



Advies 16156A02 – indicatieve MKN's voor MIT en BIT

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Aanvrager	RWS
Projectnummer RIVM	M/270103/23/AS
Dossiercode	16156
Rapportnummer	2023-1074
Datum aanvraag	20-10-2023
Datum rapportage	A00: 02-11-2023 A01: 05-01-2024 A02: 07-07-2024
Auteur(s)	Els Smit
Toetser (1), datum	Stan de Groot, 30-10-2023
Toetser (2), datum	Eric Verbruggen, 27-10-2023
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, 02-11-2023
Versie en status RIVM-advies	A01: Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen nav bespreking in de WK-nwl, de conclusie is niet veranderd tov A00. A02: 04-07-2024: afkorting in 1.1 aangepast, DCOIT moet zijn CMIT

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
2	2-methyl-2H-isothiazool-3-on (MIT)	3
2.1	Toepassing van de stof	3
2.2	Kenmerken van de stof	3
2.3	Gedrag in het milieu	5
2.4	Voedselketenroute	5
2.5	Ecotoxiciteit	5
2.6	Conclusies MIT	8
3	1,2-benzisothiazool-3(2H)-on (BIT)	9
3.1	Toepassing van de stof	9
3.2	Kenmerken van de stof	9
3.3	Gedrag in het milieu	10
3.4	Voedselketenroute	10
3.5	Ecotoxiciteit	10
3.6	Conclusies BIT	13
4	Discussie en conclusies	13
5	Status van dit advies/disclaimer	14
	Literatuur	15

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

Rijkswaterstaat heeft voor het toetsen van emissies een aanvraag gedaan voor normen voor oppervlaktewater voor de stoffen 2-methyl-2H-isothiazool-3-on (MIT; CAS: 2682-20-4) en 1,2-benzisothiazool-3(2H)-on (BIT; CAS: 2634-33-5). De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor zout oppervlaktewater (i-JG-MKN_{zout} en i-MAC-MKN_{zout, eco}). In dit advies doet het RIVM een voorstel voor deze MKN's. Om MKN's voor zoutwater te kunnen afleiden, moeten ook de corresponderende waarden voor zoet oppervlaktewater worden afgeleid.

In dit advies wordt gemakshalve de term 'MKN' en 'norm' gebruikt. De hier afgeleide i-MKN's zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van waterkwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 5).

Voor MIT geldt een indicatief MTR van 5,7 ng/L. Deze waarde is in 2007 afgeleid door het RIVM in opdracht van Rijkswaterstaat en gepubliceerd in Beek et al. (2008). Destijds waren er geen gegevens voor MIT als enkele stof. Daarom zijn gegevens gebruikt voor biocidenproducten met combinaties van MIT en CMIT (5-chloor-2-methyl-2H-isothiazool-3-on). De resultaten werden omgerekend naar MIT onder de aanname dat beide stoffen evenveel bijdragen aan het effect. In sommige gevallen was echter niet duidelijk wat de percentages werkzame stof waren en zijn aannames gedaan over de verhouding tussen beide werkzame stoffen. Met de Europese goedkeuring als biocide zijn wel studies met de werkzame stof MIT beschikbaar gekomen, waardoor een betere schatting mogelijk is van de ecotoxiciteit. Bovendien is de methodiek voor het afleiden van indicatieve normen in de loop der tijd aangepast. Daarom is besloten tot herziening van de bestaande indicatieve norm voor MIT. Voor BIT is geen waterkwaliteitsnorm beschikbaar.

1.2 Werkwijze

De afleiding van i-MKN's voor oppervlaktewater is beschreven in de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieukwaliteitsnormen op de website Risico's van Stoffen¹. Deze herziene handleiding is gebaseerd op de Europese en nationale werkwijze voor het afleiden van gedegen waterkwaliteitsnormen voor de Kaderrichtlijn water (KRW). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar deze handleiding.

Er is gebruik gemaakt van de gegevens uit de Europese beoordelingsrapporten voor de goedkeuring van MIT en BIT als biocide onder verordening (EU) 528/2012 (EC, 2017; 2022) en de opinies van Committee for Risk Assessment (RAC) over de classificatie en labelling van MIT en BIT onder verordening (EC) No 1272/2008 (ECHA, 2016; 2021a). De REACH registratiedossiers (ECHA, 2019; 2021b) zijn

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

gecontroleerd op aanvullende gegevens, maar bevatten geen relevante aanvullende informatie (lagere effectwaarden of informatie over specifiek mariene soorten). Bij de bespreking van de ecotoxiciteitsgegevens vermelden we wel de *Predicted No Effect Concentrations* (PNEC's) uit REACH.

De US EPA Ecotox Knowledgebase is ook bekeken, maar geeft voor MIT nog steeds enkel studies met een 14,17% formulering (US EPA, 2023). Voor BIT bevat deze database wel studies met de technische stof, maar de effectconcentraties zijn vergelijkbaar met die in het Europese biocidendossier. De biocidenbeoordeling maakt gebruik van door lidstaten geëvalueerde gegevens, terwijl in de US EPA Ecotox Knowledgebase informatie ontbreekt over de uitvoering van de studies. Afgaande op de referenties in de US EPA database zijn de studies afkomstig uit registratiedossiers. Het is mogelijk dat het om dezelfde studies gaat als die in Europa zijn aangeleverd, maar dat daaruit bij de evaluatie andere effectwaarden zijn berekend. Daarom is ervoor gekozen om de MKN-afleiding te baseren op de Europese biocidenbeoordeling.

Vanwege de beperkte doorlooptijd bij de aanvrager van dit advies is geen apart rapportageformulier ingevuld, maar is de relevante informatie direct in de hoofdtekst opgenomen. Dit heeft geen invloed op de conclusies.

2 2-methyl-2H-isothiazool-3-on (MIT)

2.1 Toepassing van de stof

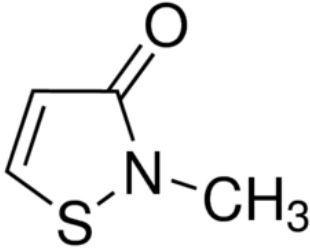
MIT hoort tot de stofklasse isothiazolinonen die worden toegepast om microbiële groei tegen te gaan. De stof wordt gebruikt als conserveringsmiddel in cosmetica en is goedgekeurd als biocide, ondermeer voor toepassing in koelsystemen (PT11), als slijmbestrijdingsmiddel (PT12), in metaalbewerkingsvloeistoffen (PT13) en als conserveringsmiddel voor producten tijdens opslag (PT6). In Nederland zijn enkele tientallen producten toegelaten met MIT als werkzame stof². Isothiazolinonen kunnen de celmembraan van bacteriën en celwand van schimmels en algen passeren, waarna ze reageren met de nucleofiele groepen in de cel, zoals de thiolgroepen van enzymen. Dit remt de werking van enzymen met celdood tot gevolg (ECHA, 2016; Silva et al., 2020).

2.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van MIT samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het Europese beoordelingsrapport met 'list of endpoints' (LoE) voor de goedkeuring van MIT als biocide (EC, 2017). Er zijn twee fabrikanten die hun eigen dossier hebben aangeleverd. In geval van meerdere gegevens zijn beide opgenomen in de tabel.

² Ctgb toelatingenbank, status 24-10-2023

Tabel 1. Identiteit en classificatie van MIT.

Stofnaam	2-methyl-2H-isothiazol-3-one
IUPAC-naam	2-methyl-1,2-thiazol-3-one
Synoniemen	methylisothiazolinone; 2-methylisothiazol-3(2H)-one; 2-methyl-3(2H)-isothiazolone;
CAS-nummer	2682-20-4
Geharmoniseerde classificatie	H301 (Acute Tox. 3) H311 (Acute Tox. 3) H314 (Skin Corr. 1B) H317 (Skin Sens. 1A) H318 (Eye Dam. 1) H330 (Acute Tox. 2) H400 (Aquatic Acute 1) (M=10) H410 (Aquatic Chronic 1) (M=1)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ³	geregistreerd niet opgenomen op de lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS)
Molecuulformule	C ₄ H ₅ NOS
SMILES	CN1SC=CC1=O
Structuurformule	

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag van MIT in het milieu. Bron: EC (2017).

Eigenschap	Waarde	Opmerking
Molecuulgewicht [g/mol]	115,16	
Oplosbaarheid in water [g/L]	>1000 >4287	pH 5, 7, 9; 10, 20, 30 °C pH 4,5, 20 °C
Dampspanning [Pa]	0,46	geometrisch gemiddelde van geëxtrapoleerde waarden bij 20 °C (0,408 en 0,99)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	<4,39 x 10 ⁻⁵ <8,19 x 10 ⁻⁵	
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	-0,486 -0,32	24 °C pH 7, 20 °C
Dissociatieconstante pK _a	>2,81	conductometer methode
Log K _{oc} [L/kg]	0,88	gemiddelde 5 bodems
BCF [L/kg]	3,62	log K _{ow} buiten bereik QSAR; default schatting EpiSuite

³ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

2.3 Gedrag in het milieu

MIT is hydrolytisch stabiel. De stof is niet readily biodegradable in screeningstesten, wat te maken heeft met de anti-microbiële werking. In simulatietesten in water en water/sediment systemen breekt MIT wel snel af. De LoE vermeldt een halfwaardetijd voor biologische zuivering van 0,04 dagen bij 20 °C (1,67 dagen op basis van mineralisatie). De afbraaksnelheid in water/sedimentstudies is ook relatief snel met DT₅₀'s van 0,86 tot 4,17 dagen bij 12 °C. De biocidenbeoordeling gebruikt een geometrisch gemiddelde DT₅₀ van 2,21 dagen bij 12 °C (n=5).

MIT bindt nauwelijks aan organische stof, de K_{oc} is 7,5 L/kg (log K_{oc} 0,88; gemiddelde van 5 bodems). Het programma EPI Suite voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,8% in water en 0,2% in sediment (US EPA, 2000-2012).

2.4 Voedselketenroute

MIT heeft geen relevante gezondheidkundige classificatie en op basis van de log K_{ow} is bioaccumulatie in vissen niet te verwachten. Voor de indicatieve MKN is daarom alleen directe ecotoxiciteit van belang.

2.5 Ecotoxiciteit

2.5.1 Overzicht ecotoxiciteitsgegevens

De ecotoxiciteitsgegevens staan samengevat in Tabel 3 en 4. Deze zijn afkomstig uit de Europese biocidenbeoordeling en de RAC-opinie (ECHA, 2016; EC, 2017). De LoE vermeldt meerdere waarden per soort, in de tabellen is de laagste waarde opgenomen, behalve bij de alg *Raphidocelis subcapitata*. Zie de toelichting onder de tabel voor meer uitleg.

Tabel 3. Acute ecotoxiciteitsgegevens voor MIT. Laagste waarde per soort, tenzij anders vermeld. Bronnen: ECHA (2016), EC (2017).

Taxonomische groep/ Soort	Tijd	Para- meter	Waarde [mg/L]	Opmerking
Bacteriën				
<i>Pseudomonas putida</i>	16 h	EC ₅₀	2,3	nominaal
Algen				
<i>Raphidocelis subcapitata</i> ⁴	24 h	E _r C ₅₀	0,102 0,114	initieel gemeten 2 studies (zie tekst)
<i>Skeletonema costatum</i>	24 h	E _r C ₅₀	0,0695	zout water; initieel gemeten
Kreeftachtigen				
<i>Americamysis bahia</i>	96 h	LC ₅₀	1,81	zout water; gemiddeld gemeten
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	0,998	gemiddeld gemeten
Vissen				
<i>Cyprinodon variegatus</i>	96 h	LC ₅₀	25,1	zout water; gemiddeld gemeten
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 h	LC ₅₀	4,77	gemiddeld gemeten

⁴ voorheen *Pseudokirchneriella subcapitata*

Tabel 4. Chronische ecotoxiciteitsgegevens voor MIT. Laagste waarde per soort tenzij anders vermeld. Bronen: ECHA (2016), EC (2017).

Taxonomische groep/ Soort	Tijd	Para- meter	Waarde [mg/L]	Opmerking
Bacteriën				
<i>Pseudomonas putida</i>	16 h	NOEC	1	groei
Algen				
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	24 h	E _r C ₁₀	0,024 0,062	initieel gemeten; LoE vermeldt geometrisch gemiddelde 0,039 mg/L (zie tekst)
<i>Skeletonema costatum</i>	24 h	E _r C ₁₀	0,044	zout water; initieel gemeten
Kreeftachtigen				
<i>Daphnia magna</i>	21 d	NOEC	0,0442	gewicht; gemiddeld gemeten
Vissen				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	98 d	NOEC	2,38	ELS; groei; gemiddeld gemeten
<i>Pimephales promelas</i>	33 d	NOEC	2,1	ELS; sterfte; gemiddeld gemeten

Voor de zoet- en zoutwateralgen gebruikt men bij de biocidenbeoordeling een 24-uurs waarde. Normaliter worden de effectwaarden voor algen berekend over 72 of 96 uur. Bij de beoordeling van MIT en verwante isothiazolinonen is hierover veel discussie geweest. De concentraties nemen snel af in de test en de stoffen zijn aan het einde van de studie niet meer aantoonbaar. De afname in concentraties is sterker bij lage concentraties dan bij hoge. In de biocidenbeoordeling schrijft men dit toe aan het werkingsmechanisme. Zoals uitgelegd in 2.1 wordt MIT opgenomen door bacteriën, schimmels en algen waarna het reageert met vitale onderdelen in de cel. De opname en reactie in de cel zorgt er tegelijkertijd voor dat de concentratie MIT afneemt en het effect in de tijd minder wordt. Bij de biocidenbeoordeling is gekeken naar het verloop van de effectconcentraties in de tijd en is uiteindelijk gekozen voor de eerste 24 uur als de meest gevoelige periode. Men heeft ervoor gekozen de effectconcentraties te baseren op de initieel gemeten concentratie omdat er in de algenstudies alleen metingen van de concentratie zijn aan het begin en einde na 72 uur. Omdat het effect in de eerste periode optreedt, wordt een tijdgewogen gemiddelde concentratie over 72 uur niet representatief geacht. De RAC-opinie ondersteunt deze keuze (ECHA, 2016). Opgemerkt moet worden dat de initiële concentratie mogelijk een te hoge effectconcentratie oplevert, omdat de werkelijke concentratie over de periode van het effect lager zal zijn geweest. De effectconcentraties zouden dan ook bij voorkeur moeten zijn gebaseerd op gemeten concentraties gedurende 24 uur, maar die zijn niet beschikbaar.

Bij de afleiding van indicatieve normen gaan we doorgaans uit van de laagste waarde, omdat er beperkt naar gegevens wordt gezocht en de studies niet worden geëvalueerd. Door te kiezen voor de laagste waarde wordt de kans op onderschatting van de risico's zo klein mogelijk gehouden. Bij de afleiding van PNEC's voor biociden wordt het geometrisch gemiddelde genomen als dezelfde soort is getest onder

gelijke omstandigheden. Voor de alg *R. subcapitata* vermeldt de LoE daarom de geometrisch gemiddelde ErC_{10} van 0,039 mg/L⁵. Bij een indicatieve normafleiding van een stof waarvoor ook een biocidedossier beschikbaar is, wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de PNEC's uit dit dossier, omdat de wijze van afleiding van PNEC's in lijn is met de methodiek voor het afleiden van waterkwaliteitsnormen voor oppervlaktewater. Voor het afleiden van indicatieve normen voor MIT is ervoor gekozen om de geometrisch gemiddelde waarde te gebruiken. Bij de keuze van de veiligheidsfactoren wordt wel rekening gehouden met de individuele studies.

Het complexe werkingsmechanisme van isothiazolinonen zorgt er ook voor dat verschillen in initiële celdichtheid van invloed zijn op het waargenomen effect en de mate van herstel (ECHA, 2016). Naast verschillen in blootstellingsconcentratie, zou dit een reden kunnen zijn voor de variatie in de uitkomsten van verschillende studies. Als we ervan uitgaan dat de reactie met algencellen de oorzaak is van het verdwijnen van MIT, zal de stof bij een overmaat aan algencellen sneller wegreageren, terwijl er ook meer niet-aangetaste cellen zullen zijn die voor herstel kunnen zorgen. Dit betekent ook dat de gevoeligheid van een algentest afhankelijk is van de dichtheid (ECHA, 2016), waarbij het effect van isothiazolinonen groter zal zijn bij een lage dichtheid. In de standaard algentesten volgens OECD201 gebruikt men een lage dichtheid om uitputting van medium te voorkomen en we nemen aan dat hierdoor de gevoeligheid voor MIT niet wordt onderschat.

2.5.2 *PNEC-biociden*

De PNEC voor zoetwater is afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op de laagste chronische waarde van 0,039 mg/L voor algen en bedraagt 0,0039 mg/L (3,9 µg/L). In biocidenkader is geen risicogrens afgeleid voor zoutwater (EC, 2017).

Het REACH registratiedossier vermeldt een PNEC voor zoet- en zoutwater van 3,39 µg/L, eveneens afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 (ECHA, 2021). Dit duidt op een laagste effectwaarde van 33,9 µg/L. Het is niet duidelijk welke test is gebruikt voor de PNEC-afleiding, mogelijk is er een verschrijving en is de biociden-PNEC van 3,9 µg/L bedoeld. De PNEC voor zoutwater is afgeleid met dezelfde veiligheidsfactor als voor zoetwater. Dit is niet in lijn met de voorschriften voor het afleiden van PNEC waarden onder REACH. Omdat er geen specifiek mariene soorten zijn getest, moet een veiligheidsfactor van 100 worden toegepast in plaats van 10.

2.5.3 *Afleiding i-JG-MKN_{eco} en i-MAC-MKN_{eco}*

2.5.3.1 *i-JG-MKN_{eco}*

De afleiding van de PNEC komt overeen met de methodiek die gebruikt wordt voor de $i\text{-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}}$. De acute basisset van alg, kreeftachtige en vis is compleet en er is een chronische effectwaarde beschikbaar voor de acuut gevoeligste soort. In de indicatieve methodiek leidt dit tot een veiligheidsfactor van 10 op de laagste chronische waarde en een

⁵ Voor *O. mykiss* en *D. magna* zijn ook twee studies beschikbaar, maar staan geen geometrisch gemiddelde waarden in de eindpuntenlijst, waarschijnlijk omdat deze soorten niet bepalend zijn voor de PNEC.

i-JG-MKN_{zoet, eco} van 3,9 µg/L. Deze waarde is lager dan de laagste individuele chronische ErC₁₀ voor groeisnelheid van algen (24 µg/L) en wordt daarom voldoende beschermend geacht.

De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,39 µg/L.

2.5.3.2 i-MAC-MKN_{eco}

De acute basisset is compleet en potentieel gevoelige soorten zijn getest. In deze situatie wordt de i-MAC-MKN_{eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op de laagste acute waarde van 0,0695 mg/L. De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 0,00695 mg/L (7,0 µg/L).

De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,70 µg/L.

2.6 Conclusies MIT

Tabel 5 geeft een samenvatting van de voorgestelde i-MKN-waarden voor MIT. De waarden gelden voor opgeloste en totaalconcentraties.

Tabel 5. Overzicht van voorgestelde MKN's voor MIT. Waarden in µg/L voor opgeloste en totaal concentraties.

Stof	zoet [µg/L]	zoet [µg/L]	zout [µg/L]	zout [µg/L]
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}
MIT	3,9	7,0	0,39	0,70

3 1,2-benzisothiazool-3(2H)-on (BIT)

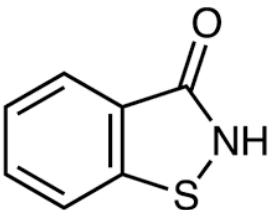
3.1 Toepassing van de stof

Net als MIT hoort BIT tot de stofklasse isothiazolinonen die worden toegepast om microbiële groei tegen te gaan (zie 2.1). In Nederland zijn enkele tientallen biocideproducten toegelaten met BIT als werkzame stof².

3.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van BIT samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het Europese beoordelingsrapport en 'list of endpoints' (LoE) voor de goedkeuring van BIT als biocide (EC, 2022). Er zijn drie fabrikanten die hun eigen dossier hebben aangeleverd. In geval van meerdere gegevens zijn relevante ranges opgenomen in de tabel.

Tabel 6. Identiteit en classificatie van BIT.

Stofnaam	1,2-benzisothiazol-3-(2H)-one
IUPAC-naam	1,2-benzothiazol-3-one
Synoniemen	1,2-benzisothiazolin-3-one; 1,2-benzothiazol-3-one; benzisothiazolone
CAS-nummer	2634-33-5
Geharmoniseerde classificatie	H302 (Acute Tox. 4) H315 (Skin Irrit. 2) H317 (Skin Sens. 1) H318 (Eye Dam. 1) H400 (Aquatic Acute 1)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ³	niet opgenomen op de lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS)
Molecuulformule	C ₇ H ₅ NOS
SMILES	O=C1NSC2=CC=CC=C2
Structuurformule	

Tabel 7. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Bron: EC (2022).

Eigenschap	Waarde	Opmerking
Molecuulgewicht [g/mol]	115,19	
Oplosbaarheid in water [g/L]	0,938-0,976 1,150-1,218	pH 5, 20 °C pH 7, 20 °C
Dampspanning [Pa]	$6,3 \times 10^{-5}$ $3,0 \times 10^{-3}$	20 °C
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	$7,4 \times 10^{-6}$ $1,89 \times 10^{-5}$	20 °C
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	0,70 1,24 1,4	pH 7, 20 °C pH 7, 20 °C 21 °C
Dissociatieconstante pK _a	7,0-7,2	25 °C
Log K _{oc} [L/kg]	2,3	gemiddelde 10 studies
BCF [L/kg]	3,0 6,9	QSAR handleiding experimenteel, hele vis

3.3 Gedrag in het milieu

BIT is hydrolytisch stabiel. De stof is niet readily biodegradable in screeningstesten, wat te maken heeft met de anti-microbiële werking. In simulatietesten in water en water/sediment systemen breekt BIT wel snel af. De LoE vermeldt een halfwaardetijd voor biologische zuivering van 3,6-3,8 uur bij 15 °C. De afbraaksnelheid in brak water is 0,95-1,24 dagen (12 °C) en in zeewater 5,3-12 dagen (12 °C).

BIT bindt niet sterk aan organische stof, de K_{oc} is 197 L/kg (log K_{oc} 2,3; gemiddelde van 10 studies). Het programma EPI Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,7% in water en 0,3% in sediment (invoer: K_{oc} 197 en log K_{ow} 1,4).

3.4 Voedselketenroute

BIT heeft geen relevante gezondheidkundige classificatie en op basis van de log K_{ow} is bioaccumulatie in vissen niet te verwachten. Opgemerkt wordt dat de stof dissocieert bij milieu-relevante pH. Er is een experimentele BCF van 6,9 L/kg voor de vis *Lepomis macrochirus*. Het gewicht van de vissen is niet bepaald en er is geen informatie over het vetgehalte. De studie kan alleen als aanvullende informatie worden gebruikt, maar bevestigt wel dat bioaccumulatie waarschijnlijk niet relevant is voor BIT (ECHA, 2021a). Voor de indicatieve MKN wordt daarom alleen rekening gehouden met directe ecotoxiciteit.

3.5 Ecotoxiciteit

3.5.1 Overzicht ecotoxiciteitsgegevens

De ecotoxiciteitsgegevens staan samengevat in Tabel 3 en 4. Deze zijn afkomstig uit de 'list of endpoints' (LoE) van de Europese biocidenbeoordeling en de RAC-opinie (ECHA, 2021a; EC, 2022). De LoE vermeldt meerdere waarden per soort, in de tabellen is de laagste

waarde opgenomen, behalve bij de alg *Raphidocelis subcapitata*. Zie de toelichting onder de tabel voor meer uitleg.

Tabel 8. Acute ecotoxiciteitsgegevens voor BIT. Laagste waarde per soort, tenzij anders vermeld. Bron: ECHA (2021a), EC (2022).

Taxonomische groep/ Soort	Tijd	Para- meter	Waarde [mg/L]	Opmerking
Algen				
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	24- 72 h	ErC ₅₀	0,011 0,08 0,33 0,48	RAC-opinie vermeldt geometrisch gemiddelde 0,109 mg/L (zie tekst)
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	48 h	ErC ₅₀	0,165	zout water; initieel gemeten
Kreeftachtigen				
<i>Americamysis bahia</i>	96 h	LC ₅₀	0,99	zout water; gemiddeld gemeten
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	2,24	nominaal, gemeten 89- 116%
Vissen				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 h	LC ₅₀	0,74	nominaal, gemeten >80%
<i>Cyprinodon variegatus</i>	96 h	LC ₅₀	9,47	zout water; gemiddeld gemeten
<i>Danio rerio</i>	96 h	LC ₅₀	4,9	nominaal, gemeten 102- 139%

Tabel 9. Chronische ecotoxiciteitsgegevens voor BIT. Laagste waarde per soort tenzij anders vermeld. Bron: EC (2022).

Taxonomische groep/ Soort	Tijd	Para- meter	Waarde [mg/L]	Opmerking
Algen				
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	24 h	ErC ₁₀	0,032 0,035 0,0029 0,16	LoE en RAC-opinie vermelden geometrisch gemiddelde 0,026 mg/L (zie tekst)
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	48 h	ErC ₁₀	0,063	zout water; initieel gemeten
Kreeftachtigen				
<i>Daphnia magna</i>	21 d	NOEC	0,91	reproductie; gemiddeld gemeten
Vissen				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	28 d	NOEC	0,21	groei; gemiddeld gemeten
<i>Pimephales promelas</i>	33 d	NOEC	0,28	ELS; gemiddeld gemeten

Net als bij MIT is ook bij BIT een uitvoerige evaluatie uitgevoerd van de algenstudies. Per studie is bekeken wat de meest gevoelige tijdsperiode was (meestal 24 uur) en zijn de laagste effectwaarden gekozen. Er waren vijf studies met *R. subcapitata* en de geometrisch gemiddelde ErC₁₀ van 0,026 mg/L is gekozen als uitgangspunt voor de PNEC. Uit de

individuele effectwaarden blijkt dat er een grote variatie is in uitkomsten, wat waarschijnlijk te maken heeft met de interactie tussen blootstelling en herstel (zie 2.5.1). De RAC-opinie gebruikt de geometrisch gemiddelde ErC_{50} van 0,0187 mg/L (ECA, 2021a) en voor het afleiden van de indicatieve MKN's volgen we deze keuze (zie ook 2.5.1).

Zoals uitgelegd in paragraaf 2.5.1 heeft dit te maken met het complexe werkingsmechanisme van isothiazolinonen. De snelle opname en interactie met enzymen leidt tot celschade, maar tegelijkertijd ook tot afbraak van de werkzame stof waarna herstel kan optreden. Dit zorgt ervoor dat verschillen in celdichtheid van invloed zijn op het initiële effect en de mate van herstel (ECHA, 2021a). Bij het afleiden van de i-MKN's volgen we de biocidenbeoordeling, maar kijken we wel naar de individuele effectwaarden.

3.5.2 *PNEC-biociden*

De PNEC voor zoetwater is afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op de laagste chronische waarde van 0,026 mg/L voor algen en bedraagt 0,0026 mg/L (2,6 µg/L). De PNEC voor zoutwater is afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,26 µg/L (EC, 2022).

Het REACH registratiedossier vermeldt een PNEC voor zoetwater van 4,03 µg/L, afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 (ECHA, 2019). De PNEC voor zoutwater is afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,403 µg/L. De kritische waarde voor de PNEC-afleiding is een $EC_{10}/NOEC$ voor de alg *R. subcapitata* van 40,3 µg/L. In het biocidendossier is voor deze soort een lagere effectwaarde vastgesteld.

Het REACH registratiedossier vermeldt ook een PNEC voor 'intermittent release' van 1,1 µg/L (zoet) en 110 ng/L (zout). Deze is afgeleid op basis van een EC_{50} van 110 µg/L voor de alg *R. subcapitata*. Deze waarde komt overeen met de geometrisch gemiddelde ErC_{50} uit het biocidendossier, maar is afkomstig uit een individuele studie.

3.5.3 *Afleiding i-JG-MKN_{eco} en i-MAC-MKN_{eco}*

3.5.3.1 i-JG-MKN_{eco}

De afleiding van de PNEC komt overeen met de methodiek die gebruikt wordt voor de i-JG-MKN_{zoet, eco}. De acute en chronische basisset van alg, kreeftachtige en vis zijn compleet. De acuut gevoeligste soort is de alg *R. subcapitata* en voor deze soort is ook een chronische ErC_{10} beschikbaar. In deze situatie wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op de laagste chronische waarde van 0,026 mg/L (geometrisch gemiddelde ErC_{10} voor algen). Dit leidt tot een i-JG-MKN_{zoet, eco} van 2,6 µg/L. Deze waarde is min of meer gelijk aan de laagste gerapporteerde individuele ErC_{10} voor algen (2,9 µg/L). Uit de RAC-opinie blijkt dat er discussie is geweest over de validiteit van de studie met de laagste ErC_{10} . Uiteindelijk is de studie volgens een ad-hoc expert groep van lidstaten wel als betrouwbaar beoordeeld (ECHA, 2021a), maar de ErC_{10} van de andere studies ligt een factor 10 of meer hoger. Daarom wordt een i-JG-MKN_{zoet, eco} van 2,6 µg/L voldoende beschermend geacht.

De i-JG-MKN_{eco, zout} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,26 µg/L.

3.5.3.2

i-MAC-MKN_{eco}

De acute basisset is compleet en potentieel gevoelige soorten zijn getest. In deze situatie wordt de i-MAC-MKN_{eco} normaliter afgeleid met een veiligheidsfactor van 10 op de laagste acute waarde (geometrisch gemiddelde E_rC₅₀ 0,11 mg/L). Dit zou leiden tot een i-MAC-MKN_{zoet, eco} van 0,011 mg/L (11 µg/L). Deze waarde is gelijk aan de laagste gerapporteerde individuele E_rC₅₀ voor algen (11 µg/L). Deze E_rC₅₀ is afkomstig uit dezelfde mogelijk minder betrouwbare studie als hierboven genoemd. Een wel betrouwbare studie levert een E_rC₅₀ van 80 µg/L en de andere twee E_rC₅₀'s zijn 330 en 480 µg/L, wat er op wijst dat een veiligheidsfactor van 10 waarschijnlijk voldoende beschermend is. Daarom is gekozen voor de veiligheidsfactor van 10, waardoor de i-MAC-MKN_{zoet, eco} uitkomt op 11 µg/L. Deze waarde is ook in lijn met de i-MAC-MKN_{zoet, eco} voor MIT van 7,0 µg/L.

De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 1,1 µg/L.

3.6

Conclusies BIT

Tabel 10 geeft een samenvatting van de voorgestelde i-MKN-waarden voor BIT. De waarden gelden voor opgeloste en totaalconcentraties.

Tabel 10. Overzicht van afgeleide MKN's voor MIT. Waarden in µg/L voor opgeloste en totaal concentraties.

Stof	zoet [µg/L]	zoet [µg/L]	zout [µg/L]	zout [µg/L]
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}
BIT	2,6	11	0,26	1,1

4

Discussie en conclusies

In dit advies doet het RIVM een voorstel voor MKN's voor zoet en zout oppervlaktewater voor de stoffen 2-methyl-2H-isothiazool-3-on (MIT) en 1,2-benzisothiazool-3(2H)-on (BIT). Deze isothiazolinonen worden gebruikt om microbiële groei tegen te gaan in industriële processen en (consumenten)producten. Er is gebruik gemaakt van de ecotoxicologische effectgegevens uit de Europese beoordelingen van MIT en BIT als werkzame stof in biociden en de RAC-opinies voor de classificatie en labelling van deze stoffen. De gegevens in het biocidendossier en RAC-opinies zijn gevalideerd door de beoordelende lidstaat en daarom als uitgangspunt genomen. De aanvullende gegevens voor BIT in de US EPA Ecotox Knowledgebase zijn hiermee in lijn.

De voedselketenroute is niet relevant. Voor zowel MIT als BIT zijn algen de bepalende soort voor de i-JG-MKN, dit is in overeenstemming met het werkingsmechanisme. Het effect op algen gaat gepaard met afbraak van de stoffen, waardoor herstel kan optreden. Het complexe werkingsmechanisme bemoeilijkt de interpretatie van algenstudies en veroorzaakt variatie tussen studies. In lijn met de biocidenbeoordeling is ervoor gekozen om het geometrisch gemiddelde van de effectwaarden

te gebruiken. De voorgestelde i-JG-MKN's komen overeen met de Europees vastgestelde biociden-PNEC's die in Nederland worden gebruikt voor de toelating van MIT en BIT als biocide.

Tabel 11 geeft een samenvatting van de MKN-voorstellen voor MIT en BIT. Deze gelden voor opgeloste en totaalconcentraties.

Tabel 11. Overzicht van voorgestelde MKN's voor MIT. Waarden in µg/L voor opgeloste en totaal concentraties.

Stof	zoet [µg/L]	zoet [µg/L]	zout [µg/L]	zout [µg/L]
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN_{eco}	i-JG-MKN	i-MAC-MKN_{eco}
MIT	3,9	7,0	0,39	0,70
BIT	2,6	11	0,26	1,1

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). Het voorstel is als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Literatuur

- Beek M, Ten Hulscher D, Heugens E, Janssen P. 2008. Afleiding van 41 ad hoc MTR's 2007. Lelystad, RWS Waterdienst. Rapport 2008.007.
- EC. 2017. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report 2-Methyl-2H-isothiazol-3-one. Product type 11 (Preservative for Liquid Cooling and Processing Systems). January 2017. Slovenia. Beschikbaar via [ac0f9d7d-1536-ad2d-fbe8-9b9edc0d9407 \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu/documents/10162/86469bf3-c5dd-4b75-c667-0202de59e57b).
- EC. 2022. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Document I. 1,2-BENZISOTHIAZOL-3-(2H)-ONE (BIT). PTs 6 and 13 (Preservative for products during storage and Working or cutting fluid preservatives). February 2022. RMS: Spain. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/86469bf3-c5dd-4b75-c667-0202de59e57b>
- ECHA. 2016. Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 2-methylisothiazol-3(2H)-one (ISO) EC number: 220-239-6 CAS number: 2682-20-4 CLH-O-0000001412-86-105/F Adopted 10 March 2016. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/bed86edc-1129-6052-a8a1-bbb0abe0fb50>
- ECHA. 2019. Registratiedossier 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one. Eerste publicatie 27-03-2018, laatste wijziging 25-07-2019. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/22961>
- ECHA. 2021a. Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one; 1,2-benzisothiazolin-3-one EC Number: 220-120-9 CAS Number: 2634-33-5 CLH-O-0000007051-86-01/F Adopted 26 November 2021. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/0323edae-ef6f-48ec-d8bb-d6002766ccd1>
- ECHA. 2021b. Registratiedossier 2-methyl-2H-isothiazol-3-one. Eerste publicatie 26-04-2018, laatste wijziging 18-11-2021. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/23868>
- Silva V, Silva C, Soares P, Garrido EM, Borges F, Garrido J. 2020. Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles. Molecules 25(4):991. <https://doi.org/10.3390/molecules25040991>
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- US EPA. 2023. ECOTOX Knowledgebase. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>. Geraadpleegd 24-10-2023.