



Advies 16176A01 – Indicatieve MKN voor methoxypropylamine en diethylhydroxylamine

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/270103/24/AS
Dossiercode	16176
Rapportnummer	2024-1017
Datum aanvraag	19-12-2023
Datum rapportage	A00: 09-03-2024 A01: 07-10-2025
Auteur(s)	Els Smit
Toetser (1), datum	Eric Verbruggen, 04-03-2024
Toetser (2), datum	Emiel Rorije, 15-02-2024
Goedkeuring, datum	A00: Maikel de Potter, 07-03-2024 A01: Maikel de Potter 24-09-2025
Versie en status RIVM-advies	Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> Dit is een aangepaste versie van advies 16175A00 van 09-03-2024. Naar aanleiding van de bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> is de tekst op een aantal plaatsen aangepast. De conclusies zijn niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
2	3-Methoxypropylamine (MOPA)	3
2.1	Kenmerken van de stof	3
2.2	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	4
3	N,N-Diethylhydroxylamine (DEHA)	6
3.1	Kenmerken van de stof	6
3.2	Vorming van nitronen	8
3.3	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	9
4	Discussie en conclusies	11
5	Status van dit advies/disclaimer	12
	Literatuur	13
	Bijlage 1. Rapportageformulier Methoxypropylamine	14
	Bijlage 2. Rapportageformulier Diethylhydroxylamine	22

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

Rijkswaterstaat West-Nederland Zuid heeft voor het toetsen van emissies een aanvraag gedaan voor normen voor oppervlaktewater voor de stoffen methoxypropylamine (MOPA; CAS 5332-73-0) en diethylhydroxylamine (DEHA; CAS 3710-84-7). De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (i-JG-MKN_{zoet} en i-MAC-MKN_{zoet, eco}). In dit advies doet het RIVM een voorstel voor deze normen. De corresponderende waarden voor zout oppervlaktewater zijn ook afgeleid.

Beide stoffen zitten in een additief dat een raffinaderij wil toepassen als corrosieremmer in het ketelvoedingwater. In de voorgestelde situatie wordt MOPA geloosd met een concentratie van 114,5 µg/L en DEHA met 34,5 µg/L.

Per 1 januari is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd in 'Omgevingswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MKN' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MKN's' en 'normen'. 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).

1.2 Werkwijze

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieukwaliteitsnormen op de website Risico's van Stoffen¹. Deze 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.

De eerste versie van dit advies is opgesteld in maart 2024. Vanwege andere prioriteiten heeft bespreking in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl) pas in 2025 plaatsgevonden. In de tussentijd zijn geen andere gegevens beschikbaar gekomen.

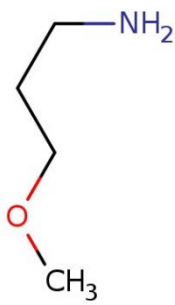
¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

2 3-Methoxypropylamine (MOPA)

2.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van MOPA samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023a), aangevuld met schattingen van de modellen EpiSuite en BioLoom. Voor details zie bijlage 1.

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	3-methoxypropylamine
IUPAC-naam	3-methoxypropan-1-amine
Synoniemen	MOPA; 1-amino-3-methoxypropane; propanolamine methyl ether
CAS-nummer	5332-73-0
Genotificeerde classificatie	Acute Tox. 1 H301 Acute Tox. 4 H302 Skin Corr. 1A H314 Skin Sens. 1B H317 Eye Dam. 1 H318 Aquatic Chronic 3 H412
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ²	3-methoxypropylamine is geregistreerd onder REACH met een import en/of productievolume van ≥ 100 -<1000 ton/jaar. Er is een dossierevaluatie uitgevoerd. De stof is niet opgenomen op de lijst van (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stoffen
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO
SMILES	COCCCN
Structuurformule	

² 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/>

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023a), aangevuld met EpiSuite (US EPA, 2000-2012) en BioLoom (BioByte, 2006).

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	89,14		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	volledig mengbaar		ECHA
Dampspanning [Pa]	15600	20 °C; exp.	ECHA
	2330	25 °C; geschat	EpiSuite
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,58E-2	geschat, Bond	EpiSuite
	1,97E-3	geschat, Group	EpiSuite
	0,21	berekend met SOL 1E6 mg/L en VP 2330 Pa	EpiSuite
octanol/water partitievoëfficiënt [log K _{ow}]	-0,5	experimenteel	ECHA
	-0,42	geschat	EpiSuite
	-0,21	geschat	BioLoom
Dissociatieconstante	10,4	20 °C; exp.	ECHA
Afbreekbaarheid	niet readily biodegradable	OECD 301ACF	ECHA
Log K _{oc} [L/kg]	1,41	geschat	ECHA
	0,58	geschat, log K _{ow} -0,42	EpiSuite
BCF [L/kg]	<10	OECD 305C MITI	ECHA
	3,162	Geschat, standaardwaarde	EpiSuite

Het programma EpiSuite 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. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

2.2 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

2.2.1 Voedselketenroute

Er zijn geen relevante (zelf)classificaties voor gezondheidkundige effecten en bioaccumulatie is niet relevant. Daarom is het niet nodig om rekening te houden met voedselketeneffecten.

2.2.2 Ecotoxiciteit

2.2.2.1 Beschikbare gegevens

Voor het beoordelen van de ecotoxiciteit van MOPA is gebruik gemaakt van gegevens uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023a). De US EPA Ecotox Knowledgebase bevat geen gegevens. De OECD SIDS evaluatie van alifatische amines (OECD, 2011) bevat alleen een vissenstudie die ook is opgenomen in het REACH registratiedossier.

Een overzicht van beschikbare ecotoxiciteitswaarden is opgenomen in bijlage 1, samen met een discussie over de bruikbaarheid van de gegevens. Het REACH registratiedossier bevat acute studies met vissen en watervlooien met MOPA. Er zijn geen chronische ecotoxiciteitsgegevens voor deze soorten. Voor algen verwijst de registrant naar studies met de structuuranalogen 3-isopropoxypropylamine (CAS 2906-12-9) en 2-ethoxyethylamine (CAS 110-76-9).

Naar aanleiding van de dossierevaluatie heeft ECHA de registrant opgedragen om een algenstudie aan te leveren met MOPA, evenals een chronische studie met *Daphnia magna* en een Early Life Stage toxiciteitstest met vissen (ECHA, 2017). Deze studies hadden in oktober 2019 moeten zijn toegevoegd aan het registratiedossier, maar zijn niet opgenomen in de openbare informatie op de ECHA website. Bureau REACH heeft in september 2024 nagekeken of de studies zijn opgenomen in het meest recente vertrouwelijke IUCLID-dossier, maar dit was niet het geval. Bij controle in september 2025 waren de studies niet toegevoegd aan het openbare registratiedossier. Het RIVM adviseert RWS en de initiatiefnemer hierover navraag te doen bij de producent en/of importeur.

De laagste acute waarde voor MOPA is een EC₅₀ van 13,73 mg/L voor de watervlo *Daphnia magna*. Het is aannemelijk dat de effecten in deze studie voor een deel te maken hebben met de hoge pH als gevolg van het basische MOPA. Het pH-effect van een stof is niet per se een reden om een studie af te keuren voor de afleiding van een MKN. Een indirect effect van een stof is immers ook relevant voor het afleiden van normen of risicogrenzen, mits dit effect in het milieu kan optreden. Omdat de buffercapaciteit in het milieu echter groter zal zijn dan in de ecotoxiciteitstesten, is de EC₅₀ van 13,73 mg/L zeer waarschijnlijk een overschatting van de toxiciteit onder veldomstandigheden. Gevoegd bij de gebrekkige rapportage is deze studie een onzekere basis voor de i-MKN-afleiding.

Bij niet-selecteren van de *Daphnia*-studie, is de enige optie om terug te vallen op studies met structuuranalogen. Daarvan weten we echter niet of deze representatief zijn voor MOPA, omdat de verschillen in toxiciteit niet consistent zijn voor de verschillende testorganismen. Bovendien speelt ook hier de mogelijke invloed van pH. Dit laatste geldt niet voor de studies met 2-ethoxyethylamine met zoutwatersoorten waar ondanks pH neutralisatie nog altijd 100% sterfte optrad bij 1000 mg/L. Omdat er geen lagere concentraties zijn getest na neutralisatie, is niet te zeggen wat de daadwerkelijke toxische concentratie is. Het is ook niet duidelijk of de zoutwatersoorten representatief zijn voor het inschatten van de effecten van MOPA op zoetwater organismen.

Alles overwegende is ervoor gekozen om alleen uit te gaan van de ecotoxiciteitswaarden voor MOPA en de laagste EC₅₀ voor *Daphnia magna* van 13,73 mg/L te gebruiken voor het afleiden van de i-MKN. Het is aannemelijk dat dit een *worst-case* benadering is, maar er is te weinig informatie om vast te stellen dat de gegevens voor de structuuranalogen voldoende beschermend zijn.

Het RIVM onderschrijft de conclusie van ECHA (2017) dat aanvullende testen met de geregistreerde stof nodig zijn om de ecotoxiciteit van MOPA te beoordelen. Deze testen zouden moeten worden uitgevoerd met ongebufferde en gebufferde oplossingen om meer inzicht te krijgen in het pH-effect van de stof.

2.2.2.2 Afleiding i-MKN

Er zijn acute gegevens voor twee basisgroepen. In deze situatie wordt de i-JG-MKN_{zoet} afgeleid met een veiligheidsfactor van 5000 op de laagste waarde. Uitgaande van de EC₅₀ van 13,73 mg/L levert dit een i-JG-MKN_{zoet} is 2,7 µg/L. De i-JG-MKN_{zout} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,27 µg/L.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 500 op de laagste waarde. Uitgaande van de EC₅₀ van 13,73 mg/L levert dit een i-JG-MAC_{zoet, eco} is 27 µg/L. De i-JG-MAC_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 2,7 µg/L.

2.2.3 Conclusie i-MKN MOPA

De voedselketenroute is niet relevant. De voorgestelde i-JG-MKN_{zoet} is 2,7 µg/L, de i-JG-MKN_{zout} is 0,27 µg/L, de i-JG-MAC_{zoet, eco} is 27 µg/L, de i-JG-MAC_{zout, eco} is 2,7 µg/L.

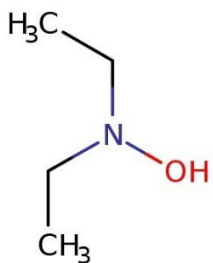
3 N,N-Diethylhydroxylamine (DEHA)

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van DEHA samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023b). Voor details zie bijlage 1.

Tabel 3. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	N,N-diethylhydroxylamine
IUPAC-naam	N,N-diethylhydroxylamine
Synoniemen	DEHA; diethylhydroxylamine; Ethanamine, N-ethyl-N-hydroxy-
CAS-nummer	3710-84-7
Genotificeerde classificatie	Acute Tox. 4 H302 Acute Tox. 4 H312 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. H319 Acute Tox. 4 H332 STOT SE 3 H335 (respiration, inhalation) Aquatic Chronic 2 H411

REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ²	N,N-diethylhydroxylamine is geregistreerd onder REACH met een import en/of productievolume van ≥ 1000 -<10000 ton per jaar. Er is een stofevaluatie uitgevoerd vanwege zorg over mogelijke carcinogeniteit en mutageniteit. De stof stond vanwege deze stofevaluatie op de pZZS-lijst. De stofevaluatie is afgerond en het voorziene vervolg is onder andere classificatie als Mutageen Cat. 2 ³ . Dit is geen criterium voor ZZS en de stof is per 02-10-2023 verwijderd van de pZZS-lijst.
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO
SMILES	CCN(O)CC
Structuurformule	

Tabel 4. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023b), aangevuld met EpiSuite (US EPA, 2000-2012) en BioLoom (BioByte, 2006).

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	89,14		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	450,5E3	20 °C; experimenteel	ECHA
Dampspanning [Pa]	530	20 °C; exp.	ECHA
	448	25 °C; exp.	EpiSuite
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	5,95E-3	geschat, Bond	EpiSuite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	<0,5	HPLC-methode	ECHA
	-0,17	exp.	EpiSuite
	-0,17	shake-flask methode; gemiddelde van 6 metingen bij pH 7,4-7,5 en 24 °C	J-Check
	0,43	geschat	EpiSuite
	-0,09	geschat	BioLoom
Dissociatieconstante	12,88		ECHA
	15,58	geschat pK zuur;	ChemAxon

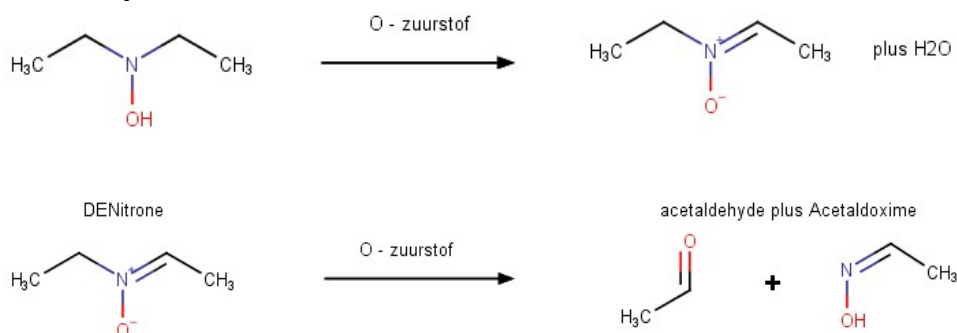
³ <https://echa.europa.eu/documents/10162/6236dfbd-2729-198e-4aa6-560de11f0c53>

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
	4,14	pK base	
Afbreekbaarheid	niet readily biodegradable	OECD 301F; ISO 7827	ECHA
Log K _{oc} [L/kg]	1,64	geschat, MCI	ECHA
	0,79	geschat, gebaseerd op exp. log K _{ow} -0,17	EpiSuite
BCF [L/kg]	3,162	Geschat, standaardwaarde	EpiSuite

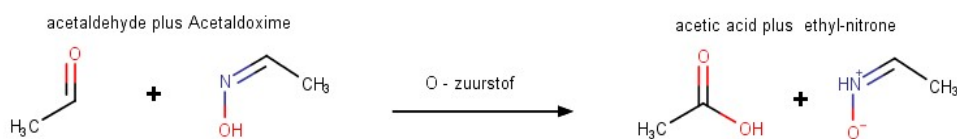
Het programma EpiSuite voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,8% in water en 0,2% in sediment. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvrucht, frequentie, aantal emissiepunten).

3.2 Vorming van nitronen

Bij waterbehandeling wordt DEHA ingezet om zuurstof weg te vangen en zo corrosie tegen te gaan. De samenvattingen van de ecotoxiciteitsstudies in het REACH registratiedossier vermelden dat DEHA in water snel oxideert en daarbij nitronen vormt. Informatie op internet suggereert dat de reactie van DEHA met zuurstof theoretisch zou moeten leiden tot de vorming van azijnzuur, stikstof en water. Deze reactie kent verschillende tussenstappen^{4,5}. De eerste is de oxidatie van DEHA tot nitrone, dat vervolgens verder oxideert tot acetaldoxime en acetaldehyde:



Het acetaldoxime kan ook weer 'tautomerizeren' naar de nitrone vorm, en de acetaldehyde zal verder oxideren tot azijnzuur:



⁴ [QUIZ: Oxidation and Degradation Products Of Common Oxygen Scavengers](#)

⁵ <https://www.awt.org/pub/?id=014e996c-fa59-3bff-67c3-fcd3627f94c7>

Onder ideale condities zullen de reacties zich herhalen totdat alleen azijnzuur en stikstof overblijft.

Bij overmaat aan DEHA reageert dit waarschijnlijk eerst met de aanwezige zuurstof, zodat ethylnitrone in oplossing aanwezig blijft. De internetbron suggereert dat acetaldoxime uitgeblazen wordt omdat het vluchtig is⁴, maar dit geldt voor een boiler systeem en het is niet duidelijk of dit in het milieu gebeurt. Als in het milieu het nitrone-tautomeer gevormd wordt, met lading, dan verwachten we dat dit in oplossing blijft.

Op basis van het bovenstaande verwachten we dat er 'nitrone' producten aanwezig zullen zijn in water, met twee of één ethylgroep(en), waarvan laatstgenoemde waarschijnlijk het meest aanwezig is. In een experimentele laboratoriumstudie vonden Sipilä et al. (2024) ook ethylamine en diethylamine. De beschikbare praktijkinformatie is echter beperkt en de betekenis voor de huidige lozingssituatie is onduidelijk.

Het RIVM adviseert RWS daarom om bij de initiatiefnemer meer informatie op te vragen over het gedrag en de lotgevallen van DEHA onder de condities van het voorgenomen gebruik, zodat duidelijk wordt welke stoffen worden geloosd. Het huidige advies beperkt zich verder tot DEHA.

3.3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

3.3.1 Voedselketenroute

In de stofevaluatie onder REACH concludeert Zweden dat DEHA in aanmerking komt voor classificatie als Mutageen Cat. 2. Om deze reden wordt de voedselketenroute relevant geacht. Binnen het tijdsbestek van deze vraag is er echter geen gelegenheid voor een gezondheidskundige beoordeling van DEHA. Bovendien loopt er onder REACH een aanvullende studie naar de mogelijke effecten van DEHA op de voortplanting. Deze studie zou van invloed kunnen zijn een indicatieve gezondheidskundige grenswaarde. Voor het huidige advies wordt daarom gebruik gemaakt van de 'Toxicological Threshold of Concern' (TTC). De TTC-benadering is een methode om op basis van chemische structuur een veilige dagelijkse inname voor mensen te schatten. Vanwege de mogelijke mutageniteit is gerekend met de TTC voor genotoxisch carcinogenen van 0,0025 µg/kg lichaamsgewicht per dag. In combinatie met de standaardaannames voor lichaamsgewicht (70 kg), visconsumptie (115 g per dag), bijdrage van visconsumptie aan de totale inname (20%) en bioconcentratiefactor (3,162 L/kg) levert dit een i-MKN_{water, voedselketen} van 0,10 µg/L. Deze waarde is van toepassing op zoet en zout oppervlaktewater.

3.3.2 Ecotoxiciteit

3.3.2.1 Beschikbare gegevens

Voor het beoordelen van de ecotoxiciteit van DEHA is gebruik gemaakt van gegevens uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023b). De US EPA Ecotox Knowledgebase en andere mogelijke databronnen bevatten geen gegevens. Bijlage 2 bevat een overzicht van de beschikbare gegevens en discussie.

Er zijn acute studies met algen, kreeftachtigen en vissen. De laagste waarde is een acute EC_{50} van 8,2 mg/L voor de watervlo *Daphnia magna*. De EC_{50} is gebaseerd op initieel gemeten concentraties. Omdat de testoplossingen niet zijn verversed er een sterke afname was van de gemeten concentraties tijdens de test, is de toxiciteit waarschijnlijk onderschat. Dit betekent dat de werkelijke EC_{50} waarschijnlijk lager is dan de gerapporteerde waarde. De effecten waren al wel binnen 24 uur zichtbaar, maar het is niet duidelijk wat de blootstelling in de eerste 24 uur is geweest. Er is namelijk alleen na 48 uur gemeten toen de stof niet meer aantoonbaar was. Bovendien is niet duidelijk in hoeverre de vorming van het nitrone-product bijdraagt aan de toxiciteit, uit de samenvatting is niet op te maken of de gebruikte analysemethode specifiek is voor DEHA.

Omdat de EC_{50} op basis van initieel gemeten concentraties de enige beschikbare informatie is, wordt deze gebruikt voor het afleiden van de i-MKN's, maar dit levert wel onzekerheid. Het kan zijn dat het originele studierapport meer informatie bevat dan in het REACH registratiedossier is opgenomen. Als het studierapport beschikbaar komt voor het RIVM, zou de bruikbaarheid van de resultaten verder kunnen worden beoordeeld. Gezien de waargenomen afname van concentraties tijdens de test, is de bruikbaarheid van een statische test echter twijfelachtig. Voor een goede inschatting van de toxiciteit zouden de watervlooiën moeten worden getest met verversing van de testoplossingen. Daarbij zouden de concentraties DEHA en afbraakproducten moeten worden gemeten op verschillende tijdstippen tijdens de test.

3.3.2.2 Afleiding i-MKN

Er zijn acute gegevens voor drie basisgroepen. In deze situatie wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000 op de laagste waarde. Uitgaande van de EC_{50} van 8,2 mg/L levert dit een i-JG-MKN_{zoet, eco} is 8,2 µg/L. De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,82 µg/L.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 100 op de laagste waarde. Uitgaande van de EC_{50} van 8,2 mg/L levert dit een i-JG-MAC_{zoet, eco} is 82 µg/L. De i-JG-MAC_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 8,2 µg/L.

De gemeten concentraties in de ecotoxiciteitstesten hebben waarschijnlijk betrekking op de combinatie van DEHA en het nitrone-afbraakproduct. Daarom gaan we ervan uit dat de MKN's ook van toepassing zijn op de combinatie van beide.

3.3.3

Conclusie i-MKN DEHA

De voedselketenroute komt lager uit dan directe ecotoxiciteit. De voorgestelde i-JG-MKN_{zoet} en i-JG-MKN_{zoet} zijn 0,10 µg/L. De voorgestelde i-JG-MAC_{zoet, eco} is 82 µg/L, de i-JG-MAC_{zout, eco} is 8,2 µg/L.

4

Discussie en conclusies

In dit advies doet het RIVM voorstellen voor indicatieve MKN's voor 3-methoxypropylamine (MOPA) en N,N-diethylhydroxylamine (DEHA). De voorstellen zijn samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 5. Overzicht van afgeleide MKN's voor MOPA en DEHA. Waarden in µg/L voor opgeloste en totaal concentraties.

Stof	zoet [µg / L]		zout [µg / L]	
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}	i-JG-MKN	i-MAC-MKN _{eco}
MOPA	2,7	27	0,27	2,7
DEHA	0,10	82	0,10	8,2

De voorgestelde i-JG-MKN's zijn aanzienlijk lager dan de door RWS opgegeven concentraties in de lozing van 114,5 µg/L (MOPA) en 34,5 µg/L (DEHA). Het RIVM heeft geen informatie over de immissieconcentraties op de toetsingspunten.

Voor beide stoffen is de i-MKN-afleiding onzeker, dit wordt hieronder toegelicht:

MOPA

De studie die is gebruikt als basis voor de MKN's voor MOPA is waarschijnlijk *worst-case* omdat de effecten in deze studie waarschijnlijk worden veroorzaakt door de hoge pH. Omdat de buffercapaciteit in het milieu groter zal zijn dan in de ecotoxiciteitstesten, zal zo'n pH effect onder veldomstandigheden waarschijnlijk niet optreden. Gevoegd bij de gebrekkige rapportage is deze studie een onzekere basis voor de MKN-afleiding.

Het REACH registratiedossier gebruikt gegevens voor structuuranalogen. Daarvan weten we echter niet of deze representatief zijn voor MOPA. Het RIVM onderschrijft de conclusie van ECHA dat aanvullende testen met de geregistreerde stof nodig zijn om de ecotoxiciteit van MOPA te beoordelen. Het RIVM heeft geen informatie dat deze studies zijn uitgevoerd. Het RIVM adviseert RWS en de initiatiefnemer om hierover navraag te doen bij de producent en/of importeur. Aanvullende testen zouden bij voorkeur moeten worden uitgevoerd met zowel ongebufferde als gebufferde oplossingen, om onderscheid te kunnen maken in directe toxiciteit van MOPA en indirecte pH-effecten.

DEHA

De i-JG-MKN voor DEHA is gebaseerd op de voedselketenroute. Deze i-MKN is onzeker omdat er geen gezondheidskundige beoordeling is uitgevoerd en gebruik is gemaakt van een standaardwaarde. Onder REACH loopt er een aanvullende studie naar de mogelijke effecten van

DEHA op de voortplanting en voor het afleiden van een indicatieve gezondheidscundige grenswaarde zou deze studie moeten worden meegenomen.

De i-MAC-MKN voor DEHA is gebaseerd op een acute studie met watervlooiën waarin de concentraties afnamen tijdens de test. Het is niet duidelijk of de toxiciteit is toe te schrijven aan de initiële aanwezigheid van DEHA, aan de afbraakproducten of een combinatie van beide. Een verlaging van het zuurstofgehalte in de test als gevolg van het wegvangen van zuurstof door zowel DEHA als het afbraakproduct, zou een rol kunnen spelen. Voor een goede inschatting van de ecotoxiciteit zouden de watervlooiën moeten worden getest met verversing van de testoplossingen, waarbij de concentraties DEHA en afbraakproducten zouden moeten worden gemeten op verschillende tijdstippen tijdens de test.

De bruikbaarheid van de ecotoxiciteitsgegevens en de hier afgeleide i-MKN's voor DEHA is ook afhankelijk van de lozingssituatie. Informatie over het gedrag en de lotgevallen van DEHA onder de condities van het voorgenomen gebruik zou meer duidelijkheid moeten scheppen over de stoffen die worden geloosd. Het RIVM adviseert RWS om hierover meer informatie op te vragen bij de initiatiefnemer.

5 Status van dit advies/disclaimer

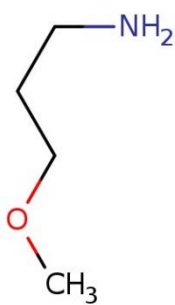
Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en extern getoetst door de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK normstelling water en lucht). Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat kan dit RIVM-advies gebruiken om indicatieve waterkwaliteitsnormen vast te stellen. Vastgestelde normen zijn te vinden op de website Risico's van Stoffen.

Literatuur

- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows. Claremont, USA. Biobyte Corp.
- ECHA. 2017. Registratiedossier 3-isopropoxypropylamine. Eerste publicatie 18-12-2017, laatste wijziging 21-12-2017. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/21379>
- ECHA. 2023a. Registratiedossier 2-methoxypropylamine. Registratiedatum 14-05-2013, laatste wijziging 30-06-2023. Lead dossier (joint submission). Beschikbaar via [ECHA CHEM](#).
- ECHA. 2023b. Registratiedossier N,N-diethylhydroxylamine. Registratiedatum 24-05-2013, laatste wijziging 22-03-2023. Lead dossier (joint submission). Beschikbaar via [ECHA CHEM](#).
- OECD. 2011. SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE C1-13 Primary amines. SIAM 32, 19-21 April 2011 US/ICCA. Beschikbaar via https://hvpchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?id=4BBD70D0-9B56-4D84-AFCF-C32C25D5EC44
- 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. 2024. ECOTOX Knowledgebase. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>. Geraadpleegd 05-02-2024.

Bijlage 1. Rapportageformulier Methoxypropylamine

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	3-methoxypropylamine
IUPAC-naam	3-methoxypropan-1-amine
Synoniemen	MOPA; 1-amino-3-methoxypropane; propanolamine methyl ether
CAS-nummer	5332-73-0
Stofgroep EpiWin	aliphatic amines
Geharmoniseerde classificatie	geen geharmoniseerde classificatie
Zelfclassificatie in REACH registratie	Acute Tox. 1 H301 Acute Tox. 4 H302 Skin Corr. 1A H314 Skin Sens. 1B H317 Eye Dam. 1 H318 Aquatic Chronic 3 H412
Classificatie/ trigger voedselketen	Geen relevante zelfclassificatie, i-JG-MKN _{water, voedselketen} is niet relevant
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	3-methoxypropylamine is geregistreerd onder REACH, er is een dossierevaluatie uitgevoerd de stof is niet opgenomen op de lijst van (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stoffen
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO
SMILES	COCCCN
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	89,14		
Verschijningsvorm	kleurloze vloeistof		ECHA
Oplosbaarheid in water [mg/L]	volledig mengbaar		ECHA
	1E6		EpiSuite
log K _{ow}	-0,5	experimenteel	ECHA
	-0,42	geschat	EpiSuite
	-0,21	geschat	BioLoom
Dampspanning [Pa]	15600	20 °C; exp.	ECHA
	2330	25 °C; geschat	EpiSuite

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,58E-2	geschat, Bond	EpiSuite
	1,97E-3	geschat, Group	EpiSuite
	0,21	berekend met SOL 1E6 mg/L en VP 2330 Pa	EpiSuite
pK _{a/b}	10,4	20 °C; exp.	ECHA

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Readily biodegradable	Nee	<10% afbraak na 28 d in OECD 301A	ECHA
	Nee	3% afbraak na 28 d in OECD 301C	ECHA
	Nee	57% afbraak na 56 d in OECD 301F	ECHA
DT ₅₀ hydrolyse [d]	geen info	niet verwacht	ECHA
DT ₅₀ water/sediment [d]	geen info		
log K _p / Log K _{oc} [-]	1,41	geschat	ECHA
	0,58	geschat, log Kow -0,42	EpiSuite
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	<10	OECD 305C MITI	ECHA
	3,162	Geschat; standaardwaarde	EpiSuite
BMF [-]	1	handleiding	

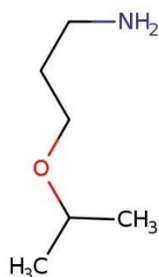
4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{oraal}
niet relevant

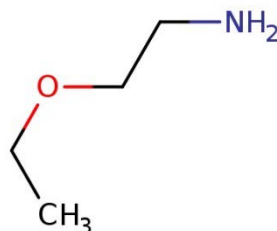
4.1 Ecotoxiciteit

Beschikbare gegevens

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de studies uit het REACH registratiedossier voor 3-methoxypropylamine (MOPA). Voor algen wordt verwezen naar studies met de structuuranalogen 3-isopropoxypropylamine (CAS 2906-12-9) en 2-ethoxyethylamine (CAS 110-76-9), zie de figuur hieronder. Voor vissen en kreeftachtigen zijn er wel studies met de geregistreerde stof, maar verwijst het registratiedossier ook naar studies met de twee verwante stoffen. Voor de volledigheid zijn deze studies ook opgenomen in de tabel, hiervoor zijn ook de desbetreffende registratiedossiers gecontroleerd (ECHA, 2017; 2021).



3-isopropoxypropylamine
CAS 2906-12-9



2-ethoxyethylamine
CAS 110-76-9

Opgemerkt wordt dat ECHA de registrant heeft opgedragen om een algenuitstudie aan te leveren met MOPA, evenals een chronische studie met *Daphnia magna* en een Early Life Stage toxiciteitstest met vissen. Deze studies hadden in oktober 2019 moeten zijn toegevoegd aan het registratiedossier, maar zijn niet opgenomen in de openbare informatie op de ECHA website. Bureau REACH heeft nagekeken of de studies zijn opgenomen in het meest recente vertrouwelijke IUCLID-dossier, maar dit is niet het geval.

De US EPA Ecotox knowledgebase bevat geen gegevens. De OECD SIDS evaluatie van alifatische amines (OECD, 2011) bevat alleen een vissenstudie die ook is opgenomen in het REACH registratiedossier.

ACUUT					
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg / L]	Teststof / Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 h	ErC ₅₀	44	3-isopropoxypropylamine; gemeten >80% van nominaal; pH >9; ErC ₅₀ >100 in geneutraliseerde oplossing	ECHA
<i>Skeletonema costatum</i>	72 h	ErC ₅₀	152	zoutwater; 2-ethoxyethylamine; gemeten >80% van nominaal	ECHA
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	13,73	MOPA; pH niet gemeten; DO mogelijk te laag	

ACUUT					
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg/L]	Teststof / Opmerking	Ref.
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	65	3-isopropoxy- propylamine; gemeten >80% van nominaal; pH >9 bij 75 en 120 mg/L, maar ook 65% sterfte bij acceptabele pH	
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	>100	2-ethoxyethyl- amine; 45% effect bij 100 mg/L, geen effect in geneutraliseerde oplossing	
<i>Acartia tonsa</i>	48 h	EC ₅₀	211	zoutwater; 2- ethoxyethylamine; gemeten >80% van nominaal	
Vissen					
<i>Leuciscus idus</i>	96 h	LC ₅₀	146,6	MOPA; geomean LC ₀ en LC ₁₀₀ ; initiële pH 10 bij 100 mg/L en hoger; geen effect in geneutraliseerde oplossing 1000 mg/L	
<i>Leuciscus idus</i>	96 h	LC ₅₀	87	3-isopropoxy- propylamine; initiële pH >9,1 bij 46,4 mg/L en hoger; geen effect in geneutraliseerde oplossing 1000 mg/L	
<i>Leuciscus idus</i>	96 h	LC ₅₀	68,12	2-ethoxyethyl- amine; geomean LC ₀ en LC ₁₀₀ ; initiële pH >9,4 bij 46,4 mg/L en hoger; 100% sterfte in geneutraliseerde oplossing 1000 mg/L	
<i>Scophthalmus maximus</i>	96 h	LC ₅₀	>1000	zoutwater; 2- ethoxyethylamine; gemeten >80% van nominaal	

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg / L]	Opmer- king	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 h	E _r C ₁₀	29	3-isopropoxy- propylamine; gemeten >80% van nominaal; pH >9; E _r C ₅₀ >100 in geneutraliseerde oplossing	

pH-effecten

Oplossingen van MOPA in water hebben een zeer hoge pH. In de vissenstudie met *Leuciscus idus* varieert de initiële pH van 9,7 bij 46,4 mg/L tot pH 11,1 bij 1000 mg/L. De pH daalde in de tijd, bij 100 mg/L nam de pH af van pH 10 na 1 uur, pH 9 na 24 uur en pH 8,0-8,1 vanaf 48 uur. In deze studie was er 100% sterfte binnen 1 tot 4 uur bij concentraties vanaf 215 mg/L (initiële pH 10,7-11,1). De afwezigheid van effecten bij 1000 mg/L in geneutraliseerde oplossing (pH 7,4-7,6) is een duidelijke aanwijzing dat het effect in deze studie voor een groot deel te maken heeft met de hoge pH. Het is opvallend dat er in deze vissenstudie bij 100 mg/L geen sterfte was, ondanks de hoge initiële pH. Mogelijk speelt dissociatie een rol, de pK_a van MOPA is 10,4 en dit ligt precies tussen de initiële pH's bij 100 mg/L zonder sterfte (pH 10,0) en 215 mg/L met 100% sterfte (pH 10,7).

Bij de verwante stof 3-isopropoxypropylamine lijkt er in de vissenstudie ook een pH-effect te zijn, omdat er in geneutraliseerde oplossingen van 1000 mg/L geen sterfte is. Bij 2-ethoxyethylamine is er ondanks neutralisatie 100% sterfte bij 1000 mg/L, wat erop duidt dat hier wel sprake is van een toxisch effect van de stof. Omdat er geen lagere concentraties zijn getest na neutralisatie, is echter niet te zeggen wat de daadwerkelijke toxische concentratie is.

Omdat niet alle stoffen voor alle soorten zijn getest en details over de testomstandigheden ontbreken, is het niet mogelijk om een goed onderscheid te maken tussen de directe toxiciteit van de stof en indirecte pH-effecten. Hiervoor zijn studies nodig waarin een complete concentratiereeks wordt getest met en zonder neutralisatie.

Representativiteit van structuuranalogen

Uit de verzamelde gegevens is niet met zekerheid te zeggen of de algenstudies met de structuuranalogen 3-isopropoxypropylamine en 2-ethoxyethylamine voldoende informatie geven over de effecten van MOPA. Bij vissen lijkt 2-ethoxyethylamine giftiger dan MOPA en 3-isopropoxypropylamine, maar voor kreeftachtigen lijkt 2-ethoxyethylamine juist minder giftig dan de andere twee stoffen. Vanwege de mogelijke invloed met pH-effecten is het echter niet

mogelijk om hier een goede uitspraak over te doen. Kijken we alleen naar de studies met 3-isopropoxy-propylamine en 2-ethoxyethylamine, dan lijken kreeftachtigen gevoeliger dan vissen, maar zijn algen mogelijk weer gevoeliger dan *Daphnia*. We weten niet of dit laatste ook geldt voor MOPA.

Testen met zoutwatersoorten

In de testen met zoutwatersoorten is er geen probleem met de pH omdat de buffercapaciteit van het zoute medium groter is. De studies in zoutwater met *Skeletonema costatum*, *Acartia tonsa* en *Scophthalmus maximus* geven daarom mogelijk een betere indruk van de werkelijke toxiciteit van 2-ethoxyethylamine dan de huidige zoetwaterstudies. Deze zoutwatersoorten zijn echter niet met de andere stoffen getest, waardoor het onmogelijk is om te beoordelen of 2-ethoxyethylamine representatief is voor het inschatten van de effecten van MOPA. Het is ook niet bekend hoe de gevoeligheid van deze zoutwatersoorten zich verhoudt tot die van de standaard zoetwatersoorten.

Keuze relevante studie

De laagste ecotoxiciteitswaarde is de EC₅₀ van 13,73 mg/L voor *Daphnia magna* uit de studie met MOPA. Het is aannemelijk dat de effecten in deze studie voor een deel te maken hebben met de pH. Het pH-effect van een stof is niet per se een reden om een studie af te keuren voor de afleiding van een MKN. Een indirect effect van een stof is immers ook relevant voor het afleiden van normen of risicogrenzen, mits dit effect in het milieu kan optreden. Het is aannemelijk dat de buffercapaciteit in het milieu groter is dan in de ecotoxiciteitstesten, waar een relatief klein volume wordt gebruikt. Dit zou betekenen dat de EC₅₀ van 13,73 mg/L een overschatting is van de toxiciteit onder veldomstandigheden. Gevoegd bij de gebrekkige rapportage is deze studie een onzekere basis voor de MKN-afleiding.

Bij niet-selecteren van de *Daphnia*-studie, is de enige optie om terug te vallen op studies met structuuranalogen. Daarvan weten we echter niet of deze representatief zijn voor MOPA. Bovendien speelt ook hier de mogelijke invloed van pH. Dit laatste geldt niet voor de studies met 2-ethoxyethylamine met zoutwatersoorten, maar het is niet duidelijk of 2-ethoxyethylamine representatief is voor het inschatten van de effecten van MOPA.

Alles overwegende is ervoor gekozen om uit te gaan van de ecotoxiciteitswaarden voor MOPA en de laagste EC₅₀ voor *Daphnia magna* van 13,73 mg/L te gebruiken voor het afleiden van de i-MKN. Het is aannemelijk dat dit een *worst-case* benadering is, maar er is te weinig informatie om vast te stellen dat de gegevens voor de structuuranalogen voldoende beschermend zijn.

Het RIVM onderschrijft de conclusie van ECHA (2017) dat aanvullende testen met de geregistreerde stof nodig zijn om de ecotoxiciteit van MOPA te beoordelen. Zoals hierboven opgemerkt, zouden deze testen moeten worden uitgevoerd met ongebufferde en gebufferde oplossingen.

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt niet getriggerd	

i-JG-MKN_{eco}

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen JG-MKN aanwezig?	Ja → STOP Nee → 2
2	gedegen MTR _{zoet} aanwezig?	Ja → 3 Nee → 4
4	experimentele data beschikbaar?	Ja → 6 Nee → 5
6	data voor alleen acuut	i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} = L(E)C _{50,min} /AF = 13,73 mg/L / 5000 2,7 µg/L → 12
12	i-JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} /10	i-JG-MKN _{zout, eco} = 0,27 µg/L → 13
13	Gebruik i-JG-MKN _{zoet, eco} voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} Gebruik i-JG-MKN _{zout, eco} voor de selectie van de i-JG-MKN _{zout}	

- a: Als de NOEC_{min} of L(E)₁₀ hoger is dan de L(E)_{50,min}, raadpleeg dan de guidance voor gedegen normen om een gemotiveerde keuze te maken voor de uiteindelijke AF.

selectie i-JG-MKN_{zoet} en i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = nvt	De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet}
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 2,7 µg/L	
i-JG-MKN _{zout, eco} = 0,27 µg/L	
i-JG-MKN_{zoet} = 2,7 µg/L	
i-JG-MKN_{zout} = 0,27 µg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco} en i-MAC-MKN_{zout, eco}

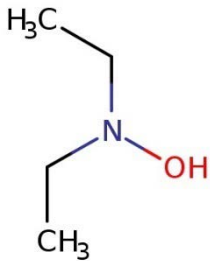
Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Ja → STOP Nee → 2
2	experimentele acute data voor water?	Ja → 4 Nee → 3
4	Bereken i-MAC _{zoet, eco}	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = LC _{50,min} / AF = 13,73 mg/L / 500 = 27 µg/L → 5
5	Bereken i-MAC _{zout, eco}	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} / 10 = 2,7 µg/L

selectie i-MAC-MKN_{zoet, eco} en i-MAC-MKN_{zout, eco}

	Opmerking
i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 27 µg / L	
i-MAC-MKN_{zout, eco} = 2,7 µg / L	

Bijlage 2. Rapportageformulier Diethylhydroxylamine

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	N,N-diethylhydroxylamine
IUPAC-naam	N,N-diethylhydroxylamine
Synoniemen	DEHA; diethylhydroxylamine; Ethanamine, N-ethyl-N-hydroxy-
CAS-nummer	3710-84-7
Stofgroep EpiWin	aliphatic amines
Geharmoniseerde classificatie	geen geharmoniseerde classificatie
Zelfclassificatie in REACH registratie	Acute Tox. 4 H302 Acute Tox. 4 H312 Skin Irrit. 2 H315 Eye Irrit. H319 Acute Tox. 4 H332 STOT SE 3 H335 (respiration, inhalation) Aquatic Chronic 2 H411
Classificatie/ trigger voedselketen	Geen relevante zelfclassificatie, maar voorzien dat stof wordt geclassificeerd als Mutageen Cat 2 (H341) ⁶ , i-JG-MKN _{water, voedselketen} is relevant
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	N,N-diethylhydroxylamine is geregistreerd onder REACH met een import en/of productievolume van ≥ 1000 -<10000 ton per jaar. Er is een stofevaluatie uitgevoerd vanwege zorg over mogelijke carcinogeniteit en mutageniteit. De stof stond vanwege deze stofevaluatie op de pZZS-lijst. De stofevaluatie is afgerond en het voorziene vervolg is onder andere classificatie als Mutageen Cat. 2. Dit is geen criterium voor ZZS en de stof is per 02-10-2023 verwijderd van de pZZS-lijst.
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO
SMILES	CCN(O)CC
Structuurformule	

⁶ <https://echa.europa.eu/documents/10162/6236dfbd-2729-198e-4aa6-560de11f0c53>

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	89,14		
Versijningsvorm	kleurloze vloeistof		ECHA
Oplosbaarheid in water [mg/L]	450.5E3	20 °C; experimenteel	ECHA
	1,75E5	geschat	EpiSuite
log K _{ow}	<0,5	HPLC-methode	ECHA
	-0,17	exp.	EpiSuite
	-0,17	shake-flask methode; gemiddelde van 6 metingen bij pH 7,4-7,5 en 24 °C	J-Check
	-0,09	geschat	BioLoom
	-0,43	geschat	EpiSuite
Dampspanning [Pa]	530	20 °C; exp.	ECHA
	448	25 °C; exp.	EpiSuite
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	5,95E-3	geschat, Bond	EpiSuite
	0,235	berekend met SOL 1,75E5 mg/L en VP 462 Pa	EpiSuite
pK _{a/b}	12,88	20 °C; handboek	ECHA
	15,58	pK zuur	ChemAxon
	4,14	pK base	ChemAxon

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Readily biodegradable	Nee	11% afbraak na 28 d in OECD 301F	ECHA
	Nee	17% afbraak na 28 d in ISO 7827	ECHA
	Nee	4% afbraak na 28 d (GC; 1% BOD, 9% TOC)	J-Check
DT ₅₀ hydrolyse [d]	geen info	niet verwacht	ECHA
DT ₅₀ water/sediment [d]	geen info		
log K _p / Log K _{oc} [-]	1,64	geschat, MCI	ECHA EpiSuite
	0,79	geschat, log K _{ow} -0,17	EpiSuite
BCF [L/kg]	3,162	geschat; standaardwaarde	EpiSuite
BMF [-]	1	handleiding	

4. TOXICITEIT

4.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{oraal}

Resultaten	Referentie
i-HL _{oraal} = 0,0025 µg/kg lg per dag	TTC voor genotoxisch carcinogenen volgens handleiding

4.2 Ecotoxiciteit

Beschikbare gegevens

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de studies uit het REACH registratiedossier voor N,N-diethylhydroxylamine (DEHA). Opgemerkt wordt dat een van de registranten heeft voorgesteld om een chronische studie met *Daphnia magna* uit te voeren. Het is niet bekend of deze studie wordt uitgevoerd en zo ja, wanneer. De US EPA Ecotox Knowledgebase en andere bekende databronnen bevatten geen gegevens.

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg / L]	Teststof / Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 h	E _r C ₅₀	> 101	op basis van initieel gemeten concentraties (95-104% van nominaal); na 72 h was gemeten concentratie in hoogste dosering 88% van nominaal, maar gemeten concentraties zijn mogelijk combinatie van DEHA en nitrone-metaboliet	ECHA
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC ₅₀	8,2	statisch; op basis van initieel gemeten concentraties; sterke afname van concentraties tijdens test; kwantificeren van metaboliet niet mogelijk	ECHA
Vissen					

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Teststof / Opmerking	Ref.
<i>Pimephales promelas</i>	96 h	LC ₅₀	> 134	renewal; gesloten systeem; op basis van gemiddeld gemeten concentraties (108-113% van nominaal), maar gemeten concentraties zijn mogelijk combinatie van DEHA en nitrone-metaboliet	

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 h	NOE _C	26	op basis van gemeten concentraties op t=0 (95-104% van nominaal); na 72 h was gemeten concentratie in hoogste dosering 88% van nominaal	ECHA

Gedrag van DEHA in testoplossingen

In de algenstudie waren de gemeten concentraties op t=0 tussen 95 en 104% van nominaal, na 72 uur was dit 50-88%. Er wordt opgemerkt dat het niet duidelijk is of de gebruikte analysemethode onderscheid kan maken tussen DEHA en zijn nitrone-afbraakproduct. De gebruikte methode is een zogenoemde 'Iron reduction method for oxygen scavengers'. Uit informatie op internet blijkt dat dit een indirecte methode is, waarbij DEHA reageert met ijzer en de geproduceerde ijzerionen worden gemeten met spectrofotometrie⁷. De methode maakt geen onderscheid tussen DEHA en andere zuurstof-vangers. Omdat de nitrone ook kunnen optreden als zuurstof-ontvanger is het inderdaad aannemelijk dat de gemeten concentraties van toepassing zijn op DEHA en het nitrone-product. De hogere recovery geldt voor de testoplossing met 100 mg/L nominaal. Bij de lagere testconcentraties leidde de afname in concentraties niet tot een kleiner effect op de groei (er was geen herstel), wat volgens de registrant een aanwijzing is dat de stof

⁷ <https://nl.hach.com/asset-get.download.jsa?id=7639983822>

niet uit het testsysteem is verdwenen, maar is gesorbeerd aan de algen. Gezien de lage log K_{ow} lijkt dit echter niet aannemelijk. Er zou ook sprake kunnen zijn van de vorming van toxische afbraakproducten, zoals azijnzuur.

In de *Daphnia*-test was er een sterke afname van de gemeten concentraties, na 48 uur waren de metingen bij 1 tot 23,4 mg/L nominaal allemaal lager dan de detectielimiet (LOD; 8 µg/L). De gemeten concentratie bij 51,4 mg/L was lager dan de kwantificatielimiet (LOQ; 25 µg/L). De gebruikte analysemethode is HPLC-MS en we nemen aan dat deze specifiek is voor DEHA. Er wordt vermeld dat het nitrone-product is aangetroffen, maar het was niet mogelijk om dit te kwantificeren. Omdat concentraties tijdens de test afnamen, is de EC_{50} op basis van initiële concentraties mogelijk een onderschatting van de toxiciteit, in werkelijkheid waren de concentraties DEHA immers lager. Omdat de meeste sterfte al binnen 24 uur optreedt, zijn (gemiddelde) concentraties over 48 uur ook geen goede maat. Bovendien is niet duidelijk in hoeverre de vorming van het nitrone-product bijdraagt aan de toxiciteit. Omdat de EC_{50} op basis van initieel gemeten concentraties de enige beschikbare informatie is, wordt deze gebruikt voor het afleiden van de i-MKN's, maar dit levert wel onzekerheid. Voor een goede inschatting van de toxiciteit zouden de watervlooiën moeten worden getest met verversing van de testoplossingen of in een doorstroomsysteem, waarbij de concentraties DEHA en afbraakproducten zouden moeten worden gemeten op verschillende tijdstippen tijdens de test.

In de vissenstudie werden de testoplossingen wel dagelijks verversed. Gemiddeld gemeten concentraties waren 108-113% van nominaal, maar er wordt opgemerkt dat de analysemethode mogelijk geen onderscheid maakt tussen DEHA en het afbraakproduct.

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKNzoet

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	TTC voor genotoxisch carcinogenen 0,0025 µg/kg lg per dag
2	i-JG-MKN _{humanaan, voedsel} =	$0,0025 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 0,30 \text{ µg/kg voedsel}$
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 0,10 µg/L	$i\text{-JG-MKN}_{\text{humanaan, voedsel}} / \text{BCF} = 0,30 \times 3,162 = 0,10 \text{ µg/L}$
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	

i-JG-MKN_{eco}

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen JG-MKN aanwezig?	Ja → STOP Nee → 2
2	gedegen MTR _{zoet} aanwezig?	Ja → 3 Nee → 4
4	experimentele data beschikbaar?	Ja → 6 Nee → 5
6	data voor acuut en chronisch	$\text{i-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-acuut}} = \text{L(E)C}_{50, \text{min}} / \text{AF} = 8,2 \text{ mg/L} / 1000 = 8,2 \text{ } \mu\text{g/L}$ $\text{i-JG-MKN}_{\text{zoet, eco-chronisch}} = \text{NOEC}_{\text{min}} / \text{AF} = 26 \text{ mg/L} / 1000 = 26 \text{ } \mu\text{g/L}$ → 7
7	data voor gehele acute basisset?	Ja → 8 Nee → 10
8	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis én NOEC beschikbaar voor dezelfde soort als L(E)C _{50, min}	Nee → i-JG-MKN _{zoet, eco} = laagste van i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut} en i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch} = 8,2 $\mu\text{g/L}$ → 12
12	$\text{i-JG-MKN}_{\text{zout, eco}} = \text{i-JG-MKN}_{\text{zoet, eco}} / 10 = 0,82 \text{ } \mu\text{g/L}$	→ 13
13	Gebruik i-JG-MKN _{zoet, eco} voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} Gebruik i-JG-MKN _{zout, eco} voor de selectie van de i-JG-MKN _{zout}	

selectie i-JG-MKN_{zoet} en i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 0,10 $\mu\text{g/L}$	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 8,2 $\mu\text{g/L}$	
i-JG-MKN _{zout, eco} = 0,82 $\mu\text{g/L}$	
i-JG-MKN_{zoet} = 0,10 $\mu\text{g/L}$	
i-JG-MKN_{zout} = 0,10 $\mu\text{g/L}$	

i-MAC-MKN_{zoet, eco} en i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Vraag / statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Ja → STOP Nee → 2
2	experimentele acute data voor water?	Ja → 4 Nee → 3
4	Bereken i-MAC _{zoet, eco}	$\text{i-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = \text{LC}_{50, \text{min}} / \text{AF} = 8,2 \text{ mg/L} / 100 = 82 \text{ } \mu\text{g/L}$ → 5

5	Bereken $i\text{-MAC}_{\text{zout, eco}}$	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}} =$ $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}/10 =$ $8,2 \mu\text{g/L}$
---	---	--

selectie $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}$ en $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}}$

	Opmerking
$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 82 \mu\text{g/L}$	
$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}} = 8,2 \mu\text{g/L}$	