



Advies 16234A01 – indicatieve MKN's voor 8-HPA

Aanvrager	RWS-WNZ
Projectnummer RIVM	M/270103/25/AB
Dossiercode	16234
Rapportnummer	2025-1086
Datum aanvraag	27-10-2024
Datum rapportage	A00: 21-07-2025 A01: 18-05-2026
Auteur(s)	Melvin Faber
Toetsers(s), datum	Els Smit, 10-07-2025
Goedkeuring, datum	A00: Maikel de Potter, 18-07-2025 A01: Maikel de Potter, 15-05-2026
Versie en status RIVM-advies	<p>Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i></p> <p>Dit is een aangepaste versie van advies 16234A00 van 21-07-2025. 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.</p> <p>Dit advies vervangt RIVM-rapport 2022-1059 (dossiercode 16070) van 17-11-2022. Naar aanleiding van dat advies zijn aanvullende studies uitgevoerd en zijn nieuwe MKN's afgeleid. Advies 16070 komt hiermee te vervallen.</p>

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

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
1.3	Aangeleverde studies en evaluatie	3
1.4	Eerdere beoordelingen	3
2	Informatie over de stof.....	4
2.1	Toepassing van de stof.....	4
2.2	Kenmerken van de stof	4
3	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	7
3.1	Voedselketenroute.....	7
3.2	Ecotoxiciteit.....	7
3.3	Discussie, conclusies en aanbevelingen 8-HPA	8
4	Status van dit advies/disclaimer	9
	Literatuur	10
	Bijlage 1. Beoordeling studierapporten	12
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN 8-HPA.....	20

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

Het RIVM heeft in 2022 een aanvraag gekregen vanuit Rijkswaterstaat West-Nederland Zuid voor indicatieve normen voor oppervlaktewater voor de stof 8-hydroxypenicilline (8-HPA; CAS 3053-85-8). De aanvraag betrof een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor oppervlaktewater (i-JG-MKN en i-MAC-MKN_{eco}). Door gebrek aan experimentele gegevens en geschikte modelwaarden konden er geen indicatieve waterkwaliteitsnormen worden afgeleid (RIVM, 2022a). Het betrokken bedrijf heeft experimentele studies laten uitvoeren en het bevoegd gezag heeft het RIVM gevraagd om het eerdere advies te herzien. Het huidige advies bevat een evaluatie van de aangeleverde informatie en een voorstel voor normen voor oppervlaktewater.

Per 1 januari 2024 is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd. 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

Bij normafleidingen in het kader van vergunningverlening volgt het RIVM doorgaans de indicatieve methodiek zoals beschreven in de online handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹. Bij de indicatieve methodiek worden gegevens gebruikt uit een aantal databestanden, zoals de REACH registratiedossiers en de US EPA Ecotox Knowledgebase. De onderliggende studies worden in principe niet beoordeeld op betrouwbaarheid.

In het geval van 8-HPA is er geen REACH registratiedossier, de stof komt niet voor in de US EPA Ecotox Knowledge base (US EPA, 2025) en via het eChemPortal van de OECD zijn geen relevante studies gevonden. Een zoekactie in SCOPUS met de zoekwoorden [3053-85-8], [8-hydroxypenicilline], [penicilline], en [penicilline acid] leverde evenmin relevante literatuurreferenties en in veiligheidsinformatiebladen is geen ecotoxicologische informatie gevonden. Daarom zijn er experimentele studies uitgevoerd en originele studierapporten aangeleverd ter beoordeling door het RIVM. Met het oog op dierenwelzijn heeft het RIVM geadviseerd om de ecotoxiciteitsstudies in eerste instantie te beperken tot algen en watervlooien.

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

Het aanleveren van studies betekent strikt genomen dat de indicatieve methodiek niet meer van toepassing is en de Europese methodiek voor het afleiden van waterkwaliteitsnormen moet worden gevolgd (EC, 2018). In deze methodiek worden alle beschikbare ecotoxiciteitsstudies beoordeeld op betrouwbaarheid en wetenschappelijke relevantie, en enkel studies van voldoende kwaliteit worden meegenomen bij normafleiding. In afwezigheid van gegevens voor vissen kunnen volgens de 'gedegen' Europese methodiek echter geen normen afgeleid worden. In de gedegen methodiek is het gebruik van 'non-testing methods' zoals QSAR's (Quantitative Structure-Activity Relationships) wel geoorloofd om onzekerheden weg te nemen, maar niet om missende ecotoxiciteitsgegevens aan te vullen (EC, 2018). Bovendien heeft het RIVM in zijn eerdere advies al geconcludeerd dat er geen bruikbare QSAR-schattingen zijn om de ecotoxiciteit van 8-HPA te beoordelen (RIVM, 2022a). Om deze reden is ervoor gekozen om – ondanks de aanwezigheid van originele studies - de werkwijze te volgen voor het afleiden van indicatieve MKN's, met bijpassende veiligheidsfactoren.

1.3 Aangeleverde studies en evaluatie

De volgende studies met data zijn aangeleverd:

Fysisch-chemische eigenschappen

- 2x octanol-water partiticoëfficiënt (OECD 107)

Gedrag en lotgevallen

- Biologische afbreekbaarheid (OECD 301A)

Ecotoxiciteit

- Acute toxiciteit algen (NF EN ISO 8692)
- Acute toxiciteit *Daphnia* (NF EN ISO 6341)
- Chronische toxiciteit *Daphnia* (OECD 211)

Alle aangeleverde studies zijn beoordeeld op betrouwbaarheid voor gebruik in normstelling (zie Bijlage 1).

1.4 Eerdere beoordelingen

Het RIVM heeft in 2018 een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid in verband met het aantreffen van de stof op innamepunten van drinkwater (RIVM, 2018). Omdat er geen informatie beschikbaar was over toxicologische effecten, is in dat RIVM-advies gebruik gemaakt van een zogenoemde Threshold of Toxicological Concern (TTC). De TTC-benadering is een methode om op basis van chemische structuur een veilige dagelijkse inname voor mensen te schatten voor stoffen waarvoor geen experimentele gegevens beschikbaar zijn (EFSA, 2016). In het RIVM-advies uit 2018 is 8-HPA ingedeeld in de TTC-klasse 'Cramer III (high toxicity)' met een gezondheidkundige risicogrens voor inname van 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogene of mutagene werking van 8-HPA. De door het RIVM voorgestelde indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 10 µg L⁻¹ is in 2019 beleidsmatig vastgesteld door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.

2 Informatie over de stof

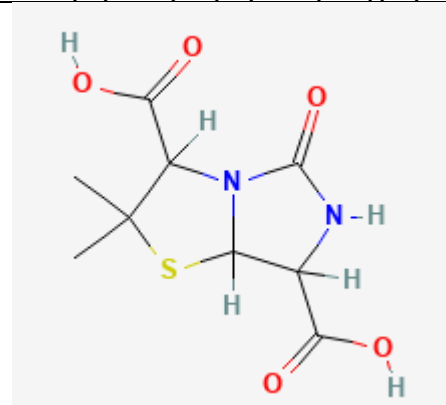
2.1 Toepassing van de stof

Er is zeer weinig informatie te vinden over de stof 8-HPA. Rijkswaterstaat heeft gemeld dat de stof geloosd wordt door een farmaceutisch bedrijf, de verwachte concentratie op het lozingspunt is 290 mg L⁻¹. In de literatuur is te vinden dat de stof kan ontstaan bij de productie en afbraak van penicilline (Deshmukh, 2013; Canzani et al., 2017).

2.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van 8-HPA samengevat. Vanwege het ontbreken van betrouwbare experimentele gegevens over de fysisch-chemische eigenschappen van 8-HPA, is er onzekerheid over het gedrag van de stof in het milieu. Zie voor een toelichting de tekst onder Tabel 2.

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	8-hydroxypenicilline
IUPAC-naam	2,2-dimethyl-5-oxo-3,6,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b][1,3]thiazole-3,7-dicarboxylic acid
Synoniemen	8-HPA
CAS-nummer	3053-85-8
Geharmoniseerde/genotificeerde classificatie	niet beschikbaar
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ²	geen registratie onder REACH/ niet op de lijst van (p)ZZS
Molecuulformule	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Smiles	CC1(C(N2C(S1)C(NC2=O))C(=O)O)C(=O)O)C
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://rvszoekstysteem.rivm.nl/>

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Experimentele waarden op basis van studies in Bijlage 1, aangevuld met schattingen met EpiSuite (US EPA, 2000-2012) BioLoom (Biobyte, 2006) en ChemAxon³.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	260,27		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	439	geschat, log K _{ow} 1,96	EpiSuite
	4,15x10 ⁵	geschat, fragments method	EpiSuite
Dampspanning [Pa]	2,06x10 ⁻⁷	geschat, modified Grain methode	EpiSuite
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,23x10 ⁻⁷	berekend met dampspanning van 2,06x10 ⁻⁷ Pa en oplosbaarheid van 439 mg L ⁻¹	EpiSuite
	1,47x10 ⁻¹¹	berekend met HenryWin	EpiSuite, bond method
Octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}] (zie tekst)	niet te bepalen	experimenteel; geen 8-HPA in waterfase	Centrient (2023) Symeres (2025)
	1,96	geschat	EpiSuite
	-2,31 -5,40	gedissocieerd	
	0,56	geschat	BioLoom
Log D _{ow} (zie tekst)	-3,34	geschat, pH 5	ChemAxon
	-6,71	geschat, pH 7	
Dissociatieconstante pK _{a/b} (zie tekst)	3,13	geschat, eerste zuur	ChemAxon
	3,83	tweede zuur	
Afbreekbaarheid	niet readily biodegradable (11% na 28 dagen)	experimenteel	Eurofins (2025a)
		geschat	EpiSuite
Log K _{oc} [L/kg]	1,164	geschat, log K _{ow} 1,96	EpiSuite
BCF [L/kg] (zie tekst)	0,60-9,2	geschat, log K _{ow} 0,56-1,96	RIVM (2022b)
	3,162	log BCF 0,5; standaardwaarde voor hydrofiele stoffen	EpiSuite

³ <https://docs.chemaxon.com/display/docs/pka-calculation.md>

pKa

De dissociatieconstante pK_{a1} wordt geschat op 3,13 voor het eerste carboxylzuur) en de pK_{a2} voor het tweede carboxylzuur is 3,83 (schattingen met behulp van ChemAxon). Vanaf pH 6 zijn beide carboxylzuurgroepen van 8-HPA volledig gedissocieerd. Bij pH 4 wordt de niet-gedissocieerde vorm enigszins relevant.

Log K_{ow}

Twee experimentele studies zijn uitgevoerd om de log K_{ow} te bepalen. In geen van de studies werd 8-HPA teruggevonden in de octanolfase, daardoor was het niet mogelijk een log K_{ow} te berekenen. De studies bevestigen het beeld dat de log K_{ow} (log D_{ow}) van de stof zeer laag is, en mogelijk buiten de reikwijdte van beschikbare OECD-testrichtlijnen voor bepaling van log K_{ow} .

Omdat de keuze voor de waarde van log K_{ow}/D_{ow} bepalend zijn voor veel van de schattingen van andere fysisch-chemische eigenschappen in EpiSuite, zijn in de tabel ook alternatieve schattingen opgenomen.

Zoals in de tabel hierboven is te zien, gebruikt EpiSuite een log K_{ow} van 1,96 voor het schatten van diverse fysisch-chemische parameters. Deze schatting en die van BioLoom (log K_{ow} 0,56) houden echter geen rekening met dissociatie van het molecuul. De geschatte log K_{ow} van de enkelvoudig en tweevoudig gedissocieerde vorm is respectievelijk -2,31 en -5,40 (EpiSuite). Schattingen van de pH-afhankelijke log K_{ow} (log D_{ow}) geven waarden van -0,28 bij pH 1, -3,34 bij pH 5, -6,71 bij pH 7 en -7,30 bij pH 10 (ChemAxon log D predictor⁴).

Oplosbaarheid

De volledige dissociatie bij milieurelevante pH en lage K_{ow} maakt dat 8-HPA hydrofiel is en waarschijnlijk zeer goed oplosbaar in water. De modelschattingen lopen uiteen van 0,4 tot 415 g L⁻¹. Er is geen experimentele waarde beschikbaar, maar op basis van de resultaten van de ecotoxiciteitsstudie met algen (zie bijlage 1) lijkt de stof oplosbaar te zijn tot tenminste 13 g L⁻¹.

Afbreekbaarheid

Uit een experimentele screeningstest, uitgevoerd in lijn met OECD-testrichtlijn 301A, blijkt dat de stof niet readily biodegradable is (7% afbraak na 28 dagen). De studieresultaten komen overeen met de EpiSuite modelschatting.

BCF

De opname van stoffen uit water door vissen wordt uitgedrukt als de bioconcentratiefactor (BCF). Deze kan worden geschat met behulp van de log K_{ow} . Met de log K_{ow} van 1,96 uit EpiSuite komt de BCF op 9,2 L kg⁻¹. De log K_{ow} van 0,56 uit BioLoom levert een BCF van 0,60 L kg⁻¹, waarbij wordt opgemerkt dat de log K_{ow} buiten het bereik ligt van de formule uit de handleiding. Omdat er geen experimentele log K_{ow} -waarde was en de modelschattingen uiteenlopen, is in het eerdere advies in 2022 uitgegaan van de standaard-BCF van EpiSuite voor

⁴ <https://disco.chemaxon.com/calculators/demo/plugins/logd/>

waterminnende (hydrofiele) stoffen ($BCF = 3,162 \text{ L kg}^{-1}$). In de nu uitgevoerde $\log K_{ow}$ -studies werd 8-HPA niet teruggevonden in octanol. Dit bevestigt dat de $\log K_{ow}$ van 8-HPA onder relevante milieu-omstandigheden zeer laag is. Uitgaande van de voorspelde $\log D_{ow}$ van <-3 bij pH 5 en hoger verwachten we dat bioconcentratie van 8-HPA in vissen zeer beperkt is.

Verspreiding milieu

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar water blijft het grootste deel van de stof in water (99,8%). Deze schatting is gebaseerd op de $\log K_{ow}$ van 1,96. Zoals hierboven beschreven is de werkelijke $\log K_{ow}$ waarschijnlijk lager. Dit betekent dat de stof volledig in het water zal blijven.

3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

3.1 Voedselketenroute

De stof 8-HPA komt niet voor in de database van ECHA⁵. Er is geen REACH registratiedossier en geen geharmoniseerde of genotificeerde classificatie en labelling en de stof staat niet op de (p)ZZS-lijst. Met een $\log K_{ow} < 3$ voldoet de stof ook niet aan de trigger voor bioaccumulerende stoffen. De TTC-klasse Cramer III staat echter voor 'high toxicity' en de bijbehorende TTC van $1,5 \mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht per dag is relatief laag. Dit zou een reden kunnen zijn om de voedselketenroute wel mee te nemen. In het eerdere advies uit 2022 was er geen informatie beschikbaar om de voorspelde lage $\log K_{ow}$ ($\log D_{ow}$) te bevestigen. Daarom is destijds gerekend met een *worst case* BCF van $3,162 \text{ L kg}^{-1}$ voor hydrofiele stoffen. Dit leverde een $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ van $183 / 3,2 = 57 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,057 \text{ mg L}^{-1}$).

De TTC is een *worst case* waarde, maar het is verdedigbaar deze te gebruiken als stoffen ophopen in de voedselketen. De experimentele $\log K_{ow}$ -studies tonen echter aan de stof volledig in water blijft en de verwachting is dat 8-HPA niet of zeer beperkt ophoopt in organismen. Hoewel de BCF van 8-HPA zonder experimentele data onzeker blijft, is het niet de verwachting dat de voedselketenroute bijdraagt aan de toxiciteit voor de mens.

3.2 Ecotoxiciteit

3.2.1 Beschikbare gegevens

Zoals vermeld in paragraaf 1.4, zijn experimentele studies uitgevoerd met 8-HPA omdat in andere bronnen geen informatie kon worden gevonden.

In Bijlage 1 staan de samenvattingen van de beschikbare studies. Voor de alg *Raphidocelis subcapitata* is er een E_rC_{50} van $2,7 \text{ g L}^{-1}$, de E_rC_{10} is

⁵ Laatst gecontroleerd: 4 juni 2025.

1,6 g L⁻¹. Voor acute toxiciteit is er een EC₅₀ van 6,2 g L⁻¹ voor *Daphnia magna* en voor chronische toxiciteit is er een EC₁₀ van 0,25 g L⁻¹ voor *D. magna*.

Zoals aangegeven in de inleiding (zie 1.3) zijn er geen acute studies met vissen uitgevoerd. Hierdoor is de acute dataset niet compleet en kunnen er volgens de 'gedegen' methodiek geen normen afgeleid worden. In de gedegen methodiek kunnen QSAR's niet worden gebruikt om deze missende data op te vullen (EC, 2018), bovendien zijn er geen bruikbare QSAR-schattingen voor 8-HPA (RIVM, 2022a). Om deze reden wordt de indicatieve methodiek gevolgd, met bijpassende veiligheidsfactoren.

3.2.2 Afleiding i-JG-MKN

De i-JG-MKN_{zoet, eco} wordt afgeleid met een factor 500 op de laagste chronische waarde. Met de EC₁₀ van 0,25 g L⁻¹ voor *D. magna* leidt dit tot een waarde van 0,50 mg L⁻¹. De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 op de i-JG-MKN_{zoet, eco} en is 0,050 mg L⁻¹.

3.2.3 Afleiding i-MAC-MKN_{eco}

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt bepaald aan de hand van de laagste acute toxiciteitswaarde. Met de EC₅₀ van 2,7 g L⁻¹ en een veiligheidsfactor van 500 leidt dit tot een waarde van 5,4 mg L⁻¹. De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,54 mg/L.

3.3 Discussie, conclusies en aanbevelingen 8-HPA

Het RIVM heeft in dit rapport een advies uitgewerkt voor normen voor 8-HPA. De voorgestelde normen staan in Tabel 5.

De lozing van de stof houdt waarschijnlijk verband met de productie van penicilline. Daarom zou ook aandacht moeten worden gegeven aan de risico's van het ontwikkelen van antimicrobiële resistentie (AMR). Er zijn echter nog geen standaard testmethoden om AMR te bepalen en te wegen in het kader van de afleiding van waterkwaliteitsnormen. Als kan worden onderbouwd dat 8-HPA geen effecten heeft op bacteriën, zou dit aspect voldoende zijn afgedekt.

Tabel 3. Voorgestelde indicatieve waterkwaliteitsnormen voor 8-HPA. Waarden in mg L⁻¹, geldig voor opgeloste en totaal concentraties.

Stof	zoet		zout		
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	
8-HPA	0,50	5,4	0,050	0,54	mg.L ⁻¹

De bescherming van drinkwaterbronnen is geen onderdeel van de afleiding van generieke waterkwaliteitsnormen, maar hiermee moet wel rekening worden gehouden als deze specifieke gebruiksfunctie in het waterlichaam aanwezig is⁶. Opgemerkt wordt dat de voorgestelde i-JG-MKN voor zoet water 50 keer hoger is dan de indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 10 µg.L⁻¹ (zie paragraaf 1.4). Dit betekent dat de i-JG-MKN niet beschermend is voor drinkwaterbronnen.

⁶ Zie Handboek immissietoets, beschikbaar via [Emissie-immissietoets | Informatiepunt Leefomgeving](#)

4 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.
- Canzani D, Hsieh K, Standland M, Hammack W, Aldeek F. 2017. UHPLC-MS/MS method for the quantitation of penicillin G and metabolites in citrus fruit using internal standards. *J Chromatography B*, 1044-1045: 87-94.
- Centrient. 2023. Memo 8-HPA Partition coefficient determination in water – octanol system based on OECD guideline 107. Datum document: 9 November 2023.
- Centrient. 2025. Memo 8HPA method Qualification.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- Deshmukh AT. 2013. Elucidation and modeling of the in-vivo kinetics of enzymes and membrane transporters associated with β -lactam and non-ribosomal peptide production in *Penicillium chrysogenum* Proefschrift Technische Universiteit Delft.
- EC. 2018. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. Brussels, Belgium: European Commission.
- ECHA. 2024. Registratiedossier dimetyhyl sulphone. Eerste publicatie 10 september 2024, laatste wijziging 10 September 2024. Geraardpleegd 4 juni 2025. [Dimethyl sulphone 100.000.605 | fa17946d-0498-4abb-bbd2-553baaa889d3 - ECHA CHEM](#)
- EFSA. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006>
- Eurofins Ecotoxicologie France. 2025a. Evaluation of ready biodegradability:dissolved organic carbon die-away following the OECD 301 A guideline. Sample: 8 HPA. Rapport nummer: 24QR7W-0043-V2. Datum document: 30 Januari 2025.
- Eurofins Ecotoxicologie France. 2025b. Growth inhibition of algae population with a sample referenced as: « 8 HPA ». Rapport nummer: 24EE4Z-0274. Datum document: 29 Januari 2025.
- Eurofins Ecotoxicologie France. 2025c. Daphnids acute immobilisation test with a sample referenced as: « 8 HPA ». Rapport nummer: 24EE4Z-0275. Datum document: 29 Januari 2025.
- Eurofins Ecotoxicologie France. 2025d. Evaluation of the inhibition of *Daphnia magna* reproduction by a reference product - OECD guideline no. 211 "8 HPA". Rapport nummer: 24FER6-0649. Datum document: 29 Januari 2025.
- Fan Y, Li Y, Lu Q. 2021. Efficient enzymatic synthesis of cephalixin in suspension aqueous solution system. *Biotech Appl Biochem* 68(1), 136-147.
- RIVM. 2018. Advies 14623A00. Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: 8-hydroxyphenillic acid (CAS 3053-85-8). Intern advies VSP.
- RIVM. 2022a. Advies 16070A00 i-MKN 8-HPA en 7-ADCA. Bilthoven, Nederland. RIVM. Rapportnummer 2022-1059, 17-11-2022.

- RIVM. 2022b. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 2. Stofkenmerken: identiteit, fysisch-chemische eigenschappen en gedrag in het milieu. Versie 1.0. [Deel 2 Stofidentiteit fys chem gedrag.pdf](#)
- Symeres. 2025. Progress Report 01. Log K_{ow} determination of compound 8-HPA. Datum document: 24 Februari 2025.
- 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. 2017. ECOlogical Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR) Class Program. MS-Windows Version 2.0. Beschikbaar via [Ecological Structure Activity Relationships \(ECOSAR\) Predictive Model | US EPA](#).
- US EPA. 2022. ECOTOX Knowledgebase. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>. Geraadpleegd 3 november 2022.

Bijlage 1. Beoordeling studierapporten

Validatierapport analytische meetmethode

Centrient (2025)

Uitvoering

De betrouwbaarheid van HPLC als analytische methode om concentraties 8-HPA te bepalen is onderzocht. In de studie is de lineariteit, specificiteit, nauwkeurigheid, precisie en robuustheid van de meetmethode onderzocht. Een oplossing van 400 mg L⁻¹ 8-HPA is bereid door 8-HPA (zuiverheid: 79,3%) op te lossen in een verdunningsbuffer. Deze verdunningsbuffer, bestaande uit di-kaliumwaterstoffosfaat en kaliumdiwaterstoffosfaat opgelost in ultrapuur water en methanol, is verder gebruikt om de oplossing met 8-HPA te verdunnen tot de verschillende testconcentraties. Daarnaast zijn twee buffers bereid voor de mobiele fasen (A: 50mM fosfaat buffer; pH 2,6 en B: 25 mM fosfaat buffer met 50% 50% acetonitrile; pH 8).

Een Thermofischer Scientific HPLC, met een LiChrospher®-125-4 RP - C18, 125 x 4 mm kolom is gebruikt om 8-HPA te meten. De kolomtemperatuur was 25 °C, de stroomsnelheid 1.5 ml min⁻¹ en doorlooptijd 35 minuten. De retentietijd van 8-HPA was circa 9 minuten, en de golflengte van de HPLC was 214 nm.

De lineariteit is bepaald door 6 testconcentraties te analyseren (10, 25, 100, 200, 300 en 400 mg L⁻¹) bij pH 7,5 en 20 °C. De nauwkeurigheid van de meetmethode is bepaald door drie testconcentraties (75, 100 en 125 mg L⁻¹) in triplo te analyseren. De precisie van de meetmethode is bepaald door monsters te laten voorbereiden en analyseren door verschillende onderzoekers. De robuustheid is bepaald door een 8-HPA monster elke 2 uur te meten, voor in totaal 48 uur (20 analyses), en een blanco is geanalyseerd om de specificiteit te bepalen.

Resultaat

Lineariteit: De lineaire fit van de kalibratiecurve van de HPLC-analyse heeft een R²-waarde van 1

Nauwkeurigheid: 99,78% op basis van de recovery van de drie testconcentraties.

Specificiteit: Er is geen piek voor 8-HPA waargenomen in de controle.

Variabiliteit: variatie van 1,15% voor de analyses van de verschillende onderzoekers en 0,32% voor de analyses door dezelfde onderzoeker op een andere dag. De variabiliteit voor 20 metingen van hetzelfde monster was 0,36%.

Beoordeling

Het studierapport is betrouwbaar en toont aan dat concentraties 8-HPA nauwkeurig gemeten kunnen worden met de HPLC-methode. Wel is er een kleine onduidelijkheid. De zuiverheid van de teststof gebruikt om de testoplossingen te bereiden is 79,3%, echter eerder in het rapport wordt een zuiverheid van 67,3% genoemd, welke gelijk is aan de zuiverheid van de teststof in de andere studierapporten. Dit heeft echter geen invloed op de betrouwbaarheid van de meetmethode. De metingen over 48 uur laten zien dat de stof stabiel is over de tijd, deze informatie kan

gebruikt worden voor de interpretatie van andere studies.
Betrouwbaarheid = R1.

Octanol-water partiticoëfficiënt

Studie 1 Centrient (2023)

Uitvoering

Een niet-GLP studie in lijn met OECD testrichtlijn 107 is uitgevoerd om de log K_{ow} van 8-HPA te bepalen. 8-HPA werd opgelost in ultrapuur water tot concentraties van 50 en 100 mg L⁻¹. Beide concentraties werden in duplo in drie ratio's gemengd met octanol op basis van gewicht (1:1,1 , 1:0,6 , 1:2,4). De mengsels werden geschud voor 24 uur bij 21°C, en na 15 minuten gecentrifugeerd. Monsters van beide vloeistoffen werden genomen met een pipet, en met HPLC geanalyseerd.

Resultaten

8-HPA werd niet teruggevonden in octanol (0 ppm), hierdoor was het niet mogelijk een log K_{ow} te bepalen.

Beoordeling

De studie is uitgevoerd in lijn met OECD testrichtlijn 107. Het rapport bevat onvoldoende detail om de betrouwbaarheid te beoordelen. De uitkomst is wel in lijn met de andere studie (zie hieronder).
Betrouwbaarheid = R2

Studie 2 Symeres (2025)

Uitvoering

Een niet-GLP studie in lijn met OECD testrichtlijn 107 is uitgevoerd om de log K_{ow} van 8-HPA te bepalen. Een met octanol verzadigde oplossing water en met water verzadigde oplossing octanol werden bereid. Volumes van 0,75, 1,5 en 3,0 mL verzadigd water werden in buisjes gecombineerd met respectievelijk 0,75, 1,5 en 3,0 mL verzadigd octanol, allen in duplo. 10 µL testoplossing werd aan elk buisje toegevoegd. De buisjes werden op kamertemperatuur 24 uur geschud en daarna 10 minuten gecentrifugeerd. Met een spuit werden de water- en octanolfracties uit de buisjes gehaald, na verwijdering van de naald werd de spuit geleegd om kruiscontaminatie te voorkomen. Vloeistofchromatografie (LC) werd gebruikt om de concentratie 8-HPA in de vloeistoffen te meten.

Resultaat

8-HPA werd niet waargenomen in octanol, hierdoor was het niet mogelijk een log K_{ow} te bepalen.

Beoordeling

De studie is uitgevoerd in lijn met OECD testrichtlijn 107. Ondanks dat er geen log K_{ow} bepaald kon worden, laten de gegevens zien dat de stof in de waterfase blijft. Daarmee is het de verwachting dat de stof een lage log K_{ow} heeft. Betrouwbaarheid = R2.

Biologische afbreekbaarheid

Eurofins (2025a)

Uitvoering

Een 28 dagen niet-GLP studie volgens OECD richtlijn 301A is uitgevoerd om de biologische afbreekbaarheid van 8-HPA te bepalen. Actief slib werd verzameld van een gemeentelijke waterzuivering in Frankrijk (Maxéville). Op de dag van bemonsteren werd het slib driemaal gewassen en gecentrifugeerd, gevolgd door resuspensie in mineraal medium en filtratie met een zeef van 100 µm. De concentratie zwevend stof na voorbehandeling was 14,7 mg L⁻¹. Mineraal medium werd voorbereid zoals gespecificeerd in de OECD 301 testrichtlijn. De pH van het medium was 7,4. Testflessen werden gevuld met 2,04 mL voorbehandeld actief slib en 900 mL mineraal medium tot een concentratie van 30 mg L⁻¹ zwevend stof. 8-HPA (poedervorm; zuiverheid: 67,3%) werd direct toegevoegd aan de testflessen tot een nominale concentratie opgelost organisch koolstof (DOC) van 15 mg L⁻¹, en het vloeistofvolume werd aangevuld tot 1 liter. Twee replica's met teststof en twee negatieve controles werden ingezet, en daarnaast één positieve controle met natrium acetaat en één toxiciteitscontrole (met teststof en natrium acetaat). Test temperatuur werd continue gemeten en was 22 ±2°C. Testflessen werden al roerend en met beluchting ingezet. DOC werd bepaald op dag 0, 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28. Monsters werden genomen met een spuit en gefiltreerd over 0,45 µm, waarna de monsters werden geconserveerd met 10M salpeterzuur. Na bemonstering werd het watervolume aangevuld met osmosewater om te corrigeren voor verdamping. pH werd niet gemeten tijdens de test.

Resultaten

In de positieve controle was er 100% afname in DOC na 28 dagen. In de toxiciteitscontrole was de afname na 14 en 28 dagen respectievelijk 50 en 64%. De afname in DOC, gecorrigeerd voor de negatieve controle, was na 28 dagen 11% in beide testflessen met teststof. Omgerekend naar 8-HPA is de afbreekbaarheid na 28 dagen 7%. De stof is niet readily biodegradable.

Beoordeling

Aan de validiteitscriteria van OECD 301A wordt voldaan. De omrekening van 11 'raw substance' naar 7% 'pure substance' is incorrect omdat de afbreekbaarheid bepaald wordt aan de hand van DOC, en er geen ander organische koolstofbron aanwezig is in het 8-HPA monster (enkel anorganisch NaHCO₃). Dit betekent dat al het aanwezige DOC (15 mg L⁻¹) afkomstig is van 8-HPA, en de waargenomen afbraak de afbraak van 8-HPA representeert. De rapportage bevat onduidelijkheden zoals verwijzingen naar ontbrekende voetnoten en summiere beschrijving van de behandeling van het inoculum. Desondanks wordt het resultaat niet readily biodegradable als betrouwbaar beschouwd (Ri=2).

Ecotoxiciteitsstudies

De studies zijn allen uitgevoerd met een wit poeder bestaande uit 67,3% aan 8-HPA als natriumzout. In een vertrouwelijk memo dat de synthese van de geteste stof beschrijft, staat dat de opbrengst van de

stof 119% is en dat dit wijst op de aanwezigheid van overtollig natriumwaterstofcarbonaat (NaHCO_3). Het betrokken bedrijf bevestigt dat de 32,7% overtollig NaHCO_3 is. NaHCO_3 is niet giftig maar opgelost in water verhoogt het de pH. Dit is een aandachtspunt bij de interpretatie van ecotoxiciteitsstudies en is meegenomen bij de beoordeling van de studies (zie hieronder).

Toxiciteit voor algen

Eurofins (2025b)

Uitvoering

Een 72-uurs niet-GLP algenstudie met *Pseudokirchneriella subcapitata* (hedendaags bekend als *Raphidocelis subcapitata*) is uitgevoerd om de toxiciteit van 8-HPA te bepalen. De studie is uitgevoerd volgens testrichtlijn NF EN ISO 8692 (2012). De alg *R. subcapitata* is afkomstig van de Scottish Association for Marine Science. De algen zijn gekweekt in medium bij een pH van 7,1, temperatuur van 21-24°C, een dag/nacht ritme van 16/8h, een lichtsterkte van 4500 lux en bubbelbeluchting.

Een eerste testconcentratie werd bereid door 8-HPA (natriumzout in poedervorm, zuiverheid: 67,3%) op te lossen in test medium tot een nominale concentratie van 20 g L⁻¹ en twee uur te roeren. Test medium werd voorbereid met de nutriënten zoals voorgeschreven in testrichtlijn NF EN ISO 8692. De testoplossing werd verder verdund met test medium tot acht testconcentraties (0,32, 0,58, 1,1, 2,0, 3,4, 6,2, 11,2 en 20 g L⁻¹, nominaal, niet gecorrigeerd voor zout en zuiverheid), welke in drievoud getest werden. De keuze voor de testconcentraties werd gebaseerd op de resultaten van een eerdere 48-uurs test met vijf concentraties (0,2, 0,64, 2,0, 6,4 en 20 g L⁻¹). Zes negatieve controles en één positieve controle werden toegevoegd aan de test. De startconcentraties algen waren bij aanvang 12560 cellen mL⁻¹. De pH van elke testbeker werd aan het begin en eind van de test gemeten, de temperatuur continu. De temperatuur werd gestuurd op 21-24°C, de lichtsterkte was 7500 lux, en bekertjes werden continu geroerd (250 rpm). Er zijn geen chemische analyses uitgevoerd. Aantallen algen werden bepaald met de Malassez telkamer na 0 en 72 uur. Statistische analyses werden uitgevoerd met Toxcalc software en Regtox (macro Exceltm).

Resultaten

De pH op dag 0 varieerde van 7,8-8,1, na 72 uur varieerde deze van 7,6-7,9. De temperatuur was ±22,4 °C. De gemiddelde groeisnelheid in de controles was 1,47 dag⁻¹, de variatiecoëfficiënt 0,33%. De remming van de groeisnelheid, ten opzichte van de controle, was voor de nominale testconcentraties 0,32, 0,58, 1,1, 2,0, 3,4, 6,2, 11,2 en 20 g L⁻¹ respectievelijk 0, 6, 9, 11, 23, 79, 100 en 100%. De 72-uurs EC₅₀ voor groeisnelheid was 4,6 g L⁻¹, en de 72-uurs EC₁₀ was 2,8 g L⁻¹. De 72-uurs NOE_{rC} is 0,32 g L⁻¹. Dit zijn de resultaten gebaseerd op het natriumzout van 8-HPA met een zuiverheid van 67,3%. Omgerekend naar zuiver 8-HPA-Na, is de E_{rC}₅₀ 3,1 g L⁻¹, de E_{rC}₁₀ 1,9 g L⁻¹, en NOE_{rC} 0,22 g L⁻¹.

Beoordeling

De teststof bevat 32,7% aan onzuiverheden, het is de verwachting dat dit allen NaHCO₃ is. De pH is binnen het geaccepteerde bereik. De uitkomsten dienen omgerekend te worden om te corrigeren voor de zuiverheid van de stof (67,3%). Omdat 8-HPA als natriumzout aanwezig is in de stof, dienen de resultaten ook omgerekend te worden naar gedissocieerd molecuul.

Met de ruwe data uit het studierapport zijn de eindpunten opnieuw gefit met GraphPad Prism 10.2.2., dit levert een E_rC₅₀ van 4,7 g L⁻¹ en E_rC₁₀ van 2,8 g L⁻¹ op. Na correctie voor zuiverheid en aanwezigheid van natrium is de E_rC₅₀ 2,7 g L⁻¹ en de E_rC₁₀ 1,6 g L⁻¹, de NOE_rC is 0,18 g L⁻¹. De studie voldoet aan de validiteitscriteria van NF EN ISO 8692, de validiteitscriteria van OECD testrichtlijn 201 kunnen niet allen beoordeeld worden omdat geen data zijn voor t=24 uur en t=48 uur. Deze resultaten zijn echter voldoende betrouwbaar (R2) en kunnen gebruikt worden voor normstelling.

Acute toxiciteit voor *Daphnia*

Eurofins (2025c)

Uitvoering

Een 48-uurs niet-GLP studie met *Daphnia magna* en 8-HPA is uitgevoerd om de toxiciteit van 8-HPA voor invertebraten te bepalen. De studie is uitgevoerd volgens testrichtlijn NF EN ISO 6341 (2012). *Daphnia* <24 uur oud afkomstig van het Eurofins laboratorium zijn blootgesteld aan nominale testconcentraties van 7,4, 9,6, 12,4, 16 en 18 g L⁻¹ op basis van de resultaten van een screeningstest met testconcentraties van 0,2, 0,7, 2, 7 en 18 g L⁻¹. Een eerste testconcentratie werd bereid door 8-HPA (natriumzout in poedervorm, zuiverheid: 67,3%) op te lossen in test medium tot een concentratie van 20 g L⁻¹ en twee uur te roeren. Test medium werd voorbereid met de nutriënten zoals voorgeschreven in testrichtlijn NF EN ISO 6341. De uiteindelijke testconcentraties zijn bereid door de testoplossing verder te verdunnen met test medium. 4 replica's met 5 *Daphnia* per replica zijn ingezet voor de negatieve controle en elke testconcentratie. Een positieve controle met kaliumdichromaat was ook aanwezig. pH en zuurstofconcentratie werden aan het begin en eind van de test gemeten, de temperatuur continu. Na 24 en 48 uur werden *Daphnia* geobserveerd voor immobilisatie en abnormaal gedrag. Statistische analyses werden uitgevoerd met Toxcalc software.

Resultaten

De pH op dag 0 varieerde van 8,1-8,5, na 48 uur varieerde deze van 7,9-8,4. De zuurstofconcentratie was 7,1-7,8 mg L⁻¹ aan het eind van de test. De temperatuur was 18-22°C. De sterfte in de controle was 0%. Immobilisatie na 48 uur in de nominale testconcentraties 7,4, 9,6, 12,4, 16 en 18 g L⁻¹ was respectievelijk 0, 20, 85, 100 en 100%. De 48-uurs EC₅₀ voor immobilisatie was 10,8 g L⁻¹, en de 48-uurs EC₁₀ was 9,1 g L⁻¹. Dit zijn de resultaten gebaseerd op 67,3% 8-HPA-Na in de teststof. Omgerekend naar zuiver 8-HPA-Na, is de EC₅₀ 7,3 g L⁻¹ en de EC₁₀ 6,1 g L⁻¹.

Beoordeling

Zuurstofconcentraties aan het begin van de test en temperatuurmetingen zijn niet gegeven in het studierapport. Dit heeft echter geen invloed op de betrouwbaarheid van de studie. Aan de validiteitscriteria van de ISO norm wordt voldaan. De pH blijft tussen 6-9.

Met de ruwe data uit het studierapport is het eindpunt immobilisatie opnieuw gefit met GraphPad Prism 10.2.2., dit levert een nominale EC₅₀ van 10,8 g L⁻¹ op. Net als bij de algenstudie dienen de uitkomsten te worden gecorrigeerd voor zuiverheid (van 67,3 naar 100%) en aanwezigheid van natrium, de EC₅₀ voor 8-HPA is 6,2 g L⁻¹. Dit resultaat is betrouwbaar (R2) en kan gebruikt worden voor normstelling.

Chronische toxiciteit voor *Daphnia*

Eurofins (2025d)

Uitvoering

Een 21 dagen niet-GLP studie met *Daphnia magna* en 8-HPA is uitgevoerd om de toxiciteit van 8-HPA voor invertebraten te bepalen. De studie is uitgevoerd volgens OECD-testrichtlijn 211. *Daphnia* <24 uur oud afkomstig van het Eurofins laboratorium zijn blootgesteld aan nominale testconcentraties van 0,47, 0,94, 1,88, 3,75 en 7,5 g L⁻¹ op basis van de resultaten van de acute toxiciteitstest (zie hierboven). Een eerste testconcentratie werd bereid door 8-HPA (natriumzout in poedervorm, zuiverheid: 67,3%) op te lossen in Elendt M4 medium (zonder EDTA) tot een concentratie van 100 g L⁻¹ en twee uur te roeren (in het rapport staat 100 mg L⁻¹, maar dit klopt niet met de concentratiereeks en is waarschijnlijk een typefout). De uiteindelijke testconcentraties zijn bereid door de testoplossing verder te verdunnen met test medium. 10 replica's met 1 *Daphnia* per replica in 100 mL bekertjes zijn ingezet voor de negatieve controle (testmedium) en elke testconcentratie. De testtemperatuur was 21 ±1°C, met een dag/nacht cyclus van 16/8 uur en lichtsterkte van 1000 lux. De algen *Chlorella vulgaris* en *R. subcapitata* werden om de 2 a 3 dagen gedoseerd als voeding. Het water werd 3 keer per week vernieuwd. pH en zuurstofconcentratie werden gemeten in de controle en 7,5 g L⁻¹ testoplossing aan het begin van de test en voor en na elke verversing van water, de temperatuur continue. Er zijn analytische metingen uitgevoerd. De aanwezigheid van mannetjes, sterfte en aantal nakomelingen werd dagelijks bepaald, op de weekenden na. Nakomelingen werden verwijderd na telling. Statistische analyses werden uitgevoerd met Toxcalc software en Regtox (macro Exceltm).

Resultaten

De testtemperatuur was 19,8-21,3°C. De pH in de controle na verversing was 7,0-8,0 en voor verversing 8,2-8,4, de pH in de 7,5 g L⁻¹ oplossing na verversing was 8,0-8,4 en voor verversing 8,6-8,8. De zuurstofconcentraties varieerden tussen 7,6-8,7 mg L⁻¹. Hardheid van het water was 234 mg CaCO₃ L⁻¹. Sterfte in de controle was 0%, na 11 dagen kwamen de eerste nakomelingen met gemiddeld 94,3 levende nakomelingen per watervlo (variatiecoëfficiënt van 13%). Sterfte was

10, 0, 0, 0 en 80% voor respectievelijk de nominale testconcentraties 0,47, 0,94, 1,88, 3,75 en 7,5 g L⁻¹. Het gemiddeld aantal levende nakomelingen per watervlo voor deze testconcentraties was respectievelijk 95,9, 60,0, 55,8, 41,3, en 1,1 (zie tabel).

	Concentrations g/L					
	0	7.5	3.75	1.88	0.94	0.47
Replicate 1	100	0	Male	28	Male	114
Replicate 2	100	0	57	69	71	105
Replicate 3	93	0	54	51	76	120
Replicate 4	94	0	15	51	84	86
Replicate 5	114	2	43	39	70	x
Replicate 6	Male	0	26	44	Male	61
Replicate 7	87	0	38	70	53	117
Replicate 8	85	0	66	86	56	56
Replicate 9	71	0	11	64	38	91
Replicate 10	105	9	62	Male	32	113
Mean	94.3	1.1	41.3	55.8	60.0	95.9
standard deviation	12.5	2.8	20.3	18.0	18.5	24.1
Variation coefficient	13%	259%	49%	32%	31%	25%
Inhibition percentage		99%	56%	41%	36%	-2%

inadvertent mortality

Het aantal levende nakomelingen per levende ouder was 94,3 in de controle en daalde van 95,9 bij 0,47 g L⁻¹ tot 5,5 bij 7,5 g L⁻¹ (zie tabel hieronder)

	Concentrations g/L					
	0	7.5	3.75	1.88	0.94	0.47
Replicate 1	100	x	Male	28	Male	114
Replicate 2	100	x	57	69	71	105
Replicate 3	93	x	54	51	76	120
Replicate 4	94	x	15	51	84	86
Replicate 5	114	2	43	39	70	x
Replicate 6	Male	x	26	44	Male	61
Replicate 7	87	x	38	70	53	117
Replicate 8	85	x	66	86	56	56
Replicate 9	71	x	11	64	38	91
Replicate 10	105	9	62	Male	32	113
Mean	94.3	5.5	41.3	55.8	60.0	95.9
Standard deviation	12.5	4.9	20.3	18.0	18.5	24.1
Variation coefficient	13%	90%	49%	32%	31%	25%
Inhibition percentage		94%	56%	41%	36%	-2%

inadvertent mortality

Het aantal dagen tot de eerste nakomelingen was 12, 14, 14, 14 en 17 dagen voor de testconcentraties 0,47, 0,94, 1,88, 3,75 en 7,5 g L⁻¹.

De 21-dagen EC₁₀ voor totaal aantal nakomelingen is 0,51 g L⁻¹, de NOEC is 0,47 g L⁻¹. Dit zijn de resultaten gebaseerd op 67,3% 8-HPA in de teststof. Omgerekend naar zuivere stof is de EC₁₀ 0,34 g L⁻¹ en de NOEC 0,32 g L⁻¹. De 21-dagen EC₁₀ voor totaal aantal nakomelingen per overlevend ouderdier is <0,47 g L⁻¹, de NOEC is 0,47 g L⁻¹. Omgerekend naar zuivere stof is de EC₁₀ <0,32 g L⁻¹ en de NOEC 0,32 g L⁻¹.

Beoordeling

Aan alle validiteitscriteria van OECD testrichtlijn 211 is voldaan. Er zijn geen chemische metingen uitgevoerd naar de aanwezigheid van 8-HPA, omdat het water 3 keer per week verversd werd en de stof stabiel is wordt verwacht dat de nominale concentraties representatief zijn voor de aanwezige concentratie 8-HPA in water. De pH blijft tussen 6-9.

Met de ruwe data uit het studierapport zijn de eindpunten opnieuw gefit met GraphPad Prism 10.2.2. De EC_{10} voor het aantal nakomelingen is $0,51 \text{ g L}^{-1}$. De EC_{10} voor het aantal nakomelingen per overlevende ouder is $0,43 \text{ g L}^{-1}$, dit eindpunt is het meest gevoelig en daarmee het meest relevant. Net als bij de algenstudie en acute toxiciteitstudie met *Daphnia* (zie hierboven) worden resultaten opnieuw gefit en gecorrigeerd voor zuiverheid en aanwezigheid van natrium. De gecorrigeerde EC_{10} voor 8-HPA is $0,25 \text{ g L}^{-1}$. Deze resultaten zijn betrouwbaar (R1) en kunnen gebruikt worden voor normstelling.

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN 8-HPA

1. TOXICITEIT

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

Resultaten	Referentie
TTC = 1,5 µg kg ⁻¹ lichaamsgewicht per dag	EFSA (2016)
i-drw richtwaarde = 10 µg L ⁻¹	RIVM (2018)

1.2 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 u	ErC ₅₀	2,71		
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	48 u	EC ₅₀	6,2		

CHRONISCH					
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 u	ErC ₁₀	0,25		
Kreeftachtigen					
<i>Daphnia magna</i>	21 d	EC ₁₀	1,6		

i-JG-MKN_{zoet}

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{humanaan, voedsel} = 183 µg/kg voedsel	i-JG-MKN _{humanaan, voedsel} = 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag (i-MTR _{oraal}) x 70 kg lichaamsgewicht x 0,2 / 0,115 kg voedsel
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 57 µg/L	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = i-JG-MKN _{humanaan, voedsel} / BCF =

4	Bereken $i\text{-MAC}_{\text{zoet, eco}}$	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} =$ $LC_{50,\text{min}} / AF =$ $2,7 / 500 = 0,0054 \text{ g/L}$ $\rightarrow 5$
5	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 5,4 \text{ mg/L}$ $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}} = 0,54 \text{ mg/L}$	$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}} =$ $i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}}/10$

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

	Opmerking
$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zoet, eco}} = 5,4 \text{ mg/L}$	Als de $i\text{-MAC-MKN}_{\text{eco}}$ lager is dan de $i\text{-JG-MKN}$, wordt $i\text{-MAC-MKN}$ gelijkgesteld aan $i\text{-JG-MKN}$
$i\text{-MAC-MKN}_{\text{zout, eco}} = 0,54 \text{ mg/L}$	