

# Methyl-1H-benzotriazol

[29385-43-1]

Nachtrag 2009

<b>MAK-Wert</b>	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Chemische Bezeichnung	Methyl-1H-benzotriazol
Molmasse	133,17 g/mol
Herstellung	Reaktion aromatischer Amine mit N-Donatoren (USEPA 2006)
Verunreinigungen	<0,1% 2,3-Diaminotoluol, <0,1% 3,4-Diaminotoluol (Bayer AG 1988 b)
log K <sub>ow</sub>	1,71
Löslichkeit	5 g/l Wasser



Seit der Publikation der Begründung von Methyl-1H-benzotriazol (Methylbenzotriazol) im Jahre 1988 sind ein IUCLID und eine Übersicht der Benzotriazoles Coalition (USEPA 2006), Studien zu bisher nicht untersuchten Endpunkten und neue Untersuchungen mit Methylbenzotriazol erschienen, die hier beschrieben werden.

Methylbenzotriazol bildet mit Alkalimetall-Ionen Salze, so dass die Befunde, lokale Wirkungen ausgenommen, auch für Alkalisalze des Methylbenzotriazols gelten (USEPA 2006).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Im akuten Inhalationsversuch an Mäusen zeigt sich eine vorwiegend pulmonale Irritation mit einer RD<sub>50</sub> von 205 mg/m<sup>3</sup>. Bei Ratten ist eine Irritation der Lunge nach akuter Exposition gegen 1730 mg/m<sup>3</sup> histologisch erkennbar. Die akute systemische Toxizität ist mit oralen LD<sub>50</sub>-Werten von 600 bis 1830 mg/kg KG bei Ratte und Maus

## 2 Methyl-1H-benzotriazol

relativ gering; dabei wird über eine Depression des zentralen Nervensystems bis zur Narkose berichtet. Nach vierwöchiger oraler Gabe an Ratten treten ab 450 mg/kg KG und Tag Apathie sowie Effekte auf klinisch-chemische und hämatologische Parameter auf. Berichte über Erfahrungen beim Menschen beschränken sich auf die Beschreibung eines Rhinitis-Falls nach wiederholter Exposition und auf eine Studie mit ausschließlich negativen Epikutantestbefunden bei Kühlschmierstoff-exponierten Beschäftigten. In Tests nach gültigen Prüfrichtlinien am Kaninchen wirkt Methylbenzotriazol an der Haut nicht reizend und am Auge leicht reizend. In Maximierungstests und in einem Optimierungstest an Meerschweinchen ist Methylbenzotriazol nicht hautsensibilisierend. Im Salmonella-Mutagenitätstests zeigt Methylbenzotriazol nur mit metabolischer Aktivierung an einzelnen Stämmen Hinweise auf mutagene Eigenschaften, die vermutlich auf Zytotoxizität beruhen. Ein DNA-Reparaturtest an humanen embryonalen Lungenfibroblasten sowie ein In-vivo-Mausmikronukleustest sind negativ. Somit ist Methylbenzotriazol als nicht genotoxisch anzusehen. Zur Kanzerogenität liegt ein negativer Fibroblasten-Transformationstest vor, aber kein Langzeit-Tierversuch. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität fehlen.

## 2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Berechnungen zur dermalen Aufnahme von Methylbenzotriazol aus einer gesättigten wässrigen Lösung nach Modellen von Guy und Potts (1993) bzw. nach Wilschut et al. (1995) ergeben übereinstimmend einen mittleren Flux von etwa 0,022 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Aus einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Haut (Hände und Unterarme) würde demnach eine Gesamtaufnahme von etwa 50 mg Methylbenzotriazol bzw. eine Dosis von 0,7 mg/kg KG (für eine 70 kg schwere Person) resultieren. Eine Berechnung nach dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) liefert einen Flux von 0,31 mg/cm<sup>2</sup> und Stunde und eine Gesamtaufnahme von 624 mg bzw. eine Dosis von 8,9 mg/kg KG.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### Wiederholte Exposition

Vier Jahre nach Aufnahme der Tätigkeit hatte eine Arbeiterin in einem metallverarbeitenden Industriebetrieb eine arbeitsplatzbezogene Rhinitis, begleitet von Kopfschmerzen. Diese hatten nach je einer Woche Arbeitspause und während eines Jahres Mutterschaftspause sistiert und waren drei Wochen nach Wiederaufnahme der Arbeit erneut aufgetreten. Nach interner Versetzung auf einen Arbeitsplatz ohne Kühlschmierstoffexposition wurde die Frau bei einer Untersuchung gegen drei Kühlschmierstoffe exponiert, mit denen sie zuvor gearbeitet hatte. Die Exposition bestand in fünfminütigem Rühren mit einer Gabel in einem Topf, der ca. 250 ml dieses Kühlschmierstoffes in

10%iger Konzentration enthielt, also der Konzentration, die auch im Betrieb vorlag. Acht Stunden nach der Exposition traten bei zwei der Kühlschmierstoffe Rhinitis und Kopfschmerzen auf, die in einem Fall 24 Stunden, im anderen Fall 96 Stunden lang persistierten. Die beiden Kühlschmierstoffe enthielten entweder Methylbenzotriazol als Natriumsalz (CAS-Nr. 64665-57-2) oder N,N-(2-ethylhexyl)-4-methyl-1H-benzotriazol-1-methanamin (CAS-Nr. 80584-90-3). Der Test wurde doppelblind mit den beiden Komponenten (1%ig in 70%igem Ethanol) wiederholt. Wiederum gab die Patientin die Beschwerdeintensität auf einer nicht graduierten Skala an: nach 24 Stunden geringe Beschwerden auch bei der Kontrolle, deutliche Beschwerden nach beiden Verumproben, nach 96 Stunden Beschwerderückgang bei Methylbenzotriazol-Natriumsalz, Beschwerdeverstärkung bei dem Methylbenzotriazol-Derivat. Ein ergänzender Pricktest mit Verdünnungen von 1:10 bis 1:100000 in NaCl-Lösung und 70%igem Ethanol verlief negativ (Graff et al. 2008). Derartige Beschwerden werden in diesem Bericht erstmals publiziert. Die Publikation lässt jedoch viele Fragen offen (u. a. Konzentrationsangaben zur Exposition am Arbeitsplatz und bei der Testung, Quantifizierung der Rhinitis z. B. durch Rhinomanometrie) und wird daher nicht zur Bewertung herangezogen.

## **Allergene Wirkung**

In der oben aufgeführten Kasuistik (Graff et al. 2008) wäre eine Sensibilisierung der Atemwege klinisch plausibel gewesen. Dennoch war ein Sensibilisierungsnachweis mittels Pricktest bei positiver Histamin-Kontrolle negativ. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Genese der Rhinitis wurden nicht durchgeführt.

In einer Untersuchung wurden 125 Patienten mit Exposition gegen Kühlschmierstoffe unter anderem auch mit 1% Methylbenzotriazol als Natriumsalz epikutan getestet. In keinem Fall wurde eine irritative oder eine allergisch gewertete Reaktion beobachtet (Geier et al. 2003).



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

### **5.1 Akute Toxizität**

#### **5.1.1 Inhalative Aufnahme**

Jeweils zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden eine Stunde lang einem Aerosol von 1730 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Die Tiere blieben danach 14 Tage lang unauffällig. Bei der Nekropsie fand sich eine pulmonale Irritation (in der Begründung von 1988 als „Blutung“ beschrieben) (USEPA 2006).

Unter mehreren Komponenten eines „synthetischen“ Kühlschmierstoffes wurde auch Methylbenzotriazol auf seine irritative Wirkung an der Maus getestet. Dabei differenzierten die Autoren aufgrund der individuellen Plethysmografie zwischen sensorischer (RD<sub>50S</sub>) und pulmonaler (RD<sub>50P</sub>) Irritation. Bei Trigemini-perzipierter Irritation sinkt die Atemfrequenz über eine Erhöhung des Strömungswiderstands in der Glottis. Zwischen den Atemzügen entstehende Pausen werden als Irritation vagaler Nervenenden in den tiefen Atemwegen verstanden und führen zur Reduktion des Atemvolumens und ebenso der Atemfrequenz. Jeweils vier Swiss-Webster-Mäuse wurden nur über

## 4 Methyl-1H-benzotriazol

die Nase gegen wasserfreies Methylbenzotriazol-Aerosol in einer Konzentration von 95–323 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 1–2 µm) exponiert. Mittels eines Ganzkörperplethysmographen wurden u. a. Atemvolumen und -frequenz erhoben. Der Gewöhnungsphase von 20 Minuten mit Raumluftinhalation folgte eine 180-minütige Exposition mit einer anschließenden 20-minütigen Erholungsphase. Die RD<sub>50P</sub> lag für den kompletten Kühlschmierstoff bei 120 mg/m<sup>3</sup> (95% KI: 82–171 mg/m<sup>3</sup>) und für Methylbenzotriazol bei 205 mg/m<sup>3</sup> (187–233 mg/m<sup>3</sup>). Die RD<sub>50P</sub> war verglichen mit der Raumluftinhalation signifikant, und die Dosis-Wirkungsbeziehungen im logarithmischen System waren weitgehend linear. Die pulmonale Irritation war bei Methylbenzotriazol am ausgeprägtesten, schon in der ersten Stunde zu erkennen und zeigte innerhalb der drei Stunden des Tests ein Plateau an, als die sensorische Wirkung bereits abgeflaut war. Die aus der Verringerung der Atemvolumina abgeleitete sensorische Irritation war unter Methylbenzotriazol nur sehr gering und nur in der ersten Stunde zu sehen. Sich auf Schaper (1993) berufend geben die Autoren an, dass 1/30 der sensorischen RD<sub>50S</sub> einen Grenzwert ergibt, der vor sensorischer Irritation schützt. Diese Ableitung basiert auf der Korrelation zwischen 1/30 der sensorischen RD<sub>50</sub> und den TLV-Werten von 89 untersuchten Chemikalien. Da für die pulmonale Irritation keine ausreichende Datenbasis zum Vergleich mit TLV-Werten des ACGIH vorliegt, sehen die Autoren 1/60 der RD<sub>50P</sub> als beste Annahme für den Schutz gegenüber pulmonalen Irritationen an. Das wäre für den gesamten Kühlschmierstoff 2,0 mg/m<sup>3</sup> und für Methylbenzotriazol 3,4 mg/m<sup>3</sup> (Detwiler-Okabayashi und Schaper 1996). Diese Ableitung ist jedoch mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, da an der Verursachung der Atemfrequenzveränderung nicht nur sensorische Reflexe, sondern auch schwerwiegende pathophysiologische Prozesse in den unteren Atemwegen beteiligt sein können.

### 5.1.2 Orale Aufnahme

In der Begründung von 1988 werden bei der Ratte orale LD<sub>50</sub>-Werte von 645 bis 1600 mg/kg KG und bei der Maus von 800 mg/kg KG berichtet. In weiteren, teils älteren Rattenversuchen liegen die oralen LD<sub>50</sub>-Werte mit 1830, 1625, 1470 mg/kg KG (Reinheit 99%; USEPA 2006) und 720 mg/kg KG (Reinheit >99%; Bayer AG 1983 a) im gleichen Bereich. Letztere Untersuchung liefert einen Hinweis auf ZNS-Depression mit Narkose ab 500 mg/kg KG, bei höheren Dosierungen Lähmung der hinteren Extremitäten, erschwerte Atmung und Nasenbluten (Bayer AG 1983 a).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Neben der in der Begründung von 1988 beschriebenen Kaninchenstudie mit einer LD<sub>50</sub> von >2000 mg/kg KG wird eine weitere LD<sub>50</sub> beim Kaninchen mit >4000 mg/kg KG berichtet. Nennenswerte substanzbedingte Befunde traten nicht auf (k. w. A.; USEPA 2006).

### 5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

In einer intraperitonealen Studie an Ratten ist die LD<sub>50</sub> 172 mg/kg KG für männliche Tiere und 237 mg/kg KG für weibliche Tiere. Einziger bedeutender Befund ist eine Sedierung der Tiere (Bayer AG 1987 a).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 9-Tage-Dosisfindungsstudie erhielten jeweils fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten mit der Schlundsonde Dosierungen von 0, 100 oder 500 mg Methylbenzotriazol/kg KG und Tag. In der hohen Dosisgruppe traten Sedierung und Atembeschwerden nach jeder Applikation auf. Die Körpergewichtsentwicklung dieser Tiere war leicht verzögert. Die makroskopische Untersuchung erbrachte keine Auffälligkeiten. Weitere Parameter wurden nicht untersucht (Bayer AG 1987 b).

In der nachfolgenden 29-Tagestudie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 wurden an jeweils sechs männliche und sechs weibliche Wistar-Ratten mittels Schlundsonde Dosierungen von 0, 50, 150 oder 450 mg/kg KG und Tag verabreicht. Bei 450 mg/kg KG und Tag war 70 Minuten lang nach der Applikation eine leichte bis starke Apathie zu beobachten. Bei dieser Dosis waren zusätzlich die Serum-Alaninaminotransferase und die -Aspartataminotransferase erhöht, das Serumeiweiß erniedrigt und nur bei den männlichen Tieren Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl erniedrigt. Die Histopathologie war unauffällig. Der NOAEL betrug 150 mg/kg KG und Tag (Bayer AG 1988 a).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 trat nach vierstündiger semi-okklusiver Applikation von angeteigtem Methylbenzotriazol auf die Kaninchenhaut keine Reizwirkung auf (Bayer AG 1983 b). Dies bestätigt die bisherigen Ergebnisse aus offenen Epikutantests. Nur bei längerer, 24-stündiger Applikation wurde beim Kaninchen auf skarifizierter Haut und beim Meerschweinchen auf intakter Haut eine leichte Irritation beobachtet (siehe Begründung 1988).

Methylbenzotriazol-Natriumsalz hingegen war bei Testung nach OECD-Prüfrichtlinie 404, vier Stunden semiokklusiv, ätzend (USEPA 2006). Der Unterschied resultiert vermutlich aus dem alkalischen pH-Wert von Methylbenzotriazol-Natriumsalz.

### 5.3.2 Auge

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 reagierte nur bei einem von drei Kaninchen die Iris eine Stunde nach der Gabe von 100 µg Methylbenzotriazol mit Grad 1 von maximal 2 (nach Draize), die Konjunktiven der drei Tiere mit anfangs Grad 2 von maximal 3, nach 48 Stunden mit Grad 1, während die Cornea ohne Reaktion blieb. Zusammengefasst zeigten die Tiere bis 48 Stunden nach der Applikation von Methylbenzotriazol leichte Reizerscheinungen. Alle Befunde waren innerhalb von sieben Tagen reversibel (Bayer AG 1983 c).



## 6 Methyl-1H-benzotriazol

In einer Studie an sechs Kaninchen reizte 10 mg unverdünntes Methylbenzotriazol das Kaninchenauge gering. Der Score betrug nach 24 Stunden bei den sechs Tieren im Schnitt 18 (4 bis 45), nach 48 Stunden 7,3 (0 bis 24) und nach 72 Stunden 4,3 (0 bis 24) von maximal 110 (USEPA 2006).

In der schon im Begründungstext von 1988 mitgeteilten Studie löste eine hohe Dosis von 100 mg Methylbenzotriazol am Kaninchenauge Effekte an Iris, Hornhaut (Trübung) und Bindehaut (Rötung, Chemosis) aus.

### 5.4 Allergene Wirkung

Die folgenden Untersuchungen bestätigen die schon 1988 vorgestellte negative Sensibilisierungsstudie an Meerschweinchen.

In einem Maximierungstest mit Freundschem Adjuvans nach OECD-Prüfrichtlinie 406 führte Methylbenzotriazol (99,2% rein in Propylenglykol) beim Meerschweinchen nach intradermaler Induktion mit 5%iger Lösung, topischer Induktion mit 50%iger Lösung und dermaler Auslösung mit 6%iger Lösung zu keiner Reaktion (Bayer AG 1988 b).

In einem Optimierungstest erhielten jeweils zehn männliche und weibliche Meerschweinchen als Induktionsbehandlung in zweitägigem Abstand insgesamt zehn intrakutane Injektionen einer 0,1%igen Lösung von Methylbenzotriazol in NaCl, initial aber zwei Injektionen zugleich. In der zweiten und dritten Woche wurde eine NaCl-Lösung 1:1 mit Freundschem Adjuvans gemischt eingesetzt. Die Dosis der intrakutanen Provokation nach 14 weiteren Tagen entsprach der der initialen Induktion. Epikutan wurde zehn Tage später mit 10%igem Methylbenzotriazol okklusiv 24 Stunden lang provoziert. Die Reaktion auf die intradermale Injektion wurde als Produkt aus dem Durchmesser der Reaktion und der Hautfaldendicke nach 24 Stunden gewertet. Unter keinen Bedingungen des Tests trat eine Veränderung auf (Ciba-Geigy AG 1982 a).

### 5.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.6 Genotoxizität

#### In vitro

Ein Salmonella-Mutagenitätstest (Präinkubationstest) wurde mit 99% reinem Methylbenzotriazol in Konzentrationen von bis zu 6666 µg/Platte durchgeführt und insgesamt als schwach positiv bewertet. Getestet wurden die Stämme TA97, TA98, TA100 und TA1535. Zur Aktivierung diente Ratten- bzw. Hamster-S9-Mix. Der Test war bei den Stämmen TA97, TA98 und TA1535 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. TA100 war ohne metabolische Aktivierung negativ, mit 5% und 10% S9-Mix vom Hamster fraglich bis schwach positiv, mit 30% S9-Mix vom Hamster negativ, mit Ratten-S9-Mix bei 5% positiv, bei 10% fraglich positiv bis positiv und bei 30% schwach positiv. Die Mutationsrate war bei den positiven Ergebnissen in

der bei diesem Stamm höchsten getesteten Konzentration von 1000 µg/Platte gegenüber der Kontrolle um das 1,5- bis 1,7fache erhöht (NTP 1983; Zeiger et al. 1988).

In einem weiteren Salmonella-Mutagenitätstest wurden die Stämme TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit Methylbenzotriazol in Konzentrationen von 25, 75, 225, 675 oder 2025 µg/Platte Methylbenzotriazol in Aceton in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems getestet, die Stämme TA98 und TA1538 mit 500, 1000, 2000, 4000 oder 8000 µg/Platte. Ohne Aktivierung wirkte keine der Konzentrationen mutagen, die Stämme TA98 und TA1538 reagierten mit Aktivierung ab 2000 µg/Platte mit zwei- oder mehrfachem Anstieg der Rückmutationen. Zeichen von Toxizität sind in den vorliegenden Tabellen nicht zu erkennen. Positivkontrollen mit Daunorubizin-HCl (TA98), 4-Nitrochinolinoxid (TA100), N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (TA1535), Aminoacridin (TA1537) und 2-Nitrofluoren (TA1538) reagierten wie erwartet positiv. Das Aktivierungssystem war am Stamm TA1535 mit Cyclophosphamid und am Stamm TA98 mit 2-Aminoanthracen positiv getestet worden (Ciba-Geigy AG 1982 b).

Der Mutagenitätstest mit den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 mit Methylbenzotriazol (Reinheit >99%) in Konzentrationen von 0, 80, 400, 2000 oder 10000 µg/Platte verlief in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems negativ. Die höchste Konzentration von 10000 µg/Platte war zytotoxisch (USEPA 2006).

In einem weiteren Salmonella-Mutagenitätstest wurden die Stämme TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit Konzentrationen von bis zu 12500 µg Methylbenzotriazol pro Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems getestet. Konzentrationen bis 1000 µg/Platte blieben im Vergleich zur Kontrolle ohne relevante Änderung der Mutantenzahl. Ab 2000 µg/Platte war Methylbenzotriazol zytotoxisch. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (Bayer AG 1987 c). Ein DNA-Reparaturtest an humanen embryonalen Lungenfibroblasten (WI-38) ohne metabolische Aktivierung mit Methylbenzotriazol (Reinheit >99%) in Konzentrationen von 0,8; 8; 40 oder 80 µg/Platte war negativ. Die Zytotoxizität wurde mit einer EC<sub>50</sub> von 20 µg/Platte ermittelt (USEPA 2006).

### **In vivo**

Ein Mikronukleustest an jeweils fünf männlichen und fünf weiblichen NMRI-Mäusen, denen 600 mg Methylbenzotriazol (99,3% rein) pro kg KG per Schlundsonde verabreicht wurde, mit einer Aufarbeitung nach 24, 48 oder 72 Stunden, erbrachte keine signifikante Änderung im Verhältnis polychromatischer zu normochromatischen Erythrozyten und keinen Anstieg der Häufigkeit mikronukleushaltiger Erythrozyten. Die Dosis war deutlich toxisch, dabei für ein Tier letal. Die Positivkontrolle mit 20 mg Cyclophosphamid/kg KG führte zum Anstieg mikronukleushaltiger polychromatischer Erythrozyten. Methylbenzotriazol wirkte somit nicht klastogen (Bayer AG 1987 d).

### **Zusammenfassung**

Methylbenzotriazol erwies sich im Salmonella-Mutagenitätstest ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Auch mit metabolischer Aktivierung waren bis auf zwei Ausnahmen die Tests negativ. Einzelne positive Befunde mit metabolischer Aktivie-



## 8 Methyl-1H-benzotriazol

runge wurden berichtet, bei denen die Mutationen in geringem Maße (1,5- bis 2fach) erhöht waren. Allerdings wurden in beiden Tests keine Angaben zur Zytotoxizität gemacht. Im vergleichbaren Dosisbereich wurde bei den anderen Tests, die negativ waren, über Zytotoxizität berichtet. Somit treten die positiven Ergebnisse mit metabolischer Aktivierung wahrscheinlich nur bei gleichzeitiger Zytotoxizität auf. Insgesamt ist Methylbenzotriazol im Salmonella-Mutagenitätstest, im DNA-Reparaturtest und im In-vivo-Mikronukleustest nicht genotoxisch.

### 5.7 Kanzerogenität

Ein Fibroblasten-Transformationstest – ohne metabolische Aktivierung mit C3H-10T1/2-Mausembryozellen – mit Methylbenzotriazol in Konzentrationen von 6, 60 oder 600 µg/Platte war negativ. Zytotoxizität trat mit einer EC<sub>50</sub> von 4 µg/Platte schon bei niedrigeren als den getesteten Konzentrationen auf. Die Positivkontrolle mit Dimethylbenzanthracen wirkte dosisabhängig positiv (USEPA 2006). Es liegen keine Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Methylbenzotriazol vor.

## 6 Bewertung

Methylbenzotriazol wirkt leicht augenreizend und zeigt in akuten Inhalationsversuchen an Ratten und Mäusen pulmonale Irritation.

**MAK-Wert.** Es liegt keine Inhalationsstudie mit wiederholter Exposition vor. In akuten Inhalationsversuchen an Mäusen beträgt die RD<sub>50</sub> für pulmonale Irritation 205 mg/m<sup>3</sup>. Bei Ratten tritt eine histologisch nachgewiesene Irritation der Lunge nach einstündiger Exposition gegen 1730 mg/m<sup>3</sup> auf. Ein oraler systemischer NOAEL von 150 mg/kg KG und Tag wurde in einer 29-Tage-Studie an Ratten erhalten. Da Methylbenzotriazol atemwegsreizend wirkt, eine entsprechende längerfristige Studie zur Ableitung eines MAK-Wertes jedoch nicht vorliegt, wird Methylbenzotriazol dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

**Kanzerogene und keimzellmutagene Wirkung.** Bei zwei von vier Salmonella-Mutagenitätstests ergaben sich nur mit metabolischer Aktivierung schwache Hinweise auf eine mutagene Wirkung, die vermutlich auf Zytotoxizität zurückzuführen sind. Ein DNA-Reparaturtest an humanen embryonalen Lungenfibroblasten war negativ, ebenso ein In-vivo-Mausmikronukleustest. Insgesamt ist Methylbenzotriazol nicht genotoxisch. Zur Kanzerogenität liegt ein negativer Fibroblasten-Transformationstest ohne metabolische Aktivierung an Mausembryozellen, aber keine Langzeitstudie vor. Eine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene oder Kanzerogene erfolgt daher nicht.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Mangels Daten ist eine Bewertung der Entwicklungstoxizität nicht möglich. Da für Methylbenzotriazol kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen negative Epikutantestbefunde beim Menschen und negative Befunde in tierexperimentellen Untersuchungen zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Methylbenzotriazol vor, ebenso gibt es keine Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen. Es erfolgt daher weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

**Hautresorption.** Untersuchungen zur Hautresorption des Methylbenzotriazols fehlen. Modellrechnungen ergeben eine maximale dermale Aufnahme von 8,9 mg/kg KG für eine einstündige Exposition von Händen und Unterarmen gegenüber einer gesättigten wässrigen Lösung des Arbeitsstoffes. Diese Dosis liegt erheblich unterhalb des tierexperimentell abgeleiteten NOAEL von 150 mg/kg KG und Tag aus einer oralen 29-Tage-Studie an Ratten, so dass Methylbenzotriazol nicht mit „H“ markiert wird.

## 7 Literatur

- Bayer AG (1983 a) Preventol CI 7-100, Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Institut für Toxikologie, Studiennummer T7016046, 26.08.1983, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1983 b) Preventol CI 7-100, Prüfung auf primär reizende/ätzende Wirkung an der Kaninchenhaut. Institut für Toxikologie, Studiennummer T2016339, 19.09.1983, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1983 c) Preventol CI 7-100, Prüfung auf primär reizende/ätzende Wirkung am Kaninchenaugenauge. Institut für Toxikologie, Studiennummer T4016340, 22.09.1983, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1987 a) Preventol CI 7-100, Untersuchungen zur akuten intraperitonealen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Institut für Toxikologie, Studiennummer T8025173, Bericht-Nr. 15772, 11.05.1987, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1987 b) Preventol CI 7-100 (Tolyltriazol). Orientierende Untersuchung zur Dosisfindung für eine subakute toxikologische Studie an Ratten (Verabreichung mit der Magensonde über 9 Tage). Fachbereich Toxikologie, Studiennummer T4024242, Bericht-Nr. 15384, 06.01.1987, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1987 c) Preventol CI 7-100 (Tolyltriazol). Salmonella/Mikrosomen-Test zur Untersuchung auf punktmutagene Wirkung. Fachbereich Toxikologie, Studiennummer T5023541, Bericht-Nr. 15570, 25.02.1987, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1987 d) Preventol CI 7-100, Mikronukleus-Test an der Maus zur Prüfung auf clastogene Wirkung. Fachbereich Toxikologie, Studiennummer T1023899, Bericht-Nr. 15814, 25.05.1987, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1988 a) Preventol CI 7-100, Untersuchungen zur subakuten Toxizität an Wistar-Ratten (Verabreichung mit der Magensonde über 29 Tage). Fachbereich Toxikologie, Studiennummer T1024771, Bericht-Nr. 16770, 03.06.1988, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer AG (1988 b) Preventol CI 7-100, Untersuchungen auf hautsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen (Maximierungs-Test). Fachbereich Toxikologie, Studiennummer T4024927, Bericht-Nr. 16445, 24.02.1988, Bayer AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy AG (1982 a) Report on skin sensitizing (contact allergenic) effect in guinea pigs of TK 10'637/1 Reomet TTA Lot 1179/1186. Studiennummer 820331, 17.06.1982, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy AG (1982 b) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test with TK 10'637/1 (Test for mutagenic properties in bacteria). Studiennummer 820332, 27.05.1982, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Detwiler-Okabayashi KA, Schaper MM (1996) Respiratory effects of a synthetic metalworking fluid and its components. *Arch Toxicol* 70:195–201
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–35
- Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Pirker C, Koch p, Aschoff A, Fuchs T (2003) Patch testing with components of water-based metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 49: 85–90
- Graff P, Elmsjö L, Björkander J, Flodin U (2008) Occupational rhinitis caused by tolyltriazole in metalworking fluids. *Scand J Work Environ Health* 34: 403–404



## 10 Methyl-1H-benzotriazol

- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- NTP (National Toxicology Program) (1983) Salmonella Study. Salmonella, Study ID 651117; [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm). US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54: 488–544
- USEPA (US Environmental Protection Agency) (2006) Benzotriazoles, category justification and testing rationale CAS Nos. 95-14-7, 29385-43-1 and 64665-57-2, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association, Benzotriazoles Coalition, Dec 2001, EPA Document No. AR 201-13456A, received 02. Jan 2006, USEPA, Merrifield, VA, 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 (1988) Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 11, Suppl 12: 1–158

abgeschlossen am 02.12.2009