



Advies 14946A01 - Indicatief MTR lucht voor 1-hexadeceen

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

Projectnummer RIVM	M/260101/20/CC
Stof	1-hexadeceen
Datum aanvraag	19-5-2020
Datum rapportage	A00: 10-09-2020 A01: 05-11-2020
Auteur(s)	F. Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers	P. Janssen (RIVM-VSP); J. Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	08-09-2020
Status	DEFINITIEF A01: In deze versie zijn de opmerkingen verwerkt van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . Het eerder gerapporteerde i-MTR is niet gewijzigd.

Inhoud

1	Inleiding	2
2	Werkwijze.....	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof.....	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	3
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	3
4.3	Evaluatie.....	6
5	Conclusies.....	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties.....	8
	Bijlage 1. Afkortingen.....	9
	Bijlage 2. Rapportageformulier 1-hexadeceen.....	10
	Bijlage 2. Samenvatting toepassing ToxTree	13

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) en daarbij behorend Verwaarloosbaar Risiconiveau ($i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- 1-hexadecen (Cas nr. 629-73-2)

2 Werkwijze


De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Het $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ is het $i\text{-MTR}/100$. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	1-hexadecen
IUPAC-naam	hexadec-1-ene
Synoniemen	
CAS-nummer	629-73-2
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Asp. Tox. 1 (H304), Eye Irrit 2 (H319), STOT SE 3 (H335), STOT SE 3 (H336)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	pZZS wegens PBT beoordelingslijst
Molecuulformule	$C_{16}H_{32}$
Smiles	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC=C</chem>
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	224,43		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1,44 µg/L		ECHA, 2020
Dampspanning [Pa]	0,123	Bij 25 °C	ECHA, 2020
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	618000 1710000	Bond method Group method	US EPA, 2014
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	8,06	Bij 20 °C	ECHA, 2020

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 99,9% in lucht en 0,1% in bodem.

3.2 Toepassing van de stof

De stof is een kleurloze vloeistof, die goed oplosbaar is in organische oplosmiddelen. In water is 1-hexadeceen zeer moeilijk oplosbaar. 1-Hexadeceen wordt vooral gebruikt als oppervlakteactieve stof in smeermiddelen, boorvloeistoffen en schoonmaakmiddelen.

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ECHA, 2020	Geen toxicologische norm afgeleid	

Voor 1-hexadeceen is geen toxicologische norm afgeleid door het RIVM of andere erkende instanties.

Er zijn drie REACH registratiedossiers beschikbaar van deze stof, twee met CAS nr. 629-73-2 en een met CAS nr. 26952-14-7, alle dossiers bevatten dezelfde informatie. De dossiers bevatten weinig studies met de stof zelf. De registranten passen read-across toe. De beschikbare studies zijn (vooral) uitgevoerd met (lineaire) alfa-alkenen (alfa-olefines) van variërende koolstofketenlengte. Deze alfa-olefines bestaan uit alkenen waarbij de dubbele binding zich aan het uiteinde van een koolstofketen (de zogenaamde α -positie) bevindt. Deze plaatsing van de

dubbele binding maakt dat dit soort verbindingen een bepaalde chemische reactiviteit bezitten.

In de REACH registratie dossiers wordt door de registranten geen DNEL afgeleid omdat er geen gezondheidseffecten zijn vastgesteld in de toxiciteitsstudies met alfa-alkenen (alfa-olefinen) van variërende koolstofketenlengte.

4.2 Beschikbare toxicologische studies

In de REACH registratiedossiers zijn geen toxiciteitsstudies met herhaalde toediening beschikbaar met de stof zelf. De dossiers bevatten informatie over toxicokinetiek van verwante stoffen, relatief veel orale studies met verwante stoffen en enkele inhalatiestudies met verwante stoffen. Voor de studies die hieronder beschreven worden, hebben we alleen de samenvattende informatie zoals weergegeven in REACH registratiedossiers en geen details van de bevindingen.

Het Comité van de lidstaten (MSC) stemde in met een teststrategie voor 27 alkenen op basis van een read-across-benadering voor 90-dagen studies, prenatale ontwikkelingstoxiciteit studies en uitgebreide studies naar de voortplantingstoxiciteit bij één generatie (Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study, EOGRT). 1-Hexadeceen is onderdeel van de groep van 27 alkenen, maar in het voorstel worden de testen veelal uitgevoerd met andere olefins en niet met 1-hexadeceen behalve voor de EOGRT. De 90-dagen studies zijn reeds uitgevoerd met vijf verschillende olefins. Voor de reprotoxiciteit is een prenatale ontwikkelingstoxiciteit studie met octadeceen (CAS nr. 27070-58-2) en een screening op voortplantings-/ontwikkelingstoxiciteit met noneen, branched (CAS Nr. 97280-95-0) toegevoegd in het registratiedossier. De status van de andere reprotoxische studies en de EOGRTs is onbekend. Voor de EOGRTs zijn alleen nog maar testvoorstellen opgenomen in het registratie dossier. ECHA benadrukt dat een definitieve beslissing over de geldigheid van de read-across die door de registrant wordt voorgesteld, op dit moment voorbarig zou zijn. De geldigheid van de read-across-hypothese en groeperingsaanpak zal door ECHA opnieuw worden beoordeeld zodra de gevraagde informatie beschikbaar is.

Read-across naar hexadecaan (CAS nr. 544-76-3) is overwogen hoewel alkanen vanwege zijn verzadigde koolwaterstoffen in het algemeen minder reactief zijn dan alkenen. In het REACH registratie dossier van hexadecaan is geen stofspecifieke (semi)chronische inhalatie data beschikbaar. In de beoordeling van minerale olie door het RIVM (Baars et al., 2001a) werd voor de fractie van hogere alifatische alkanen (nonaan en hoger) een TCL voorgesteld van 1000 µg/m³. Deze waarde is afgeleid op basis van hepatische en hematologische veranderingen bij experimenten met gedearomatiseerde aardoliefracties waarin hoge concentraties hogere alifatische alkanen aanwezig waren. Deze read-across levert geen bruikbare (semi)chronische inhalatoire studie op welke als uitgangspunt zou kunnen worden gebruikt.

Toxicokinetiek

Na inhalatie worden de lineaire alfa olefins (1-octeen, 1-noneen, 1-deceen) goed opgenomen in het bloed en accumuleren ze voornamelijk

in het vetweefsel. De accumulatie bleek toe te nemen met een toenemende koolstofketenlengte. In *in vitro* studies is epoxidevorming in levercellen beschreven als mogelijke metabole route. Na inhalatie van 1-hexadeceen zal een deel naar het vetcompartiment gaan en de rest zal de lever bereiken en daar worden omgezet tot 1,2-dihydroxyhexadecaan via 1,2-epoxyhexadecaan (OECD SIDS, 2004).

Genotoxiciteit

Er zijn genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro* studies uitgevoerd met alfa-alkenen, variërend van C6 tot C24-28. Resultaten van deze studies waren negatief (geen genotoxische werking). Er zijn geen carcinogeniteitsstudies beschikbaar. Echter, zal een paar procent van de toegediende 1-hexadeceen in de lever worden gemetaboliseerd tot 1,2-dihydroxyhexadecaan via 1,2-epoxyhexadecaan (OECD SIDS, 2004). Van verbindingen met een epoxide groep is bekend dat deze verbindingen mogelijk carcinogeen zijn en zouden kunnen leiden tot lage niveaus van DNA-schade.

Orale studies met herhaalde blootstelling

Een screening op voortplantings-/ontwikkelingstoxiciteit is de enige orale studie met 1-hexadeceen. In deze studie werden ratten blootgesteld aan 1-hexadeceen (CAS 26952-14-7) in concentraties van 100, 300 en 1000 mg/kg lg per dag via maagsonde gedurende 6 weken. Tijdens het onderzoek trad geen sterfte op. Een verhoogde speekselafgifte na toediening bij beide geslachten en een verhoogde wateropname bij mannetjes werden waargenomen. Deze bevindingen worden beschouwd als een gevolg van de smakelijkheid/lichte irritatie van de stof. Statistisch significante verlaging in corpusculair hemoglobine en in alkalische fosfatase werd gevonden bij mannetjes bij alle doseringen. Echter, was er geen eenduidige dosis-respons relatie en lagen de waarden binnen het historisch controlebereik. Mannetjes bij 1000 mg/kg lg per dag hadden statistische significantie lagere albumine in vergelijking met de controlegroep, maar slechts één individu bevond zich buiten het historische controlebereik. Daarnaast werd bij mannetjes bij alle doseringen een significant lagere absoluut en relatief prostaat- en schildkliergewicht gemeten, hoewel er geen eenduidige dosis-respons relatie was. Bij 1000 mg/kg lg per dag bij beide geslachten werd een minimale of matige peribronchiale ontsteking waargenomen. Nader onderzoek bevestigde dat dit te wijten was aan aspiratie van het testmateriaal tijdens de doseringsprocedure met 1000 mg/kg lg per dag. Er werden geen effecten op de voortplanting of ontwikkeling gezien. De registrant heeft voor deze studie een NOEL vastgesteld op 1000 mg/kg lg per dag voor systemische toxiciteit op basis van een gebrek aan toxicologisch relevante bevindingen bij de hoogste geteste concentratie.

Inhalatoire studies met herhaalde blootstelling

In REACH registratiedossier wordt een 90-dagen inhalatiestudie met C6 alfa-olefin (1-hexeen) opgevoerd. Ratten werden voor 13 weken, 6 uur per dag, 5 dagen in de week blootgesteld aan 0, 300, 1000, of 3000 ppm (ongeveer 0; 1033; 3442; or 10326 mg/m³). Volgens de samenvatting van de resultaten zoals gepresenteerd in het REACH-registratiedossier was het lichaamsgewicht licht verlaagd bij 3000 ppm bij de vrouwtjes (statistisch significant) en bij de mannetjes (slechts

sporadisch statistisch significant). Een afname van het absolute lever- en niergewicht werd gerapporteerd bij de vrouwtjes bij 3000 ppm maar een opgave van de gemeten waarden ontbreekt in de samenvatting in het REACH-registratiedossier. In het REACH-registratiedossier werden deze afnames beoordeeld als secundair aan het verminderde lichaamsgewicht aangezien er geen histopathologische afwijkingen waren in deze organen. De rapportage van de histopathologie in deze studie in het REACH-registratiedossier is beperkt tot samenvattende conclusies van de registrant (geen tabellen met resultaten voor de verschillende weefsels). Statistisch significante verhoging in haematocrit en rode bloedcellen werden waargenomen bij vrouwtjes bij 1000 en 3000 ppm en bij mannetjes bij 3000 ppm en verlaging in gemiddelde corpusculair haemoglobine bij vrouwtjes bij 1000 en 3000 ppm). Echter, concludeert de registrant dat de veranderingen gering waren (doorgaans binnen 5% van de controlegroep) en dat er bovendien geen eenduidig dosis-respons relatie was. Een significant verhoogd fosforgehalte in bloed werd gemeten bij mannetjes bij alle concentraties en bij vrouwtjes bij 1000 en 3000 ppm. De toxicologische betekenis van deze bevinding is twijfelachtig. De registrant heeft voor deze studie een NOAEC vastgesteld op 3000 ppm (10326 mg/m³) op basis van een gebrek aan toxicologisch relevante bevindingen bij de hoogste geteste concentratie.

Verder is er ook een subacute inhalatiestudie opgevoerd met C6 alfa-olefin (1-hexeen). Ratten werden voor in 2 weken, 6 uur per dag, 5 dagen in de week blootgesteld aan 0, 300, 1000, 3000 of 8000 ppm. Vrouwtjes bij 8000 ppm vertoonden een lichte (<10% verandering ten opzichte van de controlegroep), maar significant afname van lichaamsgewicht. Verder was er een significante, dosisafhankelijke afname van de alkalische fosfatase-activiteit in mannetjes bij alle concentraties, maar geen veranderingen in levergewicht of histopathologie. Alkalische fosfatase-activiteit was verminderd bij vrouwtjes met hoge doses, maar niet significant. Het absolute en relatieve lever- en niergewicht waren verhoogd bij vrouwtjes bij 8000 ppm. Verder waren er geen histopathologische bevindingen in deze organen. De LOAEC is 8000 ppm gebaseerd op verminderd lichaamsgewicht bij vrouwtjes. De NOAEC is 3000 ppm (10326 mg/m³).

4.3 Evaluatie

Het is niet mogelijk om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ af te leiden op basis van (semi)chronische inhalatoire studie met de stof zelf aangezien deze niet beschikbaar is.

Het gebruik van de enige beschikbare semi-chronische orale studie met de stof heeft niet de voorkeur vanwege de mogelijke verschillen in de orale en inhalatoire route. Na orale blootstelling is de verwachting dat de stof gemetaboliseerd wordt in de lever (de dubbele binding in alfa olefins is nogal reactief) terwijl na inhalatie ophoping in vetweefsel meer verwacht wordt en minder beschikbaar komt voor metabolisme in de lever. Vanwege het ontbreken van gegevens om hiervoor te kunnen corrigeren, achten we de route-to-route extrapolatie als niet toepasbaar.

Een andere mogelijkheid om een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ af te leiden is op basis van read-across met de 90-dagen inhalatiestudie met 1-hexeen. In deze studie is een verhoogde fosfaatgehalte in bloed gevonden welke door de registrant is beoordeeld als toxicologisch irrelevant. Echter, een verhoogd fosfaatgehalte kan wijzen op nierfunctieverlies. In orale studies met onder andere 1-hexeen, 1-octeen en 1-noneen zijn niereffecten waargenomen die worden toegeschreven aan alfa-2u globuline nefropathie. Deze bevinding is soort- en geslacht specifiek en wordt beschouwt als niet relevant voor mensen. Echter is deze verhoogd fosforgehalte bij de 90-dagen inhalatiestudie ook gemeten bij vrouwtjes bij 1000 en 3000 ppm. De relevantie van verhoogde fosforgehaltes kunnen niet worden uitgesloten. Naast dat de relevantie van de verhoogde fosfaatgehalte onduidelijk is, is 1-hexeen (een keten met 6 koolstofatomen) veel korter dan 1-hexadeceen (een keten met 16 koolstofatomen). De invloed van de ketenlengte op de absorptie en kinetiek is onduidelijk. Het is te verwachten dat 1-hexadeceen een hogere absorptie heeft in epitheelcellen dan 1-hexeen, omdat 1-hexadeceen veel minder vluchtig is dan 1-hexeen en beter ophoopt in vetweefsel.

Vanwege de onzekerheden in de route-to-route extrapolatie en de read-across wordt gekozen voor afleiding via TTC route. Het TTC-concept kan in principe niet worden toegepast op bioaccumulerende stoffen. Ondanks dat 1-hexadeceen ophoopt in vetweefsel na inhalatoire blootstelling, is 1-hexadeceen op basis van QSAR schattingen gemakkelijk biologisch afbreekbaar en niet bioaccumulerend (Bitsch *et al.* 2016). De stof valt dus binnen toepassingsgebied van TTC. De stof komt in de Cramer-klasse I "Low toxicity". Conform Schema 3 is de $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ $8,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dit resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $8,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ weergegeven.

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$	$i\text{-VR}_{\text{lucht}}$
1-hexadeceen (629-73-2)	$8,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0,089 \mu\text{g}/\text{m}^3$

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Dit advies zal worden voorgelegd aan het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M, Hesse J.M., Apeldoorn M.E. van, Meijerink M.C.M., Verdam L., Zeilmaker M.J. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM-rapport 711701025.

Bitsch A, Bohlen ML, Escher S, Licht O, Oltmanns J, Schneider K and Wibbertmann A, 2016. Final report: Testing a procedure for the identification of emerging chemical risks in the food chain. External Scientific Report. OC/EFSA/SCER/2014/03.

De Poorter, L.R.M., Van Herwijnen, R., Janssen, P.J.C.M. en Smit, C.E. (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM-rapport 2015-0057.

ECHA (European Chemical Agency) (2020) Registratiedossier hexadec-1-ene. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14122>. Last modified on 16 July 2020 (Geraadpleegd op 14-07-2020).

ECHA (European Chemical Agency) (2020) Registratiedossier hexadec-1-ene. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/1997>. Last modified on 16 July 2020 (Geraadpleegd op 14-07-2020).

ECHA (European Chemical Agency) (2020) Registratiedossier hexadec-1-ene. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14268/1>. Last modified on 5 September 2020 (Geraadpleegd op 27-08-2020).

OECD SIDS. SIDS Initial Assessment Report on Higher olefins 2004. UNEP publications.


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).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier 1-hexadeceen

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	1-hexadeceen
IUPAC-naam	hexadec-1-ene
Synoniemen	
CAS-nummer	629-73-2
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Asp. Tox. 1 (H304), Eye Irrit 2 (H319), STOT SE 3 (H335), STOT SE 3 (H336)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	pZZS wegens PBT beoordelingslijst
Molecuulformule	C ₁₆ H ₃₂
Smiles	CCCCCCCCCCCCC=C
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	224,43		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1,44 µg/L		REACH registratie
Dampspanning [Pa]	0,123	Bij 25 °C	REACH registratie
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	618000 1710000	Bond method Group method	US EPA, 2014
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	8,06	Bij 20 °C	REACH registratie

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$




Schema 1: Afleiding van $i\text{-HL}$ (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	Nee → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale en/of inhalatoire 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico te bepalen?	
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Nee → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een $i\text{-HL}$ mogelijk afleidbaar is?	Nee → Bepaal toepasbaarheid TTC (schema 3)
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ op?	
9	Welke potentiële $i\text{-HL}$ is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële $i\text{-HL}$ of de 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als $i\text{-HL}$	

Schema 3 Afleiding i-HL via TTC

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is stof aflatoxine? Of bevat stof nitroso- of azoxy- groep? Of is stof niet- essentieel metaal? Of is stof een polyhalogeneerd dibenzodioxine, een benzidine- analoog of een hydrazine? Is de stof bioaccumulerend? Of is stof een steroïde of een eiwit? Is de stof een nanodeeltje?	Nee → 2
2	Alert voor genotoxisch carcinogene werking?	Nee → 3
3	Is de stof een organofosfaat of carbamaat?	Nee → 4
4	Is de stof Cramer III?	Nee → 5
5	Is de stof Cramer II?	Nee → 6
6	Is de stof Cramer I?	Ja → Oraal: 26 µg/kg lg/dag Inhalatie: 8,9 µg/m ³

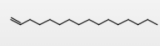
Bijlage 2. Samenvatting toepassing ToxTree

ambit  cefic  LRI 
 Exact structure Similarity Substructure URL ☐ Enable fragment search 629-73-2

Find the search within given dataset_

Available structure attributes (1/1)	
CaasRN	629-73-2
Names	hexadec-1-ene, 1-Hexadecene 1-hexadecene
SMILES	C=CCCCCCCCCCCCC
Std. InChI key	GGEZCXVZFLOKMC-UHFFFAOYSA-N
Std. InChI	InChI=1S/C16H32/c1-3-5-7-9-11-13-15-16-14-12-10-8-6-4-2/h3H,1,4-16H
Cramer rules	Low (Class I)
Cramer rules, with extensions	Low (Class I)
Revised Cramer Decision Tree	Low (Class I)
Verhaar scheme	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Verhaar scheme (Modified)	Class 5 (Not possible to classify according to these rules)
Eye irritation and corrosion	NOT lesions R34, R35, R36 or R41

Structure diagram



Toxtree modules (0/15)

Cramer rules

Intermediate (Class II)

Low (Class I) ✓

High (Class III)

Q1 Normal constituent of the body **No**
 Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **Yes** Class Low (Class I)

Extended Cramer rules

Intermediate (Class II)

Low (Class I) ✓

High (Class III)

Q1 Normal constituent of the body **No**
 Q2 Contains functional groups associated with enhanced toxicity **No**
 Q3 Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No**
 Q43 Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3) **No**
 5 Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **Yes** Class Low (Class I)

Revised Cramer Decision Tree

Intermediate (Class II)

Low (Class I) ✓

High (Class III)

Q1 Does the structure contain a functional group (..) that is hydrolyzed or reduced? **No**
 Q2 Is the structure a linear, unsubstituted aliphatic alcohol, aldehyde, carboxylic acid or derivative (ester, acetal or orthoesters) or an L-amino acid? **No**
 Q3 Does the substance contain any of the following functional groups? **No**
 Q4 Does this structure contain elements other than specified? **No**
 6 Is the substance hydrocarbon, carbohydrate or terpene as specified? **Yes** Class Low (Class I)

Verhaar scheme for predicting toxicity mode of action

Class 5 (Not possible to classify according to these rules) ✓

Class 1 (inertness or baseline toxicity)

Class 2 (less inert compounds)

Class 3 (unspecific reactivity)