



Advies 15096A01 Indicatief MTR lucht voor 4-tert-butylbenzoëzuur

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/260101/21/CC
Stof	4-tert-butylbenzoëzuur (CAS nr. 98-73-7)
Datum aanvraag	13-09-2021
Datum rapportage	25-04-2022
Auteur(s)	V. van de Weijgert
Toetsers(s)	M. Pronk (RIVM) J. Herremans (RIVM)
Datum toetsing	05-04-2022
Versie en status RIVM-advies	A01 – Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van de A00-versie zijn: -

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
4.2	Relevante toxicologische informatie	4
4.3	Evaluatie	7
5	Conclusies	8
6	Status van dit advies/disclaimer	8
	Referenties	9
	Bijlage 1. Afkortingen	10
	Bijlage 2. Rapportageformulier 4-tert-butylbenzoëzuur	11

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 ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- 4-tert-butylbenzoëzuur (CAS nr. 98-73-7)

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 ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). 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

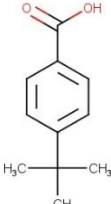
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	4-tert-butylbenzoëzuur
IUPAC-naam	4-tert-butylbenzoic acid
Synoniemen	TBBA, PTBBA, p-tert-butylbenzoic acid
CAS-nummer	98-73-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	H302 (Acute tox. 4; oral), H372 (STOT RE 1), H360F (Repr. 1B)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	H311 (Acute Tox. 3; dermal), H312 (Acute Tox. 4; dermal), H319 (Eye Irrit. 2), H330 (Acute Tox. 2), H332 (Acute Tox 4.; inhalation)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	4-tert-butylbenzoëzuur staat op de ZZS-lijst wegens de Repr. 1B classificatie.
Molecuulformule	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$
Smiles	<chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

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/>

Structuurformule	
------------------	---

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	178,23		EU, 2009
Oplosbaarheid in water [mg/L]	12600	Bij 20 °C, pH 7	ECHA, 2021; EU 2009
Dampspanning [Pa]	0,057	Bij 20 °C	ECHA, 2021; EU 2009
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,216	berekend	EU, 2009
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	3,4	Bij 21 °C	ECHA, 2021
Afbreekbaarheid	niet 'readily biodegradable'		ECHA, 2021; EU, 2009
Dissociatieconstante [pKa]	4,36	25 °C	ECHA, 2021

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Op basis van bovenstaande gegevens is bij 100% emissie naar lucht de berekende verdeling 0,065% in lucht, 17% in water en 83% in bodem. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

3.2 Toepassing van de stof

4-tert-butylbenzoëzuur is bij kamertemperatuur een witte vaste stof die voornamelijk wordt gebruikt voor de vervaardiging van thermische stabilisatoren in PVC en als ketenstopmiddel voor de productie van alkyd- en polyesterharsen (EU, 2009).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Voor 4-tert-butylbenzoëzuur is een EU Risk Assessment Report (EU-RAR) beschikbaar waarin een humaan-toxicologische evaluatie is

uitgevoerd in het kader van Verordening (EEG) nr. 793/93 inzake de beoordeling en de beperking van de risico's van bestaande stoffen (EU, 2009). Voor de voor onderhavig advies relevante route (inhalatie) zijn in de EU-RAR zogenoemde 'critical exposure levels' afgeleid (vergelijkbaar met DNELs onder REACH) voor werkers, voor systemische effecten na lange termijn blootstelling en voor effecten op de fertiliteit (zie tabel 3). Voor de algemene populatie zijn de 'critical exposure levels' voor deze effecten niet expliciet benoemd in de EU-RAR, maar deze zijn wel afleidbaar, met vervanging van werker-specifieke parameters door parameters zoals die voor de algemene bevolking gelden (zie cursieve deel in tabel 3).

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
EU, 2009	<p>Werker – inhalatie, 'critical exposure level': 0,067 mg/m³ (lange termijn; systemische effecten)</p> <p>0,22 mg/m³ (effecten op fertiliteit)</p>	<p>NOAEC 5 mg/m³ (systemische effecten), correctiefactor (x 6h/8h x 6,7m³/10m³), AF 37,5 (= 1 x 2,5 x 5 x 3)</p> <p>NOAEL 1,6 mg/kg lg/d (effecten op fertiliteit), correctiefactor (x 1/0,38 m³/kg lg/d x 100%/100% x 6,7 m³/10m³), AF 12,5 (= 1 x 2,5 x 5)</p>
<i>EU, 2009</i>	<p><i>Algemene bevolking – inhalatie, 'critical exposure level': 0,012 mg/m³ (lange termijn; systemische effecten)</i></p> <p><i>0,056 mg/m³ (effecten op fertiliteit)</i></p>	<p><i>NOAEC 5 mg/m³ (systemische effecten), correctiefactor (x 6h/24h x 5d/7d), AF 75 (= 1 x 2,5 x 10 x 3)</i></p> <p><i>NOAEL 1,6 mg/kg lg/d (effecten op fertiliteit), correctiefactor (x 1/1,15 m³/kg lg/d x 100%/100%), AF 25 (= 1 x 2,5 x 10)</i></p>

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2021) heeft de registrant voor lange termijn inhalatie blootstelling alleen voor werkers een DNEL afgeleid (0,067 mg/m³), niet voor de algemene populatie.

Relevante toxicologische informatie

Voor de toxicologische informatie over deze stof is het EU-RAR de primaire informatiebron (EU, 2009). Het REACH registratiedossier voor 4-tert-butylbenzoëzuur (ECHA, 2021) is voor wat betreft de toxicologische studies volledig op het EU-RAR gebaseerd. Dat geldt ook voor het CLH-dossier voor 4-tert-butylbenzoëzuur, op basis waarvan het Comité Risicobeoordeling (RAC) van ECHA in 2011 geadviseerd heeft de

stof te classificeren als Acute Tox. 4 (H302; schadelijk bij inslikken), STOT RE 1 (H372; veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling) en Repro. 1B (H360F; kan de vruchtbaarheid schaden) (ECHA, 2011). Relevante studies voor de afleiding van een $\text{IMTR}_{\text{lucht}}$ voor 4-tert-butylbenzoëzuur worden hieronder benoemd.

4.1.1 Toxicokinetiek

Er zijn geen studies beschikbaar waarbij is gekeken naar de toxicokinetiek van 4-tert-butylbenzoëzuur. Volgens het EU-RAR is het waarschijnlijk dat 4-tert-butylbenzoëzuur volledig wordt opgenomen door het lichaam na orale, dermale en inhalatie blootstelling, gebaseerd op de fysisch-chemische eigenschappen (moleculair gewicht van 178 g/mol, wateroplosbaarheid van 12600 mg/L, log Pow van 3,4 en dampspanning van 0,057 Pa), de ionisatiestaat en beschikbare toxicologische informatie (EU, 2009).

4.1.2 Inhalatiotoxiciteitsstudies met herhaalde blootstelling

De targetorganen voor toxiciteit na herhaalde blootstelling aan 4-tert-butylbenzoëzuur zijn het centrale zenuwstelsel, de lever, nieren, testes, epididymis, het hematopoëtisch systeem en de thymus. Zie tabel 4 welke gekopieerd is uit het EU-RAR, zonder verdere evaluatie door RIVM.

Tabel 4. Beschikbare inhalatiestudies met herhaalde blootstelling aan 4-tert-butylbenzoëzuur (EU, 2009)

Study design (Reference)	Delayed mortalities	Growth retardation	Neurotoxicity	Liver toxicity	Urinary tract toxicity	Toxicity in reproductive organs	Haemo-toxicity	Immuno-toxicity	NOAEL (C)
Inhalation									
28d-study, rat, 0, 1.5, 5, 15 mg/m ³ (HRC, 1995)	-	-	15 mg/m ³ : Tremor, hypoactivity	15 mg/m ³ : Liver weight ↑	-	-	-	-	NOAEC 5 mg/m ³
11d-study, rat, 0, 12.5, 106.1, 525.2 mg/m ³ (Shell, 1982)	≥106 mg/m ³	≥106 mg/m ³ : Emaciation	≥106 mg/m ³ : Tremor, paralysis, convulsions, ataxia, prolapsed penis, hypoactivity. Severe focal/ regional poliomyelo-malacia + gliosis of spinal cord	≥12.5 mg/m ³ : Serum cholesterol ↓, alkaline phosphatase ↓, ≥106 mg/m ³ : serum ALAT ↑, prot ↓, liver weight ↑, vacuolar degeneration of hepatocytes 525 mg/m ³ : serum ASAT ↑	≥12.5 mg/m ³ : Pallor of cortical tubules ≥106 mg/m ³ : kidney weight ↑ vacuolar degeneration of cortical tubules	≥12.5 mg/m ³ : Hypospermia ≥106 mg/m ³ : Testes: atrophy weight ↓, degeneration of germinal epithelium. Epididymides: atrophy	525 mg/m ³ : Hb ↓, Ht ↓, WBC ↑	≥106 mg/m ³ : Thymus: cortical atrophy	LOAEC 12.5 mg/m ³

In een 28-dagenstudie werden ratten via inhalatie blootgesteld aan 4-tert-butylbenzoëzuur in concentraties van 1,5, 4,7 en 15,7 mg/m³ (6 uur/dag, 5 dagen/week). Het levergewicht van vrouwtjes was significant hoger na blootstelling aan 15,7 mg/m³. Het optreden van lichaamstrillingen kan worden beschouwd als het meest gevoelige en vroegste neurologische gedragseffect in mannetjes na een blootstelling van 15,7 mg/m³. Daarom is de NOAEC voor mannetjes en vrouwtjes vastgesteld op 5 mg/m³ (EU, 2009).

In een sub-acute inhalatiestudie werden ratten 10/11 dagen blootgesteld aan 12,5, 106,1 en 525,2 mg/m³ 4-tert-butylbenzoëzuur

(CLH, 2011). Nierlaesies traden op na blootstelling aan $\geq 12,5$ mg/m³. Daarnaast was 4-tertbutylbenzoëzuur duidelijk neurotoxisch bij concentraties van ≥ 106 mg/m³. Laesies bestonden uit degeneraties van verschillende regio's in de hersenen en het ruggenmerg en bijbehorende neuronale disfunctionaliteit. Hoewel er geen gerelateerde microscopische laesies werden waargenomen, werd een LOAEC van 12,5 mg/m³ vastgesteld.

4.1.3 *Genotoxiciteit en carcinogeniteit*

In een *in vitro* micronucleusstudie werden Chinese hamster longcellen blootgesteld aan 0, 2,9, 5,9, 11,7, 23,4, 46,9, 93,8, 187,5, 375, 750 en 1500 µg/mL 4-tert-butylbenzoëzuur gedurende 4 uur in de aan- en afwezigheid van metabolische activatie S9 (ECHA, 2021). De teststof veroorzaakte een zwak positief resultaat in de aanwezigheid van S9 en een negatief resultaat in de afwezigheid van S9.

Het genotoxische potentieel van 4-tert-butylbenzoëzuur is getest in een *in vitro* genmutatietest met *Salmonella typhimurium*-stammen TA 98, TA 100, TA 1535 en TA 1537, met concentraties van 0, 4, 20, 100, 500 en 2500 µg/plaat (ECHA, 2021). Dit in zowel aan- als afwezigheid van metabole activering (+S9, -S9). De teststof veroorzaakte een negatief resultaat in de aan- en afwezigheid van S9.

In een *in vivo* beenmerg chromosoom aberratie test (OECD TG 475) werden mannelijke ratten eenmalig oraal via maagsonde blootgesteld aan 600 mg/kg lg/dag en vrouwelijke ratten aan 300 mg/kg lg/dag 4-tert-butylbenzoëzuur (ECHA, 2021). Deze test was negatief voor chromosomale aberraties bij blootstellingen die rond de maximaal tolererbare doses liggen, gezien de toxische reacties bij beide geslachten en sterfte bij mannetjes (2/6).

Vanwege de mogelijk positieve reactie in de *in vitro* micronucleus test, werd in het EU-RAR aanbevolen de genotoxiciteit van 4-tert-butylbenzoëzuur verder te onderzoeken middels een combinatie van een *in vivo* Comet test en een *in vivo* micronucleus test. Deze testen zijn vooralsnog niet uitgevoerd.

Carcinogeniteitsstudies met 4-tert-butylbenzoëzuur ontbreken. In het EU-RAR wordt nog opgemerkt dat het natriumzout van benzoëzuur niet carcinogeen bleek in studies met muizen en ratten (waarbij de studie in ratten minder valide werd bevonden vanwege hoge sterfte als gevolg van longontsteking).

4.1.4 *Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit*

In verschillende studies waarbij ratten herhaaldelijk oraal, dermaal of via inhalatie zijn blootgesteld werden effecten waargenomen die van invloed kunnen zijn op de mannelijke fertiliteit (EU, 2009). In deze studies werden testiculaire laesies, spermatotoxische effecten en (reversibele) onvruchtbaarheid bij relatief lage blootstellingsconcentraties waargenomen. Consistent en onafhankelijk van de blootstellingsroute werd de testestoxiciteit gekenmerkt door lagere absolute en relatieve organgewichten, atrofie van de testes door

seminifere tubulaire degeneratie, afbraak van het kiemepitheel wat leidt tot verstoring van de spermatogenese en in het bijzonder tot verlies van late spermatiden. De NOAEL(C)s/LOAEL(C)s die volgden uit deze studies zijn weergegeven in tabel 5, welke is overgenomen uit het EU-RAR, zonder verdere evaluatie door RIVM. Van deze studies is alleen de orale 70-dagen studie een echte fertiliteitsstudie (1 generatie), speciaal gericht op mannelijke fertiliteit.

Een onderzoek onder blootgestelde werknemers leverde een indicatie op voor een iets hoger aantal personen met een laag aantal zaadcellen in vergelijking met niet-blootgestelde deelnemers. Deze bevindingen kunnen echter beïnvloed zijn door andere factoren en er is onzekerheid vanwege het lage aantal deelnemers.

Er zijn geen data beschikbaar over de invloed van 4-tert-butylbenzoëzuur op de vrouwelijke fertiliteit, en ook ontbreken voor deze stof ontwikkelingstoxiciteitsstudies.

Tabel 5: NOAEL/C en LOAEL/C waarden voor effecten op vruchtbaarheid en testes/sperma in studies met verschillende blootstellingsroutes (EU, 2009).

Route of application (duration)	NOAEL/C	LOAEL/C
Oral (70 days)	1,6 mg/kg lg per dag	7,9 mg/kg lg per dag
Oral (90 days)	-	6 mg/kg lg per dag
Dermal (7 and 13 weeks)	35 mg/kg lg per dag	70 mg/kg lg per dag
Dermal (28 days)	30 mg/kg lg per dag	60 mg/kg lg perdag
Inhalation (4 days (3 days rest) 3 days)	-	12,5 mg/m ³

4.2 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor 4-tert-butylbenzoëzuur. Er zijn twee inhalatie toxiciteitsstudies beschikbaar voor 4-tert-butylbenzoëzuur. Voor de afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor 4-tert-butylbenzoëzuur wordt uitgegaan van de afleiding van het 'critical exposure level' voor werkers, afgeleid in het EU-RAR (EU, 2009). Deze afleiding wordt aangepast naar een afleiding die geschikt is voor de algemene bevolking (zie tabel 3). Er worden twee opties overwogen:

- Afleiding op basis van de 28-dagenstudie waarbij ratten herhaaldelijk werden blootgesteld via inhalatie.
- Afleiding op basis van een 1-generatiestudie waarbij ratten herhaaldelijk oraal werden blootgesteld.

Voor de afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ op basis van de inhalatiestudie wordt uitgegaan van hetzelfde uitgangspunt als gebruikt wordt in het EU-RAR voor de afleiding van het 'critical exposure level' voor werkers, de laagste NOAEC van 5 mg/m³. Dit is gebaseerd op de waargenomen neurotoxische effecten en een verminderd levergewicht als kritische

eindpunten. Er wordt een correctie toegepast voor extrapolatie naar levenslange blootstelling (x 6h/24h x 5d/7d). Hierop wordt een veiligheidsfactor toegepast van 75; 2,5 (interspecies verschillen), 10 (intraspecies verschillen), en 3 (tijdsduur). Dit resulteert in een $iMTR_{lucht}$ van $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Voor de afleiding van de $iMTR_{lucht}$ op basis van de orale 1-generatiestudie wordt uitgegaan van hetzelfde uitgangspunt als in het EU-RAR gebruikt wordt voor de afleiding van het 'critical exposure level' voor werkers, de laagste NOAEL van $1,6 \text{ mg}/\text{kg}$ lg/dag (EU, 2009). Dit is gebaseerd op de waargenomen reprotoxische effecten in mannetjes als kritisch eindpunt. Er wordt een route-to-route extrapolatie toegepast van orale naar inhalatoire blootstelling (x 1/1,15 m^3/kg lg), waarbij uitgegaan wordt van 100% absorptie van 4-tert-butylbenzoëzuur na zowel orale als inhalatoire blootstelling. Hierop wordt een veiligheidsfactor toegepast van 25; 2,5 (interspecies verschillen) en 10 (intraspecies verschillen). Dit resulteert in een $iMTR_{lucht}$ van $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Om te beschermen tegen zowel systemische als reproductietoxische effecten wordt gekozen voor het laagste $iMTR_{lucht}$ van $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt de afgeleide $i-MTR_{lucht}$ voor 4-tert-butylbenzoëzuur weergegeven.

Stofnaam (Cas nr.)	$i-MTR_{lucht}$
4-tert-butylbenzoëzuur (98-73-7)	$12 \mu\text{g}/\text{m}^3$

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 getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het genoemde MTR is een advieswaarde. Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat is verantwoordelijk voor het vaststellen van normen.

Referenties

ECHA. 2011. Committee for Risk Assessment (RAC), Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of 4-tert-butylbenzoic acid. ECHA/RAC/CLH-O-0000001579-64-01/A1.

De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.

ECHA. 2021. Registratiedossier 4-tert-butylbenzoic acid. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/12153/7/6/1>. Last modified on 20 December 2013 (geraadpleegd op 28-10-2021).

EU. 2009. European Union Risk Assessment Report on 4-tert-butylbenzoic acid, Final approved version, July 2009.

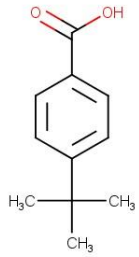
US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
CLH	Harmonised Classification and Labelling
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
EU-RAR	European Union Risk Assessment Report
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL/C	No Observed Adverse Effect Level/Concentration
LOAEL/C	Lowest Observed Adverse Effect Level/Concentration
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier 4-tert-butylbenzoëzuur

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	4-tert-butylbenzoëzuur
IUPAC-naam	4-tert-butylbenzoic acid
Synoniemen	TBBA, PTBBA, p-tert-butylbenzoic acid
CAS-nummer	98-73-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	H302 (Acute tox. 4; oral), H372 (STOT RE 1), H360F (Repr. 1B)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	H311 (Acute Tox. 3; dermal), H312 (Acute Tox. 4; dermal), H319 (Eye Irrit. 2), H330 (Acute Tox. 2), H332 (Acute Tox 4.; inhalation)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	4-tert-butylbenzoëzuur staat op de ZZS-lijst wegens de Repr. 1B classificatie.
Molecuulformule	C ₁₁ H ₁₄ O ₂
Smiles	CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)O
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	178.23		EU, 2009
Oplosbaarheid in water [mg/L]	12600	Bij 20 °C, pH 7	ECHA, 2021
Dampspanning [Pa]	0.057	Bij 20 °C	ECHA, 2021
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0.216	berekend	EU, 2009
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	3.4	Bij 21 °C	ECHA, 2021

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{inhalatie}

Schema 1: Afleiding van i-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-HL _{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-HL mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{inhalatie} op?	-
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 ⁻⁴ resp. 10 ⁻⁶ levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	i-MTR _{lucht} is afgeleid op basis van een sub-acute inhalatoire NOAEL van 5 mg/m ³ . Er wordt een factor 3 gekozen voor acuut naar chronisch, een factor 2.5 voor interspecies verschillen en een factor 10 voor intraspecies verschillen.