkten beobachtet. Bei 300 mg/kg KG starb keine der sechs weiblichen Sprague-Dawley-Ratten. In den ersten Stunden nach der Substanzgabe traten die gleichen klinischen Befunde in abgeschwächter Form auf, von denen sich alle Tiere innerhalb von 24 Stunden vollständig erholten. Es wurden keine makroskopischen substanzbedingten Befunde beobachtet. Die LD<sub>50</sub> lag somit oberhalb von 300 und unterhalb von 2000 mg/kg KG (Connect Chemicals GmbH 2012 b).

#### **5.1.3 Dermale Aufnahme**

Dermale LD<sub>50</sub>-Werte lagen für das Kaninchen bei > 2000 mg Benzotriazol/kg KG und für das Meerschweinchen bei > 1000 mg/kg KG (Eastman Kodak Company 1983; Polaroid Corporation 1965; Sherwin-Williams Company 1972 a).

#### **5.1.4 Intravenöse und intraperitoneale Aufnahme**

Untersuchungen zur Wirkung von Benzotriazol nach i. v.-Applikation bei Mäusen ergaben eine mittlere paralyisierende Dosis von 55 mg/kg KG. Die Tiere zeigten ein Versagen des Stellreflexes, das an den Hinterbeinen begann. Die Paralyse war nach Gabe nicht letaler Dosen reversibel. Bei Mäusen betrug die intravenöse LD<sub>50</sub> 238 mg/kg KG, wobei es zu Atemstillstand kam (Domino et al. 1952; Begründung

1988), die intraperitoneale LD<sub>50</sub> bei Gabe in Öl war 500 mg/kg KG und bei Gabe ohne Öl 1000 mg/kg KG (Begründung 1988).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Untersuchungen vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einem Vorversuch zu einer Kanzerogenitätsstudie erhielten je fünf männliche und weibliche Fischer-344-Ratten und B6C3F1-Mäuse 8 Wochen lang Benzotriazol mit dem Futter. Die Konzentrationen waren 0, 300, 1000, 3000, 10 000 und 30 000 mg Benzotriazol/kg Futter (0, ca. 27, 90, 270, 900, 2700 mg/kg KG und Tag bei Ratten bzw. 0, ca. 60, 200, 600, 2000, 6000 mg/kg KG und Tag bei Mäusen, Umrechnungsfaktor 0,09 für Ratten und 0,2 für Mäuse nach EFSA 2012). Die Ratten zeigten eine verminderte Zunahme des Körpergewichts (bis zu 12 % bei Dosierungen von 27 bis 900 und 34–40 % bei 2700 mg Benzotriazol/kg KG und Tag). Bei B6C3F1-Mäusen trat eine verminderte Zunahme des Körpergewichts (bis zu 5 %) erst bei einer Dosis von 6000 mg Benzotriazol/kg KG und Tag auf (Begründung 1988).

Je 12 männliche und weibliche Wistar-Ratten erhielten gemäß OECD-Prüfrichtlinie 421 mit der Schlundsonde 0; 12,5; 50 oder 200 mg Benzotriazol/kg KG und Tag, männliche Tiere 39 bis 50 Tage lang, weibliche Tiere 46 bis 56 Tage lang (Reinheit > 99 %). Weibliche Tiere, die keine Anzeichen von Verpaarung zeigten, wurden einem zweiten Verpaarungs-Zyklus zugeführt und waren dann 67 bis 70 Tage lang exponiert. Bei Tieren aller Dosisgruppen traten zeitweise Atemgeräusche auf. Ein weibliches Tier der hohen Dosisgruppe und ein Kontrolltier starben aufgrund von Fehlapplikationen. Beginnend mit dem 5. Applikationstag ab 50 mg/kg KG und Tag wischten sich die Tiere Schnauze und Nase im Einstreu. Diese Beobachtung zeigte sich mit zunehmender Expositionszeit häufiger und bei nahezu allen Tieren dieser Dosisgruppen. Besonders die Tiere der hohen Dosisgruppe hatten ab dem 15. Applikationstag nach der Substanzgabe starken Speichelfluss, was sich in abgeschwächter Form auch bei den Tieren der mittleren Dosisgruppe zeigte. Gelegentlich blutende Schleimhäute in Nase und Schnauze ließen sich bei einzelnen Tieren der hohen und mittleren Dosisgruppe beobachten. Körpergewicht, Körpergewichtsentwicklung und Futterkonsum waren nicht signifikant verschieden zwischen exponierten und nicht exponierten Tieren. Bei den weiblichen Tieren war der Wasserkonsum in der höchsten und niedrigsten Dosisgruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant erhöht, in der mittleren Dosisgruppe signifikant erniedrigt, bei den männlichen Tieren zeigte sich kein Effekt. Geschwollene und gerötete axilläre und mesenteriale Lymphknoten traten bei Tieren aller Gruppen auf. Weiterhin zeigten sich Effekte auf den Verdauungstrakt wie ein gerötetes Jejunum sowie Flecken am Duodenum mit höherer Inzidenz bei den weiblichen als bei den männlichen Tieren. Da die Effekte auf die Lymphknoten sowie am Verdauungstrakt auch bei den Kontroll-

tieren beobachtet wurden, führen die Autoren diese Befunde auf die Wahl des Lösungsmittels zurück und bewerten diese nicht als substanzbedingt. Bei der histopathologischen Untersuchung traten keine substanzbedingten Befunde bei den Eltern- oder Jungtieren auf (Connect Chemicals GmbH 2012 c). Wird das bei manchen Tieren ab 50 mg/kg KG und Tag gelegentlich aufgetretene Bluten der Schleimhäute und die Salivation als substanzbedingte Wirkung gewertet, so liegt der NOAEL bei 12,5 mg/kg KG und Tag.

In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zwölf weibliche und männliche CrI:CD-Ratten pro Gruppe via Schlundsonde Dosierungen von 0, 30, 100 oder 300 mg/kg KG und Tag. Die männlichen Tiere wurden 42 Tage lang, die weiblichen Tiere ca. 54 Tage lang behandelt (14 Tage vor Verpaarung, 14-tägige Verpaarungszeit, 22-tägige Trächtigkeit, 4 Tage Laktation). Als substanzbedingter Effekt traten am 1. und am 4. Tag der Laktation ein signifikant vermindertes Körpergewicht der männlichen und weiblichen Nachkommen in der höchsten Dosisgruppe auf (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung am 4. Laktationstag: ♀ Kontrollgruppe:  $10,4 \pm 0,7$  g; ♀ Hochdosisgruppe:  $9,3 \pm 0,8$  g; ♂ Kontrollgruppe:  $10,8 \pm 0,7$  g; ♂ Hochdosisgruppe:  $9,5 \pm 0,7$  g). Alle weiteren Endpunkte waren ohne substanzbedingten Befund. Der NOAEL der Elterntiere lag bei der höchsten Dosis von 300 mg/kg KG und Tag (ECHA 2017). Da die Studie nicht im Original zur Verfügung steht, kann sie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In der Begründung 1988 wird Benzotriazol als nicht reizend an der intakten Haut von Kaninchen bewertet. Die seit der Begründung 1988 verfügbaren Studien sind nachfolgend aufgeführt. Sie bestätigen die Bewertung als „nicht reizend“.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurden 500 mg der mit Wasser angeteigten Prüfsubstanz Benzotriazol auf 6 cm<sup>2</sup> Kaninchenhaut aufgetragen und semiokklusiv abgedeckt. Nach vier Stunden wurde die Abdeckung entfernt, die exponierten Hautareale gewaschen und die Haut eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden sowie 7, 14 und 21 Tage nach der Auftragung auf Reizungen mittels der Bewertungskriterien nach Draize evaluiert. Es zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Erythem- bzw. Schorfbildung oder Ödeme (Bayer AG 1987 a). Eine minimale Irritation wurde an der intakten und der skarifizierten Haut von je drei männlichen und weiblichen Kaninchen nach der Applikation von 50 % Benzotriazol (100 % 1H-Benzotriazol) sowie 50 % Benzotriazol (Reinheit unbekannt) gelöst in 70 % Polyethylenglykol (PEG 400) und 30 % Kochsalzlösung für 24 Stunden unter okklusiven Bedingungen beobachtet (Ciba-Geigy Limited 1982 e; Ciba-Geigy Limited 1982 f).

Je sechs weiblichen Neuseeländer-Albino-Kaninchen wurden 0,5 g Benzotriazol auf die rasierte intakte sowie die skarifizierte Rückenhaut aufgetragen und dort 24 Stunden lang belassen. Die Bewertung der Reizung erfolgte unmittelbar nach Applikationsende sowie nach 72 Stunden. Benzotriazol erwies sich als nicht reizend an der Kaninchenhaut (Sherwin-Williams Company 1972 b).

In einer älteren Studie wurde 1 g Benzotriazol, homogenisiert mit destilliertem Wasser, auf die Haut (4 cm<sup>2</sup>) von vier Kaninchen aufgebracht und drei Tage lang okklusiv abgedeckt. Die Bewertung der Haut erfolgte nach drei, 11 und 26 Tagen. Auf der Haut der Tiere konnten keine Effekte beobachtet werden (Polaroid Corporation 1965).

### **5.3.2 Auge**

In der Begründung 1988 wird Benzotriazol als reizend am Auge von Kaninchen bewertet. Die seit der Begründung 1988 verfügbaren Studien bestätigen diese Bewertung; sie sind nachfolgend aufgeführt.

Die Reizwirkung auf das Auge durch Benzotriazol wurde an drei Neuseeländer-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 untersucht (siehe Tabelle 1). Nach Einbringen von 100 µl Prüfsubstanz wurden die Lider ca. eine Sekunde lang zusammengehalten. Das behandelte Auge wurde nach 24 Stunden mit physiologischer Kochsalz-Lösung ausgespült. Das zweite unbehandelte Auge diente als Kontrolle. Die Reizwirkung wurde nach einer Stunde und 24, 48 und 72 Stunden sowie 7 und 14 Tage nach Substanzgabe untersucht und nach dem Draize-Beurteilungssystem ausgewertet. Die Reizwerte für Hornhaut, Iris und Bindehaut sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle Reizerscheinungen waren 7 bzw. 14 Tage nach Substanzapplikation zurückgebildet. Benzotriazol wirkte reizend am Auge von Kaninchen (Bayer AG 1987 a).

Das Einbringen von 100 mg Benzotriazol in je ein Auge von sechs Albino-Kaninchen führte zu Hornhauttrübung, Iritis, Bindehautentzündung und Ausbleichen der Bindehaut 24, 48 und 72 Stunden nach der Applikation (Sherwin-Williams Company 1969).

Die Augenreizwirkung von 100 mg Benzotriazol, suspendiert in 0,2 ml destilliertem Wasser, wurde an vier Neuseeländer-Kaninchen untersucht. Nach einer Applikationszeit von 5 Minuten wurde das Auge mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und die Reizwirkung an der Hornhaut anhand des Draize-Beurteilungssystems ausgewertet. Alle Tiere zeigten Reizerscheinungen an der Hornhaut, die auch nach 26 Tagen noch deutlich sichtbar waren. Der Reizwert der Hornhaut lag nach 24 Stunden bei allen vier Tieren bei 3 (maximaler Reizwert 4), nach 7 und 28 Tagen zwischen 2 und 4 (Polaroid Corporation 1965). In zwei weiteren Studien wurde die Augenreizwirkung von Benzotriazol bestätigt (Eastman Kodak Company 1983; Sherwin-Williams Company 1974).

## 544 MAK Value Documentations

**Tab. 1** Reizwerte (24, 48 und 72 Stunden) am Auge von Kaninchen beim Einbringen von Benzotriazol (Bayer AG 1987 a).

	Tier 1	Tier 2	Tier 3
Hornhauttrübung (Max. 4)	0,6	0,3	0,6
Iris (Max. 2)	0,6	0	0
Bindehaut			
Rötung (Max. 3)	1,3	0,6	1,6
Schwellung (Max. 4)	0,6	0,6	0,3
Ausfluss (Max. 3)	1	0,6	0

Max: Maximaler Reizwert

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Im Maximierungstest mit Gruppen zu je 20 Pirbright-White-Meerschweinchen führte gereinigtes Benzotriazol zu keinen, und handelsübliches Benzotriazol zu Reaktionen bei 3 von 20 Tieren. Die intradermale Induktionsbehandlung erfolgte mit 1%igen Zubereitungen der Testsubstanzen in physiologischer Kochsalzlösung und die topische Induktionsbehandlung sowie die Auslösebehandlung mit 30%igen Zubereitungen der Testsubstanzen in Vaseline (Maurer und Meier 1984). Es ist nicht angegeben, ob vor der topischen Induktionsbehandlung eine Vorbehandlung der Tiere mit Natriumdodecylsulfat erfolgte.

In einem weiteren Maximierungstest mit Benzotriazol in einer Reinheit von 99,83 % an 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte die intradermale Induktionsbehandlung mit 5 % der Testsubstanz in Propylenglykol. Für die topische Induktionsbehandlung und die Auslösebehandlung wurden 25%ige bzw. 12%ige Zubereitungen von Benzotriazol in Propylenglykol verwendet. Bei der Auslösebehandlung zeigte sich nach 24 Stunden, aber nicht mehr nach 48 Stunden, eine Reaktion bei einem der 20 behandelten Tiere und einem der 10 Kontrolltiere (ECHA 2017).

Ein an Gruppen zu je 20 Pirbright-White-Meerschweinchen vorgenommener Optimierungstest mit gereinigtem und handelsüblichem Benzotriazol lieferte nach intradermaler Induktionsbehandlung mit Zubereitungen von jeweils 0,1 % Testsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung und topischer Auslösebehandlung mit 30%igen Zubereitungen in Vaseline für beide Testsubstanzen ein negatives Ergebnis bei allen behandelten Tieren und den 20 Kontrolltieren. Die intradermale Auslösebehandlung mit jeweils 0,1%igen Zubereitungen in physiologischer Kochsalzlösung

führte mit der handelsüblichen Substanz zu Reaktionen bei 5 von 20 und mit der gereinigten Substanz zu Reaktionen bei 3 von 20 Tieren. In der Vehikel-Kontrollgruppe traten Reaktionen bei 2 von 20 Tieren auf (Maurer und Meier 1984).

In einer älteren Untersuchung mit mehrmaliger Applikation von 200 mg/kg KG innerhalb von 30 Tagen wurde bei Meerschweinchen ebenfalls keine Reaktion beobachtet (Begründung von 1988).

### **5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

In der unter Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 421 erhielten Wistar-Ratten mit der Schlundsonde täglich 0; 12,5; 50 oder 200 mg Benzotriazol/kg KG und Tag, männliche Tiere 39 bis 50 Tage lang, weibliche Tiere 46 bis 56 Tage lang (Reinheit > 99 %). Weibliche Tiere, die keine Anzeichen von Verpaarung zeigten, wurden einem zweiten Verpaarungs-Zyklus zugeführt und waren dann 67 bis 70 Tage lang exponiert. Es wurden keine substanzbedingten Befunde an den Reproduktionsorganen der männlichen oder weiblichen Tiere festgestellt. Bei den erfassten Fertilitätsparametern traten keine substanzbedingten Veränderungen auf. Bei der histopathologischen Untersuchung traten keine substanzbedingten Befunde bei den Elterntieren auf (Connect Chemicals GmbH 2012 c). Wird das bei manchen Tieren ab 50 mg/kg KG und Tag gelegentlich aufgetretene Bluten der Schleimhäute und die Salivation als substanzbedingte Wirkung gewertet, so liegt der parentale NOAEL bei 12,5 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Fertilität bei der höchsten Dosis von 200 mg/kg KG und Tag.

In der unter Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zwölf weibliche und männliche CrI:CD-Ratten pro Gruppe via Schlundsonde Benzotriazol in Dosierungen von 0, 30, 100 und 300 mg/kg KG und Tag. Die männlichen Tiere wurden 42 Tage und die weiblichen Tiere ca. 54 Tage lang dosiert (14 Tage vor Verpaarung, 14-tägige Verpaarungszeit, 22-tägige Trächtigkeit, 4 Tage Laktation). Alle Endpunkte zur Fertilität waren ohne substanzbedingte Befunde. Der NOAEL für Fertilität und parentale systemische Toxizität lag bei der höchsten Dosis von 300 mg/kg KG und Tag (ECHA 2017). Da die Studie nicht im Original zur Verfügung steht, kann sie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

In der unter Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 421 erhielten weibliche Wistar-Ratten 39 bis 70 Tage lang täglich mit der Schlundsonde 0; 12,5; 50 oder 200 mg Benzotriazol/kg KG und Tag (Reinheit > 99 %) bis zum 4. Lebensstag der Nachkommen. Bei den Entwicklungsparametern traten keine sub-

stanzbedingten Veränderungen auf. In der höchsten Dosisgruppe war das Gewicht der Neugeborenen im Vergleich zu dem der Kontrolltiere nicht signifikant vermindert. Bei der histopathologischen Untersuchung traten keine substanzbedingten Befunde bei den Eltern- oder Jungtieren auf (Connect Chemicals GmbH 2012 c). Wird das bei manchen Tieren ab 50 mg/kg KG und Tag gelegentlich aufgetretene Bluten der Schleimhäute und die Salivation als substanzbedingte Wirkung bei den Muttertieren gewertet, so liegt der maternale NOAEL bei 12,5 mg/kg KG und Tag. Da keine skelettale und viszerale Untersuchung der Nachkommen erfolgte, kann kein NOAEL für Entwicklungstoxizität aufgestellt werden.

In der unter Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zwölf weibliche und männliche Crl:CD-Ratten pro Gruppe via Schlundsonde Benzotriazol in Dosierungen von 0, 30, 100 und 300 mg/kg KG und Tag. Die männlichen Tiere wurden für 42 Tage und die weiblichen Tiere für ca. 54 Tage (14 Tage vor Verpaarung, 14-tägige Verpaarungszeit, 22-tägige Trächtigkeit, vier Tage Laktation) dosiert. Als substanzbedingter Effekt traten am 0. und 4. Lebenstag ein signifikant vermindertes Körpergewicht der männlichen und weiblichen Nachkommen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung am 4. Laktationstag: ♀ Kontrollgruppe:  $10,4 \pm 0,7$  g; ♀ Hochdosisgruppe:  $9,3 \pm 0,8$  g; ♂ Kontrollgruppe:  $10,8 \pm 0,7$  g; ♂ Hochdosisgruppe:  $9,5 \pm 0,7$  g) in der höchsten Dosisgruppe auf. Alle weiteren Endpunkte waren ohne substanzbedingte Befunde. Skelettale und viszerale Untersuchungen der Nachkommen wurden nicht durchgeführt, sodass keine Aussagen zur Teratogenität getroffen werden können. Der parentale NOAEL lag bei der höchsten Dosis von 300 mg/kg KG und Tag (ECHA 2017). Da die Studie nicht im Original zur Verfügung steht, kann sie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

## **5.6 Genotoxizität**

### **5.6.1 In vitro**

Alle verfügbaren Untersuchungen zu Genmutationen *in vitro* sind in Tabelle 2 aufgeführt. Hierbei zeigt sich eine mutagene Wirkung in den bakteriellen Testsystemen *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) und *Escherichia coli* (*E. coli*). Unter den aufgeführten Untersuchungen in *S. typhimurium* ließ sich bei zwei Studien, bei denen die Stämme TA98, TA1535, TA1537 und TA1538 positive Ergebnisse zeigten, nur eine Substanzbezeichnung (TK 10'637) ohne eine gesicherte Zuordnung zu Benzotriazol und ohne eine Angabe zum Reinheitsgrad erkennen (Ciba-Geigy Limited 1982 c; Ciba-Geigy Limited 1982 d). Die Validität dieser Studien ist deshalb fraglich. Alle weiteren als positiv identifizierten Untersuchungen in *S. typhimurium* zeigen eine mutagene Wirkung nur im Stamm TA1535. Der Stamm TA1535 enthält eine hisG46-Mutation, genau wie der Stamm TA100. Die beiden Stämme unterscheiden sich darin, dass in dem Stamm TA100 das Plasmid pKM101 eingefügt wurde. Ein positives Ergebnis ist für den Stamm TA1535 einfacher zu detektieren, da die Hintergrundmutationsrate geringer ist d. h. es sind für den Stamm TA1535 weniger Mutationen pro Platte notwendig (8–20) im Vergleich zu Stamm TA100 (90–160) (Prival und Zeiger 1998). Substanzen, die nur in dem Stamm TA1535 ein positives Ergebnis induzieren, jedoch nicht im Stamm TA100, haben also allenfalls

eine schwache mutagene Wirkung, die im Fall von Benzotriazol in einer neueren Untersuchung nicht verifiziert werden konnte. Benzotriazol (Reinheit 99,87 %) wirkte in einer Untersuchungsreihe nach OECD-Prüfrichtlinie 471 in Konzentrationen von 50 bis 5003 µg/Platte an den *S. typhimurium*-Stämmen TA97a, TA98, TA100, TA102 und TA1535 in An- und in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen. Es traten keine Anzeichen von Zytotoxizität auf, die Negativ- und Positivkontrollen zeigten die erwarteten Ergebnisse. Auch in einer zweiten Untersuchungsreihe nach OECD-Prüfrichtlinie 471 an den gleichen *Salmonella*-Stämmen mit Vorinkubation und Konzentrationen von 313 bis 5002 µg Benzotriazol/Platte (Reinheit 99,87 %) trat keine Mutagenität und keine Zytotoxizität in An- und in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems auf, die Negativ- und Positivkontrollen zeigten die erwarteten Ergebnisse (Connect Chemicals GmbH 2012 a).

Untersuchungen zur Mutagenität in Säugetierzellen (HPRT-Lokus in Ovarienzellen des chinesischen Hamsters) waren negativ (Bayer AG 1987 b).

### 5.6.2 In vivo

In einer Dosisfindungsstudie für einen Mikronukleustest an Erythroblasten aus dem Knochenmark von männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen wurden Dosierungen von 0, 500, 750, 850 oder 1000 mg Benzotriazol/kg KG (Reinheit 99,83 %) eingesetzt. Dabei starben drei von fünf Tieren der höchsten Dosisgruppe sowie zwei von fünf Tieren der 850-mg/kg-Gruppe. Als klinische Zeichen traten auf: Apathie, verminderte Bewegung, Bauchlage, Krämpfe und schnelle Atmung. Im Hauptversuch wurde eine Dosierung von 800 mg Benzotriazol/kg KG in Polyethylenglykol 400 (PEG 400) gewählt. Nach einmaliger Schlundsondengabe war Benzotriazol nach 24, 48 und 72 Stunden nicht klastogen. Die meisten Tiere zeigten während eines Zeitraumes von 6 Stunden nach der Substanzgabe die gleichen klinischen Zeichen, die schon in der Dosisfindungsstudie erkennbar waren. Eines von 40 mit Benzotriazol behandelten Tieren starb nach 24 Stunden. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war unverändert. Tiere, die 20 mg Cyclophosphamid/kg KG als Positivkontrolle oder nur PEG 400 als Negativkontrolle erhalten hatten, zeigten die erwarteten Ergebnisse (Bayer AG 1988).

#### Fazit:

In älteren Studien ist für Benzotriazol z. T. eine mutagene Wirkung in bakteriellen Testsystemen (*S. typhimurium*, *E. coli*) beschrieben. Einige dieser Untersuchungen in *S. typhimurium* sind aufgrund fehlender Informationen zur Reinheit als fraglich valide zu bewerten. Alle weiteren positiven Untersuchungen in *S. typhimurium* zeigen eine mutagene Wirkung nur in dem Stamm TA1535, nicht aber im Stamm TA100, was in diesem Versuch auf eine schwache mutagene Wirkung hindeutet. Hingegen ließ sich in einer neuen, validen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 471, welche auch die *S. typhimurium*-Stämme TA1535 und TA100 einschloss, für Benzotriazol keine Mutagenität feststellen. Zudem trat keine Zunahme an HPRT-Mutationen in Säugetierzellen (Ovarienzellen des chinesischen Hamsters) auf. Insgesamt sieht die Kommission für Benzotriazol keine mutagene Wirkung *in vitro*.

**Tab. 2** Genmutationstests mit Benzotriazol in vitro

Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	wirksame Konz.	Ergebnis		Anmerkung	Literatur
				-m. A.	+m. A.		
S. typhimurium TA98, TA100, TA1537, TA1538	1,0–1000 µg/Platte	k. A.	–	–	–	Reinheit > 99 %	Dunkel und Simmon 1980
TA1535	1,0–1000 µg/Platte	k. A.	1000 µg/Platte (+m. A.)	–	+		
S. typhimurium TA98, TA100, TA1538	0,3–10 000 µg/Platte	ab 3333 µg/Platte	–	–	–	Reinheit > 99 %	Dunkel et al. 1985
TA1535	0,3–10 000 µg/Platte	ab 10 000 µg/Platte	10 000 µg/Platte (–m. A.) 333, 1000, 3333, 10 000 µg/Platte (+m. A.)	+	+		
E. coli WP2 uvrA	0,3–10 000 µg/Platte	ab 10 000 µg/Platte	333, 1000, 3333 µg/Platte (–m. A.) 33, 100, 333, 1000, 3333 µg/Platte (+m. A.)	+	+		
S. typhimurium TA97, TA98, TA100	33–1666 µg/Platte	ab 1666 µg/Platte	–	–	–	Reinheit 99 %	Zeiger et al. 1987
TA1535	33–1666 µg/Platte	ab 1666 µg/Platte	333, 1000, 1666 µg/Platte	–	+		
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	25–2025 u. 444–2250 µg/0,1 ml	k. A.	–	–	–	Reinheit etwa 100 %	Ciba-Geigy Limited 1982 a
TA1535	25–2025 u. 444–2250 µg/0,1 ml	k. A.	2025 u. 667, 1500 µg/0,1 ml (–m. A.) 2025 u. 1500 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	wirksame Konz.	Ergebnis		Anmerkung	Literatur
				-m. A.	+m. A.		
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	444–2250 u. 500–8000 µg/0,1 ml	k. A.	–	–	–	Reinheit etwa 100 %	Ciba-Geigy Limited 1982 b
	444–2250 u. 500–8000 µg/0,1 ml	k. A.	1000, 1500 µg/0,1 ml (-m. A.) 444, 667, 1000, 1500, 2250 u. 2000 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
	25–2025 u. 50–4050 µg/0,1 ml	ab 4050 µg/0,1 ml	–	–	–	Reinheit unbekannt, Studie fraglich valide	Ciba-Geigy Limited 1982 c
TA98	25–2025 u. 50–4050 µg/0,1 ml	ab 4050 µg/0,1 ml	75, 225, 675, 2025 u. 50, 150, + 450, 1350 µg/0,1 ml (-m. A.) 2025 u. 1350, 4050 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
	25–2025 u. 50–4050 µg/0,1 ml	ab 4050 µg/0,1 ml	2025 u. 450, 1350 µg/0,1 ml + (-m. A.) 675, 2025 u. 1350 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
TA1537	25–2025 u. 50–4050 µg/0,1 ml	ab 4050 µg/0,1 ml	75, 225, 675, 2025 u. 50, 150, + 450, 1350 µg/0,1 ml (-m. A.) 675, 2025 u. 150, 1350, 4050 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
	25–2025 u. 50–4050 µg/0,1 ml	ab 4050 µg/0,1 ml	50, 150, 450, 1350 µg/0,1 ml + (-m. A.) 150, 450, 1350, 4050 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Testsystem	Konzentration	Zytotoxizität	wirksame Konz.	Ergebnis		Anmerkung	Literatur
				-m. A.	+m. A.		
S. typhimurium TA100	250–4000 µg/0,1 ml	k. A.	–	–	–	Reinheit unbekannt, Studie fraglich valide	Ciba-Geigy Limited 1982 d
TA98	250–4000 µg/0,1 ml	k. A.	250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (-m. A.) 250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
TA1535	250–4000 µg/0,1 ml	ab 4000 µg/ml	250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (-m. A.) 500, 1000, 2000 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
TA1537	250–4000 µg/0,1 ml	k. A.	250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (-m. A.) 250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
TA1538	250–4000 µg/0,1 ml	k. A.	250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (-m. A.) 250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/0,1 ml (+m. A.)	+	+		
S. typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535	50–5003 und 313–5002 µg/Platte	nicht detektiert	–	–	–	Reinheit 99,87 % nach OECD-Prüf-richtlinie 471	Connect Chemicals GmbH 2012 a
HPRT-Lokus in CHO-Zellen	50–1000 µg/ml	k. A.	–	–	–	nach OECD-Prüf-richtlinie 476	Bayer AG 1987 b

CHO: Ovarienzellen des chinesischen Hamsters, + m. A.: mit metabolischer Aktivierung, –m. A.: ohne metabolische Aktivierung, k. A.: keine Angabe

Eine In-vivo-Studie an Erythrozyten aus dem Knochenmark von Mäusen nach einmaliger oraler Gabe von 800 mg/kg KG ergab für Benzotriazol keine klastogene Wirkung.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung von Benzotriazol.

## 5.7 Kanzerogenität

In der Begründung 1988 sind ein Zelltransformationstest, eine nur sehr knapp in russischer Sprache veröffentlichte Kanzerogenitätsstudie, sowie eine zweite Kanzerogenitätsstudie des NCI aus dem Jahr 1978 aufgeführt. Neue Daten zum Endpunkt Kanzerogenität liegen nicht vor, allerdings wurden die Ergebnisse der NCI-Studie reevaluiert. In dieser Studie erhielten männliche und weibliche Ratten (Fischer 344, 50 Tiere/Gruppe) Futter mit 6700 bzw. 12 100 mg Benzotriazol/kg (ca. 335 bzw. 605 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,05 nach EFSA (2012)) an 7 Tagen/Woche, 78 Wochen lang. Die Beobachtungszeit betrug 104–106 Wochen. Männliche und weibliche Mäuse (B6C3F1, 50 Tiere/Gruppe) erhielten 11 700 bzw. 23 500 mg Benzotriazol/kg im Futter (ca. 1755 bzw. 3525 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,15 nach EFSA (2012)) an 7 Tagen/Woche, 104 Wochen lang. Die Beobachtungszeit betrug hier 106–109 Wochen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Eine statistisch signifikante Zunahme von alveolaren/bronchiolaren Karzinomen weiblicher Mäuse mit einer Inzidenz von 18 % (9/49 Tieren) lässt sich nur in der unteren Dosisgruppe von 1755 mg/kg KG und Tag erkennen. Alveolare/bronchiolare Karzinome und Adenome wurden zusammengefasst und die Auswertung ergab, dass auch hierbei nur die untere Dosisgruppe bei den weiblichen Mäusen eine statistisch signifikante Zunahme zeigte.

Bei männlichen Ratten der 605-mg/kg KG-Gruppe ergab sich eine signifikante Zunahme neoplastischer Knoten in der Leber um 11 % (5/45 Tiere) gegenüber der Kontrollgruppe (0/48 Tiere). Im Uterus der weiblichen Ratten traten statistisch signifikante endometriale stromale Polypen mit einer Inzidenz von 22 % (10/45 Tiere) nur in der unteren Dosisgruppe von 335 mg/kg KG und Tag auf. Die Untersuchung der endometrialen stromalen Sarkome wies keine statistische Signifikanz auf und auch die Inzidenzen der endometrialen stromalen Polypen und Sarkome zusammen waren nicht signifikant. In der Schilddrüse der weiblichen Tiere ließen sich in der unteren Dosisgruppe C-Zell-Adenome mit einer Inzidenz von 9 % (4/43 Tiere) sowie C-Zell-Karzinome in der unteren Dosisgruppe (2 % bei 1/43 Tieren der 335-mg/kg KG-Gruppe) und oberen Dosisgruppe (6 % bei 3/50 Tieren der 605-mg/kg KG-Gruppe) beobachten. Die Ergebnisse waren jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Gehirn traten zwei Gliome (2/44) bei männlichen Ratten der niedrigen und eines bei weiblichen Ratten (1/50) der hohen Dosisgruppe sowie ein Oligodendrogliom bei männlichen Ratten (1/44) der niedrigen Dosisgruppe auf. Eine genauere Klassifizierung der Gliome bzw. Oligodendrogliome wurden in der Studie nicht angegeben. Die weiblichen und männlichen Ratten der Kontrollgruppe hatten keine Gehirntumoren (NCI 1978 in Begründung 1988).

**Tab. 3** Studien zur Kanzerogenität von Benzotriazol in der B6C3F1-Maus (NCI 1978 in Begründung 1988)

Autor:	NCI 1978			
Stoff:	Benzotriazol			
Spezies:	<b>Maus</b> , B6C3F1, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Oral (Futter)			
Konzentration:	0, 1755, 3525 mg/kg KG und Tag			
Dauer:	104 Wochen, 7 Tage/Woche			
		Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)		
		0	1755	3525
<u>Lunge:</u>				
Alveolare/bronchiolare Karzinome	♂	2/39 ( 5 %)	5/43 (12 %)	5/46 (11 %)
	♀	0/49	9/49 (18 %)* <sup>a)</sup>	3/49 ( 6 %)
Alveolare/bronchiolare Adenome	♂	2/39 ( 5 %)	2/43 ( 5 %)	0/46
	♀	0/49	1/49 ( 2 %)	1/49 ( 2 %)
Alveolare/bronchiolare Karzinome oder Adenome	♂	4/39 (10 %)	7/43 (17 %)	5/46 (11 %)
	♀	0/49	10/49 (20 %)*	4/49 ( 8 %)

\*p = 0,001, <sup>a)</sup> historische Kontrolle aus demselben Labor: 0–7 %, mit einem Mittelwert von 4 %

Die alveolaren/bronchiolaren Karzinome bei der weiblichen Maus sind aufgrund der hohen Spontanrate dieser Tumoren bei dem verwendeten Stamm (bis zu 7 % aller Tiere bei historischen Kontrollen) und der eingesetzten sehr hohen Dosierung kein klarer Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Benzotriazol. Auch die in der Leber der männlichen Ratte aufgetretenen neoplastischen Knoten liegen mit einer Inzidenz von 11 % in der Höhe der historischen Kontrolldaten und können deshalb nicht eindeutig Benzotriazol zugeschrieben werden. Im Uterus der Ratte sind die endometrialen stromalen Polypen, nicht aber die Sarkome statistisch signifikant. Die geringe Inzidenz der C-Zell-Adenome und -Karzinome der Schilddrüse der weiblichen Ratte haben keine statistische Signifikanz, weshalb diese ebenfalls als fraglich substanzbedingt zu werten sind. Insgesamt stellen die neoplastischen Veränderungen in Leber, Uterus und Schilddrüse der Ratten sowie in der Lunge der Mäuse keinen klaren Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Benzotriazol dar und könnten für einen Zufallsbefund mit erhöhter Variabilität sprechen.

Als kritisch ist jedoch das Auftreten der Gehirntumoren zu werten. In einer Veröffentlichung von Sills et al. (1999) wurden 500 Substanzen verglichen, die im Rahmen des NTP (National Toxicology Program) auf ihre kanzerogene Wirkung untersucht worden sind. Nur bei 10 Substanzen traten neoplastische Effekte im Gehirn auf, und die Inzidenz von Gliomen und Oligodendrogliomen bei der männlichen und weiblichen Fischer 344-Ratte lag zwischen 0–2 %. Obwohl nach Benzotriazol-Gabe die Gehirntumoren in geringer Inzidenz, ohne Signifikanz und überwiegend

**Tab. 4** Studien zur Kanzerogenität von Benzotriazol in der F344-Ratte (NCI 1978 in Begründung 1988)

Autor:	NCI 1978			
Stoff:	Benzotriazol			
Spezies:	<b>Ratte</b> , Fischer 344, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Oral (Futter)			
Konzentration:	0, 335, 605 mg/kg KG und Tag			
Dauer:	104 Wochen, 7 Tage/Woche			
	Expositionskonzentration (mg/kg KG und Tag)			
	0	335	605	
<u>Leber:</u>				
Neoplastische Knoten	♂	0/48	0/46	5/45 (11 %) <sup>a)</sup>
	♀	0/50	0/48	2/50 ( 4 %)
<u>Gehirn:</u>				
Gliome	♂	0/46	2/44 ( 5 %)	0/46
	♀	0/50	0/47	1/50 ( 2 %)
Oligodendrogliome	♂	0/46	1/44 ( 2 %)	0/46
	♀	0/50	0/47	0/50
<u>Uterus:</u>				
Endometriale stromale Polypen	♀	2/48 (4 %)	10/45 (22 %)**	8/50 (16 %)
Endometriale stromale Sarkome	♀	2/48 (4 %)	0/45	2/50 ( 4 %)
<u>Schilddrüse:</u>				
Follikuläre Karzinome	♂	0/43	0/40	1/44 ( 2 %)
	♀	0/43	0/43	1/50 ( 2 %)
C-Zell-Adenome	♂	3/43 (7 %)	0/40	1/44 ( 2 %)
	♀	0/43	4/43 ( 9 %)	0/50
C-Zell-Karzinome	♂	2/43 (5 %)	1/40 ( 3 %)	1/44 ( 2 %)
	♀	0/43	1/43 ( 2 %)	3/50 ( 6 %)

\*p = 0,024, \*\*p = 0,010; <sup>a)</sup> historische Kontrolle aus demselben Labor: 0–11 %, mit 2/13 historischen Kontrollgruppen die Inzidenzen von 10–11 % zeigen

in der unteren Dosisgruppe auftreten, kommt diesem Befund aufgrund des seltenen Auftretens von neoplastischen Veränderungen im Gehirn ein erhöhtes Gewicht zu.

Die Gesamtschau aller Daten zeigt in zwei Spezies bei beiden Geschlechtern in unterschiedlichen Organen neoplastische Befunde, wobei insbesondere bei den aufgetretenen Gehirntumoren nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um einen substanzspezifischen Effekt handelt. Somit bleibt der Verdacht einer kanzerogenen Wirkung von Benzotriazol in hohen Dosen.

## 6 Bewertung

Die kritischen Effekte sind die, wenngleich nicht signifikant, erhöhten Inzidenzen von Gliomen und Oligodendrogliomen im Gehirn von Ratten in einer oralen Langzeitstudie, die möglicherweise substanzbedingt sind, sowie die Reizwirkung von Benzotriazol am Auge von Kaninchen.

**MAK-Wert und Spitzenbegrenzung.** Zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor.

In einer Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Wistar-Ratten wird ein NOAEL von 12,5 mg Benzotriazol/kg KG erhalten, wenn das bei manchen Tieren ab 50 mg/kg KG und Tag gelegentlich aufgetretene Bluten der Schleimhäute und die Salivation als substanzbedingte Wirkung gewertet wird. Diese Dosis liegt weit unterhalb der Dosis von 335 mg/kg KG und Tag, bei der mit nicht signifikanter Inzidenz Gehirntumoren bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen aufgetreten sind. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 12,5 mg Benzotriazol/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:4 für Expositionsdauer zwischen subakut und subchronisch), die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünf-tägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), eine angenommene orale Resorption von 100 %, das Körpergewicht (70 kg), das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 3,8 mg/m<sup>3</sup>. Es ist jedoch aufgrund der irritierenden Wirkung von Benzotriazol am Auge von Kaninchen unklar, ob es bei dieser Konzentration noch zu einer Reizwirkung kommt. Das strukturverwandte Methyl-1H-benzotriazol besitzt eine RD<sub>50</sub> für pulmonale Irritation von 205 mg/m<sup>3</sup>. Daraus würde sich ein Grenzwert von 3,4 mg/m<sup>3</sup> errechnen lassen. Allerdings wurde dieses Vorgehen auch schon bei der MAK-Wert-Ableitung von Methyl-1H-benzotriazol nicht herangezogen, da es zu viele Unsicherheiten aufweist (Nachtrag „Methyl-1H-benzotriazol“ 2011). Demnach können die Daten von Methyl-1H-benzotriazol nicht zur Ableitung eines MAK-Wertes für Benzotriazol verwendet werden. Eine längerfristige Inhalationsstudie fehlt, sodass die Reizwirkung von Benzotriazol nach Inhalation nicht beurteilt und daher kein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die verfügbaren Daten zur Reproduktionstoxizität zeigen ein vermindertes Körpergewicht der Nachkommen von Ratten am 0. und 4. Lebenstag bei oraler Gabe von 300 mg Benzotriazol/kg KG und Tag (ECHA 2017). Auf teratogene Effekte wurde nicht untersucht. Da für Benzotriazol kein MAK-Wert aufgestellt wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Krebserzeugende Wirkung.** In einer Kanzerogenitätsstudie (NCI 1978 in Begründung 1988) mit hohen Dosierungen zeigen Mäuse alveolare/bronchiolare Karzinome und Adenome und Ratten neoplastische Knoten in der Leber, endometriale stromale Polypen und Sarkome im Uterus, C-Zell-Adenome und -Karzinome in der Schilddrüse sowie im Gehirn zwei Gliome bei männlichen (2/44) und eines bei weiblichen Ratten (1/50) sowie ein Oligodendrogliom bei männlichen Ratten (1/44). Die neoplastischen Veränderungen im Gehirn sind besonders kritisch zu bewerten. Die historischen Kontrolldaten zeigen für diese Tumoren eine sehr geringe Spontaninzidenz von 0–2 % bei dem eingesetzten Rattenstamm (Sills et al. 1999). Die Gesamtschau aller Daten kann für Benzotriazol in hohen Dosierungen den Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung nicht entkräften, zumal in mehreren Organen bei beiden Geschlechtern in zwei Spezies Befunde auftraten. Insbesondere bei den vereinzelt Gehirntumoren ist ein substanzspezifischer Effekt nicht auszuschließen. Daher wird Benzotriazol in die Kategorie 3B für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** In älteren Studien ist für Benzotriazol eine mutagene Wirkung in bakteriellen Testsystemen (*S. typhimurium*, *E. coli*) beschrieben, die sich in neuen Untersuchungen nicht bestätigt hat. Zudem trat keine Zunahme an HPRT-Mutationen in Säugetierzellen (Ovarienzellen des chinesischen Hamsters) auf. Insgesamt wird Benzotriazol als nicht mutagen in vitro bewertet. In vivo zeigt sich keine klastogene Wirkung an Erythrozyten aus dem Knochenmark von Mäusen in Form von Mikronuklei. Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Es ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Modellrechnungen zur Hautresorption ergeben dermale Aufnahmen von 120–1340 mg für eine gesättigte wässrige Lösung bzw. 30–335 mg für 0,5 % Benzotriazol in einer Kühlschmierstoff-Zubereitung. Der systemische NOAEL für Ratten in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 mit täglicher oraler Gabe beträgt 12,5 mg/kg KG. Diese Dosis entspricht für den Menschen am Arbeitsplatz einer Konzentration von 3,8 mg/m<sup>3</sup> (siehe oben) und bei angenommener 100%iger inhalativer Resorption sowie einem Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> einer systemisch tolerablen Menge von 38 mg. Die berechnete dermale Aufnahme liegt sowohl für gesättigte Lösungen als auch für Kühlschmierstoff-Zubereitungen erheblich über diesem Wert, so dass Benzotriazol mit „H“ markiert wird.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Benzotriazol beim Menschen liegen nur sehr wenige und kaum belastbare klinische Befunde vor. Aus den experimentellen Untersuchungen am Tier lässt sich eine kontaktsensibilisierende Wirkung nicht ableiten. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es nicht. Benzotriazol wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Bayer AG (1987 a) Benzotriazol. Untersuchungen zum Reiz-/Ätzipotential an der Haut und am Auge (Kaninchen). Bayer AG, Fachbereich Toxikologie, Bericht Nr. 15529, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1987 b) Benzotriazol Granulat in the CHO HPRT forward mutation assay. Hazleton Biotechnologies, Veenendaal, The Netherlands, Studiennummer: E-9553-0-435, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1988) Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects. Bayer AG, Fachbereich Toxikologie, Studiennummer: T8024075, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- de Boer EM, van Ketel WG, Bruynzeel DP (1989) Dermatoses in metal workers. *Contact Dermatitis* 20: 280–286
- Ciba-Geigy Limited (1982 a) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test with TK 11'237. NTIS/OTS0538210, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ciba-Geigy Limited (1982 b) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test with TK 11'237. NTIS/OTS0538209, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ciba-Geigy Limited (1982 c) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test with TK 10'637. NTIS/OTS0538213, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ciba-Geigy Limited (1982 d) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test with TK 10'637. NTIS/OTS0538214, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ciba-Geigy Limited (1982 e) Report in skin irritation in the rabbit after single application of TK 11'237. NTIS/OTS0538206, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Ciba-Geigy Limited (1982 f) Report in skin irritation in the rabbit after single application of TK 10'367. NTIS/OTS0538211, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Connect Chemicals GmbH (2012 a) Determination of the mutagenic potential of 1,2,3-Benzotriazole-REACH 01 with bacterial reverse mutation test following OECD 471 and EU B.13/14. LAUS GmbH, Kirrweiler, Studiennummer: 12020701G803, Connect Chemicals GmbH, Ratingen, unveröffentlicht
- Connect Chemicals GmbH (2012 b) 1,2,3-Benzotriazole-REACH 01 Evaluation of acute oral toxicity in rats – acute toxic class method. Phycher Bio Developpement, Cestas, France, Studiennummer: TAO423-PH-12/0094, Connect Chemicals GmbH, Ratingen, unveröffentlicht
- Connect Chemicals GmbH (2012 c) Toxicity study of 1,2,3-Benzotriazole-REACH 01 for a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD 421). Vivo Science GmbH, study report L09-019, Connect Chemicals GmbH, Ratingen, unveröffentlicht
- Dassano A, Colombo E, Trincucci G, Frullanti E, Galvan A, Pettinicchio A, De Cecco L, Borrego A, Martinez Ibanez OC, Dragani TA, Manenti G (2014) Mouse pulmonary adenoma susceptibility 1 locus is an expression QTL modulating Kras-4A. *PLoS Genet* 10: e1004307 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004307>
- Dunkel VC, Simmon VF (1980) Mutagenic activity of chemicals previously tested for carcinogenicity in the National Cancer Institute bioassay program. *IARC Sci Publ* 27: 283–302
- Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. *Environ Mutagen* 7, Suppl 5: 1–251
- Domino EF, Unna KR, Kerwin J (1952) Pharmacological properties of benzazoles. I. Relationship between structure and paralyzing action. *J Pharmacol Exp Ther* 105: 486–497

- Eastman Kodak Company (1983) Basic toxicity of benzotriazole. NTIS/OTS0516745, EPA/OTS Doc ID 86-890000208, NTIS, Alexandria, VA, USA
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on benzotriazole (CAS Number 95-14-7), joint submission, first publication 25.06.2013, last modification 14.08.2017, <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
- Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch P, Aschoff R, Richter G, Becker D, Eckert C, Uter W, Schnuch A, Fuchs T (2003) Patch testing with components of water-based metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 49: 85–90
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51: 118–130
- Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pöhler C, Skudlik C (2006) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis* 55: 322–329
- Goossens A, Claes L, Drieghe J, Put E (1998) Antimicrobials: preservatives, antiseptics and disinfectants. *Contact Dermatitis* 39: 133–134
- Gruvberger B, Isaksson M, Frick M, Pontén A, Bruze M (2003) Occupational dermatoses in a metalworking plant. *Contact Dermatitis* 48: 80–86
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Holden CR, Gawkrödger DJ (2005) 10 years' experience of patch testing with a shoe series in 230 patients: which allergens are important? *Contact Dermatitis* 53: 37–39
- Katugampola RP, Statham BN, English JS, Wilkinson MM, Foulds IS, Green CM, Ormerod AD, Stone NM, Horne HL, Chowdhury MM (2005) A multicenter review of the footwear allergens tested in the UK. *Contact Dermatitis* 53: 133–135
- Malkinson AM (1989) The genetic basis of susceptibility to lung tumors in mice. *Toxicology* 54: 241–271
- Maurer T, Meier F (1984) Sensitization potential of benzotriazole. *Contact Dermatitis* 10: 163–165
- Meding B, Barregård L, Marcus K (1994) Hand eczema in car mechanics. *Contact Dermatitis* 30: 129–134
- NLM (National Library of Medicine) (2017) 1,2,3-Benzotriazole. Hazardous Substances Data Bank, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Polaroid Corporation (1965) Letter from the Polaroid Corporation regarding the enclosed results of the acute toxicity, corneal and dermal irritation studies on 1H-benzotriazole with attachments. NTIS/OTS520182, EPA/OTS Doc ID 86-890001039, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Prival M, Zeiger E (1998) Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100. *Mutat Res* 412: 251–260

## 558 MAK Value Documentations

- Rinaldi M, Caffo M, Minutoli L, Marini H, Abbritti RV, Squadrito F, Trichilo V, Valenti A, Barresi V, Altavilla D, Passalacqua M, Caruso G (2016) ROS and brain gliomas: an overview of potential and innovative therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 17  
[https://www.researchgate.net/publication/304369417\\_ROS\\_and\\_Brain\\_Gliomas\\_An\\_Overview\\_of\\_Potential\\_and\\_Innovative\\_Therapeutic\\_Strategies](https://www.researchgate.net/publication/304369417_ROS_and_Brain_Gliomas_An_Overview_of_Potential_and_Innovative_Therapeutic_Strategies)
- Sherwin-Williams Company (1969) Acute dermal toxicity and eye irritation studies on sample No. SD-7413 in rabbits. NTIS/OTS0520633, EPA/OTS Doc ID 86-890000594, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Sherwin-Williams Company (1972 a) Acute dermal toxicity investigation in rabbits of Cobratec 99 (BT) sample No. 6023. NTIS/OTS0520634, EPA/OTS Doc ID 86-890000595, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Sherwin-Williams Company (1972 b) Primary skin irritation study on the rabbits of Cobratec 99 (BT) sample No. 6023. NTIS/OTS0520635, EPA/OTS Doc ID 86-890000596, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Sherwin-Williams Company (1974) Eye irritation study in the rabbit of benzotriazole (Cobratec99) sample # 1088. NTIS/OTS0520636, EPA/OTS Doc ID 86-890000597, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Sills RC, Hailey JR, Neal J, Boorman GA, Haseman JK, Melnick RL (1999) Examination of low-incidence brain tumor responses in F344 rats following chemical exposures in National Toxicology Program carcinogenicity studies. *Toxicol Pathol* 27: 589–599
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (1977) Investigation of selected potential environmental contaminants: Benzotriazoles. 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
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) Salmonella mutagenicity tests. 3. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 9: 1–110

abgeschlossen am 21.03.2018