

# Benzoessäure (einatembare Fraktion)

## 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), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

### Keywords

Benzoessäure; Reizwirkung;  
MAK-Wert; maximale  
Arbeitsplatzkonzentration;  
einatembare Fraktion;  
Entwicklungstoxizität;  
Hautresorption

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated benzoic acid [65-85-0] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value) for the inhalable fraction. The critical effects are severe irritation in the eyes and lung toxicity. For this reason, irritation is assumed to occur also in the upper respiratory tract. Inhalation studies investigating the inhalable fraction of benzoic acid in humans or animals are not available. Therefore, data for similarly strong acids are used for the evaluation of the local effects on the respiratory tract. In analogy to the MAK value derived for phosphoric acid, a MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup> I (inhalable fraction) has been established. This represents the “worst case” for benzoic acid due to its weaker acidity. Peak limitation Category I with an excursion factor of 2 has been set in analogy to the classification made for phosphoric acid. There are no valid prenatal developmental studies of benzoic acid available. Benzoates are classified in Pregnancy Risk Group C at the MAK value of 10 mg/m<sup>3</sup>. As the benzoate anion is responsible for the systemic effects of benzoic acid and the acid has a lower MAK value, Pregnancy Risk Group C is valid also for the inhalable fraction of benzoic acid at the MAK value of 2 mg/m<sup>3</sup>. Dermal uptake is expected to contribute to systemic toxicity and benzoic acid remains designated with “H”.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.  
Benzoessäure (einatembare  
Fraktion). MAK-Begründung,  
Nachtrag. MAK Collect Occup  
Health Saf. 2023 Jun;8(2):Doc031.  
[https://doi.org/10.34865/  
mb6585d8\\_2ad](https://doi.org/10.34865/mb6585d8_2ad)

Manuskript abgeschlossen:  
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:  
30 Jun 2023

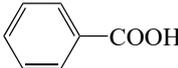
Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative  
Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz](#).



**MAK-Wert (2022)** **0,39 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\approx$  2 mg/m<sup>3</sup> E**  
**Spitzenbegrenzung (2022)** **Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2**

**Hautresorption (2022)** **H**  
**Sensibilisierende Wirkung** **–**  
**Krebserzeugende Wirkung** **–**  
**Fruchtschädigende Wirkung (2022)** **Gruppe C**  
**Keimzellmutagene Wirkung** **–**

**BAT-Wert** **–**

Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name) Benzooesäure  
CAS-Nr. 65-85-0  
Formel   
 $C_7H_6O_2$   
Molmasse 122,12 g/mol  
Dampfdruck bei 25 °C 0,0009 hPa (Hartwig und MAK Commission 2017 b)  
pKs-Wert 4,19 (Hartwig und MAK Commission 2017 b)  
**1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\approx$  5,067 mg/m<sup>3</sup>** **1 mg/m<sup>3</sup>  $\approx$  0,197 ml/m<sup>3</sup> (ppm)**

**Hinweis:** Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen. Löst pseudoallergische Reaktionen aus (siehe Greim 1995).

Zu Benzoesäure liegen eine Begründung aus dem Jahr 1986 (Henschler 1986) sowie ein Nachtrag aus dem Jahr 1995 (Greim 1995) zur allergenen Wirkung vor. In einem weiteren Nachtrag von 2017 (Hartwig und MAK Commission 2017 b) wurden auch die Alkalibenzoate aufgenommen, da in wässriger Lösung die Benzoate mit der Benzoesäure in Abhängigkeit vom pH-Wert im Gleichgewicht stehen.

Für die Benzoesäure ist die kritische Wirkung die Lungentoxizität. Da auch eine reizende Wirkung im oberen Atemtrakt anzunehmen ist, wird in diesem Nachtrag ein MAK-Wert für die E-Fraktion der Benzoesäure abgeleitet. Die A-Fraktion der Benzoesäure und die Alkalibenzoate sind nicht Gegenstand dieses Nachtrags. Die Ableitung eines MAK-Wertes für die A-Fraktion der Benzoesäure findet sich im Nachtrag von 2017 (Hartwig und MAK Commission 2017 b).

## Bewertung

Kritische Effekte der Benzoesäure sind die stark reizende Wirkung am Auge und die Lungentoxizität nach inhalativer Exposition.

**MAK-Wert.** Zur MAK-Wert-Ableitung geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. Eine Inhalationsstudie am Tier mit der E-Fraktion der Benzoesäure liegt ebenfalls nicht vor. Zur Bewertung der lokalen Wirkung am Atemtrakt wird daher auf Daten ähnlich starker Säuren zurückgegriffen. Die Säurestärke der Benzoesäure liegt mit einem

pKs-Wert von 4,19 im Bereich der Stärke der Bernsteinsäure (pKs-Werte 4,207 und 5,635), der Adipinsäure (pKs-Werte 4,34 und 5,44) und der etwas stärker sauren Weinsäure (pKs-Werte 2,98 und 4,34). Der pKs-Wert der Phosphorsäure beträgt 2,2 (sauerstes Proton) (Greim 2006).

Für die Benzoesäure kann daher in Analogie zur Phosphorsäure (Greim 2006) ein MAK-Wert für die E-Fraktion aufgestellt werden, so wie auch schon für Weinsäure (Hartwig 2015), Bernsteinsäure (Hartwig und MAK Commission 2017 c) und Adipinsäure (Hartwig und MAK Commission 2017 a) verfahren wurde. Die Phosphorsäure hat einen MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> E, abgeleitet aus einer NOAEC von 37,5 mg Phosphorsäure/m<sup>3</sup> aus einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten (Greim 2006).

In Analogie zur Phosphorsäure (MAK-Wert 2 mg Phosphorsäure/m<sup>3</sup>  $\approx$  0,02 mmol/m<sup>3</sup>  $\approx$  2,44 mg Benzoesäure/m<sup>3</sup>) wird bis zum Vorliegen geeigneter Daten für die Benzoesäure ein MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> E festgelegt, welcher für die Benzoesäure aufgrund der schwächeren Azidität eher als „Worst Case“ anzusehen ist. Eine systemische Wirkung der Benzoesäure ist erst bei weit höheren Konzentrationen zu erwarten (siehe Hartwig und MAK Commission 2017 b).

**Spitzenbegrenzung.** Wegen der kritischen lokalen Wirkung wird die E-Fraktion der Benzoesäure der Kurzzeitwert-Kategorie I zugeordnet. Aufgrund der Analogie zu Phosphorsäure erfolgt die Spitzenbegrenzung wie bei dieser (Greim 2006) mit einem Überschreitungsfaktor von 2.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Mit Benzoesäure liegen drei Studien vor, die alle nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt worden sind und erhebliche Mängel aufweisen. Die systemischen Effekte der Benzoesäure dürften jedoch ähnlich denen des Salzes sein, da diese Effekte über das sich im Organismus bildende Benzoat vermittelt werden. Natriumbenzoat führt in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten ab ca. 1850 mg/kg KG und Tag bei gleichzeitiger Maternaltoxizität zu fetotoxischen Effekten wie erniedrigter Anzahl lebender Feten, erniedrigten Fetengewichten, verminderten Ossifikationen und erhöhten Inzidenzen von skelettalen, äußeren und inneren Variationen und Fehlbildungen. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität liegt bei ca. 1340 mg Natriumbenzoat/kg KG und Tag. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Mäusen, Kaninchen und Hamstern treten jeweils bis zur höchsten Dosis von 175 mg, 250 mg bzw. 300 mg Natriumbenzoat/kg KG keine entwicklungsstoxischen oder maternalstoxischen Effekte auf. Aufgrund der ausreichenden Abstände der toxikokinetisch umgerechneten Luftkonzentrationen zum MAK-Wert sind die Benzoate mit einem MAK-Wert von 10 mg/m<sup>3</sup> E der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet (Hartwig und MAK Commission 2017 b). Die Benzoesäure hat mit 2 mg/m<sup>3</sup> E einen niedrigeren MAK-Wert als die Benzoate, so dass der Abstand zum NOAEL für Entwicklungstoxizität des Benzoats fünfmal so groß wird. Aufgrund des größeren Abstands ist die Schwangerschaftsgruppe C auch für die E-Fraktion der Benzoesäure bei einem MAK-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> E gültig.

**Hautresorption.** Es liegen keine neuen Daten vor.

Der mögliche Beitrag einer dermalen Aufnahme zur systemischen Toxizität ist nicht vernachlässigbar und Benzoesäure bleibt mit „H“ markiert (Hartwig und MAK Commission 2017 b).

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- Greim H, Hrsg (1995) Benzoesäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 21. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6585d0021>
- Greim H, Hrsg (2006) Phosphorsäure (ortho-Phosphorsäure). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 41. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766438d0041>
- Hartwig A, Hrsg (2015) Weinsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 58. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb8769ismd0058>
- Hartwig A, MAK Commission (2017 a) Adipinsäure. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(1): 42–58. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12404kskd0062>
- Hartwig A, MAK Commission (2017 b) Benzoesäure und Alkalibenzoate. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(3): 1268–1334. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6585d0063>
- Hartwig A, MAK Commission (2017 c) Bernsteinsäure. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(1): 75–87. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11015d0062>
- Henschler D, Hrsg (1986) Benzoesäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 11. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6585d0011>