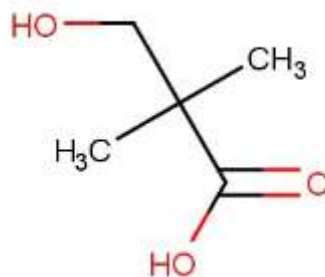




# Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet

## 3-Hydroxypivalinsyre (HPA)

CAS nr. 4835-90-9



Vandkvalitetskriterium	VKK <sub>ferskvand</sub>	10 µg/l
Vandkvalitetskriterium	VKK <sub>saltvand</sub>	10 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK <sub>ferskvand</sub>	100 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK <sub>saltvand</sub>	100 µg/l
Sedimentkvalitetskriterium	SKK <sub>ferskvand</sub>	ikke beregnet
Sedimentkvalitetskriterium	SKK <sub>saltvand</sub>	ikke beregnet
Biota-kvalitetskriterium, sekundær forgiftning	BKK <sub>sek.forgiftn.</sub>	ikke beregnet
Biota-kvalitetskriterium, sundhed	BKK <sub>sundhed</sub>	ikke beregnet

December 2020

# Indhold

<b>FORORD</b>	<b>3</b>	
<b>ENGLISH SUMMARY AND CONCLUSIONS</b>	<b>4</b>	
<b>1 INDLEDNING</b>	<b>6</b>	
<b>2 FYSISK KEMISKE EGENSKABER</b>	<b>7</b>	
<b>3 SKÆBNE I MILJØET</b>	<b>8</b>	
3.1 NEDBRYDELIGHED	8	
3.2 BIOAKKUMULERING	8	
3.3 NATURLIG FOREKOMST	9	
<b>4 GIFTIGHEDSDATA</b>	<b>10</b>	
4.1 GIFTIGHED OVER FOR VANDLEVENDE ORGANISMER	10	
4.2 GIFTIGHED OVER FOR SEDIMENTLEVENDE ORGANISMER	12	
4.3 GIFTIGHED OVER FOR PATTEDYR OG FUGLE	12	
4.4 GIFTIGHED OVER FOR MENNESKER	12	
<b>5 ANDRE EFFEKTER</b>	<b>13</b>	
<b>6 UDLEDNING AF VANDKVALITETSKRITERIUM</b>	<b>14</b>	
6.1 VANDKVALITETSKRITERIUM (VKK)	14	
6.2 KORTTIDSVANDKVALITETSKRITERIUM (KVKK)	15	
6.3 KVALITETSKRITERIUM FOR SEDIMENT (SKK)	15	
6.4 KVALITETSKRITERIUM FOR BIOTA (BKK)	16	
6.5 KVALITETSKRITERIUM FOR HUMAN KONSUM AFVANDLEVENDE ORGANISMER (HKK)	16	16
<b>7 KONKLUSION</b>	<b>17</b>	
<b>8 REFERENCER</b>	<b>18</b>	

Bilag A: Non-test data for HPA

# 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 (vandkvalitetskriterium), i sediment og i dyr og planter (biota).

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 august 2020.

# English Summary and conclusions

Hydroxypivalic acid, HPA, is an intermediate in the production of synthetic herbicides.

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

Short-term ecotoxicity data have been available for the three marine organisms: the algae *Skeletonema* sp., the crustacean *Acartia tonsa* and the fish *Scophthalmus maximus*. Furthermore, data have been supported by QSAR data for freshwater organisms from the Danish (Q)SAR Database (2020).

## *QS for freshwater and saltwater*

According to the TGD (EU, 2018) for datasets of limited data, the deterministic approach using assessment factors shall be used for the derivation of QS. Therefore, this approach has been followed for derivation of the QS for HPA.

The long-term QS (annual average, AA-QS) is derived for both freshwater organisms and saltwater organisms based on the experimentally determined short-term data with the lowest value of LC<sub>50</sub> >100 mg/L for marine fish. This value is conservatively set to 100 mg/L.

The AA-QS for freshwater is derived based on toxicity data of marine species, since no freshwater data is available. This approach is uncertain and therefore an extrapolation factor of 10 is applied to the ordinarily assessment factor for deriving a freshwater AA-QS (1000) (EU, 2018, table 3) for deriving the freshwater AA-QS for HPA. Therefore, the same assessment factor of 10,000 (EU, 2018, table 4) is applied for deriving the AA-QS for both freshwater and saltwater:

$$\mathbf{AA-QS_{freshwater} = 100 \text{ mg/L} / 10,000 = 0.01 \text{ mg/L} = 10 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

$$\mathbf{AA-QS_{saltwater} = 100 \text{ mg/L} / 10,000 = 0.01 \text{ mg/L} = 10 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

The short-term QS (maximum acceptable concentration, MAC-QS) is also derived for both freshwater organisms and saltwater organisms based on the experimentally determined short-term data with LC<sub>50</sub> for marine fish conservatively set to 100 mg/L.

The MAC-QS for freshwater is derived based on toxicity data of marine species, since no freshwater data is available. This approach is uncertain and therefore an extrapolation factor of 10 is applied to the ordinarily assessment factor for deriving a freshwater MAC-QS (100) (EU, 2018, table 5) for deriving the freshwater MAC-QS for HPA. Therefore, the same assessment factor of 1000 (EU, 2018, table 6) is applied for deriving the MAC-QS for both freshwater and saltwater:

$$\mathbf{MAC-QS_{freshwater} = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 0.1 \text{ mg/L} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

$$\text{MAC-QS}_{\text{saltwater}} = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 0.1 \text{ mg/L} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}$$

#### *QS for sediment*

According to the TGD (EU, 2018), the the QS for sediment shall not be derived as the  $\log K_{ow} < 3$  (0.72).

#### *QS for secondary poisoning*

HPA has a  $\log K_{ow} < 3$  (0.72) and an estimated bioconcentration factor (BCF), lower than 100 L/kg (2,46 L/kg) indicating a low potential for bioaccumulation and accumulation in the food chain. Therefore according to the TGD (EU, 2018), the QS for secondary poisoning shall not be derived.

#### *QS for human health*

Based on low potential for bioaccumulation and accumulation in the food chain, no QS for human health needs to be developed. At the same time, the substance poses no known hazards for carcinogenic, mutagenic or reprotoxic effects or known risk of irreversible effects.

The following EQS have been derived for HPA:

$$\text{AA-QS}_{\text{freshwater}} = 10 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$\text{AA-QS}_{\text{saltwater}} = 10 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$\text{MAC-QS}_{\text{freshwater}} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$\text{MAC-QS}_{\text{saltwater}} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$\text{QS}_{\text{sediment, freshwater}} = \text{Not determined}$$

$$\text{QS}_{\text{sediment, saltwater}} = \text{Not determined}$$

$$\text{QS}_{\text{biota, secondary poisoning}} = \text{Not determined}$$

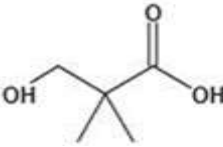
$$\text{QS}_{\text{biota, human health}} = \text{Not determined}$$

# 1 Indledning

Identiteten af HPA fremgår af tabel 1.1.

HPA er et syntetisk stof og anvendes industrielt som mellemprodukt ved fremstilling af andre stoffer (ECHA, 2020).

Tabel 1.1. Identitet

IUPAC navn	3-hydroxy-2,2-dimethylpropan syre
Andre navne	3-hydroxypivalin syre HPA
Strukturformel	
CAS nr.	4835-90-9
EINECS nr.	225-419-8
Kemisk formel	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>
SMILES	CC(C)(CO)C(=O)O

## 2 Fysisk kemiske egenskaber

De fysisk kemiske egenskaber for HPA fremgår af tabel 2.1.

Tabel 2.1. Fysisk kemiske egenskaber for HPA

Parameter	Værdi	Reference
Molekylvægt, $M_w$ ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	118,132	Kamper (2020)
Smeltepunkt, $T_m$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	123-128	ECHA (2020)
Kogepunkt, $T_b$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	240,52 <sup>1</sup>	ECHA (2020)
Damptryk, $P_v$ (Pa)	0,446 <sup>2</sup>	ECHA (2020)
Henry's konstant, H ( $\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$8,1\times 10^{-3}$ <sup>3</sup>	US-EPA (2020)
Vandopløselighed, $S_w$ ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	845 <sup>2</sup>	ECHA (2020)
Dissociationskonstant, $\text{pK}_a$	4,4 <sup>1</sup>	Danish (Q)SAR Database (2020)
Octanol/vand fordelingskoefficient, $\log K_{ow}$	0,72 <sup>4</sup>	Eurofins (2020)
	-0,788-0,299 <sup>1</sup>	US-EPA (2020)
$K_{oc}$ ( $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	19,1 <sup>1</sup>	US-EPA (2020)
	0,541-1 <sup>1</sup>	Danish (Q)SAR Database (2020)

<sup>1</sup> Estimeret værdi

<sup>2</sup> Estimeret værdi for 25  $^{\circ}\text{C}$

<sup>3</sup> Estimeret værdi, temperatur er ikke oplyst

<sup>4</sup> pH er ikke oplyst

HPA er ioniserbar, og vil derfor optræde enten i neutral eller ioniseret form afhængig af pH. I tabel 2.2 er der angivet LogD-værdier, som er  $\log K_{ow}$  korrigeret for pH (Danish (Q)SAR Database, 2020; ACDLabsmodel).

Tabel 2.2. LogD estimeret for HPA (Danish (Q)SAR Database, 2020)

pH	1	4	5	6	7	8	9
LogD	-0,3	-0,45	-1	-1,91	-2,89	-3,79	-4,29

## 3 Skæbne i miljøet

Der er søgt efter data for skæbne i miljøet i let tilgængelige oversigtsværker og sammenfattende rapporter suppleret med data fra QSAR-databaser og QSAR-beregninger:

- ECHA-databasen (ECHA, 2020)
- Generel litteratursøgning med Scopus (søgeord; 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid, 3-hydroxypivalic acid, 4835-90-9)
- Generel søgning via google (søgeord; 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid, 3-hydroxypivalic acid, 4835-90-9)
- Dansk (Q)SAR database (Danish (Q)SAR Database, 2020), EPI Suite (2020)

Resultater fra den danske (Q)SAR database inkl. EPI Suite resultater fremgår af bilag A.

### 3.1 Nedbrydelighed

Der er ikke fundet eksperimentelle nedbrydningsdata. Data i registreringsdossieret tyder på, at stoffet er let nedbrydeligt. Dette er baseret alene på QSAR/QSPR analyser med BIOWIN v.4.10 (ECHA, 2020). EPI BIOWIN (v.4.10) estimerer let bionedbrydelighed af HPA, mens modeller for bionedbrydelighed i den danske QSAR database ligger uden for anvendelsesområdet (Danish (Q)SAR Database, 2020).

Der er ved hjælp af EPI level III Fugacity model estimeret halveringstider for HPA i forskellige medier (Danish (Q)SAR Database, 2020), som fremgår af tabel 3.1.

Tabel 3.1. Estimerede halveringstider i miljøet for HPA (Danish (Q)SAR Database, 2020)

	Luft	Vand	Jord	Sediment
Halveringstid (timer)	51,2	208	416	1870

Halveringstiden for biologisk nedbrydning af HPA er estimeret til 4,10 dage, mens hastigheden for atmosfærisk hydroxylering er estimeret til  $3,7 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/molekyle/sekund (US-EPA, 2020).

### 3.2 Bioakkumulering

Der er ikke fundet eksperimentelle data i form af BMF, BCF eller BAF, der kan fortælle om HPA's potentiale for at bioakkumulere. Log K<sub>ow</sub> er ifølge tabel 2.1. < 3 (0,72), hvilket indikerer et lavt potentiale for bioakkumulering.

Biokoncentrationsfaktoren, BCF, estimeres ved EPI BCFBAF modellerne til 3,162 L/kg vådvægt samt ved BCF Arnot-Gobas inklusive biotransformation til 1,319 L/kg vådvægt (Danish (Q)SAR Database, 2020).



Ifølge den amerikanske CompTox database estimeres BCF i området fra 0,689 L/kg til 4,24 L/kg med en median på 2,46 L/kg (US-EPA, 2020).

### 3.3 Naturlig forekomst

Stoffet er fremstillet syntetisk og anvendes industrielt som mellemprodukt ved fremstilling af andre stoffer (ECHA, 2020), og derfor forventes det ikke, at stoffet forekommer naturligt.

## 4 Giftighedsdata

En forsøgsrapport med økotoxikologisk karakterisering af HPA har været tilgængelig for udarbejdelse af miljøkvalitetskriterier (Kamper, 2020).

Derudover er der søgt data i let tilgængelige oversigtsværker og sammenfattende rapporter:

- ECHA-databasen (ECHA, 2020)
- eChemportal (OECD, 2020) (metadatabase med flere relevante databaser inkluderet ECHA CHEM, ETOX, J-Check, US EPA ECOTOX, OECD SIDS, NICNAS)
- Generel litteratursøgning med Scopus (søgeord; 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid, 3-hydroxypivalic acid, 4835-90-9)
- Generel søgning via google (søgeord; 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropanoic acid, 3-hydroxypivalic acid, 4835-90-9)

Der er ikke fundet eksperimentelle data for giftigheden af HPA ud over data fra en forsøgsrapport (Kamper, 2020). Data er derfor suppleret med data fra QSAR databaser og QSAR beregninger:

- Dansk (Q)SAR database (Danish (Q)SAR Database, 2020)
- EPI Suite (2020)

Troværdigheden af studierne er vurderet ved tildelingen af en Klimisch score fra 1 til 4 (Klimisch et al., 1997). Score 1 angiver, at studiet kan anvendes uden forbehold, mens score 2 angiver at studiet kan anvendes med forbehold, f.eks. at der er tilstrækkelige oplysninger, selvom studiet ikke er udført i forhold til guideline. Studier, som ikke er tilstrækkeligt beskrevet, tildeles score 3 eller 4, hvor score 4 tildeles studier, hvor det ikke er muligt at vurdere kvaliteten og dermed troværdigheden. Estimerede værdier tildeles derfor en score 3.

### 4.1 Giftighed over for vandlevende organismer

Der er ikke fundet eksperimentelle data for giftigheden over for ferskvandsorganismer. I den danske QSAR-database er giftigheden over for ferskvandsorganismer estimeret ved hjælp af DTU-modellerne Leadscope og SciQSAR samt ved EPI ECOSAR modellerne (Danish (Q)SAR Database, 2020). Ud fra strukturen bestående af en carboxylsyre-gruppe estimerer ECOSAR HPA til at tilhøre giftighedsklassen neutralt organisk stof (EPI Suite, 2020). HPA bør ikke tilhøre denne giftighedsklasse, da HPA er en syre, og derved kan stoffet være på en ioniseret form. Værdierne for neutralt organisk stof er inkluderet for at sammenligne med de øvrige estimerede værdier. Resultaterne er vist i tabel 4.1 og i bilag A. Effektkoncentrationerne er angivet som gennemsnit af modellerne, Leadscope og SciQSAR, repræsenterende de laveste værdier. Der er estimeret EC<sub>50</sub> (immobilisering) for krebsdyr (*Daphnia magna*) på 393 mg/L, LC<sub>50</sub> for fisk (*Fathead minnow*) på 2.220 mg/L og for alger er der estimeret en EC<sub>50</sub> på 1.222 mg/L.

Tabel 4.1 Estimeret akut giftighed af HPA over for ferskvandsorganismer. Data fremgår af bilag A.

Art	Eksponeeringstid	L(E)C <sub>50</sub> (mg/L)	Bemærkning	Reference	Troværdighed (1-4)
Fisk <i>Fathead minnow</i>	96 timer	2.220	Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR angivet i referencen	Danish (Q)SAR Database	3
Fisk	96 timer	62.714	EPI ECOSAR (giftighedsklasse: neutral organisk syre)	Danish (Q)SAR Database	3
Krebsdyr <i>Daphnia magna</i>	48 timer	393	Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR angivet i referencen	Danish (Q)SAR Database	3
Dafnier	48 timer	29.562	EPI ECOSAR (giftighedsklasse: neutral organisk syre)	Danish (Q)SAR Database	3
Alger <i>Pseudokirchneriella</i>	72 timer	1.222	Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR angivet i referencen	Danish (Q)SAR Database	3
Grøn alger	96 timer	10.200	EPI ECOSAR (giftighedsklasse: neutral organisk syre)	Danish (Q)SAR Database	3

Giftigheden over for den marine alge *Skeletonema* sp. og det marine krebsdyr *Acartia tonsa* er undersøgt i henhold til ISO International Standard 10253 “Water quality – Marine algal growth inhibition test with *Skeletonema* sp. and *Phaeodactylum tricorutum*” og ISO International Standard 14669 “Water quality - Determination of acute lethal toxicity to marine copepods (Copepoda crustacea)”, mens giftigheden over for den marine fisk *Scophthalmus maximus* (pighvar) er undersøgt i en test efter OSPAR, “Protocol for a Fish Acute-Toxicity Test”, som er en modificeret version af OECD 203, “Fish, Acute Toxicity test”. Der er ikke målt effekter i testene med saltvandsorganismerne, bortset fra i testen med alger, hvor LOEC er bestemt til 1.000 mg/L og NOEC til 690 mg/L.

Effektkoncentrationer for saltvandsorganismer er sammenstillet i tabel 4.2.

Tabel 4.2 Giftighed af HPA over for saltvandsorganismer

Art	Effektmål	Eksponeeringstid	Mål	Værdig (mg/L)	Reference	Troværdighed (1-4)
Fisk <i>Scophthalmus maximus</i> , pighvar	Dødelighed	96 timer	LC <sub>50</sub>	> 100	Kamper (2020)	1
Krebsdyr <i>Acartia tonsa</i>	Dødelighed	48 timer	LC <sub>50</sub>	> 1.000	Kamper (2020)	1
Alger <i>Skeletonema</i> sp.	Væksthæmning	72 timer	EC <sub>50</sub> EC <sub>10</sub> LOEC NOEC	> 1.000 > 1.000 1.000 690	Kamper (2020)	1

#### 4.2 Giftighed over for sedimentlevende organismer

Der er ikke fundet data for giftighed over for sedimentlevende organismer.

#### 4.3 Giftighed over for pattedyr og fugle

Der er ikke fundet data for giftighed over for pattedyr og fugle.

#### 4.4 Giftighed over for mennesker

Der er ikke fundet data for giftighed over for mennesker.

## 5 Andre effekter

Der er ikke fundet data for andre effekter af HPA.

# 6 Udledning af vandkvalitetskriterium

## 6.1 Vandkvalitetskriterium (VKK)

Jævnfør EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) skal der ved datasæt med få data anvendes den deterministiske metode med anvendelse af usikkerhedsfaktorer. Denne metode benyttes derfor for udledning af vandkvalitetskriterier for HPA.

Datasættet består af et enkelt kronisk studie for den marine alge (*Skeletonema* sp), hvor LOEC og NOEC er bestemt til hhv. 1.000 og 690 mg/L. NOEC fra algetesten, som i princippet betragtes som en kronisk test, skal ifølge vejledningen (EU, 2018) understøttes af EC<sub>10</sub> eller NOEC for andre organismer end alger og bakterier, før værdien kan anvendes som mål for kroniske effekter. Da dette ikke er tilfældet indgår studiet derfor i datasættet som værdi for akut effekt. Da der ikke foreligger anden kronisk data vil usikkerhedsfaktoren for beregning af VKK blive sat ud fra den tilgængelige akutte data.

Der foreligger ikke eksperimentelle data eller troværdige estimerede kroniske effektkoncentrationer for ferskvandsorganismer.

På grund af den højere troværdighed af eksperimentelle værdier i forhold til troværdigheden af værdier estimeret ud fra stoffets struktur (QSAR-resultaterne, tabel 4.1) vælges det at benytte de eksperimentelle værdier til udledning af kvalitetskriteriet.

Vandkvalitetskriteriet udledes for både ferskvands- og saltvandsorganismer på baggrund af den laveste akutte effektkoncentration, LC<sub>50</sub> >100 mg/L for marin fisk. Denne værdi sættes konservativt til 100 mg/L. Ifølge EU-vejledningen anbefales det ikke at anvende større end værdier, men da der kun forekommer effektkoncentrationer, som er angiver som større end værdier, sættes LC<sub>50</sub>-værdien konservativt til 100 mg/L.

Der foreligger ikke troværdigt toksicitetsdata for ferskvandsarter og vandkvalitetskriteriet for ferskvand udledes derfor ud fra toksicitetsdata på marine arter. Der er usikkerheder forbundet ved denne tilgang, da det er uvist om det er de ferskvandslevende eller marine organismer, som er de mest sensitive. Studier tyder på, at ved anvendelse af en faktor 10 i ekstrapoleringen fra ferskvandslevende organismer til marine organismer, sikres beskyttelsen af de marine organismer (Leung et al, 2001; Wheeler et al, 2002), og dette stemmer overens med EU-vejledningen (EU, 2018). EU-vejledningen angiver ikke en forklaring eller en faktor, hvis der kun foreligger toksicitetsdata på marine organismer, som skal ekstrapoleres til ferskvandslevende organismer. Et studie af Wheeler et al. (2002) tyder på, at en faktor 10 ved ekstrapolering fra marine organismer til ferskvandslevende organismer, vil sikre beskyttelse for de ferskvandslevende organismer. Der er i forvejen inkluderet en faktor 10 i ekstrapolering fra ferskvand til marin i usikkerhedsfaktoren på 10.000 (EU, 2018, s. 48), og derfor anvendes usikkerhedsfaktoren 10.000 til vandkvalitetskriteriet for ferskvand.

Jævnfør vejledningen (EU, 2018, tabel 4) skal der for saltvand anvendes en usikkerhedsfaktor på 10.000 på laveste L(E)C<sub>50</sub>-værdi ved tilgængeligt data for korttidstest på saltvandsorganismer for tre trofiske niveauer (alge, invertebrat og fisk). Derfor anvendes en usikkerhedsfaktor på 10.000 til vandkvalitetskriteriet for både ferskvand og saltvand:

$$\mathbf{VKK_{ferskvand} = 100 \text{ mg/L} / 10.000 = 10 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

$$\mathbf{VKK_{saltvand} = 100 \text{ mg/L} / 10.000 = 10 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

## 6.2 Korttidsvandkvalitetskriterium (KVKK)

Datasættet består af eksperimentelle data for korttidstest på marine arter: en test på fisk (*Scophthalmus maximus*), en test på krebsdyr (*Acartia tonsa*) og en test på alger (*Skeletonema* sp). For ferskvandsorganismer er der ikke fundet eksperimentelle data. Giftigheden er derfor udelukkende estimeret ved hjælp af tilgængelige QSAR-metoder for fisk, krebsdyr og alger repræsenterende akut giftighed.

Generelt viser data en lav giftighed af HPA med laveste effektkoncentration bestemt for marine fisk med LC<sub>50</sub> >100 mg/L. De estimerede værdier (tabel 4.1) viser den laveste effektværdi over for krebsdyr med LC<sub>50</sub> på 393 mg/L.

Korttidsvandkvalitetskriteriet udledes for både ferskvands- og saltvandsorganismer ligeledes på baggrund af LC<sub>50</sub> for marine fisk sat konservativt til 100 mg/L. Ved fastsættelse af korttidsvandkvalitetskriterium anvendes tabel 6 i EU-vejledningen (EU, 2018), hvor for saltvand anvendes en usikkerhedsfaktor på 1000 på den laveste akutte effektkoncentration, når der er tilgængeligt data for korttidstest på saltvandslevende organismer på tre trofiske niveauer (alge, invertebrat og fisk). Med samme argumentation som beskrevet i udledning af VKK, anvendes samme usikkerhedsfaktor til KVKK for både ferskvand og saltvand:

$$\mathbf{KVKK_{ferskvand} = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 100 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

$$\mathbf{KVKK_{saltvand} = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 100 \text{ }\mu\text{g/L}}$$

## 6.3 Kvalitetskriterium for sediment (SKK)

Da HPA har en lav giftighed over for vandlevende organismer, og da stoffet med en log K<sub>ow</sub> < 3 (0,72) ikke forventes at findes og ophobes i sedimentet, vurderes det, at HPA's giftighed over for organismer i sedimentet ligeledes er lav.

Ifølge EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) skal der for stoffer uden potentiale for ophobning (log K<sub>ow</sub> < 3) eller effekt i sedimentet ikke udarbejdes et sedimentkvalitetskriterium for sedimentlevende organismer.

#### 6.4 Kvalitetskriterium for biota (BKK)

På baggrund af log  $K_{ow}$  for HPA på under 3 (0,72) og en estimeret biokoncentrationsfaktor på under 100 (2,46 (0,689 - 4,24)) vurderes HPA ikke at have potentiale for bioakkumulering. Stoffet forventes ikke at være meget giftigt over for pattedyr og fugle, og der er ingen tegn på ophobning i miljøet vurderet ud fra den lave log  $K_{ow}$ . Der skal således ifølge EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) ikke udarbejdes et kvalitetskriterium for sekundær forgiftning for HPA.

#### 6.5 Kvalitetskriterium for human konsum af vandlevende organismer (HKK)

Med baggrund i et manglende potentiale for bioakkumulering og derved ophobning i fødekæden, skal der ikke udarbejdes et kvalitetskriterium for human sundhed. Samtidig udgør stoffet ingen kendte farer for kræftfremkaldende, mutagene eller reprotoksiske effekter eller kendte risiko for irreversible effekter.



## 7 Konklusion

Der er stor usikkerhed forbundet med nedenstående miljøkvalitetskriterier grundet begrænset datamængde for 3-hydroxypivalinsyre (HPA), derfor er miljøkvalitetskriterierne for stoffet konservativt fastsat til følgende:

Vandkvalitetskriterium  $VKK_{\text{ferskvand}}$  10  $\mu\text{g/l}$

Vandkvalitetskriterium  $VKK_{\text{saltvand}}$  10  $\mu\text{g/l}$

Korttidsvandkvalitetskriterium  $KVKK_{\text{ferskvand}}$  100  $\mu\text{g/l}$

Korttidsvandkvalitetskriterium  $KVKK_{\text{saltvand}}$  100  $\mu\text{g/l}$

Jævnfør EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) er der ikke bestemt kvalitetskriterium for sediment og biota (sekundær forgiftning og sundhed), med baggrund i HPA's  $\log K_{ow}$  under 3 (0,72) og BCF-værdi under 100 L/kg (2,46 L/kg) og dermed manglende potentiale for bioakkumulering og ophobning i fødekæden eller sedimentet. HPA forventes således ikke at give anledning til effekter i sediment eller sekundær forgiftning.

## 8 Referencer

Danish (Q)SAR Database (2020). <http://qsar.food.dtu.dk>

ECHA (2020). Registreringsdossier for CAS 4835-90-9. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/22481>.

EPI Suite (2020). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows. United States Environmental Protection Agency (EPIWEB version 4.1 US-EPA).

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](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.

Eurofins (2020). Test report of partition coefficient (n-octanol/water), method reference: OECD Guideline no. 117.

Kamper A. (2020). Ecotoxicity characterisation of HPA (Hydroxypivalic acid). Accredited test report No. BWL192. Acute toxicity testing of HPA (Hydroxypivalic acid) with *Skeletonema* sp., *Acartia tonsa* and *Scophthalmus maximus* (Turbot). Report September 2020, FMC Project ID: AADK-2019-0038.

Klimisch, H., Andreae, M. & Tillmann, U. (1997). A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharm*, 25, 1-5.

Leung, K., Morritt, D., Wheeler, J., Whitehouse, P., Sorokin, N., Toy, R., Holt, M and Crane, M. (2001): Can saltwater toxicity be predicted from freshwater data? *Marine Pollution Bulletin*, 42, 1007-1013.

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

US-EPA (2020). CompTox Chemicals Dashboard CAS-RN 4835-90-9. [Comptox.epa.gov](https://comptox.epa.gov)

Wheeler, J., Leung, K., Morritt, D., Sorokin, N., Rogers, H., Toy, R., Holt, M., Whitehouse, P. and Crane, M. (2002): Freshwater to saltwater toxicity extrapolation using species sensitivity distributions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21, 2459-2467.

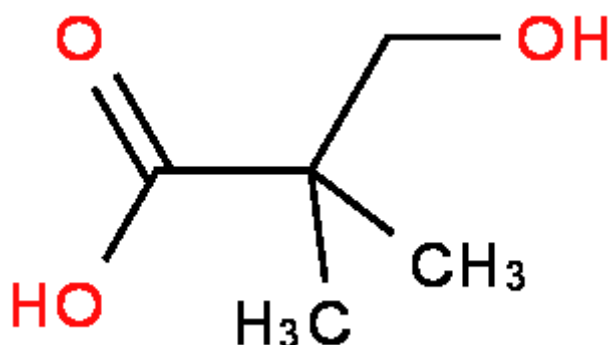
# Bilag A

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

Date: 28-08-2020

## (Q)SAR predicted profile

- Structure (as used for QSAR prediction):



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

- ID

REACH EC Number (pre-registration, by 2013)	225-419-8	REACH EC Number (registration, by Dec. 2019)	225-419-8
Registry Number	4835-90-9	PubChem CID	
EU CLP Harmonized Classification*		DK-EPA / DTU QSAR-based CLP Advisory Classification	Acute Tox. 4
REACH registration cumulated minimum annual tonnage			
Molecular Formula	C5 H10 O3	Molecular weight (g/mole)	118.13
Chemical Name	3-hydroxypivalic acid		

*(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)	50.11	Melting Point Experimental (deg C)	
Boiling Point (deg C)	240.52	Boiling Point Experimental (deg C)	
Vapour Pressure (atm)	EPI.Estimated_VP_atm	Vapour Pressure Experimental (atm)	EPI.Exp_VP_atm
Vapour Pressure (mm Hg)	0.00334	Vapour Pressure Experimental (mm Hg)	
Vapour Pressure (Pa)	0.4453	Vapour pressure Subcooled Liquid (Pa)	0.758

*EPI MPBPVP models*

- **Henry's Law Constant**

HLC Bond Method (atm-m3/mole)	4.686E-011	HLC Group Method (atm-m3/mole)	
HLC Via VP/WSol (atm-m3/mole)	6.144E-010	HLC Via VP/WSol (Pa-m3/mole)	6.225E-005
Henrys Law Const. Exp db (Pa-m3/mole)		Henrys Law Const. Exp db (atm-m3/mole)	

*EPI HENRYWIN models*

- **Water Solubility**

Water solubility from Kow (mg/L)	845000	Water solubility from Fragments (mg/L)	1000000
Water solubility Exp (mg/L)		Water solubility Exp Ref	

*EPI WATERNT 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	4.4
- Standard deviation (±)	0.4
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		-0.3	-0.45	-1	-1.91	-2.89	-3.79	-4.29

*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	8.697	Log Kaw	-8.717
---------	-------	---------	--------

*EPI KOAWIN models*

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

Log Kow	-0.02
---------	-------

Log Kow Exp	Log Kow Exp Ref
-------------	-----------------

*EPI WSKOW model*

*LogKow: log octanol-water partition coefficient*

Kp (m3/ug) Mackay-based	3.96E-006	Kp (m3/ug) Koa-based	0.000122
Phi Junge-Pankow-based	0.000143	Phi Mackay-based	0.000317
Phi Koa-based	0.00968		

*EPI AEROWIN models*

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

Koc from MCI (L/kg)	1	Log Koc from MCI	-0.5163
Koc from Kow (L/kg)	0.541	Log Koc from Kow	-0.2668

*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 (%)	0.00164	33.5	66.5	0.0592
Half-Life (hr)	51.2	208	416	1870
Emissions (kg/hr)	1000	1000	1000	0

*EPI Level III Fugacity Model*

Persistence time (hr)	391
Persistence time (days)	16.29167

*EPI Level III Fugacity Model*

- **Level III Fugacity Environmental Partitioning, emission only to water**

	Air	Water	Soil	Sediment
Mass Amount (%)	9.19E-010	99.8	1.77E-005	0.177
Half-Life (hr)	51.2	208	416	1870
Emissions (kg/hr)	0	1000	0	0

*EPI Level III Fugacity Model*

Persistence time (hr)	231
Persistence time (days)	9.625

*EPI Level III Fugacity Model*

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

	Total removal	Biodegradation	Sludge Adsorption	Volatilization
(%)	1.85	0.09	1.76	0

*EPI STPWIN model*

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

	OH	Ozone
Half-Life (d)	2.133	0
Half-Life (hr)	25.591	
Overall Rate Const. (OH: E-12 cm <sup>3</sup> /molecule-sec and OZ: E-17 cm <sup>3</sup> /molecule-sec)	5.0154	

*EPI AOPWIN models*

- **Biodegradation**

Biowin1 (linear model) Probability of Rapid Biodegradation	0.7388
Biowin2 (non-linear model) Probability of Rapid Biodegradation	0.7972
Biowin3 Expert Survey Ultimate Biodegradation	3.2506
Biowin3 Expert Survey Ultimate Timeframe	days-weeks
Biowin4 Expert Survey Primary Biodegradation	4.0389
Biowin4 Exp. Survey Primary Timeframe	days
Biowin5 (MITI linear model) Biodegradation Probability	0.8209
Biowin6 (MITI non-linear model) Biodegradation Probability	0.893
Biowin7 (Anaerobic Linear) Biodegradation Probability	0.6882
Petroleum Hydrocarbon Biodegradation Half-Life (days)	

*EPI BIOWIN models*

*Biowin1 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=Not Ready)		INC_OUT	POS_OUT	NEG_OUT	POS_OUT

*DTU-developed models*

## - Bioaccumulation

BCF (L/kg wet-wt)	3.162
Log BCF (L/kg wet-wt)	0.5
Whole Body Primary Biotransformation Fish Half-Life (days)	0.04896
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	0.9611
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	0.9961
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	0.9611
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	0.9975

*EPI BCFBAF models*

*BCF: Bioconcentration factor, BAF: Bioaccumulation factor*

## - Aquatic toxicity

	Exp	Battery	Leadscope	SciQSAR
Fathead minnow 96h LC50 (mg/L)		2220.006	3604.293	835.7188
Domain		IN	IN	IN
Daphnia magna 48h EC50 (mg/L)		392.9759	388.7051	397.2466
Domain		IN	IN	IN
Pseudokirchneriella s. 72h EC50 (mg/L)		1221.869	894.7055	1549.032
Domain		IN	IN	IN

*DTU-developed models*

	Fish 96h	Daphnid 48h	Green Algae 96h
LC50 (Fish) or EC50 (Daphnid and Algae) for Most Toxic Class (mg/L)	62713.9	29561.75	10200.24
Max. Log Kow for Most Toxic Class	5	5	6.4
Most Toxic Class	Neutral Organics-acid	Neutral Organics-acid	Neutral Organics-acid

Note

*EPI ECOSAR models*

*ECOSAR Classes:*



## - **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 DK DTU 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 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

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: <http://www.multicase.com/case-ultra>

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

SciQSAR: <http://lhasa-llc.com/>

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