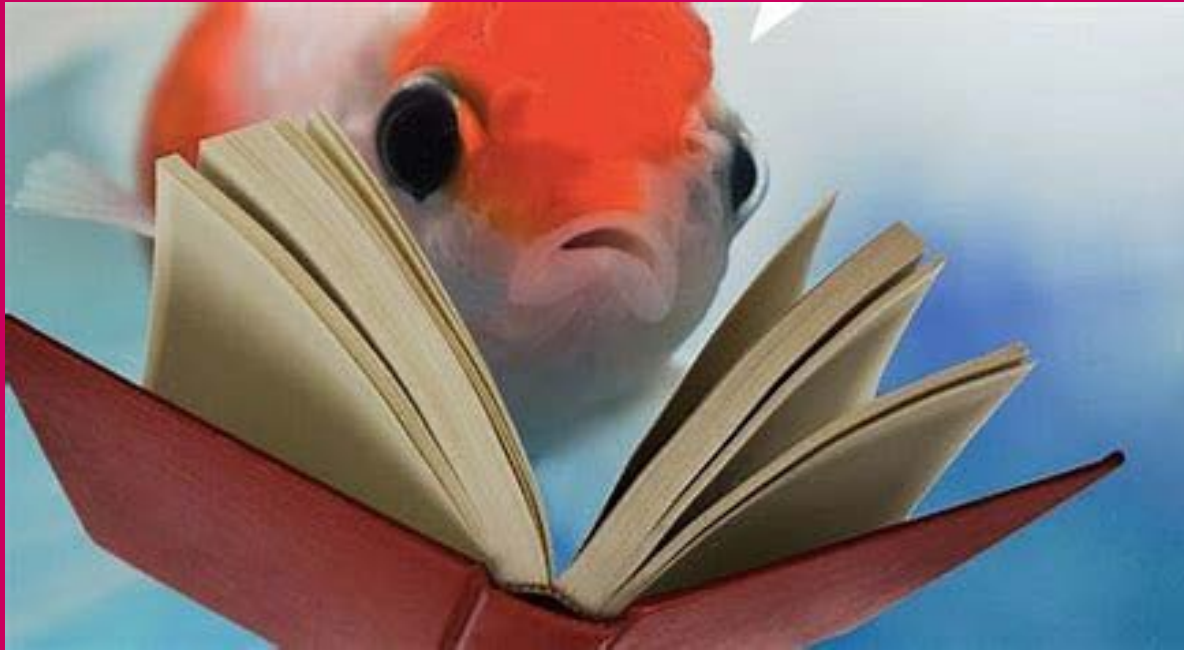




Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*



CLP Classificatie voor PBT/vPvB en
PMT/vPvM

CLP en (bijgewerkte) REACH Guidance
voor PBT/vPvB en PMT/vPvM

Joop de Knecht



Regelgevend kader

De verordening betreffende indeling, etikettering en verpakking (CLP) (1272/2008) waarborgt een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu.

Gedelegeerde Verordening 2023/707 van de Commissie tot wijziging van CLP, Verordening (EG) nr. 1272/2008, gepubliceerd op 31/03/2023

Nieuwe gevarenklassen:

- ED HH in categorie 1 en 2 (hormoonverstorend voor de mens);
- ED ENV in categorie 1 en 2 (hormoonontregeling voor het milieu);
- PBT en vPvB
- PMT en vPvM

Classificatie in werking vanaf 20 april 2024



Beschermingsdoel voor PMT/vPvM-stoffen

- ! Hoge persistentie + Hoge mobiliteit (laag adsorptiepotentieel);
- ! Stoffen kunnen in de waterkringloop terechtkomen (met inbegrip van drinkwater, lange afstanden afleggen);
- ! Geen of slechte verwijderd door afvalwaterzuiveringsprocessen of water zuiveringsprocessen.

- ☞ De concentratie van die PMT- en vPvM-stoffen in het milieu (watervoorraden) kan in de loop van de tijd toenemen.
- ☞ Blootstelling van zowel dieren als mensen via het milieu.



Mobiliteit

REACH in Annex II section 12.4 definieert mobiliteit in bodem als volgt:

"the potential of the substance or the components of a mixture, if released to the environment, to move under natural forces to the groundwater or to a distance from the site of release".

Commission Delegated Regulation 2023/707: *"The Koc value [...] reflects the ability of a substance to be adsorbed on the organic fraction of solid environmental compartments such as soil, sludge and sediment, and is therefore inversely related to the substances' potential of entering into ground water.*

- Mobility is een nieuw gevaarscriterium;
- LogKoc is a standaard informatievereiste onder REACH, BPR en PPP;
- Beperkte ervaring onder REACH and CLP



PMT/vPvM criteria

Persistence	P criteria	vP criteria
Medium	Half-day (days)	Half-day (days)
Water (marine)	>60	>60
Water (fresh /estuarine)	>40	>60
Sediment (marine)	>80	>180
Sediment (fresh/estuarine)	>120	>180
Soil	>120	>180

Gelijk aan REACH, Annex XIII

Mobility	M criteria	vM criteria
LogKoc (soil, sludge or sediment)	<3	<2

! NEW !

Toxicity	T criteria	
	Exposure duration	Value (mg/L)
Ecotoxicity	Chronic NOEC or EC ₁₀	<0.01
Mammalian toxicity	Endpoint	Category
	Carcinogenic	Category 1A or 1B
	Germ cell mutagenic	Category 1A or 1B
	Toxic for reproduction	Category 1A, 1B or 2
★	Specific target organ toxicity after repeated exposure	Category 1 or 2
	Endocrine disruption	Category 1



CLP handleiding voor het toepassen van de nieuwe CLP Criteria

- CLP-criteria voor PBT/vPvB- en PMT/vPvM-stoffen;
- Identificatie en beoordeling van persistentie, bioaccumulatie; mobiliteit, en giftigheid
- Toepassing van een Weight of Evidence (WoE);
- Indelingscriteria voor mengsels;
- Risicocommunicatie-elementen, en
- Voorbeelden

CLP handleiding sluit aan bij de bijgewerkte REACH-handleiding voor de gegevensvereisten en PBT-beoordeling (hoofdstukken R.7b/c en R 11)



Persistentie



Clarification on the use of screening studies

- Tegenstrijdige resultaten van “ready biodeg. test” moeten worden geïnterpreteerd in een WoE
- positieve testresultaten wegen normaal zwaarder, maar screeningsinformatie sluit persistent niet altijd uit
- Resultaten van de simulatiestudies hebben meer gewicht in de WoE-beoordeling dan de screeningsstudies



Enhanced ready biodegradability tests

- Enhanced Ready Organic biodegradability (ERB)-tests kunnen nuttig zijn om aan te tonen dat een stof niet P is
- ERB-tests zijn toegestaan wanneer de stof slecht biologische beschikbaarheid is (slecht oplosbaar en/of sterk adsorptief).
- De verlenging van de testduur tot 60 dagen mag alleen worden overwogen als een aanvankelijke, langzame maar gestage biologische afbraak werd waargenomen (geen plateau)



- OECD 309 is niet altijd worst case. Een hoge sorptieaffiniteit kan leiden tot verminderde afbraaksnelheid in sediment en bodem.
- OECD 307 of 308 kan een betere optie zijn als eerste simulatietest
- DT50 verkregen bij te hoge concentratie zwevende stoffen, kunnen niet rechtstreeks worden vergeleken met de P criteria
- Test opzet OECD 308:
 - Aërobe omstandigheden handhaven door zacht roeren/roeren
 - sedimentstratificatie moet behouden blijven



Sterile controles in simulation studies

Steriele controles zijn niet altijd verplicht, maar worden wel aanbevolen om zicht te krijgen op alle mogelijke dissipatieprocessen

REACH Handleiding geeft advies over

- sterilisatie methoden,
- Monitoring van de sterilisatie-efficiëntie,
- meetfrequentie
- Acclimatisatieperiode en sterilisatietiming in OECD 308
- Interpretatie en gebruik van de resultaten
- De ECHA-notitie over steriele controle



Kwantificering en karakterisering van NER

- Totaal NER = een niet-afgebroken moederstof, tenzij verdere karakterisering wordt uitgevoerd.
- Methoden voor de bepaling/extractie en karakterisering van de totale NER.
- Karakterisering wordt technisch haalbaar geacht als de totale NER $\geq 10\%$ van totaal toegepaste radioactiviteit
- Stapsgewijze aanpak
- Advies over het gebruik van data voor DegT50 afleiding

Step 1: Extraction procedures for determination of Total NER

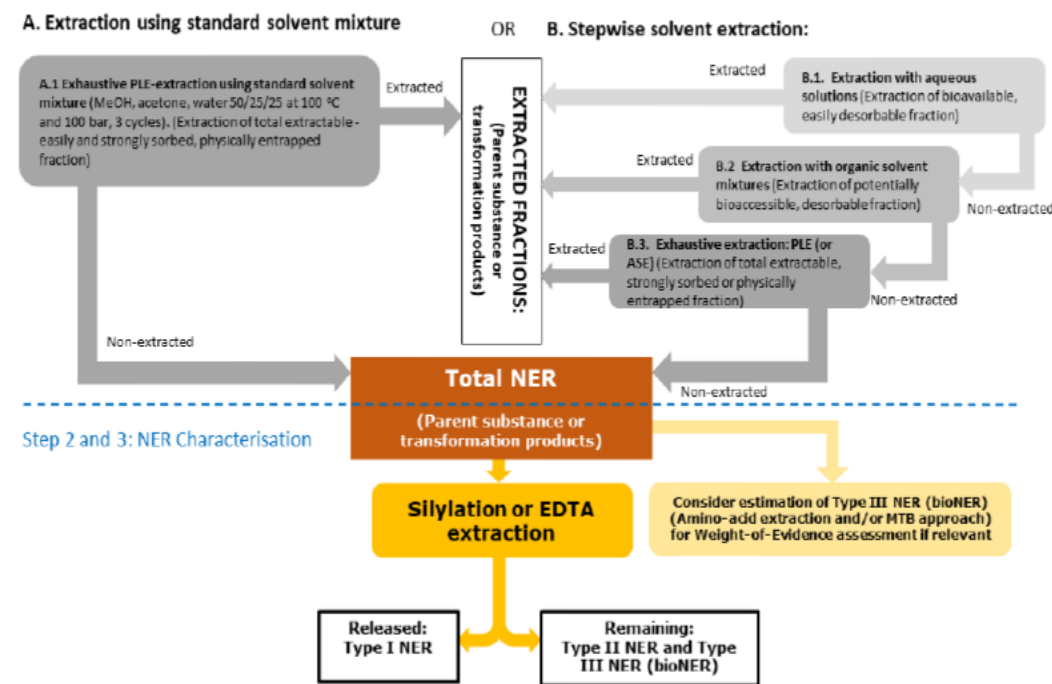


Figure R. 11–12: Approach for the quantification of the total extractable and non-extractable residues (NER) and the characterisation of the NER types in environmental matrices (water/soil/sediment) (adapted from Kästner *et al.* 2018).

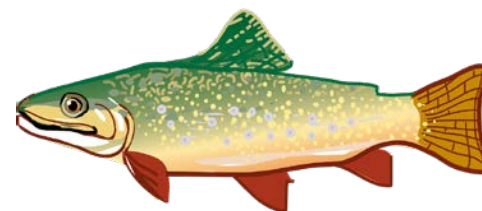
ASE: Accelerated Solvent Extraction; PLE: Pressurised Liquid Extraction at elevated pressure and temperature (equivalent to ASE); MTB approach: Microbial Turnover to Biomass approach; EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid.

Bioaccumulatie



Bioaccumulation Fish Test (OECD TG 305)

- De voedingssnelheid moet zo worden gekozen dat snelle groei en een grote toename van het lipidengehalte worden vermeden.
- Groeicorrectie moet worden toegepast voor groeiende vissen
- PBT handleiding geeft wetenschappelijke onderbouwing van de correctie voor groeiverdunning bij het afleiden van BCF
- Andere factoren kunnen ook invloed hebben op de BCF-waarde: water-visverhoudingen, temperatuur, geslachtsverschillen, voedingsprocedure





Dietary Exposure Bioaccumulation Fish Test (OECD TG 305-III)

- Voordat een Dietary test wordt uitgevoerd, moeten eerst vastefase-desorptie- en passieve doseringssystemen overwogen worden
- Eindpunten: lipide- en groeigecorrigeerde kinetische BMF (BMFkgL) en eliminatiesnelheidsconstante k_2
- $BMF < 1$ kan niet worden gebruikt om te concluderen dat stof niet B is.
- BMF in de voeding is afhankelijk van de voedingsomstandigheden en van de kenmerken van de vissen.
- Depuratiesnelheid constant afhankelijk van b.v. de grootte van de vis
- BCF-waarde geschat obv een experimenteel afgeleide k_2 samen met schattingen van k_1 mbv beschikbare modellen in een WoE-benadering.



Hyalella azteca bioconcentration test (HYBIT)

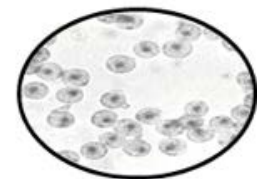
- HYBIT is een nieuwe test (OECD 321) voor ongewervelde dieren om BCF af te leiden
- BCF's van HYBIT kunnen worden vergeleken met REACH Annex XIII-criteria voor B- en vB-eigenschappen
- Hyalella BCF-test kan helpen om onnodige tests van gewervelde dieren met vissen te voorkomen
- Handleiding geeft informatie over OECD TG en de interpretatie van de resultaten (o.a lipid normalisatie)





In vitro biotransformatie data en in vitro-in vivo extrapolatie

- *In-vitro methoden (OESO-TG 319A, 319B) kunnen de B beoordeling in een WoE ondersteunen.*
- *Kunnen bijdragen aan vermindering van dierproeven.*
- *In vitro-in vivo extrapolatie (IVIVE) beschikbaar om BCF af te leiden*
- *REACH handleiding verstrekt informatie over de in-vitro methoden en de interpretatie van de resultaten.*





Veld data en biomagnificatie

- Veldgegevens over bioaccumulatie en magnificatie in luchtademende biota zijn waardevol ter ondersteuning van de identificatie van stoffen die zich ophopen in dieren in het wild en in menselijke voedselwebben.
- Handleiding geeft uitleg over type biota-veldgegevens:
 - Bioaccumulatiefactor (BAF/BSAF),
 - Biomagnificatiefactor in het veld (BMF),
 - Trofische magnificatiefactor (TMF),
 - Detectie van stoffen in het wild.
- Onzekerheden met betrekking tot veldgegevens: bemonstering, soortenecologie, opnameroutes en analytische overwegingen



Bioaccumulatie in luchtademende organismen: getrapte benadering

- Fase 1: Screeningsbeoordeling
 - Screeningscriteria: $\log Kow > 2$ en $\log Koa > 5$
- Fase 2: Tussentijdse beoordeling
 - Biotransformatiesnelheden geschat obv in vitro tests en QSAR's (verder werk nodig)
- Fase 3: Definitieve beoordeling: in-vivo testen
 - Bij voorkeur OECD 417 Toxicokinetiek
 - Eliminatiehalfwaardetijd tussen 2,5-4 dagen bij ratten en/of 20-50 dagen bij mensen \Rightarrow B
 - Eliminatiehalfwaardetijd tussen > 4 dagen bij ratten en/of > 50 dagen bij mensen \Rightarrow vB



Belemmerde opname

- Fysisch-chemische indicatoren kunnen alleen worden gebruikt in combinatie met andere informatie om lage opname in levende organismen bevestigt
- Update: Molekuulgewicht is verwijderd als indicator



Testen van geïoniseerde verbindingen

B kan worden voorspeld op basis van log K_{ow} van de neutrale vorm indien:

- tussen pH 4-9 de geïoniseerde vorm in < 90% aanwezig is
- de lading op het molecuul sterk gedelokaliseerd is

Voor ioniseerbare stoffen en surfactanten kan de volgende informatie worden gebruikt:

- toxicokinetiek in waterorganismen.
- Vis-water verdelingscoëfficiënt (verdeling naar lipiden, fosfolipiden en eiwitten)
- Membrane lipid -water partition/distribution coefficient (K_{MLW}/D_{MLW})



Mobilität



Mobiliteit beoordeling onder CLP

A. Resultaten van de volgende adsorptie-/desorptietesten kunnen worden gebruikt

- adsorptie - desorptie mbv een batch-evenwichtsmethode (OECD 106);
- Onderzoek naar actief zuiveringsslib (OPPTS 835.1110 en ISO 18749);
- Schatting Koc op bodem en op zuiveringsslib mbv HPLC (OECD 121);
- Uitspoeling van bodemkolommen (OECD 312), en
- Dunne en dikke laag chromatografie



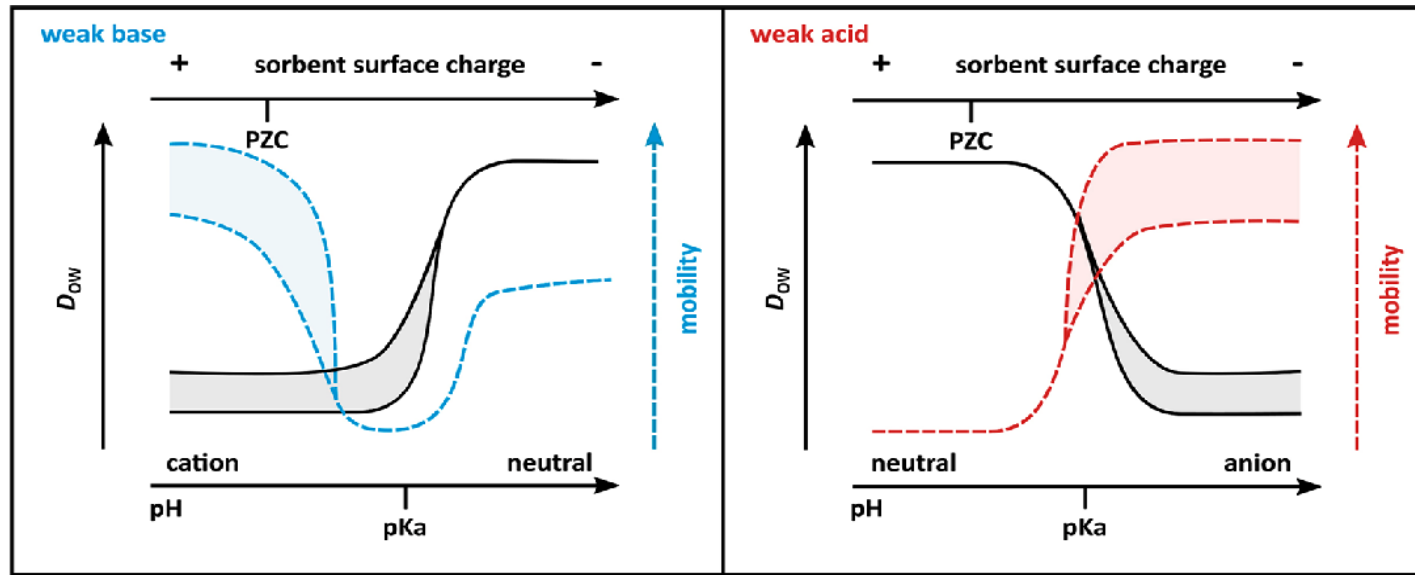
Mobiliteit beoordeling onder CLP

- B. Informatie uit uitlogings-, modellerings- of monitoringstudies kunnen worden gebruikt (mits geschikt en betrouwbaar)
- C. QSAR geschatte Koc waarden kunnen in een WoE worden meegenomen (mits betrouwbaar, binnen toepassingsdomain en goed gedocumenteerd)
- D. Behandeling van de resultaten van meerdere onderzoeken:
 - Meest relevante conservatieve waarden;
 - Resultaten verkregen van hetzelfde testtype onder vergelijkbare condities kunnen worden gecombineerd
 - Resultaten van verschillende soorten onderzoeken kunnen niet worden gecombineerd



Teststrategie voor geïoniseerde verbindingen

- De laagste Koc-waarde moet worden afgeleid tussen pH 4 - 9



- Anionen moeten worden getest in bodems met een hoge pH (indien mogelijk bij een $\text{pH} \geq \text{pKa} + 2$) en een lage ionensterkte (d.w.z. een lage ionenconcentratie in oplossing)
- Kationen moeten worden getest in bodems met een lage pH (indien mogelijk bij een bodem- $\text{pH} \leq \text{pKa} - 2$) bij een laag kleigehalte