



Advies 14934A00

Indicatieve MTR lucht voor Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat

Projectnummer RIVM	M/260101/20/CC
Stof	Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat (CAS nr. 127-68-4)
Datum aanvraag	01-05-2020
Datum rapportage	01-09-2022
Auteur(s)	Valerie van de Weijert (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP) Peter Bos (RIVM-VSP)
Datum toetsing	00-00-2021
Status	DEFINITIEF interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

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	9
6	Status van dit advies/disclaimer	9
	Referenties.....	10
	Bijlage 1. Afkortingen	11
	Bijlage 2. Rapportageformulier.....	12

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-MTR_{lucht}) afgeleid voor de stof:

- Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat (CAS-nr. 127-68-4)

2 Werkwijze

De afleiding van het i-MTR_{lucht} is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het i-MTR_{lucht} is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie (i-HL_{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

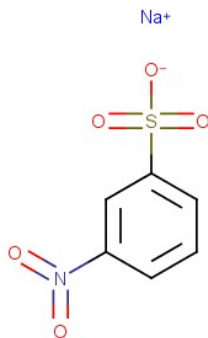
In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2020).

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat
IUPAC-naam	Sodium m-nitrobenzenesulphonate, sodium 3-nitrobenzene-1-sulfonate
Synoniemen	m-Nitrobenzenesulfonic acid sodium salt, ludigol, sodium 3-nitrobenzenesulfonate, Nacan, Tiskan
CAS-nummer	127-68-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	H317 (skin sens. 1), H319 (eye irrit. 2)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof ²	Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat is een potentiële ZZS wegens plaatsing op het CoRAP als mogelijk reprotoxisch obv verwantschap met nitrobenzeen (RIVM, 2020)
Molecuulformule	C ₆ H ₄ NNaO ₅ S
Smiles	C1=CC(=CC(=C1)S(=O)(=O)[O-])[N+](=O)[O-].[Na+]

¹ 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]	225,16		Pubchem, 2020
Oplosbaarheid in water [mg/L]	4200	23 °C	ECHA, 2020
Dampspanning [Pa]	10,3	25 °C	ECHA, 2020
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,01.10 ⁻⁶	25 °C	ECHA, 2020
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	-2,61		ECHA, 2020

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 0% in lucht, 20,5% in water en 79,5% in bodem

3.2 Toepassing van de stof

Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat is een kleurloze vaste stof die wordt gebruikt voor verschillende toepassingen zoals de afwerking van materialen, als oxidatieve stof in bijvoorbeeld textielverf en haarverf, en als galvaniseermiddel (ECHA, 2020).

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	Inhalatoire DNEL 0,87 mg/m ³	Afgeleid door de registrant d.m.v. route-to-route extrapolatie van een orale ontwikkelingstoxiciteitstudie met een haarverfformulering waarin 2,25% natrium-3-nitrobenzeensulfonaat aanwezig was, NOAEL 100 mg/kg lg per dag, overall AF 50

4.2 Relevante toxicologische informatie

Voor de toxicologische informatie over deze stof is het REACH-registratiedossier de primaire informatiebron. In dit dossier wordt echter slechts een beperkt aantal studies gegeven die zijn uitgevoerd met de stof zelf. Diverse studies met een haarverfmengsel waarin 2,5% of 2,25% natrium-3-nitrobenzeensulfonaat aanwezig was, worden opgevoerd, maar deze zijn niet informatief voor wat betreft de toxische potentie van de stof (toegediende dosis van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat heel laag en eventuele effecten niet toe te schrijven aan één individuele component). Deze studies worden hier verder buiten beschouwing gelaten. Daarnaast bevat het REACH-registratiedossier voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat een aantal studies uitgevoerd met nitrobenzeen (inhalatiestudies). Met de stof zelf zijn uitgevoerd: diverse irritatietesten, sensibilisatietesten, een orale 28-dagenstudie met Ludigol granulaat (=natrium-3-nitrobenzeensulfonaat), orale 90-dagenstudie en diverse genotoxiciteitsstudies (in vitro, in vivo). Daarnaast is er een OECD SIDS document beschikbaar waar ook de Japanse tweede orale 28-dagenstudie beschreven wordt (OECD SIDS, 2011).

Er is geen inhalatoire toxicologische informatie beschikbaar voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat.

4.2.1 Toxicokinetiek

Er zijn geen studies beschikbaar naar de toxicokinetiek van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat (ECHA, 2020).

4.2.2 Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Het genotoxische potentieel van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat is getest in een Ames test met *Salmonella typhimurium*-stammen TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 en TA 102, met concentraties van 0, 2, 5, 16, 50 en 158 µg/plaat (ECHA, 2020). Dit in zowel aan- als afwezigheid van metabole activering (+S9, -S9). Er werd geen toename in het aantal revertantkolonies en hogere mutatiesnelheid waargenomen, ongeacht de teststam en testconcentratie.

In een *in vitro* mammalian chromosome aberration studie werden Chinese hamster longcellen blootgesteld aan 0, 625, 1250, 2500 of 5000 µg/plaat natrium-3-nitrobenzeensulfonaat gedurende 6, 24 of 48 uur in de aan- en afwezigheid van metabolische activatie S9 (ECHA, 2020). De teststof veroorzaakt geen chromosomale aberraties, ongeacht de aan- of afwezigheid van S9.

In een tweede *in vitro* mammalian chromosome aberration studie werden Chinese hamster longcellen blootgesteld aan 0, 0.25, 0.5, 1 of 2 mg/ml natrium-3-nitrobenzeensulfonaat in de aan- en afwezigheid van metabolische activatie S9 (ECHA, 2020). De teststof bleek non-mutageen, ongeacht de aan- of afwezigheid van S9.

In een *in vivo* mammalian erythrocyte micronucleus test werden muizen (5/sekse/dosis) blootgesteld aan 0, 1500, 3000 of 6000 mg/kg natrium-3-nitrobenzeensulfonaat gedurende 16, 24 of 48 uur (ECHA, 2020). Er werden geen biologisch relevante verschillen gezien in het aantal erythrocyten met micronuclei. De teststof veroorzaakte in deze test geen clastogene effecten of een verstoring van de chromosoomverdeling tijdens mitose.

Voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat zijn geen carcinogeniteitsstudies beschikbaar. De resultaten van de verschillende *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies met de stof wijzen erop dat natrium-3-nitrobenzeensulfonaat niet genotoxisch is.

4.2.3 *Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening*

In een orale semi-chronische studie werden ratten (10/sekse/dosis) 90 dagen, één keer per dag, via gavage blootgesteld aan 0, 100, 300 of 1000 mg/kg lg per dag natrium-3-nitrobenzeensulfonaat (ECHA, 2020). In het REACH-registratiedossier is vermeld dat deze studie werd uitgevoerd conform de OECD richtlijn 408. Er werd gekeken naar klinische symptomen, histopathologische effecten (inclusief testes, maar waarschijnlijk alleen in de controlegroep en de hoogste doseringsgroep), mortaliteit, lichaamsgewicht, voedselconsumptie, hematologie, neurologische effecten (gedrag, sensorische en neuromotorische testen) en effecten op spermaproductie en oestruscyclus. Volgens de beschikbare informatie werd geen meting van methemoglobinevorming (metHb) in bloed gedaan in deze studie. De uitgevoerde histopathologie liet geen effecten zien. Het is uit de rapportage niet eenduidig op te maken of in alle groepen histopathologie werd uitgevoerd of alleen in de controlegroep en de hoogste doseringsgroep. Er werden geen nadelige effecten waargenomen. De NOAEL voor deze studie was ≥ 1000 mg/kg lg per dag.

In een 28 dagen studie werden ratten (5/sekse/dosis) blootgesteld aan 14, 141 of 1405 mg/kg lg per dag (150, 1500, 15000 ppm) via voedsel (ECHA, 2020). Volgens de informatie in het REACH-registratiedossier werd deze studie uitgevoerd conform de desbetreffende OECD-richtlijn (de standaardonderzoeken: dagelijkse observatie, hematologie, urine analyse, klinisch-chemisch bloedonderzoek, histopathologie), maar details ontbreken (bv. geen opgave van welke weefsels histopathologisch werden onderzocht). Volgens de OECD-richtlijn zouden

ook testes onderzocht moeten worden. De beschrijving van de testopzet vermeldt niets over methHb-meting in bloed (dus waarschijnlijk niet uitgevoerd). De weergave van de resultaten is slechts als een korte samenvatting, zonder verdere details. De enige gerapporteerde afwijking was een verkleuring van de urine, die door de auteurs toegeschreven wordt aan de systemische beschikbaarheid van de teststof met daaropvolgend de uitscheiding via de urine. De opgegeven NOAEL voor deze studie is 1405 mg/kg lg per dag (hoogste dosering).

In een 28-dagenstudie uitgevoerd in Japan werden ratten (5 of 10/sekse/dosis) blootgesteld aan 100, 300 of 1000 mg/kg lg per dag via gavage (OECD SIDS, 2011). Volgens de samenvatting van resultaten, werden de standaardonderzoeken uitgevoerd (dagelijkse observatie, hematologie, urine analyse, klinisch-chemisch bloedonderzoek), maar histopathologisch onderzoek was beperkt (beperkt aantal weefsels alleen in controlegroep en hoogste doseringsgroep, testes niet onderzocht). methHb in bloed werd gemeten in de controlegroep en in de hoogste doseringsgroep. De concentratie methHb was verminderd bij 1000 mg/kg lg per dag in beide seksen en significant in vrouwtjes, maar Heinz lichaampjes waren niet veranderd, dus de verandering in de concentratie methHb werd niet als toxicologisch relevant beschouwd. Toegenomen speekselaanmaak werd direct na toediening van 1000 mg/kg lg per dag waargenomen en is waarschijnlijk veroorzaakt door irritatie van de teststof. Verder werd er geen toxiciteit waargenomen. De opgegeven NOAEL is 300 mg/kg lg per dag.

4.2.4 *Reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit*

Voor dit eindpunt zijn er geen adequate studies met de stof zelf. De in het REACH-dossier opgevoerde studies zijn enkele studies met nitrobenzeen en de eerder genoemde studies met een haarverfpreparaat waarin een laag gehalte aan natrium-3-nitrobenzeensulfonaat aanwezig was (studies niet informatief, zie bovenstaand).

4.2.5 *Overeenkomsten en verschillen met ZZS Nitrobenzeen*

Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat is opgenomen op de ZZS lijst als potentiële ZZS stof, omdat het op de CoRAP lijst is opgenomen om door Ierland in 2022 geëvalueerd te worden als mogelijk reprotoxische stof op basis van verwantschap met nitrobenzeen (RIVM, 2020). Nitrobenzeen heeft een geharmoniseerde classificatie als Repr. 1B (H360F). Voor nitrobenzeen is door het RIVM in 2017 een i-MTR_{lucht} afgeleid (RIVM, 2017). Nitrobenzeen is een toxische stof die in orale en inhalatoire studies methHB-vorming in het bloed, toxische effecten op de milt en testestoxiciteit veroorzaakt. In chronische inhalatiestudies induceerde de stof in knaagdieren ook verhoogde frequenties van diverse tumoren, onder andere in de lever en nieren. Het mechanisme van de tumorvorming (mode of action) werd als niet-mutageen beoordeeld (US-EPA, 2009; RIVM, 2017). De door de US-EPA voor nitrobenzeen afgeleide chronische RfC van 9 µg/m³ werd door het RIVM als i-MTR_{lucht} geadviseerd (RIVM, 2017). Het kritisch effect voor de RfC betrof effecten op de luchtwegen.

Vergelijking van de toxiciteitsgegevens voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat met die voor nitrobenzeen laat een mindere

toxische potentie van de eerstgenoemde stof zien. In de met natrium-3-nitrobenzeensulfonaat uitgevoerde orale 90-dagenstudie werden geen toxische effecten gevonden (NOAEL ≥ 1000 mg/kg lg per dag). Voor het onderzoeken van mogelijke effecten op de testes en methHB vorming was de proefopzet van deze studie echter beperkt, want waarschijnlijk is alleen in hoogste doseringsgroep histologisch onderzoek in testes uitgevoerd en er zijn geen methHb-metingen in bloed. In een 90-dagenstudie met nitrobenzeen, waarin ratten oraal via gavage werden blootgesteld, werd statistisch significante verhoging van de concentratie methHB gevonden bij een dosis van $\geq 9,38$ mg/kg lg per dag (US-EPA, 2009). In de testes werd testiculaire atrofie, hypospermatogenese en multinucleaire reuzencellen waargenomen bij een blootstelling aan 75 en 150 mg/kg lg per dag.

Ook de beide subacute studies die zijn uitgevoerd met natrium-3-nitrobenzeensulfonaat zijn beperkt op deze punten: meting van methHb alleen bij de hoogste dosering (1000 mg/kg lg per dag) in de Japanse studie, maar geen testesonderzoek in deze studie; geen meting van methHb in de andere 28-dagenstudie, waarschijnlijk wel testeshistopathologie maar de beschikbare informatie rapporteert hierover niet expliciet. In een 28-dagenstudie waarin ratten oraal werden blootgesteld aan nitrobenzeen, werd een significante vermindering van het absolute testesgewicht waargenomen na blootstelling aan 125 mg/kg lg per dag (US-EPA, 2009). Dit ging gepaard met ernstige degeneratie en atrofie van de seminifere tubuli. MethHB werd niet geanalyseerd in deze studie.

De effecten van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat op methHb en testes zijn beperkt onderzocht en het is mogelijk dat de stof in kwalitatieve zin een vergelijkbare werking heeft als nitrobenzeen. Op basis van de structuur van het molecuul in vergelijking met die van nitrobenzeen kan het ook zo zijn dat de sulfonzuurgroep zal zorgen voor veel snellere uitscheiding en zodoende een geringere toxische potentie van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat in vergelijking met nitrobenzeen. In de QSAR Toolbox (v4.4) wordt voor 3-nitrobenzeensulfonzuur een aantal alerts gevonden op basis van de nitrobenzeenstructuur. Daarnaast valt de stof in een read-across categorie van de Japanse HESS (Hazard Evaluation Support System) repeated dose toxicity (RDT) database, waarbij een minimum RDT NOAEL van 300 mg/kg lg per dag wordt voorspeld voor aromatische sulfonaten (zie bijlage 2, sectie 3.2). De beschikbare toxicologische data voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat wijzen ook allemaal in die richting, hoewel er onzekerheid blijft vanwege de beperkingen in de beschikbare data voor de stof. Voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat zijn geen bruikbare data over reproductietoxiciteit beschikbaar op basis waarvan een definitieve conclusie getrokken zou kunnen worden over de potentie van de stof voor dat eindpunt.

4.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-MTR_{lucht} of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat. Er zijn geen inhalatoire toxiciteitsstudies beschikbaar voor natrium-3-

nitrobenzeensulfonaat. In het REACH-registratiedossier wordt een DNEL voorgesteld voor langdurige inhalatoire blootstelling van de algemene bevolking van 0,87 mg/m³. Deze is afgeleid op basis van route-to-route extrapolatie van een orale ontwikkelingstoxiciteitstudie met een haarverfformulering waarin 2,25% natrium-3-nitrobenzeensulfonaat aanwezig was, waarbij op de NOAEL van 100 mg/kg lg per dag een overall AF van 50 werd toegepast; deze DNEL wordt niet verder in beschouwing genomen voor de i-MTR_{lucht} afleiding, omdat hierbij een mengsel getest is en de precieze effecten van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat niet goed te bepalen zijn.

Voor de afleiding van een iMTR_{lucht} voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat zijn er drie opties:

- route-to-route extrapolatie op basis van de beschikbare orale data
- TTC benadering
- afleiding op basis van read-across vanuit nitrobenzeen.

Route-to-route

Afleiding van een i-MTR voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat op basis van route-to-route extrapolatie wordt niet overwogen. Dit omdat er geen gegevens bekend zijn over de verhouding tussen inhalatoire en orale opname van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat. Hierdoor is een mogelijk verschil tussen metabolisme en de systemische respons niet te bepalen. Daarnaast is onduidelijk wat bij chronische inhalatie de biologische betekenis is van methHb, een van de kritische eindpunten (US-EPA, 2009).

TTC

Vanwege de onzekerheden in de route-to-route extrapolatie wordt onderzocht of een i-MTR_{lucht} afgeleid kan worden met behulp van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) volgens schema 3 (bijlage 2). Op basis van de aromatische nitroverbindingen valt natrium-3-nitrobenzeensulfonaat in een klasse van hoge toxiciteit met een inhalatoire TTC van 0,18 µg/m³. Deze TTC moet worden beschouwd als een worst-case benadering.

Read-across

Op basis van read across met nitrobenzeen zou een i-MTR_{lucht} voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat afgeleid kunnen worden, waarbij rekening wordt gehouden met de mindere toxische potentie van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat. Deze mindere potentie wordt verwacht op basis van de structuur-activiteit en is in overeenstemming met de beschikbare data. Voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat zijn na semi-chronische orale toediening in de rat geen effecten op de testes gevonden bij 1000 mg/kg lg per dag, al zijn lagere doses waarschijnlijk niet onderzocht. Voor nitrobenzeen werden dergelijke effecten waargenomen in ratten na semi-chronische orale toediening van ≥75 mg/kg lg per dag (NOAEL 37,5 mg/kg lg per dag) (US-EPA, 2009). Dit wijst op een groot potentieverschil.

Voor het gevoeligste semi-chronische toxische effect door nitrobenzeen, de methHb-vorming, is een dergelijke vergelijking niet direct mogelijk

omdat in de semi-chronische orale studie met natrium-3-nitrobenzeensulfonaat deze parameter niet bepaald werd. Voor nitrobenzeen leidde de US-EPA een BMDL_{1SD} af voor dit effect van 1,8 mg/kg lg per dag (rat, semi-chronische orale toediening). Alleen in de subacute Japanse orale studie met natrium-3-nitrobenzeensulfonaat werd metHb gemeten, alleen bij 1000 mg/kg lg per dag, de hoogste testdosering. Deze meting liet geen toxicologisch relevante afwijking zien. Dit laat zien dat natrium-3-nitrobenzeensulfonaat een lagere potentie heeft voor dit effect dan nitrobenzeen.

De conclusie uit het bovenstaande is dat natrium-3-nitrobenzeensulfonaat een (veel) lagere toxische potentie voor systemische effecten lijkt te hebben dan nitrobenzeen. Er zou een factor kunnen worden afgeleid voor het verschil in toxische potentie voor systemische effecten tussen beide stoffen. Er zijn echter geen gegevens over het werkingsmechanisme en de lokale effecten van natrium-3-nitrobenzeensulfonaat na inhalatie, terwijl lokale effecten op de luchtwegen zijn gebruikt als het kritische effect voor het i-MTR_{lucht} voor nitrobenzeen (zie 4.2.5). Voor lokale effecten kan geen potentievergelijking worden gemaakt, maar alles overwegende wordt het i-MTR_{lucht} voor nitrobenzeen van 9 µg/m³ als voldoende laag beschouwd. Met het oog op deze waarde voor nitrobenzeen, wordt de 50 keer lagere TTC van 0,18 µg/m³ te streng geacht. Daarom wordt het i-MTR_{lucht} voor natrium-3-nitrobenzeensulfonaat gelijk gesteld aan het i-MTR_{lucht} voor nitrobenzeen.

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide i-MTR_{lucht} weergegeven.

Stof (Cas nr.)	i-MTR _{lucht}
Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat (Cas nr. 127-68-4)	9 µg/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 in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat is verantwoordelijk voor het vaststellen van normen.

Referenties

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

Drew R & Frangos J, 2007. The concentration of No Toxicological Concern (CoNTC): A risk assessment screening tool for air toxics. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A 70 (90): 1584-93.

ECHA. 2020. Registratiedossier sodium 3-nitrobenzenesulphonate. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15792/7/1>. Last modified on 24 May 2020 (geraadpleegd op 24-08-2020).

ECHA, 2020. Summary of Classification and Labelling sodium 3-nitrobenzenesulphonate. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/64936> (geraadpleegd op 09-09-2020).

OECD SIDS, 2011. Initial Targeting Assessment Report for CoCam 1, Paris, France, 10-12 October 2011; sodium 3-nitrobenzenesulfonate.

PubChem, 2020. Stofpagina sodium 3-nitrobenzenesulfonate. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31389>. Last modified on 22 August 2020 (geraadpleegd op 24-08-2020).

RIVM, 2017. Memo beleidsmatig vaststellen van luchtnormen. RIVM-VSP advies 14417A00. C.E. Smit.

RIVM, 2020. Risico's van stoffen sodium 3-nitrobenzenesulfonate. Beschikbaar via: <https://rvszoekstelsel.rivm.nl/stof/detail/4613>. Laatste toevoeging op 19 januari 2018 (geraadpleegd op 09-09-2020).

US-EPA, 2009. Toxicological review of nitrobenzene. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

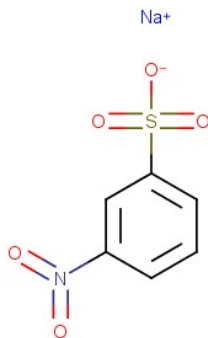
US EPA, 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
BMDL	Benchmark Dose Level
CoRAP	Community Rolling Action Plan
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
HEC	Human Equivalent Concentration
IARC	International Agency for Research on Cancer
i-HL	Indicatieve Humane Limietwaarde
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht
pZZS	Potentiele Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Natrium-3-nitrobenzeensulfonaat
IUPAC-naam	Sodium m-nitrobenzenesulphonate, sodium 3-nitrobenzene-1-sulfonate
Synoniemen	m-Nitrobenzenesulfonic acid sodium salt, ludigol, sodium 3-nitrobenzenesulfonate, Nacan, Tiskan
CAS-nummer	127-68-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	H317 (skin sens. 1), H139 (eye irrit. 2)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Sodium 3-nitrobenzene sulphonate is een pZZS wegens CoRAP
Molecuulformule	C ₆ H ₄ NNaO ₅ S
Smiles	<chem>C1=CC(=CC(=C1)S(=O)(=O)[O-])[N+](=O)[O-].[Na+]</chem>
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	225,16		Pubchem, 2020
Oplosbaarheid in water [mg/L]	4200	23 °C	ECHA, 2020
Dampspanning [Pa]	10,3	25 °C	ECHA, 2020
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	1,01.10 ⁻⁶	25 °C	ECHA, 2020
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	-2,61		ECHA, 2020

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?	Ja
	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?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ op?	n.v.t.
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 $i\text{-HL}$	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is afgeleid op basis van een read across van nitrobenzeen. Bij gebrek aan data wordt de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ gelijk gezet aan de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van nitrobenzeen. Dit leidt tot een conservatieve $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van 9 µg/m ³ .

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?	Ja → Oraal: 1,3 µg/kg lg/dag Inhalatie: 0,18 µg/m ³
5	Is de stof Cramer II?	
6	Is de stof Cramer I?	

3.2. OECD QSAR Toolbox v4.4 Profiling

HESS repeated dose Profiling

Name of the profiler Repeated dose (HESS)

The first version of the profiler was developed by National Institute of Technology and Evaluation (NITE), Japan and Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria, as a part of the Hazard Evaluation Support System Integrated Platform (HESS) for predicting repeated dose toxicity in the Japanese national project “Development of Hazard Assessment Techniques by Using Structure-activity Method (FY2007-FY2011)” founded by New Energy and Industrial Technology Development (NEDO); and Ministry of Economy and Ministry (METI) (Project leader: Dr. Makoto Hayashi, President of BioSafety Research Center (BSRC))^{1, 2}. The profiler is regularly being updated by NITE and LMC in collaboration with KAO Corporation two times per year.

Donator:

National Institute of Technology and Evaluation (NITE), Japan
Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria

Version: 3.10

December 2017 Relevance/Applicability to endpoint(s)

The profiler is intended to be used for the evaluation of short term (about 28-90 day) repeated dose oral toxicity of untested chemicals by read-across (primal toxicological effect, range of LOEL etc.).

Applicable category:

Benzene/naphthalene sulfonic acid (Less susceptible) Rank C

1. Toxicity Information

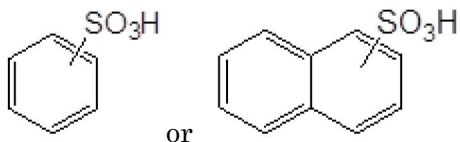
It is known that benzene sulfonic acids and naphthalene sulfonic acids show low toxicity due to their low bioavailabilities.

2. Observed Effects in the RDT DB

There are 13 RDT studies of benzene sulfonic acids and naphthalene sulfonic acids in the RDT DB. The LOELs reported in all these studies are more than 300 mg/kg/day.

3. Category Boundaries in the Profiler

Compounds having the following structure define the structural boundary of the category (no other rings).



	Chemical/Descriptor			RD T Test data			Category Boundary
	Name (CAS)	Structure	MW logKow	Test Method	NOEL, LOEL*1 (mg/kg/day)	Observed effects (all)	
1	2-Amino-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid (88-53-9)		222 -0.89	TG407 gavage S_8	♂: 1000, - ♀: 1000, -		In
2	Monosodium 4-amino-5-hydroxy-2,7-naphthalene disulfonate (5480-09-3)		341 -6.3	TG407 gavage S_14	♂: 300, 1000 ♀: 300, 1000	Distention in cecum: 1000 ♂ ♀	In
3	3-Aminobenzenesulfonic acid (121-47-1)		173 -2.1	TG407 gavage S_18	♂: 300, 1000 ♀: 300, 1000	Water consumption ↑: 1000 ♂ Urinalysis-pH ↓: 1000 ♂ ♀	In
4	7-Amino-4-hydroxy-2-naphthalene sulfonic acid (87-02-5)		239 -1.4	TG407 gavage S_28	♂: 1000, - ♀: 1000, -	-	In
5	2-Amino-5-methylbenzenesulfonic acid (88-44-8)		187 -1.5	TG407 gavage S_30	♂: 300, 1000 ♀: 300, 1000	Urinalysis-Specific gravity ↑: 1000 ♂, pH ↓: 1000 ♂ Blood chemistry-Chol ↓: 1000 ♂, GPT ↑: 1000 ♀, Glu ↓: 1000 ♀ Necropsy Cecum-distention: 1000 ♀ ♂	In
6	Sodium m-nitrobenzenesulfonate (127-88-4)		226 -3.1	TG407 gavage S_39	♂: 1000, - ♀: 1000, -	-	In
7	Sodium 4-amino-1-naphthalene sulfonate (130-13-2)		245 -2.7	TG407 gavage S_60	♂: 1000, - ♀: 1000, -	-	In
8	Sodium 2-naphthol-3,6-disulfonate (135-51-3)		348 -4.0	TG407 gavage S_61	♂: 300, 1000 ♀: 300, 1000	Mydrasis: 1000 ♂ ♀	In
9	Potassium 7-hydroxy-1,3-naphthalene disulfonate (842-18-2)		378 -4.0	TG407 gavage S_62	♂: 200, 1000	-	In
10	Sodium p-toluenesulfonate (657-84-1)		194 -2.4	TG407 gavage S_93	♂: 300, 1000 ♀: 100, 300	Hgb ↑: 1000 ♀, Hct ↑: 1000 ♀ Chol ↓: >300 ♀ Spleen-abs wt ↓: 1000 ♂, relat wt ↓: 1000 ♂	In
11	1-Naphthol-4-sulfonic acid sodium salt (6099-57-8)		246 -2.3	TG407 gavage S_105	♂: 1000, - ♀: 1000, -	-	In
12	2-Amino-1-naphthalenesulfonic acid (81-16-3)		223 -0.91	TG422 gavage S_189	♂: 200, 1000	salivation: 1000 ♂ Bili ↑: 1000 ♂ liver abs wt ↑: 1000 ♂, relat wt ↑: 1000 ♂	In
13	2-Methyl-5-nitrobenzenesulfonic acid (121-03-9)		217 -0.8	TG422 gavage S_216	♂: 175, 300	wheezing: 700 ♂, soft feces: 700 ♂, abdominal distention: 700 ♂ Body weight ↓: 700 ♂ Food consumption ↓: 700 ♂ Fe ↑: 700 ♂, TP ↓: 700 ♂ stomach/limiting ridge-hyperplasia, mucosa: >350 ♂ stomach-atrophy, mucosa, cardiac region: >350 ♂ stomach/glandular-erosion: 700 ♂ stomach/glandular-hemorrhage, superficial: 700 ♂	In

*1 For the dose of feed test was calculated by the following equation: mg/kg/day=13/ppm.

4. Rank of reliability of the categories in the profiler

*Rank of reliability	A	B	C
Toxicity Mechanism	Well known	Well known	Not well known
Category Boundaries	Validated by the RDT test data for enough number of compounds.	Not validated by the RDT test data. (RDT data for enough number of compound doses not available). But, estimated by the test data other than RDT test such as SDT and in vitro.	Experientially defined by using the RDT test data.

*Rank of reliability for each category is marked in the name of the category

Generated from: C:\Program Files (x86)\Common Files\QSAR Toolbox
4.4\Config\AddIns\LMC.Toolbox.Server.Profiling\References\rdt_2602201
4\Benzene_naphthalene sulfonic acid (Less susceptible) Rank C.htm