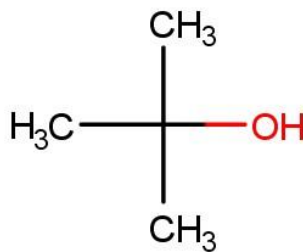




Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet

Tertiær butanol CAS nr. 75-65-0



Vandkvalitetskriterium	VKK _{ferskvand}	142 µg/l
Vandkvalitetskriterium	VKK _{saltvand}	14 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{ferskvand}	1420 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{saltvand}	142 µg/l
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{ferskvand}	Ikke beregnet
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{saltvand}	Ikke beregnet
Biota-kvalitetskriterium, sekundær forgiftning	BKK _{sek.forgiftn.}	Ikke beregnet
Biota-kvalitetskriterium, humant konsum	HKK	Ikke beregnet

December 2023

Indholdsfortegnelse

FORORD	3	
ENGLISH SUMMARY AND CONCLUSIONS	4	
1 INDLEDNING	6	
2 FYSISK KEMISKE EGENSKABER	7	
3 SKÆBNE I MILJØET	8	
3.1 NEDBRYDELIGHED	8	
3.2 BIOAKKUMULERING	9	
3.3 NATURLIG FOREKOMST	9	
4 TOKSICITETSDATA	10	
4.1 TOKSICITET OVER FOR VANDLEVENDE ORGANISMER	10	
4.2 TOKSICITET OVER FOR SEDIMENTLEVENDE ORGANISMER	11	
4.3 TOKSICITET OVER FOR PATTEDYR OG FUGLE	11	
4.4 TOKSICITET OVER FOR MENNESKER	11	
5 ANDRE EFFEKTER	12	
6 UDLEDNING AF VANDKVALITETSKRITERIUM	13	
6.1 VANDKVALITETSKRITERIUM (VKK)	13	
6.2 KORTTIDSVANDKVALITETSKRITERIUM (KVKK)	13	
6.3 KVALITETSKRITERIUM FOR SEDIMENT (SKK)	14	
6.4 KVALITETSKRITERIUM FOR BIOTA, SEKUNDÆR FORGIFTNING (BKK _{SEK.FORGIFTN.})	14	
6.5 KVALITETSKRITERIUM FOR HUMANT KONSUM AF VANDLEVENDE ORGANISMER (HKK)	14	14
6.6 VANDKVALITETSKRITERIUM BASERET PÅ BKK _{SEK.FORGIFTN.} OG HKK	14	
7 KONKLUSION	15	
8 REFERENCER	16	
BILAG A TOKSICITET OVER FOR VANDORGANISMER (ECX, LCX, NOEC, OSV.)		18
BILAG B QSAR PROFIL	21	

Forord

Et kvalitetskriterium i vandmiljøet er det højeste koncentrationsniveau, ved hvilket der skønnes, ikke at forekomme uacceptable negative effekter på vandøkosystemer.

Miljøstyrelsen (MST) udarbejder kvalitetskriterier for kemikalier i vandsøjlen, i sediment, i dyr og planter (biota) og for humant konsum.

Miljøstyrelsen bruger kvalitetskriterierne som det faglige grundlag til at kunne fastsætte miljøkvalitetskrav, hvorved der forstås den endelige koncentration af et bestemt forurenende stof i vand, sediment eller biota, som ikke må overskrides af hensyn til beskyttelsen af miljøet og menneskers sundhed.

Metodikken, der anvendes til udarbejdelse af miljøkvalitetskrav, er harmoniseret i EU og baserer sig på vandrammedirektivet (EU, 2000), EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) og Miljøstyrelsens vejledning til fastsættelse af vandkvalitetskriterier (Miljøstyrelsen, 2004). Metodikken er endvidere i overensstemmelse med EU's vejledning til risikovurdering under REACH forordningen (EU, 2008).

Den sidste litteratursøgning er foretaget den 3. juli 2023.

English Summary and conclusions

Derivation of environmental quality standards (EQS) for the aquatic environment is following the EU Guidance Document No. 27. Technical Guidance Document (TGD) for Deriving Environmental Quality Standards (EU, 2018).

Tertiary butyl alcohol (TBA) is a solvent with numerous uses by consumers and professional workers in coating products, washing & cleaning products and fillers, putties, plasters, modelling clay. TBA is manufactured in and/or imported to the EU at $\geq 1,000,000$ to $< 10,000,000$ tonnes per annum.

TBA is highly water soluble and has a relatively high vapour pressure. In the environment, the substance will mainly be found in the aqueous phase. Some evaporation to the atmosphere from water bodies or soil surface can also be expected. As a tertiary alcohol, TBA is expected to degrade more slowly in the environment compared to primary or secondary alcohols. Variable results exist regarding biodegradation, but TBA is regarded as inherently biodegradable. Due to its low affinity for organic matter, the bioaccumulation potential is considered very low.

AA-EQS for water

Chronic data are only available for algae, and therefore acute data were used for calculation of the AA-EQS.

Acute effect values were found for three freshwater species (*Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna*, *Danio rerio*) representing three taxonomic groups; algae, crustaceans and fish. The lowest EC₅₀ value was found for *P. subcapitata* at 142 mg/l (effects on growth rate).

An assessment factor (AF) of 1,000 and the acute EC₅₀ of 142 mg/l for *P. subcapitata* were chosen for the calculation of AA-EQS for freshwater:

$$\begin{aligned}\text{AA-EQS}_{\text{freshwater}} &= \text{EC}_{50} / \text{AF} \\ &= 142 \text{ mg/l} / 1000 \\ &= \mathbf{142 \text{ }\mu\text{g/l}}\end{aligned}$$

Correspondingly, an AF of 10,000 is applied for AA-EQS for saltwater:

$$\begin{aligned}\text{AA-EQS}_{\text{saltwater}} &= 142 \text{ mg/l} / 10,000 \\ &= \mathbf{14 \text{ }\mu\text{g/l}}\end{aligned}$$

MAC-EQS for water

An AF of 100 and the acute EC₅₀ of 142 mg/l for *P. subcapitata* were chosen for the calculation of MAC-EQS for freshwater:

$$\begin{aligned}
 \text{MAC-EQS}_{\text{freshwater}} &= \text{EC}_{50} / \text{AF} \\
 &= 142 \text{ mg/l} / 100 \\
 &= \mathbf{1,420 \text{ } \mu\text{g/l}}
 \end{aligned}$$

Correspondingly, an AF of 1,000 is applied for MAC-EQS for saltwater:

$$\begin{aligned}
 \text{MAC-EQS}_{\text{saltwater}} &= 142 \text{ mg/l} / 1,000 \\
 &= \mathbf{142 \text{ } \mu\text{g/l}}
 \end{aligned}$$

QS for sediment

Log $K_{ow} < 3$ and no sediment toxicity data were available. Therefore, no sediment QS was derived.

QS for secondary poisoning

Log $K_{ow} < 3$ and potential for bioaccumulation was considered as low. Data indicating high intrinsic toxicity were not available. Therefore, no QS for secondary poisoning was derived.

QS for human health

The harmonised classification and the low bioaccumulation potential indicate that the substance does not pose a risk to human health through consumption by aquatic organisms. A QS for human health is therefore not derived.

In conclusion, the following EQS for the aquatic environment have been derived for TBA:

$$\begin{aligned}
 \text{AA-EQS}_{\text{freshwater}} &= 142 \text{ } \mu\text{g/l} \\
 \text{AA-EQS}_{\text{saltwater}} &= 14 \text{ } \mu\text{g/l} \\
 \text{MAC-EQS}_{\text{freshwater}} &= 1,420 \text{ } \mu\text{g/l} \\
 \text{MAC-EQS}_{\text{saltwater}} &= 142 \text{ } \mu\text{g/l}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{QS}_{\text{sediment, freshwater}} &= \text{Not derived} \\
 \text{QS}_{\text{sediment, saltwater}} &= \text{Not derived}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{QS}_{\text{sec. pois.}} &= \text{Not derived} \\
 \text{QS}_{\text{human health}} &= \text{Not derived}
 \end{aligned}$$

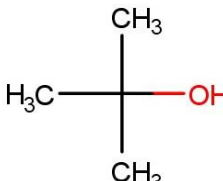
1 Indledning

Identiteten af tertiær butanol fremgår af Tabel 1.1.

Tertiær butanol er registreret under REACH-forordningen og fremstilles i og/eller importeres til EU i en tonnage mellem 1.000.000 og 10.000.000 tons pr. år.

Tertiær butanol er et opløsningsmiddel som bruges f.eks. i overfladebehandlingsprodukter, vaske- og rengøringsprodukter og fyldstoffer, spartelmasse, puds, modellervoks af forbrugere såvel som af professionelle, i formuleringer og i industrielle anvendelser (ECHA substance Infocard). Tertiær butanol er også blevet brugt som iltningmiddel i brændstof, som oktanforstærker i blyfri benzin og som denatureringsmiddel for ethanol (IRIS, 2021).

Tabel 1.1. Identitet af tertiær butanol (ECHA substance Infocard, HSDB)

IUPAC navn	2-methylpropan-2-ol
Andre navne	2-methyl-2-propanol Tertiær butyl alcohol (TBA) tert-butanol t-butanol TEBOL 90 (handelsnavn) TEBOL 88 (handelsnavn)
Strukturformel	
CAS nr.	75-65-0
EINECS nr.	200-889-7
Kemisk formel	C ₄ H ₁₀ O
SMILES	CC(C)(C)O
Harmoniseret klassificering	Flam. Liq. 2, H225 (meget brandfarlig væske og damp) Eye Irrit. 2, H319 (forårsager alvorlig øjenirritation) Acute Tox. 4, H332 (farlig ved indånding) STOT SE 3, H335 (kan forårsage irritation af luftveje)
Selvklassificering	I overensstemmelse med harmoniseret klassificering

2 Fysisk kemiske egenskaber

De fysisk kemiske egenskaber for tertiær butanol fremgår af Tabel 2.1.

Tertiær butanol er meget vandopløseligt. I miljøet vil stoffet hovedsageligt være at finde i vandfasen. Der kan også forventes en vis fordampning til atmosfæren fra vandområder.

Tertiær butanol forventes at være meget mobilt i jord på grund af dets lave affinitet for organisk materiale i jorden. Regnvand eller andet vand, der siver gennem jorden, forventes at opløse og transportere stoffet i jorden, hvilket potentielt kan føre til grundvandsforurening. Baseret på det forholdsvis høje damptryk forventes fordampning fra jordoverflader at være en vigtig spredningsproces (IRIS, 2021).

Tabel 2.1. Fysisk kemiske egenskaber for tertiær butanol

Parameter	Værdi	Reference
Molekylvægt, M_w ($g \cdot mol^{-1}$)	74,12	HSDB
Smeltepunkt, T_m ($^{\circ}C$)	25,8	HSDB
Kogepunkt, T_b ($^{\circ}C$)	82,3	HSDB
Damptryk, P_v (Pa)	4100 (ved 20 $^{\circ}C$) 5413 (ved 25 $^{\circ}C$)	HSDB ECHA 2021
Henry's konstant, H ($Pa \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$)	$9,05 \cdot 10^{-6}$	HSDB
Vandopløselighed, S_w ($mg \cdot L^{-1}$)	$1 \cdot 10^6$ (ved 25 $^{\circ}C$) $1 \cdot 10^5$ (ved 25 $^{\circ}C$)	HSDB, ECHA 2021
Dissociationskonstant, pK_a	Ikke relevant	-
Octanol/vand fordelingskoefficient, $\log K_{ow}$	0,35 0,32 (ved 20 $^{\circ}C$)	HSDB ECHA 2021
Sediment/vand fordelingskoefficient, normaliseret til organisk karbon, K_{oc} ($L \cdot kg^{-1}$)	2,11 ^a 5,10 ^b	Danish QSAR database (Bilag B)

^a Estimeret ud fra MCI (Molecular Connectivity Index)

^b Estimeret ud fra K_{ow}

3 Skæbne i miljøet

3.1 Nedbrydelighed

Forfatterne til toksicitetsprofilen af tertiær butanol (IRIS, 2021) vurderer at stoffet som en tertiær alkohol forventes at nedbrydes langsommere i miljøet sammenlignet med primære (f.eks. ethanol) eller sekundære (f.eks. isopropanol) alkoholer.

Tertiær butanol forventes at fordampe fra vandoverflader inden for 2 til 29 dage og adsorberes ikke i større omfang til suspenderede stoffer og sedimenter i vand. Biologisk nedbrydning i aerobt vand sker over uger til måneder, og under anaerobe vandforhold falder den biologiske nedbrydningshastighed (IRIS, 2021).

Under anaerobiske forhold i jorden anslås halveringstiden for tertiær butanol at være flere måneder (ca. 200 dage). Mikrobielle nedbrydningshastigheder øges i jord med stigende tilgængelighed af nitrat- og sulfatnæringsstoffer (IRIS, 2021).

Tertiær butanol er det primære nedbrydningsprodukt af tert-butyl hydroperoxid (TBHP), som anvendes som mellemprodukt og som reaktiv ingrediens i den kemiske industri. Nedbrydning af TBHP er undersøgt i EU risikovurderingsrapporten for TBHP (RAR, 2006), herunder også nedbrydning af tertiær butanol. Flere undersøgelser viser at tertiær butanol nedbrydes biologisk i aerob spildevandsrensning, når TBHP-koncentrationen er faldet til ubetydelige koncentrationer (TBHP er giftig for mikroorganismer). I RAR (2006) refereres også til en undersøgelse hos en TBHP-producent, hvor TBA fjernes med 80-90% i et spildevandsrensningsanlæg med aktiveret, tilpasset slam i løbet af opholdstiden på 90 dage i renseanlægget.

Tertiær butanol også er det primære nedbrydningsprodukt af methyl-tert-butylether (MTBE), som hovedsageligt anvendes som additiv i benzin, men også som mellemprodukt i produktionen af isobutylene. Nedbrydning af MTBE til tertiær butanol og mineraliseringen af MTBE er påvist i flere aerobe, biologiske nedbrydningstest (ikke-standardiserede tests, som refereret i RAR, 2002). Halveringstider for tertiær butanol er ikke givet, men resultater på mineraliseringen af MTBE tyder på at tertiær butanol nedbrydes biologisk.

Tertiære alkoholer er ikke almindeligt forekommende i miljøet, hvorfor mikroorganismer i miljøet som regel ikke vil være tilpasset til denne nedbrydning og vil foretrække et andet substrat, hvis tilgængeligt. Forsøg med ikke-tilpasset slam viste en forsinkelse ('lag time') på omkring en uge før mikroorganismene var tilpassede og begyndte at nedbryde tertiær butanol (RAR, 2006).

Halveringstider for nedbrydning via hydrolyse eller fotolyse er ikke beregnet i stoffets QSAR-profil (Danish QSAR database, 2023). Adskillige QSAR-modeller estimerer bionedbrydning. Omtrent halvdelen af modellerne forudsiger hurtig bionedbrydning, mens den anden halvdel forudser ikke-hurtig nedbrydning (se også Bilag B).

Forfatterne til RAR (2006) konkluderer at tertiær butanol ser ud til at kunne nedbrydes biologisk ('inherently biodegradable').

3.2 Bioakkumulering

Kvantitative data vedr. bioakkumulering (f.eks. BAF eller BCF værdier) er ikke identificeret.

Biokoncentrationen af tertiær butanol i vandlevende organismer vurderes som lav. Den forholdsvis lave K_{ow} for stoffet indikerer ikke potentiale for bioakkumulering (IRIS, 2021; RAR, 2006).

3.3 Naturlig forekomst

Tertiær butanol nævnes at forekomme naturligt i guava (*Psidium guajava*; HSDB, 2023).

4 Toksicitetsdata

Der er foretaget søgninger efter data i offentlig tilgængelige review rapporter (åben søgning via Google), videnskabelig litteratur (via PubChem, ACS Publications, PMC Europe, Google Scholar), i registreringsdossieret (ECHA, 2021), den danske QSAR database (Danish QSAR database) og via ECOTOX-databasen (US EPA, 2023).

Toksicitetsdata for fisk (akut), krebsdyr (akut og kronisk), alger og mikroorganismer er listet i registreringsdossieret, men studierne er ikke tilstrækkeligt refereret eller beskrevet for at vurdere om effektkoncentrationer vil være relevante for udledning af VKK. De er derfor tildelt en troværdighedsscore på 4 (se bilag A) og der tages derved ikke videre hensyn til disse data i dette datablad.

Der er også identificeret toksicitetsdata for fisk, krebsdyr, alger og mikroorganismer for tertiær butanol i EU risikovurderingsrapporten for TBHP (RAR, 2006, listet i Annex 2). Disse data er dog ikke blevet troværdighedsvurderet under udarbejdelsen af risikovurderingen og originalreferencer kunne ikke identificeres. Disse data der derfor tildelt en troværdighedsscore på 4 (se bilag A) og der tages derved ikke videre hensyn til disse data i dette datablad.

4.1 Toksicitet over for vandlevende organismer

Effektkoncentrationer over for vandlevende organismer er sammenstillet i bilag A.

Der er fundet valide akutte effektværdier for tre ferskvandsarter (*Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna*, *Danio rerio*), som repræsenterer tre taksonomiske grupper; alger, krebsdyr og fisk.

EC₁₀-værdien fra algestudiet medtages som den eneste valide kroniske effektkoncentration, til trods for den kortere eksponeringstid.

QSAR-profilen for tertiær butanol indeholder estimerede akutte toksicitetsdata for fisk, krebsdyr, og alger (Danish QSAR database, 2023), som vist i Bilag B. Fordi der er så få eksperimentelle data, anvendes QSAR estimater til sammenligning med de eksperimentelle data.

For fisk ligger den estimerede LC₅₀ (96 timer) mellem 650 – 842 mg/L (baseret på output fra fire forskellige modeller).

For krebsdyr ligger den estimerede EC₅₀ (48 timer) mellem 90 – 425 mg/L (baseret på output fra fire forskellige modeller).

For alger ligger den estimerede EC₅₀ (72 eller 96 timer) mellem 64 – 754 mg/L (baseret på output fra tre forskellige modeller).

For fisk og alger ligger de tilgængelige eksperimentelle værdier inden for de estimerede intervaller, men det bemærkes at den eksperimentelle værdi for dafnier ligger væsentlig over det estimerede interval. Både de eksperimentelle data og QSAR estimaterne tyder på at alger er den mest følsomme taksonomiske gruppe.

Udledningen af vandkvalitetskriteriet (VKK) baseres på de eksperimentelle data.

4.2 Toksicitet over for sedimentlevende organismer

Der er ikke identificeret toksicitetsdata for sedimentlevende organismer. Det bemærkes at tertiær butanol er meget vandopløselig og formentlig har ringe adsorptionsevne til sedimenter.

4.3 Toksicitet over for pattedyr og fugle

Toksicitetsdata sammenfattes her baseret på toksicitetsprofilen af tertiær butanol udarbejdet af den US-amerikanske miljømyndighed (IRIS, 2021).

Nyre og skjoldbruskkirtel er identificerede som målorganer for toksicitet af tertiær butanol.

Tabel 4.1. Toksicitetsdata for tertiær butanol over for pattedyr (som analyseret og beregnet af IRIS, 2021)

Organisme	Dosering og varighed	Effekt	Værdi	Effektkoncentration (mg/kg lgv.)	Reference i IRIS (2021)
Rotte (hunrotter)	Kronisk, oral, 15 måneder	Øget nyrevægt	BMDL ₁₀	22	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, oral, 2 år	Betændelse i nyrer	BMDL ₁₀	48	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, oral, 2 år	Nyrehyperplasi	BMDL ₁₀	81	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, oral, 2 år	Nefropati	LOAEL	43,2	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, inhalation, 15 måneder	Øget nyrevægt	BMDL ₁₀	91 ^a	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, inhalation, 2 år	Betændelse i nyrer	BMDL ₁₀	200 ^a	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, inhalation, 2 år	Nyrehyperplasi	BMDL ₁₀	339 ^a	NTP 1995
Rotte (hunrotter)	Kronisk, inhalation, 2 år	Nefropati	LOAEL	180 ^a	NTP 1995

^a Værdi ekstrapoleret/omregnet fra orale studier

Gennemgangen af toksicitetsdata i IRIS (2021) omfatter kun studier med pattedyr, som er relevant for menneskers sundhed. Yderligere og nyere data siden litteratursøgningen for IRIS toksicitetsprofilen med relevans for pattedyr eller fugle er ikke blevet identificeret.

De tilgængelige data indikerer at tertiær butanol ikke udviser høj iboende toksicitet over for pattedyr.

4.4 Toksicitet over for mennesker

På baggrund af et kronisk rottestudie med en NOAEL for nefropati på 43,2 mg/kg lgv./d og en samlet usikkerhedsfaktor på 100 (se Tabel 4.1) har IRIS (2021) beregnet en reference dosis (RfD) på 0,4 mg/kg lgv./d.

5 Andre effekter

Trenel & Kuhn (1982, citeret fra ECOTOX databasen) har undersøgt effekter på adfærd hos krebsdyret *Daphnia magna* og bestemt en EC_{50} på 5050 mg/L. Originalstudiet har ikke været tilgængeligt og effekten har begrænset relevans for udledning af VKK, studiet tildeles derfor en troværdighedsscore på 4 (se bilag A) og der tages ikke videre hensyn til studiet i dette datablad.

Andre effekter med miljømæssig relevans er ikke identificeret.

6 Udledning af vandkvalitetskriterium

Kvalitetskriterierne er fastsat i overensstemmelse med EU's Guidance Document no. 27: Technical Guidance Document (TGD) for Deriving Environmental Quality Standards (EU, 2018).

6.1 Vandkvalitetskriterium (VKK)

Der er ikke identificeret data for saltvandsarter, hvorfor data for ferskvandsarter anvendes til udledning af VKK for både fersk- og saltvand.

Der er fundet akutte effektværdier for tre ferskvandsarter (*Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna*, *Danio rerio*), som repræsenterer tre taksonomiske grupper; alger, krebsdyr og fisk. EC₁₀-værdien fra den akutte algetest vurderes jf. vejledningen og beskrivelse i Bilag A som anvendelig som kronisk effektkoncentration. Kronisk data for alger kan dog ikke stå alene jf. vejledningen (EU, 2018), og derfor anvendes det akutte datasæt.

Kriterierne beregnes deterministisk vha. en usikkerhedsfaktor.

Jf. vejledningen (EU, 2018) bruges på baggrund af akutte toksicitetsdata fra minimum tre taksonomiske grupper ('basissættet' fisk, invertebrater, fortrinsvis dafnier, og alger) en usikkerhedsfaktor (UF) på 1.000 til beregning af VKK_{ferskvand} (Tabel 3, s. 40 i EU, 2018). For fisk er den akutte effektkoncentration angivet som en NOEC-værdi, og ikke som EC₅₀. Da NOEC-værdien dog ikke er den laveste effektkoncentration i basissættet, har det ikke betydning for beregningen.

Den laveste akutte effektkoncentration, EC₅₀ på 142 mg/l for *Pseudokirchneriella subcapitata*, anvendes til beregning af VKK_{ferskvand}:

$$\mathbf{VKK_{ferskvand} = EC_{50} / UF = 142 \text{ mg/l} / 1.000 = 0,142 \text{ mg/l} = 142 \text{ }\mu\text{g/l}}$$

Til beregning af VKK_{saltvand} bruges på baggrund af de akutte toksicitetsdata fra basissættet en UF på 10.000 (Tabel 4, s. 49 i EU, 2018). VKK_{saltvand} bliver således:

$$\mathbf{VKK_{saltvand} = EC_{50} / UF = 142 \text{ mg/l} / 10.000 = 0,0142 \text{ mg/l} = 14 \text{ }\mu\text{g/l}}$$

Kun få data er tilgængelige for beregning af VKK, hvilket resulterer i anvendelsen af høje UF og dermed forholdsvis usikre VKK. UF ville kunne reduceres, hvis der udføres kroniske tests med fisk og krebsdyr eller hvis datakilder fra RAR (2006) kunne identificeres og vurderes valide.

6.2 Korttidsvandkvalitetskriterium (KVKK)

På baggrund af de akutte toksicitetsdata fra basissættet vælges en UF på 100 til beregning af KVKK_{ferskvand} (Tabel 5, s. 53 i EU, 2018):

$$\mathbf{KVKK_{ferskvand} = EC_{50} / UF = 142 \text{ mg/l} / 100 = 1,42 \text{ mg/l} = 1420 \text{ }\mu\text{g/l}}$$

$KVKK_{\text{saltvand}}$ med en UF på 1.000 (jf. Tabel 6, s. 55 i EU, 2018):

$$KVKK_{\text{saltvand}} = EC_{50} / UF = 142 \text{ mg/l} / 1.000 = 0,142 \text{ mg/l} = 142 \text{ }\mu\text{g/l}$$

6.3 Kvalitetskriterium for sediment (SKK)

Log K_{ow} og de estimerede log K_{oc} er < 3 (Tabel 2.1) og der foreligger ingen data for sedimenttoksicitet. Jf. vejledningen (EU, 2018, s. 19) udledes SKK derfor ikke.

6.4 Kvalitetskriterium for biota, sekundær forgiftning ($BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$)

Log K_{ow} er < 3 og potentialet for bioakkumulering vurderes som lav. Der foreligger ingen data, som indikerer høj toksicitet over for pattedyr og fugle. Jf. vejledningen (EU, 2018, s. 20) udledes $BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$ derfor ikke.

6.5 Kvalitetskriterium for humant konsum af vandlevende organismer (HKK)

Kvalitetskriterier for humant konsum skal jf. vejledningen (EU, 2018) beregnes, hvis forekomsten af stoffet medfører en sundhedsrisiko for mennesker igennem konsum af vandlevende organismer.

Faresætningerne fra den harmoniserede klassificering og det ringe bioakkumuleringspotentiale indikerer at stoffet ikke medfører en sundhedsrisiko for mennesker igennem konsum af vandlevende organismer. HKK udledes derfor ikke.

6.6 Vandkvalitetskriterium baseret på $BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$ og HKK

Jævnfør TGD (EU, 2018) skal der laves en tilbageregning fra biotakvalitetskriterierne ($BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$ og HKK) til en vandkoncentration, for at se om vandkvalitetskriteriet fastsat for direkte effekter også beskytter for sekundær forgiftning gennem fødekæden, samt beskytter mod forgiftning ved humant konsum af fiskeriprodukter.

Beregning af et vandkvalitetskriterium baseret på $BKK_{\text{sek.forgiftn.}}$ og HKK er ikke relevant for tertiær butanol.

7 Konklusion

Følgende kvalitetskriterier for vandmiljøet er udregnet for tertiær butanol:

Vandkvalitetskriterium

VKK_{ferskvand} 142 µg/l

VKK_{saltvand} 14 µg/l

Korttidsvandkvalitetskriterium

KVKK_{ferskvand} 1420 µg/l

KVKK_{saltvand} 142 µg/l

Sedimentkvalitetskriterium

SKK_{ferskvand} Ikke beregnet

SKK_{saltvand} Ikke beregnet

Biotakvalitetskriterium, sekundær forgiftning

BKK_{sek.forgiftn.} Ikke beregnet

Biotakvalitetskriterium, humant konsum

HKK Ikke beregnet

8 Referencer

Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, Registry Number 75-65-0. <http://qsar.food.dtu.dk> (02. maj 2023).

ECHA substance Infocard (ingen år). Substance Infocard 2-methylpropan-2-ol. <https://echa.europa.eu/en/substance-information/-/substanceinfo/100.000.809> (03.07.2023).

ECHA Registreringsdossier (2021). 2-methylpropan-2-ol. <https://echa.europa.eu/en/registration-dossier/-/registered-dossier/14112/1/2> (03. juli 2023).

EU (2000). Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv 2000/60/EF om fastsættelse af en ramme for fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger af 23. oktober 2000.

EU (2008). ECHA: Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69)

EU (2018). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standards. (<https://circabc.europa.eu/sd/a/ba6810cd-e611-4f72-9902-f0d8867a2a6b/Guidance%20No%2027%20-%20Deriving%20Environmental%20Quality%20Standards%20-%20version%202018.pdf>)

HSDB (Hazardous Substances Data Bank, 2023). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Opslag på Cas nr. 75-65-0. US National Library of Medicine (03. juli 2023).

IRIS (Integrated Risk Information System Center, 2021). Toxicological Review of tert-Butyl Alcohol (tert-Butanol)[CASRN 75-65-0]. U.S Environmental Protection Agency. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=348442 (03. juli 2023)

Kusk, K. O., Christensen, A. M., & Nyholm, N. (2018). Algal growth inhibition test results of 425 organic chemical substances. *Chemosphere*, 204, 405-412.

Miljøstyrelsen (2004). Principper for fastsættelse af vandkvalitetskriterier for stoffer i overfladevand. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 4, 2004.

Moreels, D., Lodewijks, P., Zegers, H., Rurangwa, E., Vromant, N., Bastiaens, L., Diels, L., Springael, D., Merckx, R., & Ollevier, F. (2006). Effect of short-term exposure to methyl-tert-butyl ether and tert-butyl alcohol on the hatch rate and development of the African catfish, *Clarias gariepinus*. *Environmental toxicology and chemistry*, 25(2), 514-519.

RAR (Risk Assessment Report, 2002). European Union Risk Assessment Report TERT-BUTYL METHYL ETHER CAS No: 1634-04-4, EINECS No: 216-653-1. Final Report, 2002.

RAR (Risk Assessment Report, 2006). European Union Risk Assessment Report TERTIARY BUTYL HYDROPEROXIDE (TBHP) CAS No: 75-91-2, EINECS No: 200-915-7. - Environment Version October 2006.

Trenel, J. & Kuhn, R. (1982). Bewertung Wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern, Berlin.

US EPA (United States Environmental Protection Agency, 2023). ECOTOXicology knowledgebase <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. (03. juli 2023).

Bilag A Toksicitet over for vandorganismer (ECx, LCx, NOEC, osv.)

Ferskvandsorganismer

Akut toksicitet

	Renhed	Målt	Varighed	Effekt	Værdi mg/l	Reference	Troværdighed (1-4)
Mikroorganismer							
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	EC ₅₀	11.000	RAR 2006	4
<i>Pseudomonas putida</i> (gram-negativ bakterie)	-	Nej	16 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	>10.000	Study report 1994 angivet i ECHA 2021	4
<i>Pseudomonas putida</i> (gram-negativ bakterie)	-	-	17 timer	EC ₅₀	6900	RAR 2006	4
Alger							
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	≥95%	Nej	48 timer ^d	EC ₅₀ , vækstrate	142	Kusk et al. 2018	2
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	-	Nej	48 timer	EC ₅₀ , vækstrate og biomasse	>976	Study report 2003 angivet i ECHA 2021	4
<i>Scenedesmus supspicatus</i>	-	-	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate og biomasse	>1000	RAR 2006	4
Krebsdyr							
<i>Daphnia magna</i>	-	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	5504	Kuhn et al. 1989	2
<i>Daphnia magna</i>	-	Nej	48 timer	EC ₅₀ , mobilitet	933	Study report 1994 angivet i ECHA 2021	4
<i>Daphnia magna</i>	-	-	48 timer	LC ₅₀ , dødelighed	5500	RAR 2006	4
<i>Daphnia magna</i>	-	-	48 timer	LC ₅₀ , dødelighed	930	RAR 2006	4
<i>Daphnia magna</i>	-	Nej	24 timer	EC ₅₀ , adfærd	5050	Trenel & Kuhn (1982, citeret fra ECOTOX databasen)	4
Fisk							
<i>Danio rerio</i> (3 timer efter befrugtning til klækning)	≥99,%	Nej	120 timer ^c	NOEC, klækning	741 ^{a, b}	Bonventre et al. 2011	2
<i>Danio rerio</i> (3 timer efter befrugtning til klækning)	≥99,%	Nej	120 timer ^c	NOEC, dødelighed	741 ^a	Bonventre et al. 2011	2
<i>Clarias gariepinus</i> (3 minutter efter befrugtning til klækning)	99,5%	Ja	24 timer	NOEC, dødelighed af æg	332 ^e	Moreels et al. 2006	3
<i>Clarias gariepinus</i> , larver	99,5%	Ja	96 timer	NOEC, dødelighed af larver	≥1371 ^f	Moreels et al. 2006	3

<i>Pimephales promelas</i>	-	Nej	96 timer	LC ₅₀ , dødelighed	>961	Study report 2003 angivet i ECHA 2021	4
<i>Pimephales promelas</i>	-	-	96 timer	LC ₅₀ , dødelighed	6400	RAR 2006	4
<i>Poecilia reticulata</i>	-	-	7 dage	LC ₅₀ , dødelighed	3500	RAR 2006	4

^a Beregnet ud fra højeste dosis på 10 mM, som ikke viste resultater der var signifikant forskellige fra kontrolgruppen.

^b Gennemsnitligt 60% af fiskeembryoer klækkede ved højeste dosis på 741 mg/L, hvilket ikke var signifikant forskelligt fra 80% i kontrolgruppen. Minimumværdi for klækning af kontrolgruppe for *Danio rerio* er 70% (OECD Guideline 210). NOEC-værdien anses derfor som valid.

^c Test gennemført ved 25 °C. Forfatterne dokumenterer, at 120 timer ved 25 °C svarer til ca. 96 timer ved 28,5 °C i fiskenes tidlige udvikling.

^d Test gennemført efter modificeret OECD Guideline 201 med forkortet eksponeringstid (48 i stedet for 72 timer). Der er ikke beskrevet, hvor ofte algen kan forventes at regenerere i løbet af 48 timer. Forfatterne argumenterer at vækstraten af en eksponentiel voksende algekultur er uafhængig af tiden, så længe biomassen kan måles præcist, fordi den logaritmiske transformation af vækstkurven resulterer i en lige linje (hældning af ligningen), som er uafhængig af tiden. Forfatterne dokumenter præcis måling af biomassen og testens resultater accepteres derfor på trods af den forkortede eksponeringstid.

^e Test gennemført efter modificeret OECD Guideline 210 (Fisk, "Early-life Stage" toksicitetstest) med forkortet eksponeringstid (96 timer efter klækning) og anden art end de i vejledningen anbefalede arter. Testkoncentrationer er målt 48 h efter eksponeringsbegyndelse og udgør ca. 33-48% af de nominelle koncentrationer, hvilket medfører en usikkerhed om faktisk eksponering af æggene. Æggene blev eksponeret i 24 h, hvorefter døde æg blev bestemt baseret på deres farve. ECx-værdier er ikke beregnet i studiet.

^f Som nævnt under foregående note består en usikkerhed om faktisk eksponering af larverne. Den målte testkoncentration på 1371 mg/kg repræsenterer den højeste koncentration testet. Effekten var ikke signifikant forskelligt fra kontrolgruppen.

Ferskvandsorganismer

Kronisk toksicitet

	Renhed	Målt	Varighed	Effekt	Værdi mg/l	Reference	Troværdighed (1-4)
Mikroorganismer							
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	EC ₁₀ (NOEC)	14.000	RAR 2006	4
<i>Pseudomonas putida</i> (gram-negativ bakterie)	-	Nej	16 timer	EC ₁₀ , væksthæmning	69.000	Study report 1994 angivet i ECHA 2021	4
<i>Pseudomonas putida</i> (gram-negativ bakterie)	-	-	17 timer	EC ₁₀ (NOEC)	>10.000	RAR 2006	4
<i>Pseudomonas putida</i> (gram-negativ bakterie)	-	-	18 timer	EC ₁₀ (NOEC)	2000	RAR 2006	4
Alger							
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	≥95%	Nej	48 timer ^d	EC ₁₀ , vækstrate	91	Kusk et al. 2018	2
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	-	Nej	96 timer	NOEC, vækstrate og biomasse	976	Study report 2003 angivet i ECHA 2021	4
<i>Scenedesmus supspicatus</i>	-	-	8 dage	NOEC	1200	RAR 2006	4
Krebsdyr							
<i>Daphnia magna</i>	-	Nej	21 dage	NOEC, immobilitet og reproduktion	100	Study report 2015 angivet i ECHA 2021	4

^d Test gennemført efter modificeret OECD Guideline 201 med forkortet eksponeringstid (48 i stedet for 72 timer). Der er ikke beskrevet, hvor ofte algen kan forventes at regenerere i løbet af 48 timer. Forfatterne argumenterer at vækstraten af en eksponentiel voksende algekultur er uafhængig af tiden, så længe biomassen kan måles præcist, fordi den logaritmiske transformation af vækstkurven resulterer i en lige linje (hældning af ligningen), som er uafhængig af tiden. Forfatterne dokumenter præcis måling af biomassen og testens resultater accepteres derfor på trods af den forkortede eksponeringstid.

Saltvandsorganismer

Ingen akutte eller kroniske toksicitetsdata identificeret.

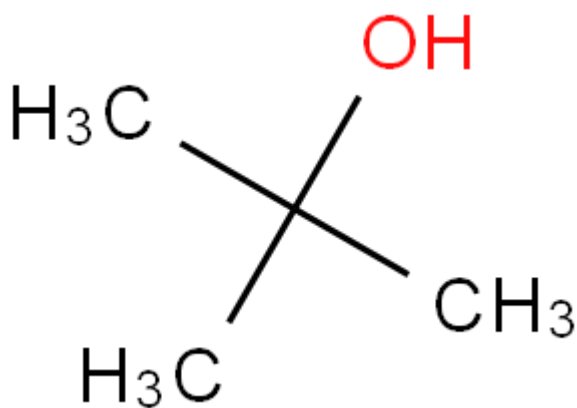
Bilag B QSAR profil

Danish (Q)SAR Database, <https://qsar.food.dtu.dk>

Date: 03-07-2023

(Q)SAR predicted profile

- Structure (as used for QSAR prediction):



SMILES (used for QSAR prediction): C(C)(C)(C)O

- ID

Registry Number	75-65-0	PubChem CID	
REACH EC Number (pre-registration, by 2013)	200-889-7	REACH EC Number (registration, 2019 or 2022)	200-889-7
REACH registration (2022)	Yes	REACH registration cumulated minimum annual tonnage (2022)	1000000
EU CLP Harmonized Classification*	Acute Tox. 4 *; Eye Irrit. 2; Flam. Liq. 2; STOT SE 3	DK-EPA / DTU QSAR-based CLP Advisory Classification	
EU Biocide active substances		EU Pesticide active substances	
EU EFSA Botanical substances		US TSCA (Oct. 2021)	Yes
Tox21 (2019)		ToxCast (Oct. 2021)	
Molecular Formula	C ₄ H ₁₀ O ₁	Molecular weight (g/mole)	74.12
Chemical Name	2-methylpropan-2-ol		

(Annex VI to CLP up to and including the 9th ATP, and including Nordic Council of Minister SPIN list for group entries)

- **Melting point, Boiling point and Vapour pressure**

Melting Point (deg C)	-73.81	Melting Point Experimental (deg C)	
Boiling Point (deg C)	70.42	Boiling Point Experimental (deg C)	82.4
Vapour Pressure (atm)		Vapour Pressure Experimental (atm)	
Vapour Pressure (mm Hg)	46.9	Vapour Pressure Experimental (mm Hg)	4.07E+01
Vapour Pressure (Pa)	6253	Vapour pressure Subcooled Liquid (Pa)	5480

EPI MPBPVP models

- **Henry's Law Constant**

HLC Bond Method (atm-m ³ /mole)	9.986E-006	HLC Group Method (atm-m ³ /mole)	1.043E-005
HLC Via VP/WSol (atm-m ³ /mole)	2.103E-005	HLC Via VP/WSol (Pa-m ³ /mole)	2.131
Henry's Law Const. Exp db (Pa-m ³ /mole)	0.917	Henry's Law Const. Exp db (atm-m ³ /mole)	9.05E-006

EPI HENRYWIN models

- **Water Solubility**

Water solubility from Kow (mg/L)	217500	Water solubility from Fragments (mg/L)	151100
Water solubility Exp (mg/L)	1000000	Water solubility Exp Ref	RIDDICK,JA ET AL. (1986)

EPI WATERNT model

	Exp	Prediction	Domain
Water solubility v1.0.1 (mg/L)	993206.7	102607.9	NA

VEGA model

- **Hydrolysis**

Hydrolysis Ka half-life pH 7	Hydrolysis Kb half-life pH 7
Hydrolysis Ka half-life pH 8	Hydrolysis Kb half-life pH 8

EPI HYDROWIN model

- **pKa**

pKa Acid	16
- Standard deviation (±)	0.8
pKa Base	-999
- Standard deviation (±)	0

ACDLabs model

pKa estimate 999: no acidic moiety found. pKa estimate -999: no basic moiety found.

- **Partition coefficients**

	pH 1	4	5	6	7	8	9
LogD	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66

Minimum LogD in the pH interval 4-9	0.66	Maximum LogD in the pH interval 4-9	0.66
-------------------------------------	------	-------------------------------------	------

ACDLabs models

LogD: Log octanol-water partition coefficient, which for ionizable compounds varies with the pH-dependent amounts of neutral and ionized species

Log Koa	3.782	Log Kaw	-3.432
---------	-------	---------	--------

EPI KOAWIN models

Koa: octanol-air partition coefficient. Kaw: air-water partition coefficient.

Log Kow	0.73
Log Kow Exp	0.35
Log Kow Exp Ref	HANSCH,C ET AL. (1995)

EPI WSKOW model

LogKow: log octanol-water partition coefficient

Kp (m3/ug) Mackay-based	5.47E-010	Kp (m3/ug) Koa-based	7.76E-010
Phi Junge-Pankow-based	1.98E-008	Phi Mackay-based	4.38E-008

Phi Koa-based	6.21E-008
---------------	-----------

EPI AEROWIN models

Kp: particle-gas partition coefficient. Phi: fraction of substance sorbed to atmospheric particulates

Koc from MCI (L/kg)	2.111	Log Koc from MCI	0.3245
Koc from Kow (L/kg)	5.096	Log Koc from Kow	0.7073

EPI KOCWIN models

Koc: soil adsorption coefficient of organic compounds. Kow: octanol-water partition coefficient. MCI: first order Molecular Connectivity Index

- Level III Fugacity Environmental Partitioning, emission to air, water and soil

	Air	Water	Soil	Sediment
Mass Amount (%)	7.78	43.3	48.9	0.083
Half-Life (hr)	229	360	720	3240
Emissions (kg/hr)	1000	1000	1000	0

EPI Level III Fugacity Model

Persistence time (hr)	364
Persistence time (days)	15.16667

EPI Level III Fugacity Model

- Level III Fugacity Environmental Partitioning, emission only to water

	Air	Water	Soil	Sediment
Mass Amount (%)	0.642	99.1	0.0952	0.19
Half-Life (hr)	229	360	720	3240
Emissions (kg/hr)	0	1000	0	0

EPI Level III Fugacity Model

Persistence time (hr)	335
Persistence time (days)	13.95833

EPI Level III Fugacity Model

- **Air Half-Life**

	Exp	Prediction	Domain
Air Half-Life (CORAL) v1.0.1 (hr)	0.0059	0.009	NA

VEGA model

- **Sewage Treatment Plant (STP) overall chemical mass balance using 10,000 hr**

	Total removal (%)	Biodegradation	Sludge Adsorption	Volatilization
	2.35	0.09	1.76	0.51

EPI STPWIN model

- **Atmospheric oxidation (25 deg C)**

	OH	Ozone
Half-Life (d)	6.327	0
Half-Life (hr)	75.93	
Overall Rate Const. (OH: E-12 cm ³ /molecule-sec and OZ: E-17 cm ³ /molecule-sec)	1.6904	

EPI AOPWIN models

- **Biodegradation**

Biowin1 (linear model) Probability of Rapid Biodegradation	0.5283
Biowin2 (non-linear model) Probability of Rapid Biodegradation	0.558
Biowin3 Expert Survey Ultimate Biodegradation	2.8232
Biowin3 Expert Survey Ultimate Timeframe	weeks
Biowin4 Expert Survey Primary Biodegradation	3.5874
Biowin4 Exp. Survey Primary Timeframe	days-weeks
Biowin5 (MITI linear model) Biodegradation Probability	0.5605
Biowin6 (MITI non-linear model) Biodegradation Probability	0.6991
Biowin7 (Anaerobic Linear) Biodegradation Probability	0.2631
Petroleum Hydrocarbon Biodegradation Half-Life (days)	

EPI BIOWIN models

SkinBiowin1 and Biowin2: ≥0.5: "Rapid" <0.5: "Slow"

Biowin3 and Biowin4: 5 ~ hours; 4 ~ days; 3 ~ weeks; 2 ~ months; 1 ~ years.

Biowin5 and Biowin6: ≥0.5: "Readily", <0.5: "Not readily".

Biowin7: ≥0.5: "Fast", <0.5: "Slow"

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Not Ready Biodegradability	POS	INC_OUT	POS_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

POS=Not Ready

	Exp	Prediction_Domain
Not Ready Biodegradability v1.0.10	POS	INC_OUT

VEGA model

POS=Not Ready

- **Bioaccumulation**

BCF (L/kg wet-wt)	3.162
Log BCF (L/kg wet-wt)	0.5
Whole Body Primary Biotransformation Fish Half-Life (days)	0.06566
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.071
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.132
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.071
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.136

EPI BCFBAF models

BCF: Bioconcentration factor, BAF: Bioaccumulation factor

	Exp	Prediction	Domain
Log BCF (CAESAR) v2.1.15 (L/kg)	0.7	0.2	NA

VEGA model

- **Aquatic toxicity**

	Exp	Battery	Leadscope	SciQSAR
Fathead minnow 96h LC50 (mg/L)	6455.583	731.259	812.6346	649.8833
Domain		IN	IN	IN
Daphnia magna 48h EC50 (mg/L)	5503.961	159.2474	89.75845	228.7364
Domain		IN	IN	IN
Pseudokirchneriella s. 72h EC50 (mg/L)	141.9991		63.55146	754.1116

Domain	OUT	OUT	OUT
--------	-----	-----	-----

DTU-developed models

	Exp	Prediction	Domain
Daphnia magna 48h EC50 v1.0.1 (mg/L)		3.03	low_OUT
Daphnia magna 21d NOEC v1.0.1 (mg/L)		2.08	mod_OUT
Algae Acute 72h ErC50 v1.0.1 (mg/L)		3.27	low_OUT
Sludge Classification, 3h EC50 < 100 mg/L v1.0.1*		NEG_low_OUT	See prediction
Sludge 3h EC50 v1.0.1 (mg/L)		52.35	low_OUT

VEGA models

* The quantitative model should only be applied when the Sludge classification model is POS_IN

MOA Toxicity classification (EPA T.E.S.T) v1.0.2

- predicted Mode of action	Narcosis
- Domain	NA
- Exp, if part of training set	Narcosis

VEGA model

Qualitative estimation of MOA for Fathead minnow 96h

	Fish 96h	Daphnid 48h	Green Algae 96h
LC50 (Fish) or EC50 (Daphnid and Algae) for Most Toxic Class (mg/L)	841.85	425.112	194.994
Max. Log Kow for Most Toxic Class	5	5	6.4
Most Toxic Class	Neutral Organics	Neutral Organics	Neutral Organics

Note

EPI ECOSAR models

ECOSAR Classes: Neutral Organics

- **Oral absorption**

Lipinski's Rule-of-five score (bioavailability)	0
Absorption from gastrointestinal tract for 1 mg dose (%)	50
Absorption from gastrointestinal tract for 1000 mg dose (%)	50

Leadscope model on Lipinski's Rule-of-five. Equation from literature on GI abs.

Lipinski scores of 0 or 1: The substance may be bioavailable. Lipinski scores of 2, 3 or 4: The substance may not be bioavailable.

- **Skin absorption**

Dermal absorption (mg/cm ² /event)	0.248
---	-------

EPI DERMWIN model

- **Brain/blood Distribution**

Log brain/blood partition coefficient	0.007700008
---------------------------------------	-------------

Equation from literature

Partitioning between the two tissues at equilibrium. >1: high, >0 to <1: medium, >-1 to <0, fair, <-1: low.

- **Metabolism**

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
CYP2C9 substrates (Human clinical data)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
CYP2D6 substrates (Human clinical data)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN

DTU-developed models

- **Acute toxicity in Rodents**

	LD50 (mg/kg/d)	Reliability Index
Rat Oral	1100	0.74
Rat Intraperitoneal	690	0.65
Mouse Oral	1400	0.41
Mouse Intraperitoneal	740	0.69
Mouse Intravenous	750	0.71
Mouse Subcutaneous	1400	0.74

ACDLabs models

Reliability index: <0.3 = Not reliable prediction quality; 0.3-0.5 = borderline prediction quality; 0.5-0.75 = moderate prediction quality; >0.75 = high prediction quality.

- **Effects in Humans**

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
--	-----	---------	------------	-----------	---------

MRDD in Humans ≤ 2.69 mg/kg-bw/d	NEG_OUT	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_OUT
----------------------------------	---------	--------	---------	---------

DTU-developed models

Model based on data on pharmaceuticals. Maximum recommended daily dose in pharmaceutical clinical trials employing primarily oral route of exposure and daily treatments, usually for 3-12 months.

	Exp	Prediction_Domain
Hepatotoxicity v1.0.1		INC_OUT

VEGA model

Profiler-type of predictions to be used as supporting information together with relevant QSAR predictions.

- Irritation and Sensitization

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Severe Skin Irritation in Rabbit		POS_IN	POS_IN	POS_OUT	POS_IN
Skin sensitisation GHS/CLP at least Cat. 1, LLNA-based (open data only)				INC_OUT	
Skin sensitisation GHS/CLP at least Cat. 1, LLNA-based (open data and REACH-registrations)	N/A			NEG_IN	
Skin sensitisation GHS/CLP at least Cat. 1, LLNA-based, only negative predictions (open data only)				N/A	
Skin sensitisation GHS/CLP Cat. 1A, LLNA-based (open data only)				NEG_OUT	
Skin sensitisation GHS/CLP Cat. 1A, LLNA-based (open data and REACH-registrations)	N/A			NEG_IN	
Skin sensitisation GHS/CLP Cat. 1A, LLNA-based, only positive predictions (open data and REACH-registrations)	N/A			N/A	
Allergic Contact Dermatitis in Guinea Pig and Human*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Respiratory Sensitisation in Humans		INC_OUT	NEG_IN	POS_IN	INC_OUT

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

Protein binding by OASIS, alerts in:	
- parent only	No alert found

- metabolites from skin metabolism simulator only

- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding by OECD, alerts in:

- parent only No alert found

- metabolites from skin metabolism simulator only

- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency Cys (DRPA 13%), alerts in:

- parent only DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols

- metabolites from skin metabolism simulator only

- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency Lys (DRPA 13%), alerts in:

- parent only DPRA less than 9% (DPRA 13%) >> Alcohols

- metabolites from skin metabolism simulator only

- metabolites from auto-oxidation simulator only

Keratinocyte gene expression, alerts in:

- parent only Not possible to classify according to these rules

- metabolites from skin metabolism simulator only

- metabolites from auto-oxidation simulator only

Protein binding potency GSH, alerts in:

- parent only Not possible to classify according to these rules (GSH)

OECD QSAR Toolbox v.4.1 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- Endocrine and Molecular Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Estrogen Receptor α Binding, Full training set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Estrogen Receptor α Binding, Balanced Training Set (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Estrogen Receptor α Activation (Human <i>in vitro</i>)		INC_OUT	NEG_IN	NEG_OUT	POS_IN
Estrogen Receptor Activation, CERAPP data (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Androgen Receptor Inhibition (Human <i>in vitro</i>)		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Androgen Receptor Binding, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Androgen Receptor Inhibition, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Androgen Receptor Activation, CoMPARA data (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR1 (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Thyroperoxidase (TPO) inhibition QSAR2 (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_OUT	N/A
Sodium/iodide symporter (NIS), higher sensitivity		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Sodium/iodide symporter (NIS), higher specificity		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Thyroid Receptor α Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L			11855.92	1020.247	82.76284
- μ M			159955.8	13764.81	1116.606
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		OUT	OUT	OUT	OUT
Thyroid Receptor β Binding (Human <i>in vitro</i>)					
- mg/L			2398.478	26.46522	1129.628
- μ M			32359.38	357.0591	15240.53
- Positive for IC ₅₀ \leq 10 μ M					
- Positive for IC ₅₀ \leq 100 μ M					
- Domain		OUT	OUT	OUT	OUT
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Rational final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Arylhydrocarbon (AhR) Activation – Random final model (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>)	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Pregnane X Receptor (PXR) Binding (Human <i>in vitro</i>) NEW		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
Pregnane X Receptor (PXR) Activation (Rat <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A
CYP3A4 Induction (Human <i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 20 μ M (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Activation at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 20 µM (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	INC_OUT	N/A
Constitutive Androstane Receptor (CAR) Inhibition at max. 50 µM (<i>in vitro</i>)		N/A	N/A	NEG_IN	N/A

DTU-developed models

Estrogen Receptor Binding, alerts in:	
- parent only	Non binder, non cyclic structure
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	Non binder, non cyclic structure
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	
rtER Expert System - USEPA, alerts in:	
- parent only	No alert found
- metabolites from <i>in vivo</i> Rat metabolism simulator only	No alert found
- metabolites from Rat liver S9 metabolism simulator only	

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- **Developmental Toxicity**

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Teratogenic Potential in Humans	NEG_IN	NEG_IN	POS_OUT	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

	Exp	Prediction_Domain
Developmental/Reproductive Toxicity library (PG) v1.1.2		POS_good_IN

VEGA model

Profiler-type of predictions to be used as supporting information together with relevant QSAR predictions

- **Genotoxicity - Structural Alerts for DNA Reactivity**

	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ashby Structural Alerts	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models based on commercial training set

DNA binding by OASIS, alerts in:				
- parent only	No alert found			
DNA binding by OECD, alerts in:				
- parent only	No alert found			

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- ***In vitro* Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Test (Ames test)**

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Ames test in <i>S. typhimurium</i> (<i>in vitro</i>)	NEG	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
*Direct Acting Mutagens (without S9)	N/A	INC_OUT	NEG_IN	INC_OUT	POS_IN
*Base-Pair Ames Mutagens	N/A	NEG_OUT	NEG_OUT	POS_OUT	NEG_IN
*Frameshift Ames Mutagens	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_IN
*Potent Ames Mutagens, Reversions \geq 10 Times Controls	N/A	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT

DTU-developed models

* The four models (Direct Acting mutagens (without S9), Base-Pair Ames Mutagens, Frameshift Ames Mutagens, Potent Ames Mutagens) should not be used to determine if substances are Ames mutagens, but can be used for indication of mechanism or potency for cases where the main Ames model (Ames test in *S. typhimurium* (*in vitro*)) is POS_IN.

	Consensus	Mut. / Non-mut. Scores	Used models
Ames test Consensus	NEG	0 / 1	4

VEGA model

Mutagenicity (Ames) consensus model version 1.0.4 contained in VEGA version 1.4.3 with calculation core version 1.3.14

	Exp	Prediction
Ames test (ISS) v1.0.3	NEG	NEG_exp_IN
Ames test (CAESAR) - v2.1.13	NEG	NEG_exp_IN
Ames test (SarPy) v1.0.8	NEG	NEG_exp_IN

	Exp	Prediction
Ames test (KNN/Read-Across) v1.0.1	NEG	NEG_exp_IN

VEGA models

DNA alerts for AMES by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- Other *in vitro* Genotoxicity Endpoints

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*	N/A	NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Mutations in Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Mutations in HGPRT Locus in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	POS_IN
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Rat Hepatocytes		NEG_IN	NEG_IN	NEG_OUT	NEG_IN
Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation		INC_OUT	NEG_IN	INC_OUT	POS_IN

DTU-developed models

**Based on commercial training set*

HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

	Exp	Prediction_Domain
Micronucleus (VERMEER) v1.0.1		NEG_mod_OUT

VEGA model

DNA alerts for CA and MNT by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

Protein binding alerts for Chromosomal aberration by OASIS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

CA: Chromosomal aberration, MNT: Micronucleus test

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- ***In vivo* Genotoxicity Endpoints**

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Sex-Linked Recessive Lethal (SLRL) Test in Drosophila m.		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Micronucleus Test in Mouse Erythrocytes	NEG	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN
Dominant Lethal Mutations in Rodents		NEG_OUT	NEG_OUT	NEG_OUT	NEG_IN
Sister Chromatid Exchange in Mouse Bone Marrow Cells		NEG_IN	NEG_IN	INC_OUT	NEG_IN
Comet Assay in Mouse		POS_OUT	NEG_OUT	POS_OUT	POS_IN

DTU-developed models

In vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

- **Carcinogenicity**

	E Ultra	Leadscope
FDA RCA Cancer Male Rat	POS_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Female Rat	NEG_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Rat	INC_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Male Mouse	POS_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Female Mouse	POS_IN	NEG_OUT
FDA RCA Cancer Mouse	POS_IN	INC_OUT
FDA RCA Cancer Rodent	POS_IN	INC_OUT

Commercial models from CASE Ultra and Leadscope

FDA RCA: Data from US Food and Drug Administration as part of Research Cooperation Agreement

Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS, alerts in:

- parent only No alert found

Oncologic Primary Classification, alerts in:

- parent only Not classified

OECD QSAR Toolbox v.4.2 profilers

Profiler predictions are supporting information to be used together with the relevant QSAR predictions

	Exp	Battery	CASE Ultra	Leadscope	SciQSAR
Liver Specific Cancer in Rat or Mouse		NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN	NEG_IN

DTU-developed models

- **Abbreviations**

INC: inconclusive. A definite call within the defined applicability domain could not be made.

NEG: negative

POS: positive

IN: inside applicability domain

OUT: outside applicability domain

Exp: Experimental values, from EpiSuite experimental databases or from QSAR models training sets.

N/A: Not applicable, either because training set data cannot be released for commercial or proprietary models / training sets, or because the model was not developed in a given QSAR software (i.e. a given prediction is not available as the model version does not exist).

- **Important notes**

This is an automatically generated report from the Danish (Q)SAR Database, <http://qsar.food.dtu.dk>.

For predictions from CASE Ultra, Leadscope, SciQSAR, VEGA as well as the Acute toxicity in rodent from ACDLabs information on the software versions can be found in the QMRFs. For the other predicted properties the software versions are:

EPI MPBPWIN v1.43

EPI HENRYWIN v3.20

EPI WSKOW v1.42

EPI WATERNT v1.01

EPI KOAWIN v1.10

EPI AEROWIN v1.00

EPI KOCWIN v2.00

EPI Level III Fugacity Model (EPI Suite v4.11)

EPI STPWIN (EPI Suite v4.11)

EPI AOPWIN v1.92

EPI BIOWIN v4.10

EPI BCFBAF v3.01

EPI ECOSAR v1.11

EPI DERMWIN v2.02

ACD/ ToxSuite 2.95.1 Ionization\pKa

ACD/ ToxSuite 2.95.1 Ionization\ LogD

ACD/ ToxSuite 2.95.1

It is recommended to run the latest version of the EPI Suite Programs in preference of the predictions given in this document when these endpoints are of importance and new versions have been released from the United States Environmental Protection Agency in comparisons. EPI Suite can be downloaded from the US EPA homepage: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>

For further information on the applied systems, see the following homepages:

Case Ultra: <https://www.multicase.com/case-ultra>

Leadscope: <https://www.leadscope.com/>

VEGA: <https://vegahub.it>

ToxSuite: <https://www.acdlabs.com/>

- **Copyright notice, terms and conditions of use**

Copyright notice, terms and conditions of use

Permission is granted to use information from the database as is. The database is an expert tool where the final assessment of properties is not dictated by the (Q)SAR estimates, but by the user's own scientific judgment. Aside from the fact that models are never perfect, the (Q)SAR field is under rapid development and models are regularly updated and improved. It is also impossible to provide the detailed information accompanying each individual prediction that is available to those who do not own licences to the software platforms. The structural information in the database stems from many sources and in some cases it may be wrong. The structures are also in some cases abbreviated in that possible anions and cations have been removed. This can have important toxicological significance (e.g. for Heavy Metal salts).

All access to the database should happen through the provided client-side software and without any use of automated workflow or scripting.

Reproduction of information from the database is permitted provided the source is acknowledged as follows:

Danish (Q)SAR Database, National Food Institute, Technical University of Denmark, <https://qsar.food.dtu.dk>.

The Technical University of Denmark (DTU) is not responsible for any errors or inaccuracies the database may contain and is not liable for any use that may be made of the information contained therein. DTU do not warrant, and hereby disclaim any warranties, with respect to the accuracy, adequacy or completeness of any information obtained from this database. Nor do we warrant that the site will operate in an uninterrupted or error-free manner or that the site and its components are free of viruses or other harmful components. Use of information obtained from or through this site is at your own risk.

As a user of this database, you agree to indemnify and hold DTU harmless from any claims, losses or damages, including legal fees, resulting from your use of this database, and to fully cooperate in DTU's defense against any such claims.

The user requests are processed by the server hosting the database which in the process stores information. Only authorized employees have authorized access to the server and reasonable measures are in place to protect the server from unauthorized access. DTU uses the stored user request information solely for error tracking and to collect anonymized statistics (number of users, number of searches, number of report downloads etc.), and we do not release any information at the level of individual searches. However, as any server/PC/network that the requests pass through may be compromised by unauthorized access, we cannot guarantee that the information submitted by users does not fall into the hands of third parties.

These terms are governed by Danish Law, with the exception of international private law and conflict of law rules, to the extent that such rules would result in the application of another country's law. Any dispute arising between the parties in connection with the use of this database, including the interpretation of the above terms, which cannot be settled amicably by negotiation between the parties, shall be settled by the Court of Lyngby, Denmark, as the court of first instance.