

Forslag til sundheds- og miljøkvalitetskriterier

For stoffer med relation til forurening fra Grindstedværket

Rapport
Region Syddanmark projekt nr. A237370
Lokalitetsnr. 555-00101, 565-00007 og 565-00072

29. juni 2023

Udarbejdet for Region Syddanmark


Forslag til sundheds- og miljøkvalitetskriterier

For stoffer med relation til forurening fra Grindstedværket

Rapport

Projektnr. Region Syddanmark projekt nr. A237370 , Lokalitetsnr. 555-00101, 565-00007 og 565-00072

Udarbejdet for: Region Syddanmark
Repræsenteret ved: Lone Dissing

Godkendt af
17-08-2023
 X <u>Helle Buchardt Boyd</u>
Approved by
Signed by: Helle Buchardt Boyd

Kontaktperson: Helle Buchardt Boyd, seniortoksikolog, cand.brom. hbb@dhigroup.com. +45 4516 9097
Projektleder: Helle Buchardt Boyd
Kvalitetsansvarlig: Pernille Bohn og Brian Svend Nielsen
Udarbejdet af: Helle Buchardt Boyd, Anne Rathmann Pedersen, Dorte Rasmussen, Rikke Andersen, Poul Bo Larsen, Sara Højriis og Claus Jørgensen
Projektnr.: 11829186
Godkendt af: Helle Buchardt Boyd
Godkendelsesdato: 29. juni 2023, revideret for småfejl d. 18. juli 2023 og d. 17. august 2023.
Revision: Final 1.2.
Klassifikation: **Fortrolig:** Dette dokument er kun tilgængeligt for medlemmerne af projektgruppen og må ikke deles med andre uden kundens forhåndsgodkendelse.
Filnavn: Kvalitetskriterier final

Indholdsfortegnelse

1	Introduktion	12
2	Metode	16
3	Udarbejdelse af forslag til sundhedsmæssigt baserede kriterier	17
3.1	Barbiturater	17
3.1.1	Toksikologi af barbiturater	17
3.1.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af barbiturater ...	18
3.1.3	Mindste effektive dosis	20
3.1.4	TDI for barbiturater	20
3.2	Meprobamat	21
3.2.1	Meprobamats toksikologi	21
3.2.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af meprobamat ..	21
3.2.3	Mindste effektive dosis	22
3.2.4	TDI for meprobamat	22
3.3	Sulfonamider	22
3.3.1	Sulfonamidernes toksikologi	23
3.3.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse	23
3.3.3	NOAEL eller mindste effektive dosis	24
3.3.4	TDI for gruppen af sulfonamider	24
3.3.5	Grænseværdi for udvikling af bakterieresistens	25
3.4	Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre	27
3.4.1	Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyres toksikologi	28
3.4.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse	29
3.4.3	NOAEL eller mindste effektive dosis	29
3.4.4	TDI for Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre	29
3.5	Anilin	29
3.5.1	Toksikologi af anilin	30
3.5.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af anilin	30
3.5.3	NOAEL/LOAEL/T25/BMDL	31
3.5.4	TDI for anilin	32
3.6	Ethylurethan	34
3.6.1	Toksikologi af ethylurethan	34
3.6.2	Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af ethylurethan ..	35
3.6.3	BMDL	36
3.6.4	TDI for ethylurethan	37
3.7	Eksponeringsscenarier	38
3.7.1	Forudsætninger	38
3.7.2	Resultat af modelberegninger	42
3.7.3	Diskussion af usikkerheder	43
4	Udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier	45
4.1	Barbiturater	46
4.1.1	Beskrivelse af barbituraterne som gruppe	46
4.1.2	Skæbne i miljøet af barbiturater	47
4.1.3	Miljøgiftighed af barbiturater	48
4.1.4	Forslag til miljøkvalitetskriterier for barbiturater	49
4.1.5	Vurdering af behov for forslag til miljøkvalitetskriterier for biota og sediment	51
4.2	Sulfonamider	51
4.2.1	Beskrivelse og vurdering af sulfonamiderne som gruppe	52
4.2.2	Skæbne i miljøet af sulfonamider	53
4.2.3	Miljøgiftighed af sulfonamider	53
4.2.4	Forslag til miljøkvalitetskriterier for sulfonamider	56
4.2.5	Vurdering af behov for forslag til miljøkvalitetskriterier for biota og sediment	59

4.3	Sulfanilsyre (121-57-3).....	60
4.3.1	Skæbne i miljøet af sulfanilsyre	60
4.3.2	Miljøgiftighed	61
4.3.3	Forslag til miljøkvalitetskriterier for sulfanilsyre	62
4.4	Acetylsulfanilsyre (121-62-0)	66
4.4.1	Skæbne i miljøet af acetylsulfanilsyre.....	66
4.4.2	Miljøgiftighed	67
4.4.3	Forslag til miljøkvalitetskriterier for acetylsulfanilsyre.....	68
4.5	Anilin (62-53-3).....	70
4.5.1	Skæbne i miljøet af anilin.....	70
4.5.2	Miljøgiftighed af anilin.....	70
4.5.3	Forslag til miljøkvalitetskriterier for anilin	75
4.6	Ethylurethan (51-79-6)	75
4.6.1	Skæbne i miljøet af ethylurethan	75
4.6.2	Miljøgiftighed af ethylurethan	76
4.6.3	Forslag til miljøkvalitetskriterier for ethylurethan	78
4.7	Meprobamat (57-53-4)	78
4.7.1	Skæbne i miljøet af meprobamat.....	79
4.7.2	Miljøgiftighed af meprobamat.....	79
4.7.3	Forslag til miljøkvalitetskriterier for meprobamat.....	81
5	Endelige forslag til kvalitetskriterier	82
6	Referencer.....	84

Figurer

Figur 3-1	Metabolismeveje for hexobarbital.....	19
Figur 3-2	Enzymatisk omsætning af acetylsulfanilsyre til sulfanilsyre og eddikesyre.....	28
Figur 3-3	Større metaboliseringsveje for anilin (IARC, 2021).....	31
Figur 3-4	Metabolisering af ethylurethan (kopieret fra EFSA 2007)	37
Figur 4-1	Beregnet log D som funktion af pH.....	61
Figur 4-2	Beregnet log D som funktion af pH.....	67

Tabeller

Tabel 1.	Risikoforhold der skal vurderes i denne rapport.....	13
Tabel 2.	Stoffer, der ønskes vurderet med henblik på at fastsætte forslag til kvalitetskriterier (KK).	13
Tabel 3.	Beregninger af TDI'er ved kronisk eksponering.....	32
Tabel 4.	Beregning af TDI ved akut eksponering	33
Tabel 5.	Anvendte forudsætninger ved modelberegninger	38
Tabel 6.	Modeller til beregning af eksponeringsdosis ved indtagelse og hudkontakt.....	39
Tabel 7.	Modeller for eksponering af mennesker ved stranden i forhold til beregning af forslag til kvalitetskriterier (KK) i vand	40
Tabel 8.	Oversigt over anvendte allokeringsfaktorer (% af TDI)	42
Tabel 9.	Oversigt over resultat af beregninger efter modeller og forudsætninger som angivet i tabellerne 3 - 8.	42
Tabel 10.	Gruppen af barbiturater	46
Tabel 11.	Beskrivelse og definition på gruppen af barbiturater.....	46
Tabel 12.	Gruppen af sulfonamider	51
Tabel 13.	Beskrivelse og definition på gruppen af sulfonamider.....	52

Tabel 14.	Miljøgiftighed for sulfanilsyre. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data). *Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger).....64
Tabel 15.	Estimeret miljøgiftighed for acetylsulfanilsyre.69
Tabel 16.	Miljøgiftighed for anilin. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data).72
Tabel 17.	Miljøgiftighed for ethylurethan. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data). *Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger).....77
Tabel 18.	Miljøgiftighed for meprobamat80
Tabel 19.	Samlet oversigt over foreslåede kvalitetskriterier, såvel til beskyttelse af miljøet som mennesker.82
Tabel 20.	Oversigt over barbiturater som gruppe – humantoksikologiske egenskaber91
Tabel 21.	Oversigt over sulfonamider som gruppe – humantoksikologiske egenskaber for del 1 af gruppen.....97
Tabel 22.	Oversigt over sulfonamider som gruppe – humantoksikologiske egenskaber for del 2 af gruppen.....98
Tabel 23.	Informationer om antibiotika99
Tabel 24.	Oversigt over barbiturater som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed..... 104
Tabel 25.	Oversigt over barbiturater som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed, fortsat..... 107
Tabel 26.	Oversigt over sulfonamider som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed..... 108
Tabel 27.	Oversigt over sulfonamider som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed, fortsat..... 109
Tabel 28.	Miljøgiftighed for barbiturater, ferskvand 110
Tabel 29.	Miljøgiftighed for barbiturater, saltvand. 112
Tabel 30.	Miljøgiftighed for sulfonamider, ferskvand 114
Tabel 31.	Miljøgiftighed for sulfonamider, saltvand 125

Bilag

Bilag A	Vurdering af barbiturater som gruppe – Human toksikologi
Bilag B	Vurdering af sulfonamider som gruppe – Human toksikologi
Bilag C	Vurdering af barbiturater som gruppe - Miljø
Bilag D	Vurdering af sulfonamider som gruppe - Miljø
Bilag E	Miljøgiftighed for barbiturater
Bilag F	Miljøgiftighed for sulfonamider
Bilag G	Statistisk databehandling og SSD-analyse – Sulfonamider
Bilag H	Sammenligning af p-aniliners og amiders miljøgiftighed
Bilag I	Litteratursøgninger – Human toksikologi
Bilag J	Litteratursøgninger - Miljø
Bilag K	Oversigt over sub-modeller i VEGA
Bilag L	Oversigt over estimeret dermal optagelseshastighed [cm/t] fra Epi Suite

Sammendrag

Formålet med nærværende rapport er at fremskaffe, dokumentere og beregne forslag til sundheds- og miljøkvalitetskriterier, som Region Syddanmark kan anvende i risikovurderingen af forureningerne fra det tidligere Grindstedværket i Kærgård Klitplantage og i Grindsted. Dvs. tolerable koncentrationer af en række stoffer ved stranden, i strandrender/strandsøer samt i salt og fersk overfladevand.

Forslag til kvalitetskriterierne er beregnet under hensyntagen til stoffernes toksicitet (og for sulfonamidernes vedkommende også for deres evne til at fremkalde resistens i bakterier) og den måde hvorpå mennesker og miljø kan blive eksponeret.

Risikoforhold som er taget i betragtning, er angivet herunder:

Risikoforhold	Relevans for denne opgave
Risiko ved ophold på stranden	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand ved gravning ned til det øverste grundvand. Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Risiko ved leg og badning i strandrender/strandsøer	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand (opstrømmende grundvand). Afhængig af vejrforhold sker der også opblanding med havvand – så det er et komplekst system med blandingsvand af fersk grundvand og salt havvand). Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Risiko ved badning i havet	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand (opstrømmende grundvand). Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Overfladevand, Vesterhavet Overfladevand, Grindsted	Relevant (økotox): Påvirkning af de miljømæssige forhold i Vesterhavet og Grindsted Å..

Forslag til de miljømæssige kvalitetskriterier omfatter relevante marine og ferskvandsorganismer i vand og sediment. Forslag til de sundhedsmæssige kvalitetskriterier omfatter havvand, opstrømmende grundvand og blandinger heraf.

Undersøgelserne har resulteret i følgende forslag til kvalitetskriterier:

Stof/stofgruppe	Forslag til miljøkvalitetskriterie, µg/L		Forslag til sundhedskvalitetskriterie, µg/L			Forslag til resistenskriterie, µg/L
	Ferskvand	Saltvand	Scenarie 1 (ophold på stranden)	Scenarie 2 (strandreder)	Scenarie 3 (havbad)	
Barbiturater (sum)	7 µg/L	0,7 µg/L	400 µg/L	200 µg/L	50 µg/L	-
Sulfonamider (sum)	3,9 µg/L	3,9 µg/L	466.000 µg/L	259.000 µg/L	7.600 µg/L	16 µg/l
Meprobamat	150 µg/L	15 µg/L	588.000 µg/L	310.000 µg/L	8.800 µg/L	-
Sulfanilsyre + acetylsulfanilsyre (sum)	280 µg/L	280 µg/L	90.000 µg/L *	90.000 µg/L *	32.500 µg/L	-
Anilin	0,4 µg/L	0,04 µg/L	100 µg/L	30 µg/L	5 µg/l	-
Ethylurethan	500 µg/L	50 µg/L	0,4 µg/L	0,1 µg/l	0,005 µg/L	-

*Da sulfanilsyre klassificeres som hudsensibiliserende, er forslaget til kvalitetskriteriet nedsat til <0,01%, hvorunder der normalt ikke skal klassificeres som hudsensibiliserende.

Forslag til kvalitetskriterierne er beregnet på baggrund af mange forudsætninger, som alle er behæftet med usikkerheder. Nogle af de foreslåede kriterier kan måske synes meget lave. Mulighederne for evt. at øge kvalitetskriterierne kan bestå i at tilvejebringe et mere sikkert vidensgrundlag ved at gennemføre toksikologiske og økotoksikologiske undersøgelser, at anlægge andre vurderinger/acceptgrænser, og/eller ved at vælge højere allokeringfaktorer i beregningen af de sundhedsmæssigt baserede kvalitetskriterier.

Anvendte forkortelser

Forkortelse	Betydning
ADI	Acceptabelt dagligt indtag, dvs. den dosis, som mennesker kan indtage hver dag et helt liv uden at tage skade. 'Acceptabelt' anvendes for stoffer, der er tilsat med vilje, fx tilsætningsstoffer til fødevarer og pesticider.
BCF	Biokoncentrationsfaktor
BMDL	<i>Benchmark dose level</i> , dvs. den minimumsdosis af et stof der frembringer en klar, lav sundhedsrisiko (sædvanligvis i intervallet 1-10% ændring i en specifik toksisk effekt, såsom cancer induktion).
CNS	Centralnervesystemet
DDD	Den af WHO definerede døgndosis af et lægemiddel.
DEMETRA	<i>Development of Environmental Modules for Evaluation of Toxicity of pesticide Residues in Agriculture</i>
DMEL	<i>Derived Minimal Effect Level</i> , dvs. det niveau hvorunder eksponering for carcinogener er tolerabelt (for carcinogener uden tærskelværdi).
DNEL	<i>Derived No Effect Level</i> , dvs. det niveau hvorunder eksponering er tolerabelt (for stoffer med tærskelværdi).
EC50	<i>Effect Concentration</i> , effekt koncentration hvor 50% af eksponerede individer er påvirket
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Det europæiske lægemiddelagentur)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> i USA.
E _b C50	<i>Effect Concentration</i> , effekt koncentration. Koncentrationen af teststof, som resulterer i en 50 procent reduktion i biomassevækst i forhold til kontrollen
E _r C50	<i>Effect Concentration</i> , effekt koncentration. Koncentrationen af teststof, der resulterer i en 50 procent reduktion i væksthastighed i forhold til kontrollen

Forkortelse	Betydning
HC5	<i>Hazardous Concentration 5%</i> , koncentration med miljøfare for 5% af arterne baseret på SSD
HtIF	<i>High to low dose factor</i>
IRFMN	<i>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri</i>
JECFA	<i>Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives</i>
KNN	<i>k-nearest neighbor</i>
Koc	Fordelingskoefficient mellem organisk carbon og vand i jord
Kow	Fordelingskoefficient mellem oktanol og vand
KVKK	Korttidsvandkvalitetskriterium
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
LOEL	<i>Lowest Observed Effect Level</i>
LC50	<i>Letal Concentration</i> , dødelig koncentration hvor 50% af eksponerede individer er døde
MIC	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> . Den laveste antibiotikakoncentration, hvor en stamme af en specifik bakterie bliver hæmmet.
NOAEL	<i>No-observed-adverse effect-level</i> , dvs. den højeste daglige dosis som ikke giver nogen skadelige effekter
NOEC	<i>No Effect Concentration</i> , nul-effekt koncentration
PNEC	<i>Predicted No Effect Concentration</i> , estimeret nul-effekt koncentration
QSAR	<i>Quantitative structure-activity relationship</i>
REACH	EU-forordning om beskyttelsen af menneskers sundhed og miljøet mod de risici, som kan være forbundet med kemikalier.
SarPy	Structure-Activity Relationship Python
SSD	<i>Species Sensitivity Distribution</i> , følsomhedsfordeling for arter
TDI	Tolerabelt dagligt indtag, dvs. den daglige dosis, som mennesker kan indtage hver dag et helt liv, uden at tage skade. 'Tolerabelt' anvendes for forureningsstoffer.

Forkortelse	Betydning
TGD	<i>Technical Guidance Document</i> , Teknisk vejledning
TOC	Total Organisk Carbon
VEGA	QSAR platform til forudsigelse af miljøgiftighed
VKK	Vandkvalitetskriterium

1 Introduktion

Baggrund

Den tidligere produktion af farmaceutiske stoffer på det tidligere Grindstedværket (herefter kaldet Grindstedværket) har medført forureninger, som omfatter både deponering af spildevand fra Grindstedværket i Kærgård Klitplantage, spild af kemikalier på selve fabriksgrunden i Grindsted samt deponering af fast og flydende affald fra Grindstedværket på den gamle losseplads umiddelbart syd for Grindsted.

Grindstedværket har siden 1924 produceret bl.a. vitaminer, lægemidler og hjælpestoffer til næringsmiddelindustrien. Der foregår i dag fortsat produktion af hjælpestoffer til næringsmiddelindustrien på fabrikken.

Der har gennem tiden været anvendt enorme mængder kemikalier på Grindstedværket, og produktionen har medført forurening af fabriksgrunden. Forureningen stammer bl.a. fra spild og utætte tanke indenfor et ganske stort areal, og forureningen består derfor af mange forskellige forureningskomponenter, der stammer fra mange forskellige forureningskilder.

Der er tale om usædvanligt store mængder af forurening, som potentielt bl.a. kan transporteres med grundvandet. Der er således ved en række boringer i Grindsted by påvist en markant forureningsfane fra fabriksgrunden, som strømmer mod sydvest under byen og ud i Grindsted Å. Undervejs transporteres forureningen dybt nede i grundvandsmagasinet.

I perioden 1956 – 1973 deponerede Grindstedværket efter tilladelse fra myndighederne spildevand i Kærgård Klitplantage. En del af spildevandet fra værkets produktion blev transporteret til området i tankbiler. Deponeringen skete i 6 gruber i klitområdet beliggende i en afstand af 400 – 800 meter fra kysten. Mængden af miljøfremmede organiske stoffer i det deponerede spildevand er opgjort til mere end 1.500 tons omfattende bl.a. sulfonamider, organiske kvælstofforbindelser, barbiturater, fenoler, klorerede opløsningsmidler, benzen og toluen. Fra gruberne er der sket en spredning af stoffer fra det deponerede spildevand til jord og grundvand under gruberne, hvorfra der sker en udsivning i vestlig retning mod havet. Dette har medført forurening af jord og grundvand over et areal i størrelsesordenen 500.000 m² og udsivning af stoffer til Vesterhavet over en kyststrækning på ca. 800 meter. Udsivningen af forurenende stoffer medførte, at der i 1964 blev udstedt badeforbud i havet ud for gruberne.

Formål

For en række af forureningsstofferne mangler der sundheds- og miljøkvalitetskriterier dvs. tolerable koncentrationer af de pågældende stoffer ved stranden, grundvand, i strandrender/strandsøer, i havet og i overfladevand.

Formålet med nærværende rapport er således at fremskaffe, dokumentere og beregne forslag til sådanne kvalitetskriterier, som Region Syddanmark kan anvende i risikovurderingen af forureningerne fra det tidligere Grindstedværket i Kærgård Klitplantage og i Grindsted.

Forslagene til kvalitetskriterier skal beregnes under hensyntagen til stoffernes toksicitet (og for sulfonamidernes vedkommende også for deres evne til at fremkalde resistens i bakterier) og den måde, hvorpå mennesker og miljø kan blive eksponeret.

Tabel 1. Risikoforhold der skal vurderes i denne rapport.

Risikoforhold	Relevans for denne opgave
Risiko ved ophold på stranden	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand ved gravning ned til det øverste grundvand. Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Risiko ved leg og badning i strandrender/strandsøer	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand (opstrømmende grundvand). Afhængig af vejrforhold sker der også opblanding med havvand – så det er et komplekst system med blandingsvand af fersk grundvand og salt havvand). Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Risiko ved badning i havet	Relevant (humantox): kontakt med forurenede vand (opstrømmende grundvand). Der skal ikke vurderes risiko for afdampning.
Overfladevand, Vesterhavet Overfladevand, Grindsted Å	Relevant (økotox): Påvirkning af de miljømæssige forhold i Vesterhavet og Grindsted Å.

Forslag til de miljømæssige kvalitetskriterier omfatter relevante ferskvandsorganismer samt marine organismer i vand og sediment. Forslag til de sundhedsmæssige kvalitetskriterier omfatter havvand, opstrømmende grundvand og blandinger heraf.

De stoffer, som ønskes vurderet, er tidligere udvalgt baseret på regionens analyseprogram og er angivet i nedenstående tabel.

Der henvises i øvrigt til redegørelse og undersøgelse tidligere foretaget for Region Syddanmark som baggrund for valg af stoffer (NIRAS, 2009).

Tabel 2. Stoffer, der ønskes vurderet med henblik på at udarbejde forslag til kvalitetskriterier (KK).

Stofgruppe	Navn	CAS-nr.
Sum barbiturater (17 stoffer) #	Allobarbitol	52-43-7
	Secobarbitol	76-73-3
	5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre	77-26-9
	Butabarbitol	125-40-6

Stofgruppe	Navn	CAS-nr.
	Aethallymal	2373-84-4
	Allyl-n-butylbarbiturat	3146-66-5
	Amobarbital	57-43-2
	Barbital	57-44-3
	Butobarbital	77-28-1
	Butylbarbiturat	1953-33-9
	Hexobarbital	56-29-1
	Isobutylbarbitursyre	42846-91-3
	Isopropylbarbitursyre	7391-69-7
	Meprobamat *	57-53-4
	Monoethylbarbitursyre	2518-72-1
	Metharbital	50-11-3
	Pentobarbital	76-74-4
Sulfonamider #	Acetylsulfaguanidin	19077-97-5
	Phtalylsulfathiazol	85-73-4
	Sulfacetamid	144-80-9
	Sulfadiazin	68-35-9
	Sulfaguanidin	57-67-0
	Sulfamerazin	127-79-7
	Sulfamethazin	57-68-1
	Sulfamethizol	144-82-1
	Sulfanilamid	63-74-1
	Sulfanilylurinstof	547-44-4
	Sulfapyridin	144-83-2
	Sulfathiazol	72-14-0
	Dapson ¹ (4,4'-Sulfonyldianilin)	80-08-0
Enkeltstoffer	Sulfanilsyre	121-57-3
	Anilin	62-53-3
	Ethylurethan	51-79-6
	Acetylsulfanilsyre	121-62-0
Enkeltstoffer, kun indledende vurdering	Allylamine (Dipropenylamin)	107-11-9
	N-N-diethylnicotinamid	59-26-7
	3-Methoxypropionitril	110-67-8

¹ Dapson er kun analyseret i Kærgård.

Der skal sigtes mod at udarbejde forslag til samlede kriterier for de to grupper af henholdsvis sulfonamider og barbiturater

* Ved vurderingen af ovennævnte stoffer, er det besluttet at meprobamat behandles for sig selv, og ikke i gruppen af barbiturater, da den kemiske struktur har ringe lighed med gruppen af barbiturater, og da den toksiske dosis er noget større end den man normalt ser for barbiturater.

2 Metode

Der udarbejdes forslag til miljøkvalitetskriterier for marine og ferske vandmiljøer, herunder for sediment og biota, hvis det er relevant. Desuden foretages den indledende vurdering af tre stoffer alene i forhold til ferskvandsmiljøet.

Forslag til de sundhedsmæssige kriterier baseres på hudkontakt og oralt indtag af forurenede vand under badning, ophold og leg på stranden/strandrender eller i havet ved Kærgård Klitplantage.

Der ønskes ikke forslag til kriterier baseret på indånding, eftersom der ikke påregnes afdampning af betydning.

Samlet vurdering af grupper af stoffer

Der skal som udgangspunkt stiles imod en samlet vurdering af henholdsvis sulfonamider og barbiturater. Hertil anvendes ECHA's guideline for gruppering af stoffer (ECHA, 2008), hvor man vurderer et gruppetilhørsforhold på baggrund af stoffernes fysisk-kemiske og toksikologiske/økotoxikologiske egenskaber. De samme principper kan anvendes som en videnskabeligt begrundet fremgangsmåde ved udarbejdelse af forslag til kvalitetskriterier for sundhed og miljø.

Forslag til kriterierne er baseret på data, der er fundet ved litteratursøgninger som angivet i Bilag I-J. Resultaterne af disse litteratursøgninger er vurderet i forhold til relevans og videnskabelig troværdighed.

Metode for udarbejdelse af forslag til henholdsvis sundhedsmæssigt baserede og miljøkvalitetskriterier er angivet i indledningen til de respektive afsnit.

3 Udarbejdelse af forslag til sundhedsmæssigt baserede kriterier

Stoffernes toksikologi gennemgås her for at kunne fastsætte et tolerabelt daglig indtag (TDI) systemisk, dvs. hvad enten det indtages oralt eller optages over hud og øjne. Ideelt fastsættes TDI ud fra *et no-observed adverse effect level (NOAEL)* med passende usikkerhedsfaktorer. I de tilfælde hvor sådanne data ikke foreligger, må man bruge andre data, og størrelsen af usikkerhedsfaktorerne tilpasses tilsvarende.

Metodisk følges Miljøstyrelsens vejledning om fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden (Miljøstyrelsen, 2006). Dog anvendes der særligt udviklede eksponeringsscenerier i forbindelse med ophold på standen og badning.

Der er søgt data systematisk for stofferne i forskellige databaser, som angivet i Bilag I.

3.1 Barbiturater

Blandt de betragtede barbiturater er kun pentobarbital stadig i brug i Danmark. Vi har dog inkluderet data for yderligere et stof, phenobarbital, i vurdering af gruppen af barbiturater, da stoffet er vel undersøgt og data herfra kan anvendes i den samlede vurdering af gruppen af barbiturater, selv om det altså ikke er blandt de stoffer, der blev produceret på Grindstedværket.

Phenobarbital er registreret under handelsnavnet Fenemal til behandling af epileptiske anfald, abstinensstilstande og præeklampsi (medicin.dk, 2023). Pentobarbital fås under navnet Euthasol vet. kun som injektionsvæske til aflivning af dyr (Vinordic, 2023).

I Bilag A er de betragtede barbiturater oplistet i et skema, og heraf fremgår det at de klassificeres nogenlunde ens som akut toksiske i klasse 3 eller 4, og i nogle tilfælde vurderes de også som hudsensibiliserende. For de stoffer, hvor der er data, er virkningsmekanismen den samme, nemlig aktivering af GABA-A-receptoren i nerveceller. Vi behandler derfor barbituraterne under ét, hvilket betyder at de får en samlet sum-TDI. Meprobamat passer ikke ind i gruppen af barbiturater, da meprobamat har en anden kemisk struktur og en anden virkemåde. Stoffet behandles derfor særskilt, se afsnit 3.2.

For enkelte af stofferne, hvorom der ikke findes data har vi fundet QSAR undersøgelser i den danske QSAR database (DTU Food, 2023).

3.1.1 Toksikologi af barbiturater

Barbitursyre i sig selv har ingen effekt på centralnervesystemet, men tilføjelse af alkyl- eller arylgrupper i position 5 giver sedative, hypnotiske eller andre effekter. Barbiturater nedsætter reversibelt aktiviteten i alt nervevæv. De kan give effekter på centralnervesystemet (CNS), der kan variere lige fra mildt beroligende til fuld narkose. Hos nogle ligner de første effekter effekterne af alkohol, hvor hæmningerne er det første, der bliver påvirket. Hos de fleste vil den første virkning være dødsrigdom. Tolerance for større doser og afhængighed kan skabes efter gentagen dosering i få dage (Silberstein & McCrory, 2001).

Barbiturater er en klasse af lægemidler, der er klassificerede som hæmmende på CNS.

Barbiturater aktiverer GABA-A-receptoren i nerveceller og hæmmer derved den postsynaptiske celle ved at øge chlorid-ion-indstrømning.

Der fås som regel maksimal virkning efter ca. 15 minutter. Virkningsvarighed er på 4-6 timer.

Selv om effekten af barbiturater ses på hele CNS, er effekten hovedsageligt på midthjernen, dvs. den del, der styrer opmærksomhed og vågenhed. De effekter, der fås ved hæmning her, er mildt beroligende, søvnfremkaldende, smertestillende, og komatøs. Barbiturater kan dog også undertrykke anfald af epilepsi. (NCI Thesaurus, 2023).

Butalbital (77-26-9) er blevet anvendt mod migræne under navnet Fioricet. Dette præparat ansås for afhængighedsskabende, og en dosis på 1500 mg kunne tolereres af tilvænnede patienter. Den sædvanlige dosis, 300 mg dagligt som maksimum, mentes at kunne inducere medikament fremkaldt hovedpine (Tfelt-Hansen & Diener, 2012).

Phenobarbital og andre barbiturater kan inducere lever- og kirteltumorer i forsøgsdyr. Dette beror på induktion af metaboliserende enzymer i leveren som øger størrelsen og antallet af leverceller, hvilket forøger celledelingsaktiviteten og kan resultere i både godartede og ondartede forandringer i leveren (neoplasi). Den høje metaboliske aktivitet i leveren kan igen øge metabolismen af skjoldbruskkirtelhormonerne, hvilket kan resultere i vækst og neoplasi i skjoldbruskkirtlen. På trods af dette har adskillige epidemiologiske undersøgelser aldrig kunnet påvise en sammenhæng mellem barbiturater og leverneoplasi hos mennesker. Da der er tale om en non-genotoksisk mekanisme med opregulering af cytochrom P450 enzymproduktion burde der kunne findes en tærskelværdi, en NOAEL, hvorunder denne effekt ikke ses. (Ochoa & Sills, 2013). Barbituraterne kan dog anses for såkaldte tumor promotorer i kombination med kendte carcinogener (Prieto, Trocoso, & Camean, 2023) (IARC, 2001).

Det internationale agentur for kræftforskning, IARC, vurderer at phenobarbital på baggrund af utilstrækkelig evidens i mennesker, men tilstrækkelig evidens i dyreforsøg, skal betragtes som muligvis kræftfremkaldende hos mennesker (gruppe 2B) (IARC, 2001).

3.1.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af barbiturater

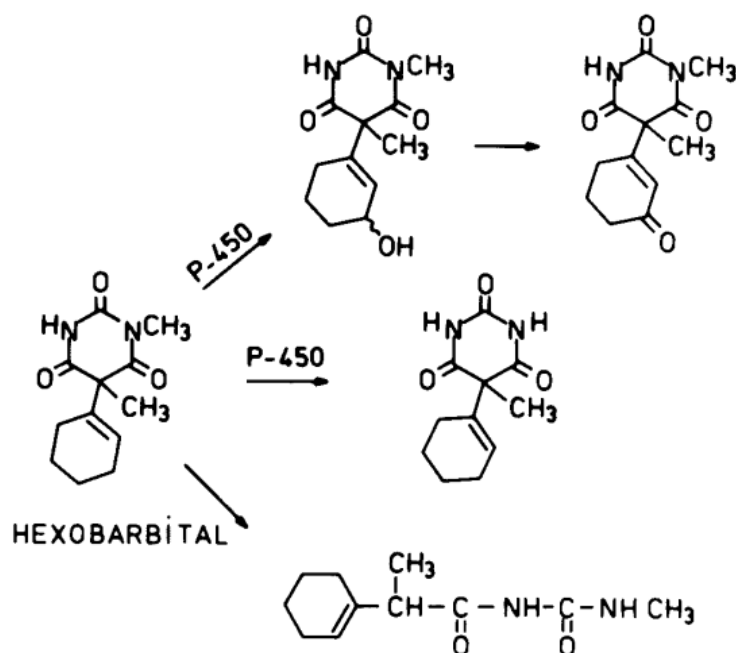
Barbiturater absorberes almindeligvis godt gennem hud, øjne og ved indtagelse (Vinordic, 2023).

De barbiturater, der har lange sidekæder, giver som regel syrer ved metabolisk oxidation. Denne oxidation forløber trinvis indtil den primære alkohol og aldehydgruppen er fjernet. Forsøg på mennesker med indgift af ca. 15 mg C4-barbiturater, nemlig hydroxybutobarbiton og pentobarbiton viste, at inden for 24 timer udskilles ca. halvdelen (44-61%) af dosis som moderstof og fase-1-metabolitter med urinen. Dvs. at man ikke ved hvad der sker med resten. Glucuronsyrekonjugation synes ikke at være af betydning for metabolisering af mættede barbiturater (Al Sharifi, Gilber, & Powell, 1983).

Mange barbiturater har en relativ lang elimineringsstid, undtagen hexobarbital. Den traditionelle inddeling af barbiturater i lang-, mellem- og korttidsvirkende

har ingen relation til eliminationshastigheden hos mennesker og bør derfor undgås. Barbituratsalte absorberes hurtigt i forhold til de frie syrer. Leversygdomme sinker eliminationen af barbiturater, mens nyreinsufficiens kan bevirke ophobning af de polære metabolitter (fx hydroxyamylbarbiton) (Breimer, 1977).

Der kan være kønsrelaterede forskelle i metabolisering og udskillelse af barbituraterne. Således skal der kun halv dosis af amobarbital til at bedøve hunrotter, og virkningen af amobarbital, hexobarbital og pentobarbital varer væsentlig længere i hunrotter end hos hannerne. På den anden side observeres denne kønsforskel ikke når det gælder barbital og phenobarbital. Når det gælder hexobarbital ses kønsforskellen heller ikke hos katte, hunde, kaniner, marsvin, mus og frøer. Kønsforskellen ses desuden først efter kønsmodenhed. De observerede forskelle skyldes øget levermetabolisme hos hanrotterne (Kato, 1974). Denne iagttagelse harmonerer med oplysninger om mindste effektive dosis, som oftest angives for kvinder (se bilag A).



Figur 3-1 Metabolismeveje for hexobarbital.

De to øverste er de mest sandsynlige, som foregår i leveren, mens ringåbningen forinden måske er et artefakt fra den kemiske oprensning. Fra (van der Graaff, Vermeulen, Breimer, & DD, 1988)

I figur 3-1 ovenfor ses de mest sandsynlige metabolismeveje. Åbning af ringstrukturen er ikke særlig sandsynlig hos rotter og mennesker, lige som konjugation heller ikke er det (van der Graaff, Vermeulen, Breimer, & DD, 1988).

Oxidation af simple sidekæder (amobarbital) eller et umættet aromatisk system (phenobarbital) er den mest almindelige metabolismemåde (Freudenthal & Carroll, 1974).

Phenobarbital udskilles hovedsageligt med urinen hos mennesker. Med urinen udskilles dels uomdannet phenobarbital, dels metabolitterne para-hydroxy-

phenobarbital, phenobarbital-N-glucosid og phenobarbital para-glucuronid. Para-hydroxyphenobarbital kan dannes ved direkte hydroxylering af phenobarbital (IARC, 2001).

3.1.3 Mindste effektive dosis

Da der ikke foreligger studier af god kvalitet med en fastlæggelse af NOAEL/LOAEL, bruges der i stedet mindste effektive dosis. Mindste effektive dosis vurderes at være et passende udgangspunkt, idet der for en del stoffer i gruppen af barbiturater foreligger erfaringer med brug af stoffer som lægemiddel til mennesker. Dette er således ækvivalent med LOEL, '*lowest observed effective level*' hos mennesker.

100 mg som enkeltdosis af butobarbital, quinalbarbital eller amylobarbital var nok til at inducere rolig søvn hos psykiatriske patienter (Hinton, 1961). For en person på 60 kg svarer det til 1,7 mg/kg legemsvægt (lgv).

Metharbital har været brugt mod kramper hos børn (alder fra 4 mdr, gennemsnit 8 år) i en dosis på mindst 20 mg, 2-4 gange dagligt, dvs. mindst 40 mg. For en baby på 4 kg svarer det 10 mg/kg lgv (Perlstein, 1957).

Effektive orale doser for at forhindre epileptiske anfald var:

Phenobarbital	30 mg (svarende til 0,5 mg/kg lgv ved en kropsvægt på 60 kg)
Metharbital	110 mg

(Gruber, Brock, Dyken, & Gibson, 1962). I dag administreres phenobarbital med mindst 1 mg/kg lgv til større børn, fordelt på to doser som vedligeholdelsesbehandling mod epilepsi. Det bør pga. de kognitive bivirkninger ikke bruges i længere tid til børn (medicin.dk, 2023).

Pædiatrisk oral dosis af phenobarbital er mindst 2 mg/kg lgv/dag som beroligende middel (IARC, 2001).

3.1.4 TDI for barbiturater

Barbituraterne betragtes som muligvis kræftfremkaldende ved en ikke-genotoksisk mekanisme. Vi kan derfor tillade os at gå ud fra, at der er en tærskelværdi for virkningen.

Den mindste effektive dosis som lægemiddel er 0,5 mg/kg lgv.

Usikkerhedsfaktor I: da udgangspunktet for beregningen stammer fra data på mennesker er $UF_I = 1$

Usikkerhedsfaktor II: UF_{II} sættes til 10, da der kan være betydelig variation mellem mennesker. Der er udmærket kendskab til virkning på børn, som bliver kognitivt påvirket.

Usikkerhedsfaktor III: UF_{III} sættes til 100, for ekstrapolation fra LOEL til NOAEL (10), og for kvaliteten af datasættet for hele gruppen af de betragtede barbiturater (10).

Den samlede usikkerhedsfaktor er således $1 \times 10 \times 100 = 1000$.

Med udgangspunkt i LOEL på 0,5 mg/kg lgv, bliver TDI således 0,5 µg/kg lgv/dag for summen af barbiturater.

3.2 Meprobamat

Meprobamat er kemisk betragtet et carbamat, og ikke et barbiturat, og bliver derfor behandlet for sig selv i dette afsnit.

Anvendelse af meprobamat som sederende lægemiddel blev stoppet i 2011 pga fare for overdosering og alvorlige bivirkninger, især hos ældre på 65 år og derover. (EMA, 2012). Stoffet er desuden forbudt i kosmetik. Meprobamat findes hyppigt i amerikansk flodvand i koncentrationer på 5,9 -16 ng/l (Kumar & Xagorarakis, 2010).

3.2.1 Meprobamats toksikologi

Meprobamat virker afslappende på skeletmuskulaturen i de fleste dyrearter. Større doser kan give ubevægelighed og paralyselignende, dog ikke i den grad som det kendes fra kurare, og paralysen er ikke udbredt til åndedrætsfunktionen. I modsætning til barbituraterne og andre hypnotika opstår der ikke ufrivillige bevægelser og rastløshed i induktionsfasen (Ludwig & Potterfield, 1971). Brugt som lægemiddel i længere tid kan det give tilvænning og abstinenser ved afvænning (EMA, 2012). Meprobamat er relativt velundersøgt på grund af dets tidligere anvendelse som lægemiddel.

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet på rotter og kyllinge-embryoner har ikke vist nogen effekter. Da der er divergerende data i litteraturen angående potentiel teratogenicitet har meprobamat været betegnet som kontraindiceret ved graviditet og amning (EMA, 2012).

Kliniske studier blev udført mellem 1958 og 1987 på i alt 1352 patienter. Disse er dog mangelfulde og dårligt dokumenterede efter nutidens standard; bl.a. er der ikke konsekvent indsamlet sikkerhedsdata. EMA (det europæiske lægemiddelagentur) har derfor vurderet disse studier som utilstrækkelige til at forudsige risici ved meprobamat.

Rapporterede bivirkninger består bl.a. i ikke nærmere specificerede effekter på nervesystemet, psykiatriske effekter, hudproblemer samt problemer med blodbilledet (EMA, 2012).

3.2.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af meprobamat

Meprobamat absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen hos både forsøgsdyr og mennesker. Stoffet fordeles hurtigt i kroppen med højere koncentrationer i bl.a. hjerte, lever, nyrer, hypofyse og binyrebark og væsentlig lavere koncentrationer i fedtvæv og hjerne. Dette udligner sig dog hurtigt (Ludwig & Potterfield, 1971).

Efter indtagelse hos mennesker opnås højeste koncentration i blodet efter 1-2 timer. Halveringstiden er ca. 10 timer. Meprobamat kan overføres til fostret hos gravide, og man kan regne med at fostrets koncentration i blodet er ca. en fjerdedel til halvdelen af koncentrationen i moderens blod (Ludwig & Potterfield, 1971).

Ca. 10 % af den indtagne dosis af meprobamat udskilles uforandret med urinen hos mennesker. En del desuden i glucuronideret form. Hovedmetabolitten er den hydroxylerede form, som er mindre toksisk og nemmere at udskille. Metabolismen kan dog forløbe langsommere ved samtidig indgift af andre lægemidler og alkohol (Ludwig & Potterfield, 1971).

3.2.3 Mindste effektive dosis

3000-4000 mg i én dosis giver muskelsvaghed og i nogle tilfælde koma. Effektiv dosis ligger meget tæt på toksisk (dødelig) dosis (EMA, 2012). Den beregnede mindste effektive dosis for børn er 7 mg/kg lgv/dag, og for voksne er den 17,1 mg/kg lgv/dag (Kumar & Xagorarakis, 2010).

I mus er doser under 100 mg/kg lgv oralt beroligende, mens 100 mg/kg lgv reducerer muskeltonus uden at ændre åndedrættet (Ludwig & Potterfield, 1971).

Hos fjendtlige rhesusaber giver 250-400 mg/kg lgv oralt ligeledes beroligende virkning således at de kan håndteres af mennesker, tolererer kæl, tager imod mad og ikke udviser frygt. Appetitten påvirkes ikke og aberne opretholder nysgerrighed. Større doser giver tab af koordination (Ludwig & Potterfield, 1971).

Et senere oralt 13 ugers studie på mus gav en NOAEL på 75 mg/kg lgv/dag (Kumar & Xagorarakis, 2010).

3.2.4 TDI for meprobamat

Med udgangspunkt i den mindste effektive dosis på børn: 7 mg/kg lgv/dag (LOEL) anvendes følgende usikkerhedsfaktorer:

UF_I: da udgangspunktet for beregningen stammer fra data på mennesker, er UF_I = 1

UF_{II}: for variation mellem individer vælges 9, da der tages udgangspunkt i LOEL på børn, som dog ikke omfatter alle aldersgrupper af børn

UF_{III}: for ekstrapolering fra LOEL til NOAEL vælges en faktor 10, mens datagrundlaget er understøttet af en NOAEL for mus, så der er ikke behov for yderligere usikkerhedsfaktorer.

Den samlede usikkerhedsfaktor er således $1 \times 9 \times 10 = 90$.

Med udgangspunkt i LOEL på 7 mg/kg lgv, bliver TDI således 0,07 mg/kg lgv/dag.

3.3 Sulfonamider

Sulfonamider bruges i dag som antibiotikum mod blærebetændelse enten alene (sulfamethizol) eller i kombination (sulfamethoxazol) med trimethoprim. En almindelig dosis sulfamethizol er 1 g 2 gange dagligt i 3 dage (medicin.dk, 2022).

Dapson er tidligere blevet brugt mod spedalskhed, malaria og forskellige hudsygdomme (ECHA CAS 80-08-0, 2023).

De 13 sulfonamider som regionen ønskede vurderet er angivet i Bilag B. For at styrke vurderingen af stofferne som en gruppe, har vi tilføjet et yderligere sulfonamid, nemlig sulfamethoxazol, aktuelt brugt som lægemiddel, og hvor der forventes at være flere data. Stoffernes gruppetilhørsforhold afgøres af deres kemiske struktur med sulfonamidgruppen i midten af molekylet og deres virkemåde.

Det ses af Bilag B, at virkningsmekanismen overfor bakterier består i hæmning af det samme enzym, dihydropteroate synthase, for næsten alle stofferne.

3.3.1 Sulfonamidernes toksikologi

Sulfamethazin (sulfadimidin) giver tumorer i skjoldbruskkirtelen via en non-genotoksisk mekanisme, som involverer inhibering af thyroïdperoxidase (TPO), hvilket igen giver lavere thyroxinkoncentration i blodet og øger TSH. Dvs. det giver lavere stofskifte. Samme effekt sås i svin, men ikke på hunde og aber. Ifølge registranten af stoffet under REACH og FDA forventes derfor ikke denne effekt i mennesker (ECHA CAS 57-68-1, 2023) (FDA, 1999). Der er således tale om en hormonforstyrrende effekt, der ses ved gentagen dosering. Effekten er formentlig reversibel, når dosering og dermed inhibering af TPO ophører.

Dapson kan give methæmoglobinæmi og en reaktion i form af overfølsomhedssyndrom, der giver feber, udslæt og symptomer fra lever og blod. Overfølsomhedsreaktionen berører i reglen ganske få, begynder efter ca. 4 ugers behandling og kan være alvorlig. Herudover kan Dapson give fosterskader og hæmolytisk anæmi hos det ammede barn (ECHA CAS 80-08-0, 2023).

Dapson kan påvirke sædkvaliteten og degenerere testiklerne hos hanrotter, dog reversibelt efter ophør af dosering (ECHA CAS 80-08-0, 2023). Der er ikke angivet nogen NOAEL for dette studie.

En epidemiologisk undersøgelse af australske mænd, som var blevet behandlet med Dapson mod spedalskhed under Vietnamkrigen viste ingen forøget kræftisiko (ECHA CAS 80-08-0, 2023).

En metaanalyse af syv forskellige studier af 5-7,5 % Dapson i gel på huden 1-2 gange om dagen, omfattende i alt 11424 patienter, viste ingen skadelige effekter (Wang & al., 2022).

En undersøgelse af 94 nyfødte født af mødre, der fik sulfadiazin under graviditeten, viste ingen øgning i tilfælde af hyperbilirubinæmi eller gulsot sammenlignet med andre nyfødte fra samme afdeling (Baskin, Law, & Wenger, 1980).

Et kohortestudium af nyfødte børn mellem 2000 og 2015 i Danmark viste at brug af sulfamethizol under graviditeten kunne medføre en svagt forøget risiko for fosterskader, herunder skader på barnets hjerte. Odds ratio var 1,15, og konfidensintervallet 1,07-1,24 for fosterskader, og odds ratio 1,22 for hjertes skader med konfidensinterval på 1,07-1,39 (Damkier & al., 2019).

Der er beskrevet et enkelt tilfælde af allergisk nældefeber over sulfathiazol i litteraturen (Quraishi, 1945).

Sulfamethoxazol bruges som lægemiddel, der dog er kontraindikeret i følgende tilfælde: hos nyfødte med hyperbilirubinæmi eller glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel; ved allergi overfor sulfonamider, da krydsallergi er beskrevet; ved makrocytær anæmi, folsyremangel; tidligere eller nuværende reaktioner på sulfonamidbehandling i form af bloddyskrasi, drug feber eller purpura hæmorrhagica; hæmolytisk gulsot (medicin.dk, 2022).

For sulfamethizol, der også aktuelt bruges som lægemiddel, er kontraindikationerne nogenlunde de samme (medicin.dk, 2022).

3.3.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse

Dapson absorberes hurtigt med en absorption på 70-80 % fra mave-tarmkanalen. Den højeste koncentration i blodet indtræder 2-8 timer efter indgift. Elimination foregår med en halveringstid på 20-30 timer.

Dapson absorberes over huden med ca. 10 % hos hanrotter og 25 % af dosis på huden på hunrotter. Hos mennesker ses absorption af 1 % af den påsmurte dosis.

Dapson fordeles overalt i kroppen med kropsvæskerne. Det har en tendens til at opholde sig i hud og muskler, samt særligt lever og nyrer. Spor af Dapson kan findes i disse organer i op til 3 uger efter ophør af dosering.

Andre sulfonamider, såsom phthalylsulfatriazol (Astbury, Hill, & Bird, 1992) og sulfaguanidin (Rose & Spinks, 1947) absorberes ikke særlig godt via mavetarmkanalen.

I levercellerne metaboliseres Dapson via to hovedveje: N-acetylering til monoacetyldapson (MADDS) og N-hydroxylering til Dapson hydroxylamin (DDS-NOH).

Dapson N-hydroxylering menes at være hovedansvarlig for de skadelige effekter på blodet. DDS-NOH er nemlig en potent antioxidant som dræner de røde blodlegemer for glutathion, hvilket fører til methæmoglobinæmi og hæmolyse. Dermed kan blodlegemerne ikke aflevere ilt til vævene (ECHA CAS 80-08-0, 2023).

70 % af Dapson udskilles i urinen som syrelabilt mono-N-glucuronid og mono-N-sulfamat, mens 20 % udskilles uomdannet. Dapson kan passere moderkagen og udskilles desuden i brystmælken ved amning (ECHA CAS 80-08-0, 2023).

Sulfonamiderne (sulfamethoxazol og sulfamethizol) acetyleres eller glucuroneres i leveren og udskilles gennem nyrerne (medicin.dk, 2022).

3.3.3 NOAEL eller mindste effektive dosis

NOAEL for sulfamethazin (sulfadimidin) i rotter efter subkronisk (90 dage), oral indgift er 2 mg/kg lgv/dag. Det kritiske organ er skjoldbruskkirtelen. Der ses en hormonforstyrrende effekt i form af thyroid peroxidase inhibering. Samme mekanisme er observeret i rotter og mus, men ikke i aber, og det ville derfor ikke forventes hos mennesker (ECHA CAS 57-68-1, 2023).

Ved behandling af mennesker med Dapson ses bivirkning i form af methæmoglobindannelse ved 100 mg/dag. Ved længere tids behandling foregår der dog en vis tilpasning til denne tilstand.

I et klinisk forsøg med phthalylsulfatriazol blev 16 patienter behandlet med 4 g/dag over en periode på 24 uger. Der var ingen skadelige virkninger, men stoffet optages kun i ringe grad fra mavetarmkanalen. NOAEL: ca. 67 mg/kg lgv/dag (Astbury, Hill, & Bird, 1992).

Sulfamethoxazol gives ved infektion til børn på 6 uger til 12 år i doser på 40 mg/kg lgv i døgnet fordelt på to doser per døgn. For sulfamethizol er dosis til børn 50 mg/kg lgv/døgn fordelt på 2-4 doser per døgn (medicin.dk, 2022).

3.3.4 TDI for gruppen af sulfonamider

Som udgangspunkt for beregningen af TDI anvendes den laveste NOAEL fundet for gruppens stoffer, nemlig de 2 mg/kg lgv/dag ved 90 dages oral indgift af sulfamethazin til rotter, hvor den kritiske effekt er thyroid peroxidaseinhibering.

UF: sættes til 1, da den kritiske effekt ikke forventes hos mennesker.

UF_{II}: for variation mellem individer sættes til 3, da udgangspunktet stadig er langt under de doser, hvor der ses overfølsomheds reaktioner.

UF_{III}: sættes til 1, da udgangspunktet er en NOAEL hvor virkningsmekanismen er afklaret.

Den samlede usikkerhedsfaktor er således $1 \times 3 \times 1 = 3$.

Det vil sige at $TDI = 2 \text{ mg/kg lgv/dag} / 3 = 0,6 \text{ mg/kg lgv/dag}$ som sum af de fundne sulfonamider.

Spørgsmålet om hvilke niveauer, der kan forventes at fremkalde resistens behandles i et særskilt afsnit herunder.

3.3.5 Grænseværdi for udvikling af bakterieresistens

Antibiotika kan defineres som stoffer, der hæmmer eller dræber bakterier, og som anvendes til behandling af infektioner hos dyr eller mennesker. De bakterier, der er mest følsomme overfor antibiotika, anses normalt for at være cyanobakterier. Cyanobakterier er derfor anbefalet som testorganisme til vurdering af økotoksicitet på traditionel vis. (EMA 2006, citeret i (Le Page, Gunnarsson, Snape, & Tyler, 2017).

Udover den toksiske effekt kan tilstedeværelse af antibiotika i miljøet også medføre spredning af resistente egenskaber, enten ved vækst og spredning af resistente bakterier eller af de genetiske elementer, der bærer resistensen (Ghaly & Gillings, 2022). Spredningen af antibiotikaresistensegenskaberne anses for at være et stort og globalt problem.

Det antages, at resistente egenskaber i stor udstrækning eller måske i alle tilfælde, var til stede i naturen, inden mennesket begyndte at producere og anvende antibiotika. Herefter er spredningen i naturen steget betragteligt. Resistensdannelsen er sandsynligvis størst i mennesker og dyr, der behandles med antibiotika, og i spildevand, hvor der er mange bakterier og forholdsvis høje koncentrationer af antibiotika. Det ydre miljø spiller dog også en rolle, og sandsynligvis en større rolle, end hvad tidligere er antaget. Det er anerkendt, at der dannes resistens ved udledning af høje antibiotikakoncentrationer, f.eks. i udledninger fra farmaceutiske virksomheder. Derimod er der mangel på eksakt viden om effekten af lave koncentrationer på dannelsen af resistens i miljøet. Problemets størrelse taget i betragtning, og da vi ikke med sikkerhed ved hvor og ved hvilke koncentrationer, resistens dannes, bør tiltag til reduktion gennemføres på baggrund af forsigtighedsprincippet (Larsson & Flach, 2022).

Version 3 af Vandrammedirektivets observationsliste indeholder 4 antibiotika: amoxicillin, ciprofloxacin, trimethoprim og sulfamethoxazole (European Commission, Joint Research Centre).

Metoder

Som nævnt anvendes cyanobakterier som testorganisme for de toksiske effekter af antibiotika. Derimod foreligger ikke retningslinier for, hvordan risikovurdering af dannelse af antibiotikaresistens i miljøet skal undersøges. En fyldestgørende risikovurdering bør derfor inkludere de genetiske elementers skæbne. Der er ikke for nuværende anerkendte metoder, der med rimelighed kan kvantificere hændelserne i kæden fra en udledning af antibiotika til sandsynligheden for infektion af dyr eller mennesker med en resistent patogen og danne baggrund for en kvantitativ risikovurdering.

Bengtsson-Palme og Larsson (2016) har foreslået en metode til bestemmelse af $PNEC_{\text{resistens}}$ for antibiotika baseret på en korrigeret $MIC_{1\%}$ divideret med en

sikkerhedsfaktor på 10. MIC er den laveste antibiotikakonzentration, hvor en stamme af en specifik bakterie, bliver hæmmet. Hvis mange forskellige stammer af den samme bakterieart undersøges, opnås en fordeling af MIC-værdier. MIC_{1%} er den antibiotikakonzentration, hvorover 99% af alle testede isolater af samme art er følsomme over for det givne antibiotikum. Bengtsson-Palme og Larsson har angivet PNEC_{resistens} for 111 antibiotika. De svinger imellem 0,008 µg/l for Itraconazole til 64 µg/l for clavulansyre. Desværre har de ikke beregnet PNEC_{resistens} for de stoffer, der er fundet i Kærgård Klitplantage. Det skyldes sandsynligvis, at de ikke mere er så klinisk relevante, og fordi der ikke er MIC data for dem i EUCAST (2023). MIC fra EUCAST databasen anvendes i deres beregninger.

Vestel et al. (2022), som repræsenterer AMR Industry Alliance, har beregnet PNEC_{ENV} værdier med henblik på at fastlægge sikre koncentrationer ved tilledning til spildevand. Værdierne er baseret på traditionelle toxtests og inkluderede altid tests med cyanobakterier, som anses for at være de mest følsomme. NOEC_{10%} med en korrektionsfaktor på 10 blev anvendt. En sammenligning med Bengtsson-Palme og Larsson (2016) viste, at PNEC_{ENV} / PNEC_{resistens} varierede fra ca 10⁻² til 10³. 60% var inden for en størrelsesorden. PNEC_{ENV} var hyppigst lavere end PNEC_{resistens}. I studiet foreslås, at anvende 5%-centilen for alle antibiotika, hvor der ikke findes PNEC_{ENV} eller PNEC_{resistens} (0,05 µg/L for PNEC_{ENV} og 0,06 µg/l for PNEC_{resistens}).

Murray et al. (2021) ser dannelse af resistens som en balance imellem dannelse og henfald af resistensegenskaber og foreslår definition af nye termer: *Lowest observed selection concentration* (LOSC) og *no observed selection concentration* (NOSC) og en tilhørende PNECR (NOSC/sikkerhedsfaktor). Tilsvarende en PNECP, hvor P står for persistence. PNECR bestemmes vha. *Minimal Selective Concentration* (MSC), hvor man sammenligner vækst af eksponerede og ikke eksponerede bakteriesamfund. På baggrund af egne og publicerede data har Murray et al. (2021) angivet PNECR værdier for 11 antibiotika svingende imellem 0,004 µg/l for Ciprofloxacin (mindste blandt flere resultater) til 12,5 mg/l for Erythromycin (højeste blandt flere resultater). Der er ingen data for de sulfonamider der er fundet i Kærgård Klitplantage.

Risikovurdering

Sulfonamidens virkningsmekanisme er at hæmme enzymet dihydropteroate synthetase, som bidrager til dannelsen af folinsyre. Da bakterier er afhængige af folinsyre for at vokse, hæmmer sulfonamider bakteriernes vækst. Resistens opstår pga en mutation, der kompenserer for hæmningen. Denne egenskab kan, f.eks. via plasmider, overføres horisontalt imellem bakterier, og kan dermed spredes vidt i naturen (Sköld, 2000).

Krydsresistens er, at resistens, der er udviklet mod et antibiotikum, også medfører resistens over for et andet antibiotikum. Krydsresistens kan opstå, hvis mekanismen bag resistens mod de to antibiotika er den samme (Larsson & Flach, 2022). Krydsresistens er fundet imellem sulfonamider (Iliades & al., 2005). Det er derfor sandsynligt, at det er den samlede koncentration af sulfonamider, der er afgørende for resistensdannelsen.

Alle de fundne stoffer med undtagelse af acetylsulfaguanidin og sulfamethazin er registreret af WHO i ATC databasen over antibiotika. I Europa er det dog kun sulfamethizol, der anvendes i behandling. På grund af krydsresistens er der også sandsynlighed for, at der kan dannes resistens over for sulfamethoxazol. Sulfamethoxazol anvendes i vid udstrækning til behandling af

mennesker. En resistensdannelse vil derfor kunne påvirke muligheden for behandling med Sulfamethizol.

Den laveste koncentration, hvor der er sandsynlighed for dannelse af resistens

Det er ikke muligt at udlede $PNEC_{MIC}$ efter Bengtsson-Palme og Larsson's metode, da der ikke eksisterer MIC værdier for de fundne sulfonamider i EUCAST.

Murray et al (2021) har ikke angivet $PNEC_{resistens}$ for sulfonamider.

Sulfamethoxazol har en "lavest observeret" MIC på 1 mg/l (Bengtsson og Larsson, 2016) og en af WHO defineret døgndosis (DDD) på 2 g (WHO-ATC). Lavest observerede MIC for sulfamethoxazol er lavere end de koncentrationer, der er fundet for sulfonamiderne fra Kærgård Klitplantage (Bilag B). Det må dog forventes, at en del af forklaringen herpå er, at der er gennemført mange flere analyser af MIC for sulfamethoxazol end for de øvrige. DDD for sulfamethoxazol ligger lavere end DDD for de fleste af de sulfonamider, der er fundet ved Kærgård Klitplantage, men højere end for Dapson, sulfadiazin og sulfapyridin. Det tages her som et udtryk for, at aktiviteten af sulfamethoxazol ligger nogenlunde på linje med sulfonamiderne fra Kærgård Klitplantage. DDD er dog ikke kun afhængig af MIC, men også af kroppens evne til at metabolisere og udskille.

Det konkluderes derfor, at de sulfonamider, der er fundet ved Kærgård Klitplantage, ikke er væsentlig forskellige fra sulfamethoxazol med hensyn til risikoen for dannelse af resistens.

Det foreslås derfor, at anvende den grænseværdi som Bengtsson-Palme og Larsson (2016) har foreslået for sulfamethoxazol.

Forslag til grænseværdi: $PNEC_{resistens}$ på 16 µg/L.

Værdien bør gælde for summen af sulfonamider på grund af risikoen for krydsresistens.

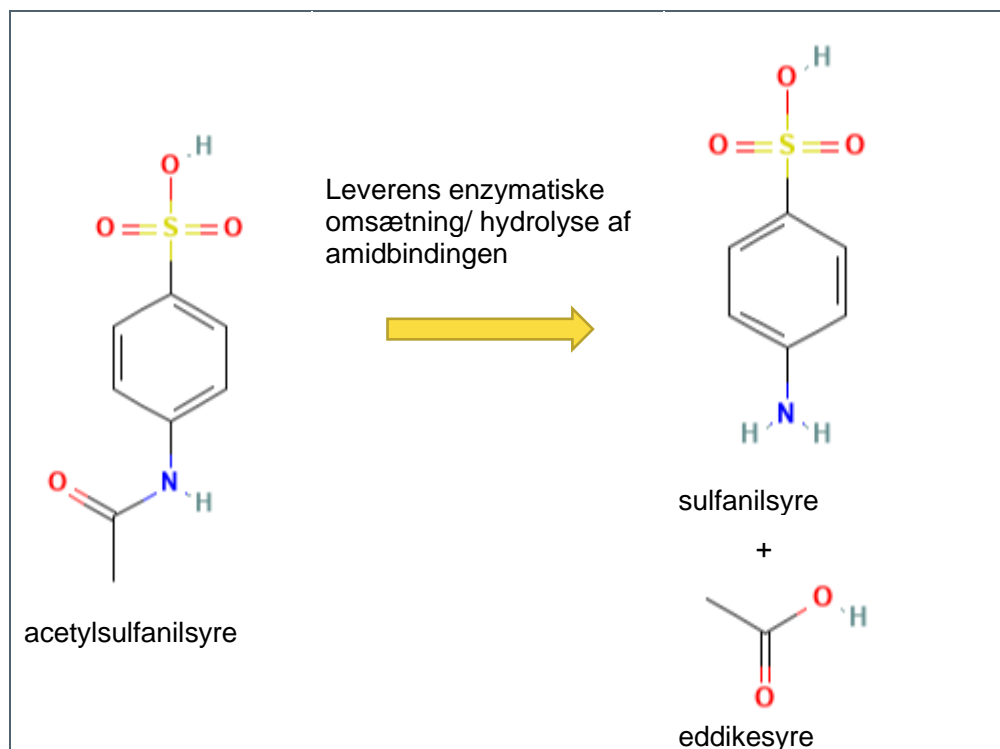
3.4 Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre

Sulfanilsyre (CAS 121-57-3) og acetylsulfanilsyre (CAS 121-62-0) er nært beslægtede stoffer.

Datasøgning gav meget få toksikologiske data for acetylsulfanilsyre; men stoffet må forventes at blive enzymatisk omsat i leveren, hvor hydrolyse af amidbindingen medfører dannelse af sulfanilsyre og eddikesyre (Bradshaw & al., 2018) (se figur 3-2).

Endvidere er acetylsulfanilsyre fundet som et af omdannelseprodukterne af sulfanilsyre (ECHA CAS 121-57-3, 2023).

Denne omsætning af stofferne i kroppen betyder at stofferne kan anses for stort set ensvirkende i toksikologisk henseende, hvorfor stofferne vurderes under ét.



Figur 3-2 Enzymatisk omsætning af acetylsulfanilsyre til sulfanilsyre og eddikesyre

Som udgangspunkt for vurderingen anvendes toksikologiske data angivet for Sulfanilsyre i REACH-registreringen af stoffet (ECHA CAS 121-57-3, 2023).

3.4.1 Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyres toksikologi

Sulfanilsyre har lav akut toksicitet idet LD50-værdierne er over 2000 mg/kg lgv efter både oral og dermal eksponering. Stoffet har heller ikke vist hudirriterende eller hudsensibiliserende egenskaber i de udførte dyreeksperimentelle undersøgelser. Stoffet er fundet at være øjenirriterende i forsøg med kaniner.

Sulfanilsyre har ikke medført mutagene eller kromosomskadende effekter i en *in vitro* undersøgelse med bakterier eller i to *in vitro* undersøgelser med pattedyrsceller, hvorfor stoffet ikke vurderes at være genotoksisk.

I et oralt rotteforsøg med dosering af sulfanilsyre i 28 dage fandt man ingen effekter selv ved højeste dosisniveau på 1000 mg/kg lgv/dag.

I screeningsstudie for reproduktionseffekter blev rotter ligeledes doseret op til 1000 mg/kg lgv/dag i 41 til 79 dage. I dette forsøg blev der ved den højeste dosis set mindre påvirkninger m.h.t. antal fødte unger og levende unger. Effekterne blev ikke observeret ved 250 mg/kg lgv/dag. REACH-registranten konkluderede dog en NOAEL-værdi på 1000 mg/kg lgv/dag.

NB: Det skal bemærkes at sulfanilsyre p.b.a. EU-harmoniseret klassificering skal klassificeres som hud- og øjenirriterende samt hudsensibiliserende. NICNAS (2017) angiver at hudsensibiliserende effekt i dyreforsøg udelukkende er fundet ved intradermal dosering, mens eksponering ovenpå intakt hud ikke har givet positivt resultat. Samtidig angives at hudsensibilisering ikke er set hos fabriksarbejdere der producerer stoffet.

3.4.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse

Der foreligger ikke data vedrørende stoffernes orale og dermale absorption, men ud fra stoffernes struktur vurderes den orale absorption for høj, mens den dermale absorption af REACH-registranten angives at være lav (der angives dog ingen data for dette).

I dyreforsøg er sulfanilsyre udskilt i urinen hovedsageligt uændret, men også som acetylsulfanilsyre (REACH-registreringen).

3.4.3 NOAEL eller mindste effektive dosis

Stoffet må anses for at være potentielt hudsensibiliserende. De foreliggende data gør det ikke muligt at beregne en tolerabel hudeksponering m.h.t. hudsensibilisering.

De øvrige data indikerer, at sulfanilsyre er forholdsvis atoksisk efter enkelt og gentagen eksponering. Der savnes dog data for længerevarende eksponering (kronisk og subkronisk eksponering) samt data for fosterskadende effekter.

Med udgangspunkt i screeningsforsøget for reproduktion kan der udpeges en NOAEL-værdi på 250 mg/kg lgv/dag, som kan danne udgangspunkt for TDI fastsættelsen.

3.4.4 TDI for Sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre

Miljøstyrelsen angiver følgende udtryk for beregning af TDI-værdien:

$$TDI = NOAEL / UF_I \times UF_{II} \times UF_{III}$$

$$TDI = 250 \text{ mg/kg lgv/dag} / 10 \times 10 \times 10$$

$$TDI = 0,25 \text{ mg/kg lgv/dag}$$

Hvor

$UF_I = 10$ anvendes for omregning fra data fra rotter til mennesker

$UF_{II} = 10$ da der kan være betydelig variation mellem mennesker.

$UF_{III} = 10$ da der savnes data fra længere tids eksponering og data m.h.t. fosterskadende effekter

TDI værdien er beregnet ud fra oral eksponering, men da der ikke findes konkrete data på reduceret optagelse ved dermal eksponering bør værdien også gælde for dermal eksponering.

Den beregnede TDI værdi på 0,25 mg/kg lgv/dag vurderes at kunne anvendes for både sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre samt for summen af de to stoffer

3.5 Anilin

Anilin anvendes som et mellemprodukt i forskellige kemiske industrier, f.eks. i produktionen af bl.a. polyurethan, gummiproduktion, samt farve- og pigmentproduktion. Stoffet anvendes også i farver/lak-industrien, som f.eks. hærder (NICNAS, 2013).

I Danmark anvendes anilin, ifølge den nordiske produktregisterdatabase 'SPIN', primært i den kemiske industri, i farve/lak-industrien, i bygge- og møbelbranchen samt i karosseri- og autobranschen (SPIN, 2021).

Anilin beskrives som en farveløs olieagtig væske med en karakteristisk lugt og smag (EU-RAR, 2004). Lugtgrænsen for anilin er 0,012 - 10 ppm (US Research Council, 2008).

3.5.1 Toksikologi af anilin

Ved optag af anilin igennem huden og/eller åndedrætssystemet dannes methæmoglobin og erythrocytter (de røde blodlegemer) beskadiges.

Methæmoglobin er omdannet hæmoglobin, som modsat hæmoglobin ikke er i stand til at optage og transportere ilt, hvorfor der ved optag af anilin kan opstå iltmangel. Dette resulterer først i grålig/blålig hud, negle og læber, også kaldet cyanose, men kan også resultere i mere alvorlige effekter i organer (øget nedbrydningsaktivitet af skadede erythrocytter i milten, hvilket kan afstedkomme miltskade grundet overbelastning af cellerester, hæmoglobin og redoxaktivt jern (SCOEL, 2015) og være dødelig (EU-RAR, 2004).

Ved længerevarende eksponering kan anilin forårsage kræft, hvor tilfælde især forekommer i milten. IARC vurderer, at anilin skal betragtes som *sandsynligvis kræftfremkaldende hos mennesker* (gruppe 2A). Vurderingen er baseret på en stærk mekanistisk evidens for kræftfremkaldende effekter, tilstrækkelig evidens i dyreforsøg, samt at anilin tilhører en gruppe af aromatiske aminer, hvori flere kemiske stoffer er klassificeret som kræftfremkaldende hos mennesker (IARC, 2021).

Anilin har flere relevante harmoniserede klassificeringer i den Europæiske CLP-forordning: Stoffet forårsager skader på organer (STOT RE 1. H372), er giftigt ved oral og dermal eksponering (Acute Tox. 3. H301 og Acute Tox. 3. H311), giftigt ved inhalation (Acute Tox. 3. H331), forårsager øjenskader (Eye Dam.1. H318), kan fremkalde en allergisk reaktion ved hudkontakt (Skin Sens. 1. H317) og er mistænkt for at være kræftfremkaldende og at kunne forårsage genetiske skader (Carc. 2. H351 og Muta. 2. H341).

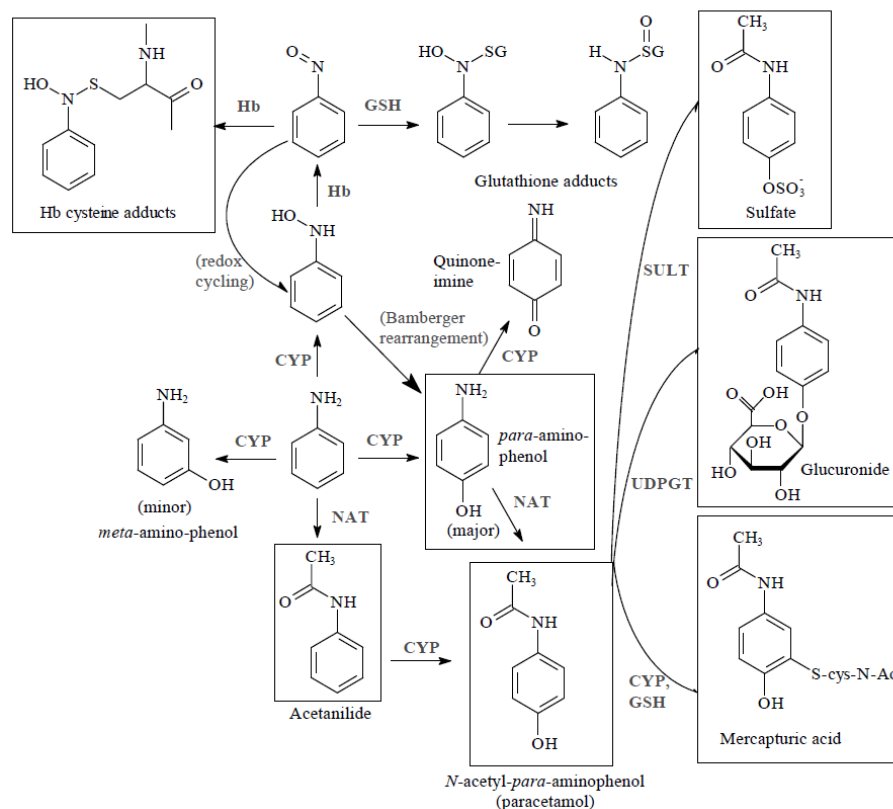
3.5.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af anilin

I mennesker er det påvist at anilin kan absorberes ved forskellige eksponeringsveje, såsom luftvejene, samt oral- og dermal eksponering (IARC, 2021). I mennesker er absorptionen af anilindamp påvist at være 90% ved inhalation og ved hudkontakt er absorptionen påvist at være op til 38% af anilin i væskeform (SCOEL, 2015). Dog højere ved svækkelse af huden (IARC, 2021) (SCOEL, 2015).

Efter optagelse fordeles anilin ud i kroppen med den højeste koncentration i de røde blodceller, plasma, milt, nyrer, lever, blære og mave-tarmsystemet, hvorefter det har en relativt hurtig halveringstid på 1,5 time i blodplasmaet.

I leveren metaboliseres anilin ved forskellige reaktioner som er afbildet i figur 3-3. Anilin kan undergå N-acetylering, aromatisk-ring-hydroxylering eller N-hydroxylering. Den primære reaktion er N-acetyleringen, forårsaget af N-acetyltransferase (NAT), som efterfølges af p-hydroxylering til N-acetyl-p-aminophenol (paracetamol/acetaminophen), som udskilles i urinen som sulfat i rotter og som glucuronid i forsøg med andre dyr.

Omkring 50% af europæerne har en genetisk variant, som forårsager lavere aktivitet af N-acetyltransferase (såkaldt "langsomme acetylatorer"), hvilket medfører en langsommere N-acetylering af anilin.



Figur 3-3 Større metaboliseringsveje for anilin (IARC, 2021)

På trods af at være en mindre metaboliseringsreaktion er N-hydroxylering den vigtigste mht. bioaktivering af anilin. Ved N-hydroxylering dannes phenylhydroxylamine (PHA) som forårsager dannelsen af methæmoglobin.

En lille fraktion af anilin hydroxyleres til aminophenol som konjugeres og udskilles i urinen.

Udskillelse af uændret anilin i urin og udåndingsluft forekommer kun for en mindre fraktion af absorberet anilin. (SCOEL, 2015)

3.5.3 NOEL/LOAEL/T25/BMDL

Den kritiske sundhedseffekt for et stof er den negative helbredseffekt som ses ved den laveste dosis når en sårbar population eksponeres. Da anilin har flere relevante negative effekter, hæmotoksicitet og carcinogenitet, er relevante værdier for begge disse effekter inkluderet i dette afsnit.

I 2004 blev anilin vurderet i EU's risikovurderingsprogram (EU-RAR, 2004), hvor en NOEL for formationen af methæmaglobin blev fastsat til 0,21 mg/kg lgv. i en voksen mand ved oral indtag. En LOAEL på 7 mg/kg lgv. per dag (2-årig undersøgelse i rotter) blev fastsat for effekt på de røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi og dannelse af methæmaglobin samt følgevirkninger heraf). LOAEL-værdien er senere blevet brugt af Miljøstyrelsen i en risikovurdering af anilin i tatoveringsblæk (MST, 2012).

Miljøstyrelsen har med afsæt i EU's risikovurdering, anvendt kræft som den kritiske egenskab for anilin i forbindelse med en risikovurdering af tatoveringsfarver (MST, 2012). For denne egenskab har EU's risikovurdering,

og Miljøstyrelsen, taget udgangspunkt i at anilin sandsynligvis er kræftfremkaldende hos mennesker (tumorer primært i milten), og at der ikke er en tærskel for denne værdi. Dosen estimeret til at give tumorer i 25% (T25) er i rotter beregnet til at være 46 mg/kg lgv. per dag. Den samme tilgang/værdi blev anvendt i 2016 da Danmark, Italien, Norge og ECHA indsendte et restriktionsforslag vedr. kemiske stoffer i tatoveringsfarver, hvori anilin var inkluderet (ECHA, Annex XV restriction report. Proposal for a restriction. Substance name(s): Substances in tattoo inks and permanent make up, 2017).

EFSA lavede i 2007 en risikovurdering af anilin i forbindelse med kræft som den kritiske effekt. Her blev en BMDL10 fastsat ud fra EPA Benchmark Dose Software og data fra EU's risikovurdering. BMDL10 blev fastsat til 29-35 mg/kg lgv. per dag (EFSA, 2007).

Den videnskabelige komité for arbejdsrelaterede eksponeringsgrænser (SCOEL) vurderede senest anilin i 2015. Ved længerevarende eksponering vurderede SCOEL at den oxidative stres i milten som kan medføre kræft, kan associeres med en grænseværdi, hvorfor SCOEL kategoriserede anilin i følgende kategori: "Group C carcinogen with a practical threshold" (SCOEL, 2015). Grænseværdien for eksponering i arbejdsmiljøet er fastsat til at være 7,74 mg/m³ (2.0 ppm) ved langvarig eksponering og 19,35 mg/m³ (5.0 ppm) ved korttids eksponering. Disse grænseværdier vurderes ikke anvendelige i fastsættelse af TDI, da de ikke er fastsat for den generelle population.

3.5.4 TDI for anilin

Flere relevante værdier til brug for beregning af en TDI er identificeret for anilin. Nedenfor er derfor tabeller med relevante identificerede værdier og dertilhørende usikkerhedsfaktorer anvendt til beregning af TDI, samt TDI-beregningen.

Tabel 3 indeholder TDI-beregninger relevant for længerevarende eksponering og Tabel 4 inkluderer TDI-beregningen relevant for akut eksponering.

Tabel 3. Beregninger af TDI'er ved kronisk eksponering

Værdi og effekt	Usikkerhedsfaktorer	TDI
LOAEL = 7 mg/kg lgv. per dag, for rotter Baseret på påvirkning af de røde blodlegemer og deraf alvorlige helbredseffekter (EU-RAR, 2004)	10 for ekstrapolation af LOAEL for rotter til LOAEL for mennesker. 10 for biologisk variation mellem mennesker. 3 da et LOAEL anvendes i stedet for et NOAEL. Den samlede usikkerhedsfaktor er dermed $10 \times 10 \times 3 = 300$.	Med en samlet usikkerhedsfaktor på 300 beregnes DNEL til ca. 0,02 mg/kg lgv. per dag. DNEL = 7 mg/kg lgv. per dag / 300 = 0,02 mg/kg lgv. per dag. (MST, 2012)
T25 = 46 mg/kg lgv. per dag, for rotter. Baseret på tumorer i milten	Der antages en liniær dosis-respons modellering. 4 for ekstrapolation af T25 for rotter til HT25 for mennesker.	DMEL = 46 mg/kg lgv. per dag * 10^{-6} = 46 ng/kg lgv. per dag (ECHA, 2018) *

Værdi og effekt	Usikkerhedsfaktorer	TDI
uden grænseværdi (EU-RAR, 2004)	En HtLF (High to low dose risk extrapolation factor) på 250.000 ('default') for 10^{-6} livstidsrisiko når T25 anvendes som PoD). Den samlede usikkerhedsfaktor er dermed $250.000 \cdot 4 = 1.000.000$.	
BMDL ₁₀ = 29-35 mg/kg lgv. per dag, for rotter Fastsat ved brug af EPA Benchmark Dose Software og data fra EU's risikovurdering for tumorer i milten (EFSA, 2007).	4 for ekstrapolation af BMDL ₁₀ for rotter til BMDL ₁₀ for mennesker. For at beregne en DMEL-værdi der repræsenterer et acceptabelt niveau for menneske anvendes en HtLF (High to low dose risk extrapolation factor) på 100.000 ('default') for 10^{-6} livstidsrisiko når BMDL ₁₀ anvendes som PoD). Den samlede usikkerhedsfaktor er dermed $4 \times 100.000 = 400.000$.	DMEL = 29 mg/kg lgv. per dag / 400.000 = 70 ng/kg lgv. per dag

*MST har i deres risikovurdering af tatoveringsfarver (MST, 2012) anvendt samme T25-værdi og samme HtLF på 250.000. Hertil anvendte MST yderligere en sikkerhedsfaktor på 10 for ekstrapolation for en T25 for rotter til en T25 for mennesker, hvilket gav en DNEL-værdi på $2 \cdot 10^{-5}$ mg/kg lgv. per dag (ca. 20 ng/kg lgv. per dag. Samme tilgang blev anvendt i restriktionsforslaget for taveringsfarver og permanent makeup (ECHA, 2017). RAC vurderede dog i deres vurdering af restriktionsforslaget at anvendelse af en HtLF = 250.000 er tilstrækkelig konservativ, hvorfor sikkerhedsfaktoren for ekstrapolation ikke er inkluderet i fastsættelsen af DMEL (ECHA, 2018).

Tabel 4. Beregning af TDI ved akut eksponering

Værdi og effekt	Usikkerhedsfaktorer	TDI
NOAEL = 0,21 mg/kg lgv. for menneske Baseret på methæmaglobin-dannelse i en voksen mand ved oralt indtag (EU-RAR, 2004)	10 for usikkerhedsfaktoren interspecies (da der kan være betydelig variation mellem mennesker)	TDI(akut eksponering) = 0,02 mg/kg lgv.

Til de videre beregninger anvendes de laveste TDler:

TDI (akut) = 0,21 mg/kg Igv.

DMEL(kronisk eksponering) = 46 ng/kg Igv. per dag.

Der er forhøjede koncentrationer i 5% af den generelle population (RMOA, 2015). Den generelle population kan blive eksponeret for anilin fra flere forskellige kilder. Udenlandske studier har påvist at der kan forekomme eksponering via udledning fra industrien til luft, vand, land eller grundvand. I et industrikvarter i Italien er der målt et udendørsniveau på 120-340 ng/m³. Estimeret indhold af anilin i drikkevand i Storbritannien er 0,0024 – 0,2245 µg/L og i Spanien er der rapporteret et gennemsnitlig indhold af anilin på 9,2 ng/L. Yderligere eksponering kan forekomme fra tatoveringer og materialer som indeholder anilin, f.eks. møbler, maling og læderprodukter. Røg fra cigaretrøg er den største eksponeringskilde for den generelle population (IARC, 2021).

3.6 Ethylurethan

Ethylurethan, også kendt som urethan, ethylcarbamate og carbaminsyreethylester, forekommer naturligt i gærede fødevarer og alkoholholdige drikkevarer som f.eks. brød, yoghurt, sojasauce, vin, øl og især i brændevin af stenfrugter (Europa-Kommisionen, 2023).

Ethylurethan anvendes bredt i den kemiske industri, f.eks. som opløsningsmiddel, kemisk mellemprodukt eller opblandingsmiddel ved fremstilling af lægemidler, pesticider, desinfektionsmidler og kosmetik.

Tidligere anvendelse af ethylurethan har været som aktivstof i lægemidler, bl.a. til behandling af neoplastiske sygdomme, men da stoffet er klassificeret kræftfremkaldende af både IARC og den Europæiske CLP-forordning² er denne anvendelse ophørt (SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethyl Carbamate [Urethane], 2012).

3.6.1 Toksikologi af ethylurethan

Ethylurethan har en bedøvende effekt ved høje akutte doser og blev tidligere anvendt medicinsk som et sløvende medikament, men blev erstattet af barbiturater. Foruden anvendelsen som sløvende medikament har ethylurethan tidligere været anvendt som et opløsningsmiddel til smertestillende medikamenter, samt forsøgt anvendt til behandling af kræft. Som almindelige sideeffekter er der rapporteret kvalme, opkast og diarre, og ved intramuskulær dosering blev svimmelhed og dødsrigdom rapporteret. (SCOEL, 2012)

Pga. den bedøvende effekt anvendes ethylurethan i dyreforsøg og til bedøvelse i veterinære formål (SCOEL, 2012).

Dyrestudier har påvist akutte toksiske effekter i gnavnere, hvor et fald i milt-, thymus- og kropsvægt samt antallet af hvide blodceller bl.a. blev observeret. Generelt betragtes ethylurethan som værende mere toksisk i mus end rotter, men hos begge arter er der også observeret dødelighed som en akut effekt ved relativt høje doser (dosis ≥ 300 mg/kg). (SCOEL, 2012)

Dyrestudier viser at ethylurethan er teratogent ved høje eksponeringer under graviditet, og at eksponering kan resultere i embryonale dødsfald og

² Regulation (EC) No. 1272/2008

misdannelse hos afkommet (f.eks. skeletdefekter og læbe/ganespalte). De teratogene virkninger er påvist ved eksponering af hanner og hunner før graviditet samt under graviditet. Effekter på fertilitet/reproduktionssystemet er rapporteret som minimale og opstår kun ved høje doser.

De teratogene effekter er observeret i dyrestudier hvor der er anvendt en relativ høj dosis og effekten anses derfor ikke som den kritiske effekt. (SCOEL, 2012) (CESAR, 2016).

I en bred vifte af dyreforsøg har ethylurethan konsekvent vist sig at være kræftfremkaldende. Studierne dækker over mange forskellige eksponeringsveje såsom under huden (subcutaneous), dermalt, oralt og inhalation (SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethyl Carbamate [Urethane], 2012). Ved en eksponering fordeles ethylurethan ligeligt i kroppen og som et resultat derfra, ses effekterne ikke nødvendigvis lokalt (CESAR, 2016).

Overordnet viser data at ethylurethan undergår en metabolisk aktivering, hvori ethylurethan oxideres til vinylcarbamate, som efterfølgende oxideres til vinylcarbamateperoxid, som kan reagere med DNA (se yderligere forklaring i næste afsnit). Det er påvist *in vivo* at ethylurethan og dets metabolitter kan binde sig til nukleinsyrer. Mekanismen af ethylurethan er ikke fuldt ud kortlagt, men der er stærke beviser på at ethylurethan er genotoksisk og kræftfremkaldende i flere vævstyper, ved alle eksponeringsveje (CESAR, 2016).

Ethylurethan har, grundet kræftfremkaldende egenskaber, været evalueret gentagne gange, og stoffet kan, grundet de carcinogene effekter observeret i dyrestudier, betragtes som værende forventende kræftfremkaldende i mennesker. Stoffet er klassificeret kræftfremkaldende af både IARC og i den Europæiske CLP-forordning er stoffet klassificeret som Carc. 1B: "May cause cancer".

SCOEL lavede i 2012 en vurdering af ethylurethan og vurderede at den kritiske effekt for stoffet er den kræftfremkaldende effekt, samt at stoffet skulle kategoriseres i "SCOEL group A of genotoxic non-threshold carcinogens". Dvs. at ekspertpanelet vurderede at der på baggrund af data ikke kunne udledes en sikker grænseværdi for arbejdsmiljøet, og at eksponering skulle undgås.

3.6.2 Absorption, fordeling, metabolisering og udskillelse af ethylurethan

Ethylurethan absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen og huden. Efter absorption fordeles stoffet jævnt i kroppen, dog forekommer en langsommere ophobning i fedtvævet (IARC, 2010).

Metaboliseringen af ethylurethan består af tre veje: hydrolyse, N-hydroxylering eller C-hydroxylering og sidekædeoxidation. Hydrolysen medieres af esteraser og fører til produktion af ethanol, kuldioxid og ammoniak. N-hydroxylering samt C-hydroxylering og sidekædeoxidation er medieret af cytochrom P-450 2E1 (CYP2E1) til dannelse af henholdsvis N-hydroxyethylcarbamate, α -hydroxyethylcarbamate og vinylcarbamate. Hydroxycarbamate konjugeres og udskilles i urinen, α -hydroxyethylcarbamate metaboliseres til ammoniak og kuldioxid, og vinylcarbamate oxideres til vinylcarbamateperoxid.

Vinylcarbamateperoxid metaboliseres yderligere via glutathionkonjugering til kuldioxid og ammoniak, og er blevet anerkendt som den vigtigste metabolit, ansvarlig for ethylurethans kræftfremkaldende egenskaber, da det binder kovalent til nukleinsyre (DNA, RNA) og proteiner (EFSA, 2007).

Udskillelsen af ethylurethan foregår hurtigt, og forsøg i mus viser at 90% af det optagne stof elimineres som kuldioxid inden for 6 timer i mus (IARC, 2010).

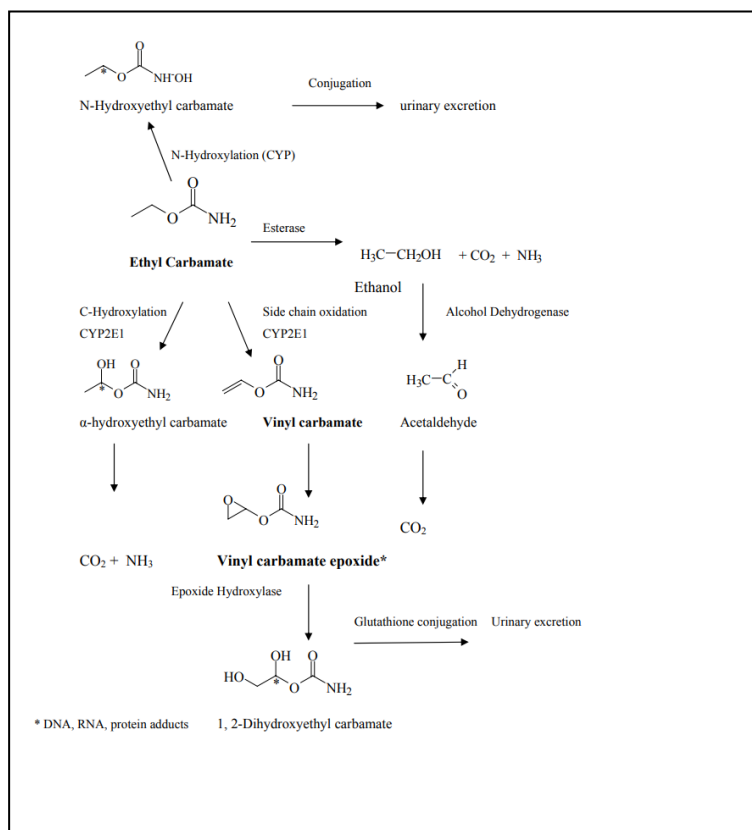
3.6.3 BMDL

Ethylurethans kritiske effekt er den genotoksiske (IARC, 2010). Ved genotoksiske carcinogener, som forårsager udvikling af tumorer ved en beskadigelse af arvematerialet, kan hvilken som helst eksponering, hvor lav den end måtte være, udgøre en risiko for en negativ effekt. I sådanne tilfælde kan der ikke udledes en sikker grænseværdi for eksponering af stoffet, og i stedet anvendes en såkaldt "benchmark dose level" (BMDL) til risikovurderinger. En BMDL er den minimumsdosis af et stof der frembringer en klar, lav sundhedsrisiko (sædvanligvis i intervallet 1-10% ændring i en specifik toksisk effekt, såsom cancerinduktion).

Da EFSA i 2007 lavede en risikovurdering for eksponering af ethylurethan fra fødevarer anvendte ekspertpanelet en BMDL på 10% tumortilfælde for de mest fremtrædende tumortyper (BMDL10) (EFSA, 2007).

Den anvendte BMDL10 blev udledt af Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ved brug af langvarige dyrestudier af kræftfremkaldende effekter (FAO/WHO, 2006). Til at fastsætte en BMDL blev den kritiske effekt for ethylurethan fastsat til at være den øgede forekomst af lungekræft i mus (med carcinogene effekter på alveoler og bronkioler i begge køn). BMDL blev fastsat til 0,3-0,5 mg/kg lgv. pr. dag i mus, og i de videre betragtninger, samt i EFSA's risikovurdering, blev BMDL10 = 0,3 mg/kg lgv. i mus anvendt (FAO/WHO, 2006) (EFSA, 2007).

Ethylurethan er også blevet prioriteret af den Canadiske myndighed som har lavet en screeningvurdering af stoffet i 2016. I denne udledes en BMDL10 lig 0,3 mg/kg lgv. per dag (CESAR, 2016). Der er dermed ingen uoverensstemmelser i de tilgængelige BMDL-værdier.



Figur 3-4 Metabolisering af ethylurethan (kopieret fra EFSA 2007)

3.6.4 TDI for ethylurethan

Ifølge Miljøstyrelsens rapport “Metoder til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden”, fastsættes TDI-værdien for kræftfremkaldende stoffer uden tærskelværdi til en værdi der repræsenterer et acceptabelt risikoniveau for udvikling af kræft. Denne fastsættes til 10^{-6} livsrisiko af Miljøstyrelsen, hvorfor denne værdi også anvendes i nærværende rapport.

Eksposering med ethylurethan, som resulterer i et acceptabelt risikoniveau for den kritiske effekt, tumorer i lungevæv, kan dermed udregnes ved anvendelse af $BMDL_{10}$ med en antagelse om en lineær dosis-respons modellering ved fastsættelse af $BMDL_{10}$. Ved en $BMDL_{10}$ er risikoniveauet på 10%, dvs. 0.1 livsrisiko. For at beregne en DMEL-værdi der repræsenterer et acceptabelt niveau for mennesker anvendes en HtLF (High to low dose risk extrapolation factor) på 100.000 (‘default’) for 10^{-6} livstidsrisiko når $BMDL_{10}$ anvendes som PoD).

Derudover anvendes en usikkerhedsfaktor på 7 for ekstrapolation af $BMDL_{10}$ for mus til $BMDL_{10}$ for mennesker

$$DMEL_{\text{ethylurethan}} = 0,3 \text{ mg/kg lgv. pr. dag} / (100.000 \times 7) = 0,4 \text{ ng/kg lgv. pr. dag}$$

I EFSA's risikovurdering for eksposering med ethylurethan igennem fødevarer blev der ikke fundet tilstrækkelige data til at fastsætte en gennemsnitlig eksposering (EFSA, 2007). JECFA har vurderet at en daglig eksposering for ethylurethan gennem fødevarer er under 1 µg/person per dag, ved betragtning af den gennemsnitlige koncentration af ethylurethan i fødevarer. En

eksponering på under 1 µg/person per dag svarer til ca. 16,7 ng/ kg lgv. pr. dag for en person på 60 kg (FAO/WHO, 2006) (16,7 ng*60 = 1000 ng = 1µg).

3.7 Eksponeringsscenarier

I forbindelse med eksponering af mennesker, skal der ses på følgende tre scenarier i forhold til risikoforhold:

1. Risiko ved ophold på stranden. Kontakt med forurenede vand ved gravning ned til det øverste grundvand og oralt indtag af sand og grundvand. Oral indtagelse af vand og sand, samt hudkontakt er relevant. Risiko for afdampning, dvs. eksponering via luftveje vurderes ikke relevant for de foreliggende stoffer.
2. Risiko ved leg og badning i strandrender/strandsøer. Kontakt med forurenede vand i form af opstrømmende grundvand evt. opblandet med havvand.
3. Risiko ved badning i havet. Eksponering via hud og oralt indtag.

Der tages udgangspunkt i eksponering af børn, da de er udsat for højst risiko i forhold til stoffernes toksicitet og eksponering i forhold til kropsvægt.

3.7.1 Forudsætninger

Tabel 5. Anvendte forudsætninger ved modelberegninger

Parameter	Værdi
Børns legemsvægt, standardværdi (Miljøstyrelsen, 2006)	13 kg
Sand, oralt, maksimum enkeltindtag (Miljøstyrelsen, 2006)	10 g
Sand, oralt dagligt gennemsnit	0,1 g/d
Sand, oral 95-percentil (anvendes hvis hele TDI allokeres til vådt sand)	0,2 g/d
Sand, hudkontakt, dagligt gennemsnit	1 g/d
Sand, hudkontakt, maksimum	10 g/d
Badevand, oralt (Cohr, Larsen, & Nielsen, 2008)	50 ml/time
Hudoverflade, to børnefødder og to børnehænder	1500 cm ²
Hudoverflade, halv børnekrop	2700 cm ²
Hudoverflade, hel børnekrop	5300 cm ²
Hyppighed, børn, ophold	7 dage/år*
Hyppighed, børn, svømning i hav	7 dage/år*
Varighed, børn, ophold (Rambøll, 2020)	4 timer /d

Parameter	Værdi
Varighed, børn, svømning (Rambøll, 2020)	2 timer /d
K_p^{eff} , dermal optagelseshastighed	Cm/time. Beregnet for hvert enkelt stof ved hjælp af model i Epi Suite ud fra stoffernes molekylvægt og log Kow (olie/vandfordelingskoefficienten). For grupperne af stoffer er anvendt den højeste hastighed fundet for et enkeltstof i gruppen.

*Antal dage per år har kun betydning i de tilfælde hvor der er tale om stoffer, der kan ophobes.

I ovenstående tabel er eksponering for sand taget fra jordeksponering, hvor der normalt beregnes en værdi per kg tørvægt. Dette kan være relevant ved betragtning af fx tungmetaller. I situationen med sand ved en strand og de foreliggende stoffer, vil der fortrinsvis være tale om at stofferne befinder sig i vandfasen af det våde sand og i mindre omfang adhererer til sandkornene.

Eksponeringsscenarie 1:

Ophold på stranden: Barn opholder sig på stranden 7 dage/år. Eksponering af hud med vand svarende til fødder og hænder. Eksponering for sand svarende til oralt indtag dagligt gennemsnit 0,1 g sand/d. Hudoverflade: to børnefødder og to hænder.

Eksponeringsscenarie 2:

Leg og badning i strandrender/strandsøer: Barn leger på strand ca. 7 dage/år ca. 4 timer om dagen. Eksponering for sand svarende til oralt dagligt gennemsnit 0,1 g/d. Hudoverflade svarende til halv børnekrop, ca. 2700 cm² eksponeret.

Eksponeringsscenarie 3:

Badning i havet. Barn svømmer ca. 7 dage om året, ca. 2 timer om dagen. Der sluges 50 ml badevand per time, og hele kroppen, 5300 cm² er eksponeret i de 2 timer.

Generelt kan man opstille modeller til beregning af eksponering ved indtagelse og hudkontakt som angivet i tabel 6 herunder.

Tabel 6. Modeller til beregning af eksponeringsdosis ved indtagelse og hudkontakt

Eksponeringsmåde	Model
Indtagelse	$D_M = (C_{vand} * V_{indtaget} * R) / W_{krop}$
Hudkontakt	$D_H = (C_{vand} * A_{hud} * t * k_p^{eff}) / W_{krop}$
Samlet eksponering	$D = D_M + D_H$

D = optaget dosis.

C = eksponeringskoncentration i vand eller sand.

V = mængde indtaget (slugt).

t = eksponeringstid.

R = retention (procent optaget af indtaget/indåndet mængde; eksponeringsfaktor).

$k_{p\text{ eff}}$ = optagelseshastighed gennem huden (cm/time).

W_{krop} = kropsvægt.

A_{hud} = hudareal.

For at beregne kvalitetskriteriet bruges følgende model (Miljøstyrelsen, 2006):

$$KK = \frac{TDI * I_{gv} * \text{allokeringsfaktor}}{E}$$

Hvor KK bliver kvalitetskriteriet i vand eller vådt sand [mg/kg],

TDI er den tolerable daglige dosis [mg/kg I_{gv}],

I_{gv} er legemsvægten [her 13 kg],

allokeringsfaktor, brøkdel af TDI som ud fra eksponeringsfordeling anvendes til eksponering fra jord, luft eller drikkevand, og

E er den daglige udsættelse for vand og sand [kg/dag]

(hvis E angives i kg/kg I_{gv}/dag udgår I_{gv} i ovenstående formel.

I den foreliggende situation udarbejdes der ikke forslag til kvalitetskriterier for vådt sand, men kun vand, da det er det medium, der udføres målinger på. Kvalitetskriterier for jord er som regel fastsat per kg tørstof i jord, og det daglige indtag af sand nævnt i forudsætningerne ovenfor er de værdier som er gængse for indtag af jord. Jord består dog både af sand, ler og humus, mens der i den foreliggende situation er tale om 100 % sand. I vores gennemregning af kvalitetskriterier ved indtagelse af sand, har vi overvejet om dette indtag er kritisk ved at sammenligne med kvalitetskriterier opnået ved at beregne på hudkontakten eller indtagelse af vand ved badning. Det viser sig at kvalitetskriterier beregnet på baggrund af indtag af sand alene er meget højere end kvalitetskriterier beregnet på baggrund af hudkontakt og indtagelse af vand i disse eksponeringsscenarier. Vi tillader os derfor at ignorere eventuelt indtag af sand, fordi det har så lille en kvantitativ betydning.

Da der ikke er tale om stoffer der ophobes, foretager vi ikke nogen udligning for eksponering med stofferne over et helt år. Der tages udgangspunkt i eksponering dag for dag, så forslag til kvalitetskriterierne vil være de samme hvad enten man bruger stranden få dage om året eller hver dag hele året.

Modellerne for beregning af forslag til kvalitetskriterierne i de forskellige eksponeringsscenarier bliver herefter som angivet i nedenstående tabel:

Tabel 7. Modeller for eksponering af mennesker ved stranden i forhold til beregning af forslag til kvalitetskriterier (KK) i vand

Scenarie	Model
<p>1. Ophold på stranden: Barn opholder sig på stranden. Eksponering af hud med vand svarende til fødder og hænder. Eksponering for sand svarende til oralt indtag dagligt gennemsnit 0,1 g sand/d. Hudoverflade: to børnefødder og to børnehænder, ca. 1500 cm².</p>	$KK = (TDI * \text{allokeringsfaktor} * W_{\text{krop}}) / (A_{\text{hud}} * t * kp)$ $= (TDI * \text{allokeringsfaktor} * 13 \text{ kg}) / (1500 \text{ cm}^2 * 2 \text{ timer} * kp)$
<p>2. Leg og badning i strandrender/strandsøer: Barn leger på strand ca. 4 timer om dagen. Eksponering for sand svarende til oralt dagligt gennemsnit 0,1 g/d. Hudoverflade svarende til halv børnekrop, ca. 2700 cm² eksponeret.</p>	$KK = (TDI * \text{allokeringsfaktor} * W_{\text{krop}}) / (A_{\text{hud}} * t * kp)$ $= (TDI * \text{allokeringsfaktor} * 13 \text{ kg}) / (2700 \text{ cm}^2 * 4 \text{ timer} * kp)$
<p>3. Badning i havet. Barn svømmer ca. 2 timer om dagen. Der sluges 50 ml badevand per time, og hele kroppen, 5300 cm² er eksponeret i de 2 timer.</p>	$KK = (TDI * \text{allokeringsfaktor} * W_{\text{krop}}) / ((5300 \text{ cm}^2 * 2 \text{ timer} * kp) + 100 \text{ ml})$

Allokeringsfaktorer

Allokeringsfaktoren er den brøkdel af TDI som ud fra eksponeringsfordeling anvendes til eksponering fra jord, luft eller drikkevand

For barbituraterne kan der evt. være en anvendelse af Fenemal hos visse patienter med epilepsi. Da det drejer sig om ganske få personer, og en evt. eksponering via badevand næppe vil lægge meget til den dosis de i forvejen får, vil allokeringsfaktoren for barbiturater være 100 % af TDI.

For sulfonamider kan der være en vis eksponering i forvejen, dels fra brug af stofferne som lægemiddel til mennesker, dels som restkoncentration i kød og mælk fra brug som lægemiddel til dyr. Rester af sulfonamider i kød og mælk tolereres i et omfang på op til 100 µg/kg fødevare som sum af sulfonamider (EMA/Veterinary medicines evaluation unit, 1996). Der vælges derfor en allokeringsfaktor på 10 % af TDI til eksponering via badevand.

Da meprobamat ikke længere anvendes som lægemiddel i EU, og da det er forbudt i kosmetik, antages det at der ikke i forvejen er nogen væsentlig eksponering med dette stof, og der vælges derfor en allokeringsfaktor på 100 % af TDI.

Eksponeringen for sulfanilsyre i den almindelige befolkning antages at være ringe, eftersom brugen af stoffet er forbudt i forbrugerprodukter såsom kosmetik og medicinsk udstyr. Der vælges derfor en allokeringsfaktor på 100 %.

Den almindelige befolkning er kun sporadisk eksponeret for anilin, der kan forekomme i luft fra industriel anvendelse, påføring af tatoveringer, tobaksrøg, samt læderprodukter behandlet med anilin. Der vælges derfor en allokeringfaktor på 90 %.

For ethylurethan sættes allokeringfaktor til 10 %, da den generelle befolkning i forvejen udsættes for stoffet gennem fødevarer i et omfang der kan overstige TDI.

I tabel 8 herunder er der givet en samlet oversigt over de valgte allokeringfaktorer.

Tabel 8. Oversigt over anvendte allokeringfaktorer (% af TDI)

Stof/stofgruppe	Allokeringfaktor
Barbiturater (sum)	100 %
Sulfonamider (sum)	10 %
Meprobumat	100 %
Sulfanilsyrer (sum)	100 %
Anilin	90 %
Ethylurethan	10 %

3.7.2 Resultat af modelberegninger

Resultaterne i tabel 9 er fremkommet ved benyttelse af modelscenarierne i tabel 7.

For eksempel er resultatet for scenarie 3 for barbiturater beregnet således:

$$\begin{aligned}
 KK &= (TDI \cdot \text{allokeringsfaktor} \cdot W_{\text{krop}}) / ((5300 \text{ cm}^2 \cdot 2 \text{ timer} \cdot k_p) + 100 \text{ ml}) \\
 &= (0,0005 \text{ mg/kg Igv/dag} \cdot 13 \text{ kg}) / ((5300 \text{ cm}^2 \cdot 2 \text{ timer} \cdot 0,00296 \text{ cm/time}) + 100 \text{ cm}^3)
 \end{aligned}$$

Resultatet bliver dermed i enheden mg/cm³ og fås i mg/L ved at gange med 1000, da der går 1000 ml på en liter.

K_p-værdier for de enkelte stoffer fremgår af Bilag L. For de to grupper af barbiturater henholdsvis sulfonamider, er der benyttet k_p for det stof som har den største værdi.

Tabel 9. Oversigt over resultat af beregninger efter modeller og forudsætninger som angivet i tabellerne 3 - 8.

Stof/stofgruppe	Forslag til sundhedskvalitetskriterie			Forslag til resistens-kriterie
	Scenarie 1 (ophold på stranden)	Scenarie 2 (strandrender)	Scenarie 3 (havbad)	
Barbiturater (sum)	0,4 mg/L	0,2 mg/L	0,05 mg/L	-
Sulfonamider (sum)	466 mg/L	259 mg/L	7,6 mg/L	16 µg/L

Stof/stofgruppe	Forslag til sundhedskvalitetskriterie			Forslag til resistens-kriterie
Meprobamat	588 mg/L	310 mg/L	8,8 mg/L	-
Sulfanilsyre + acetylsulfanilsyre (sum)	(88 g/L)* 0,09 g/L = 90 mg/L	(49 g/L)* 0,09 g/L = 90 mg/L	32,5 mg/L	-
Anilin	0,1 mg/L	0,03 mg/L	0,005 mg/L	-
Ethylurethan	0,0004 mg/L	0,0001 mg/L	0,005 µg/L	-

3.7.3 Diskussion af usikkerheder

Forslag til kvalitetskriterierne er beregnet på baggrund af mange forudsætninger, som alle er behæftet med usikkerheder.

TDI'erne er fastsat ud fra data på dyr eller mennesker, og med usikkerhedsfaktorer, der netop tager højde for den usikkerhed, der knytter sig til data. TDI er i princippet den dosis, som mennesker kan udsættes for hver dag et helt liv uden at tage skade. Dvs. at overholdes forslaget til kvalitetskriteriet, så overskrides TDI ikke, og mennesker kan bruge stranden hver dag hele året.

Blandt barbituraterne og sulfonamiderne er der stoffer, hvorom der ikke er fundet data. Da disse stoffer er inkluderet i de respektive grupper, er det dermed antaget at disse stoffer ikke udviser andre effekter end resten af gruppens stoffer, samt at de ikke udviser stærkere toksicitet end det mest toksiske af de øvrige stoffer. Der er dog intet i disse stoffers opbygning, der tyder på at de skulle have andre effekter end resten af gruppens stoffer.

For de stoffer i de to grupper, hvor der ikke er fundet data, er der konsulteret QSAR analyser for stofferne, for at se om der kan forudsiges andre effekter, end dem, der er fundet for gruppen som helhed. Dette synes ikke at være tilfældet.

Meprobamat er som konsekvens af gruppevurderingen fjernet fra gruppen af barbiturater, da stoffet rent kemisk ikke hører til her, og da stoffets giftighed ikke er nær så høj som barbituraternes. Herved undgås også et alt for lavt forslag til kvalitetskriterie for meprobamat.

Stoffernes absorption fra mave-tarmkanalen er i alle tilfælde forudsat at være 100 %. Dette kan godt være mindre, men da en mere præcis værdi vil være forbundet med stor usikkerhed, har vi valgt konservativt på denne parameter.

Allokeringsfaktorerne er valgt på baggrund af den forventede eksponering af den generelle befolkning. Hvis enkelte individer af en eller anden grund har en større baggrundseksponering end forudsat med det pågældende stof, vil de derfor få en ekstra dosis ved brug af stranden, selv om forslag til kvalitetskriteriet er overholdt. Der er dog indlagt så mange usikkerhedsfaktorer ved beregning af forslag til kvalitetskriterierne at en sådan ekstra dosis kun vil have ringe betydning.

Kropsvægt: der er brugt 13 kg som kropsvægt, hvilket betragtes som worst case. Jo større individets kropsvægt er, jo mindre bliver risikoen. De

resulterende forslag til kvalitetskriterier beskytter således børn, der i de fleste tilfælde betragtes som de mest sårbare.

Hudareal: også her er der taget udgangspunkt i et barns hudareal, eftersom det skal passe med kropsvægten, og børn har et større hudareal i forhold til deres kropsvægt end voksne. Usikkerheden ligger i hvor stor en del af hudarealet, der eksponeres, afhængig af scenarie.

Tid: der er tale om realistiske skøn. Vi regner ikke med at der er kontakt med vand udover 2-4 timer/dag, eftersom huden også vil blive opblødt og afkølet. Skulle der være individer, der overskrider disse eksponeringstider, vil det stadig ikke blive kritisk.

Hudoptagelseskonstant, k_p : konstanten er beregnet på baggrund af stoffernes log Kow og molekylvægt. Vi har data på om stofferne kan optages over huden, men ikke med hvilken hastighed. Der kan være store individuelle variationer afhængig af hudens tykkelse, opblødning fra kontakt med vand og sæbe, behandling med solcreme, medikamenter, skader i form af sår, udslæt osv.

Alt i alt er forslagene til kvalitetskriterier behæftet med usikkerheder, og de er derfor heller ikke angivet med flere betydende cifre end nødvendigt. Overskridelse af forslagene til kvalitetskriterier med mere en 10-faktor er dog ikke tilrådeligt, idet man derved mister en af de usikkerhedsfaktorer, der er lagt ind i beregningerne.

Forslagene til kvalitetskriterier for sulfanilsyrer er justeret nedad, da sulfanilsyre er klassificeret som hudsensibiliserende, hvilket ikke er medtaget i beregningen af den aktuelle TDI. Forslagene til kvalitetskriterier for sulfanilsyrer som gruppe er derfor reduceret til et niveau hvor koncentrationen ikke ville medføre klassificering som hudsensibiliserende. Generelt er allergenicitet taget med i den toksikologiske vurdering af stofferne, men lige for sulfanilsyrer er der uoverensstemmelse mellem data og klassificering.

4 Udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier

Forslag til miljøkvalitetskriterier for ferske og marine vandmiljøer udarbejdes på baggrund af tilgængelige og valide data for giftighed over for akvatiske organismer. Idet der er begrænsede data for miljøgiftigheden af barbiturater og sulfonamider anvendes en gruppetilgang ved udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterierne for stofgrupperne barbiturater og sulfonamider.

Forslag til miljøkvalitetskriterier for ferskvand og marint vand er fastlagt i henhold til EU-vejledningen, herefter benævnt TGD nr. 27 (European Commission, 2018). Heri indgår der bl.a. en vurdering af stoffernes fordeling og skæbne i vandmiljøet og en vurdering af, om det er relevant at udarbejde forslag til kriterier for sediment og biota for de pågældende stoffer.

Der er søgt data i let tilgængelige oversigtsværker og sammenfattende rapporter:

- ECOTOX: US EPA (cfpub.epa.gov)
- ECHA-databasen (ECHA.europa.eu) indeholder data fra industriens REACH registreringer samt rapporter fra ECHA's vurderingskomiteer
- Generel søgning efter data via Google Scholar og via Science Direct (stofnavn og CAS nr.).

Bilag J viser søgeprofil og resultatet af datasøgningen for de enkelte kilder med angivelse af antal hits. Søgeprofilen blev fastlagt med fokus på at finde studier med data for akut og/eller kronisk giftighed over for vandlevende organismer for de udvalgte stoffer og stofgrupper. De fundne hits er gennemgået i forhold til relevans for udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier. De relevante kilder er indhentet og vurderet i forhold til troværdighed.

Troværdigheden af studier for giftighed i miljøet er vurderet ved tildelingen af en Klimisch kode fra 1 til 4 (Klimisch, 1997). Kode 1 angiver, at studiet kan anvendes uden forbehold, mens kode 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 kode 3 eller 4, hvor kode 4 tildeles studier, hvor det ikke er muligt at vurdere kvaliteten og dermed troværdigheden.

For stofgrupperne sulfonamider og barbiturater er der anvendt en gruppetilgang i henhold til ECHA's vejledning for gruppering af stoffer (ECHA, 2008), og gruppetilhørsforholdet for de pågældende stoffer er vurderet på baggrund af stoffernes fysisk-kemiske og toksikologiske/ økotoksikologiske egenskaber. Principperne ved en gruppetilgang er anvendt som en videnskabeligt begrundet fremgangsmåde ved udarbejdelse af forslag til kvalitetskriterier for en gruppe af stoffer.

Der er foretaget en vurdering af de usikkerheder, der indgår ved brug af en gruppetilgang ved udarbejdelse af forslag til kriterier for stofgrupperne sulfonamider og barbiturater.

4.1 Barbiturater

Vurderingen af gruppen af barbiturater omfatter 16 stoffer, der er udvalgt af Region Syddanmark, mens phenobarbital er tilføjet gruppen med henblik på at forbedre datagrundlaget for vurdering af miljøgiftigheden og udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier. Phenobarbital er strukturelt lignende og har samme egenskaber som de øvrige 16 stoffer, og det vurderes derfor fagligt i orden at inkludere stoffet i gruppen. Tabel 10 viser en liste over de stoffer, som er med i gruppen af barbiturater, og som tilsammen udgør datagrundlaget for udarbejdelse af fælles forslag til miljøkvalitetskriterier for gruppen i ferskvand og saltvand.

Tabel 10. Gruppen af barbiturater

Navn	CAS-nr.
Monoethylbarbitursyre	2518-72-1
Isopropylbarbitursyre	7391-69-7
Barbital	57-44-3
Butylbarbiturat	1953-33-9
Isobutylbarbitursyre	42846-91-3
Metharbital	50-11-3
Aethallymal	2373-84-4
Allobarbital	52-43-7
Butobarbital	77-28-1
Butabarbital	125-40-6
5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre	77-26-9
Allyl-n-butylbarbiturat	3146-66-5
Amobarbital	57-43-2
Pentobarbital	76-74-4
Phenobarbital	50-06-6
Hexobarbital	56-29-1
Secobarbital	76-73-3

4.1.1 Beskrivelse af barbituraterne som gruppe

Tabel 11. Beskrivelse og definition på gruppen af barbiturater

Emne	Gruppe af barbiturater
Definition	<p>Gruppen består af stoffer, som alle er derivater af barbitursyre. Gruppens stoffer består alle af strukturen af barbitursyre substitueret med en eller to sidekæder.</p> <p>Det antages, at gruppens stoffer har samme egenskaber såsom fysisk-kemiske egenskaber, samt skæbne og giftighed i vandmiljøet på trods af deres forskellige sidekæder.</p> <p>Det vides, at stofferne har samme medicinske virkemekanisme, idet barbituraterne udgør en klasse af lægemidler, der er klassificerede som hæmmende på centralnervesystemet. De virker ved at aktivere GABA-A-</p>

Emne	Gruppe af barbiturater
	receptoren i nerveceller og derved hæmme den postsynaptiske celle ved at øge chlorid-ion-indstrømning.
Datapunkter i gruppetilgangen	<p>Gruppetilgangen dækker følgende punkter:</p> <p>Log Kow</p> <p>Vandopløselighed</p> <p>Damptryk</p> <p>Bionedbrydelighed</p> <p>Giftighed over for vandlevende organismer</p>
Stoffer i gruppen	Gruppens stoffer er listet i Tabel 10, mens strukturen af de enkelte stoffer ses i Tabel 24 -26.
Begrundelse	<p>Gruppens stoffer har lignende struktur og dermed sammenlignelige fysisk-kemiske egenskaber.</p> <p>Ens for stofferne i gruppen er, at de ikke er biologisk let nedbrydelige, nedbrydes langsomt inden for uger til måneder i miljøet, ikke potentielt bioakkumulerbare og ikke vil bindes til partikulært materiale i miljøet.</p> <p>Stoffernes giftighed i vandmiljøet er bestemt af den fælles struktur fra barbitursyre i højere grad end de forskellige sidekæder. Giftigheden i vandmiljøet er derfor i samme størrelsesorden for stofferne i gruppen.</p>
Matrix	Oversigt over data for gruppens stoffer for datapunkter, der indgår i gruppetilgangen, er vist i Tabel 24.
Konklusion	<p>Log Kow for barbituraterne ligger mellem -0,35 og 2,31, og stofferne udviser derfor samme tendens, nemlig at have affinitet for vandfasen snarere end for organisk fase.</p> <p>Vandopløseligheden af barbituraterne er i samme størrelsesorden fra 0,44 g/L til 11,6 g/L dog med en enkelt højere værdi på 142 g/L (monoethylbarbiturat).</p> <p>Barbituraterne har alle et lavt damptryk (≈ 0 Pa), og stofferne er dermed ikke flygtige.</p> <p>Barbituraterne er generelt ikke let bionedbrydelige, og de nedbrydes langsomt i miljøet.</p> <p>Data for giftigheden over for vandlevende organismer er fundet for i alt fem stoffer i gruppen af barbiturater. De tilgængelige data viser at den mest følsomme organismegruppe er fisk, hvor der er fundet LC50/EC50 værdier på 21,6 – 9504 mg/L og en enkelt kronisk NOEC-værdi på 0,7 mg/L. Giftigheden over for krebsdyr er fundet med LC50/EC50 fra 106 mg/L til 1463 mg/L og for alger med NOEC på større end 250 mg/L til 2858 mg/L. Giftigheden af barbituraterne over for vandlevende organismer giver således ikke anledning til miljøfareklassificering på nær studiet for kronisk giftighed over for fisk, som trigger en miljøfareklassificering med langtidsfare for vandmiljøet i kategori 2.</p>

Identitet og data for fysisk-kemiske egenskaber for stofferne er angivet i Bilag C.

4.1.2 Skæbne i miljøet af barbiturater

Bionedbrydelighed af barbituraterne estimeres ved hjælp af modellerne Biowin 1-7 i EPI Suite (EPI Suite, 2023), mens stoffernes potentiale for bioakkumulering vurderes på baggrund af stoffernes affinitet for organisk fase

(log Kow), som enten er eksperimentelt bestemt eller estimeret. Denne fremgangsmåde tillader en sammenligning af stoffernes skæbne i miljøet baseret på deres kemiske opbygning angivet ved en SMILES kode.

På baggrund af resultatet af estimeringen vurderes barbituraterne som værende ikke let bionedbrydelige. Herudover anses stofferne for at kunne nedbrydes fuldstændigt i miljøet inden for uger til måneder ud fra estimater fra Biowin 3, som estimerer tidsrammen for fuldstændig bionedbrydning (EPI Suite, 2023).

Potentiale for bioakkumulering vurderes som værende lav og uden betydning ved log Kow lavere end (European Commission, 2018) 3. Log Kow for barbituraterne ligger alle mellem -0,35 og 2,31, og på denne baggrund vurderes stofferne ikke at være potentielt bioakkumulerende.

4.1.3 Miljøgiftighed af barbiturater

For gruppen af barbiturater er oversigt over effektkoncentrationer over for vandlevende organismer sammenstillet og vist i Bilag E.

På trods af flere indmeldinger af fareklassificering for barbiturater i C&L inventory på ECHA's hjemmeside er der ikke noteret miljøfareklassificering for de stoffer, som tilhører gruppen af barbiturater (ECHA, 2023). Det bemærkes, at stofferne isopropylbarbitursyre, isobutylbarbitursyre, aethallymal og allyl-n-butylbarbiturat ikke er noteret i C&L inventory. Dette betyder, at der ikke er taget stilling til miljøfaren for disse stoffer f.eks. i forbindelse med import, og at det derfor ikke kan udelukkes, at disse stoffer har egenskaber, der kan udløse en miljøfareklassificering.

Der er ikke fundet udledte PNEC-værdier for stofferne, og meget begrænsede data for miljøgiftigheden af stofferne. Der er tidligere forslået miljøkvalitetskriterier samlet for barbiturater, og disse er hhv. for ferskvand og saltvand 70 µg/L og 7 µg/L (DHI, 2010), mens der er foreslået et korttidskvalitetskriterie på 500 µg/L (Miljøstyrelsen, 2010). Nedenfor er gennemgået hvilke studier, der er fundet, og som danner grundlag for udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier for ferskvand og saltvand.

Toksicitet over for ferskvandsorganismer

Der er fundet data for i alt fem taksonomiske grupper omfattende fisk (akut og kronisk eksponering), amfibier, krebsdyr, hjuldyr og alger.

For akut giftighed over for fisk er der fundet valide eksperimentelle værdier for stofferne amobarbital, pentobarbital, phenobarbital og secobarbital, der viser en giftighed med LC50/EC50 værdier på 21,6 – 9504 mg/L (Geiger, Call, & Brooke, 1988) (US EPA, 2023). De laveste giftigheder er fundet for fisk med en LC50 på 21,4 mg/L for secobarbital og 45,1 mg/L for pentobarbital for 96 timers studie med Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) (Geiger, Call, & Brooke, 1988). For phenobarbital er giftigheden over for Fathead minnow rapporteret med en 96-timers LC50 på 484 mg/L. Giftigheden for pentobarbital er rapporteret med effektværdier, EC10 på 236 mg/L og EC50 på 9504 mg/L for et 72 timers studie af fiskelarveudvikling hos zebrafisk samt en 96-timers NOEC også for fiskelarver af zebrafisk (*Danio rerio*).

For langtidsstudier med fisk er der kun fundet et 34-dages studie, hvor giftigheden af pentobarbital er observeret på væksten af zebrafisk (*Danio rerio*) med en NOEC-værdi på 0,7 mg/L (DHI, 2010).

Giftigheden over for krebsdyr i ferskvand er rapporteret for test med *Daphnia magna* med 48-timers EC/LC50 værdier på over 100 mg/l for barbital, 106 mg/L for pentobarbital og over 274 mg/L for phenobarbital (DHI, 2010). For phenobarbital er der yderligere resultater for *Daphnia magna* med en 24-timers EC50 på 1463 mg/L samt resultater, der viser giftighed over for ferejer (*Streptocephalus proboscideus*) med en 24-timers LC50 på 1212 mg/L (US EPA, 2023).

For barbituraterne er der ikke fundet relevante langtidsstudier med krebsdyr.

Der er fundet algestudier for barbital med EC50 over 2858 mg/L og NOEC på 2858 mg/L i et 72-timers studie af vækst af *Skeletonema costatum* (DHI, 2010). For amobarbital er der fundet et studie med grønalgten *Desmodesmus subspicatus*, der viser en 12-timers NOEC større end 250 mg/L (US EPA, 2023).

Der er fundet data for giftigheden af pentobarbital over for leopardfrøen *Lithobates pipiens*, hvor en NOEC på 300 mg/L er rapporteret for adfærd. For phenobarbital er giftighed rapporteret med en LC50 på 5179 mg/L for hjuldyr (*Brachionus calyciflorus*) (US EPA, 2023).

Toksicitet over for saltvandsorganismer

For marine organismer er der fundet data for fisk (akut) med en 96-timers NOEC for phenobarbital på 0,1-0,2 mg/L for vækst af karpe (*Fundulus heteroclitus*). Idet der er tvivl om studiets udførelse p.g.a anførsel af puls eksponering samt udelukkende rapportering af en NOEC-værdi vurderes dette studie som mindre troværdigt. For saltvand er der for krebsdyr (akut) rapporteret en 24-timers LC50 >10009 mg/L for artemia (*Artemia salina*) (US EPA, 2023) og en 48-timers LC50 på >2858 mg/L for copepoder (*Acartia tonsa*) (DHI, 2010).

4.1.4 Forslag til miljøkvalitetskriterier for barbiturater

Jævnfør TGD nr. 27 skal der ved udarbejdelse af miljøkvalitetskriterier anvendes en usikkerhedsfaktor på 100, hvis der kun er data tilgængeligt fra langtidsstudier for én organisme. Usikkerhedsfaktoren skal ifølge TGD nr. 27 anvendes på resultatet fra langtidsstudiet, hvis resultatet repræsenterer det trofiske niveau, hvor der er fundet de laveste LC/EC50-værdier i korttidstest.

Baseret på barbituraternes hæmmende egenskaber på centralnervesystemet forventes det, at fisk, som er hvirveldyr, påvirkes ved eksponering til barbituraterne. Baseret på resultaterne fra de tilgængelige data bekræftes dette, og resultaterne fra korttidsstudierne på de vandlevende organismer viser, at fisk er den mest følsomme organismegruppe.

Derfor anvendes usikkerhedsfaktoren 100 på NOEC fra langtidsstudiet med fisk på 0,7 mg/L ved udarbejdelse af forslag til VKK for ferskvand:

$$\text{Forslag til VKK}_{\text{ferskvand}} = 0,7 \text{ mg/L} / 100 = 0,007 \text{ mg/L} = 7 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Jævnfør TGD nr. 27 skal der anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til VKK for saltvand beregnes til:

$$\text{Forslag til VKK}_{\text{saltvand}} = 0,7 \text{ mg/L} / 1000 = 0,0007 \text{ mg/L} = 0,7 \text{ } \mu\text{g/L}.$$

Ovennævnte forslag til vandkvalitetskriterier for ferskvand og saltvand gælder for stofferne i gruppen af barbiturater. Ved en risikovurdering bør denne værdi anvendes som summen af barbiturater.

Ved udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger. Usikkerhedsfaktoren kan yderligere sænkes til 10, hvis der er en kendt virkemekanisme og repræsentative arter for den mest følsomme organismegruppe indgår i datasættet.

Idet den toksiske virkemekanisme er kendt og data for fisk, som er den mest følsomme organismegruppe, indgår i datasættet, må det antages at være rimeligt at udlede forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet for ferskvand ved anvendelse af usikkerhedsfaktoren 10 på LC₅₀ (96 timer) på 21,6 mg/L:

Forslag til $KVKK_{\text{ferskvand}} = 21,6 \text{ mg/L} / 10 = 2,16 \text{ mg/L} = 2160 \text{ } \mu\text{g/L}$

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

Forslag til $KVKK_{\text{saltvand}} = 21,6 \text{ mg/L} / 100 = 0,216 \text{ mg/L} = 216 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Som for VKK gælder ovennævnte forslag til korttidsvandkvalitetskriterier for stofferne i gruppen af barbiturater og bør anvendes som summen af barbiturater ved en risikovurdering.

Vurdering af usikkerhed ved anvendelse af gruppetilgangen for barbituraterne

Der er fundet data for giftighed af barbituraterne over for vandlevende organismer for i alt fem af gruppens 17 stoffer, og forslag til vandkvalitetskriterier er udledt på baggrund af de tilgængelige data for de fem stoffer. Selvom forslag til vandkvalitetskriterierne er udledt på baggrund af de laveste tilgængelige NOEC og EC₅₀/LC₅₀-værdier kan det ikke udelukkes, at der er stoffer i gruppen, som har en højere giftighed, men hvor der altså ikke er tilgængelige data.

Ved at betragte barbituraterne som en gruppe baseret på deres fælles struktur og virkemekanisme kan det på baggrund af de indsamlede data for gruppens stoffer konkluderes, at barbituraterne i gruppen alle udviser samme fysisk-kemiske egenskaber ved at have højere affinitet for vandfasen end for organisk fase (log K_{ow} mellem 0,35 og 2,31), en moderat til høj vandopløselighed (fra 0,44 g/L til 142 g/L), lavt damptryk, samt ikke at blive bundet til partikulært materiale i miljøet (log K_{oc} mellem 0,71 og 2,18) samt have samme miljømæssige skæbne ved at være ikke-letnedbrydelige under gunstige forhold f.eks. i renseanlæg, ved at være langsomt nedbrydelige i miljøet (uger til måneder) samt ikke at være potentielt bioakkumulerende.

De tilgængelige data for giftigheden af barbiturater viser, at den mest følsomme organismegruppe er fisk. Dette er forventet, idet barbituraterne er klassificerede som hæmmende på centralnervesystemet, og derved kan påvirke hvirveldyr. For de stoffer i gruppen, hvor der er tilgængelige data, observeres det, at giftigheden er inden for samme størrelsesorden med en faktor ca. 10 til forskel mellem den laveste og højeste værdi. Dog for fisk er der et spænd på op til 440 gange mellem laveste og højeste værdi.

Jævnfør metoden for udarbejdelse af vandkvalitetskriterier, som beskrevet i TGD nr. 27, tillader de tilgængelige data, at der anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste værdi fra langtidstest. Idet denne værdi, som er 0,7 mg/L, repræsenterer kronisk effekt på den mest følsomme organisme, og idet den er 30 gange lavere end laveste LC₅₀-værdi for fisk, anses det som rimeligt

at betragte de udledte forslag til vandkvalitetskriterier som konservative for gruppen af barbiturater.

4.1.5 Vurdering af behov for forslag til miljøkvalitetskriterier for biota og sediment

Information om stoffernes evne for adsorption i sediment og potentiale for akkumulering i biota og derved ophobning i fødekæden er anvendt til at afgøre om det er relevant at udlede forslag til kvalitetskriterier for sediment og biota.

Egenskaber for adsorption i sediment og bioakkumulering er vurderet primært ud fra de enkelte stoffers log Kow-værdi, der beskriver stoffernes affinitet for organisk fase i forhold til vandfasen.

Oversigtstabellen for barbiturater i Bilag C viser tilgængelige oplysninger for log Kow. Det har været muligt at finde eksperimentelle værdier på nær for isobutylbarbitursyre og 5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre (butalbital), hvor værdien er estimeret på baggrund af strukturen.

Log Kow for barbituraterne ligger alle mellem -0,35 og 2,31, mens log Koc ligger mellem 0,71 og 2,18. Der er på denne baggrund ikke tegn på et potentiale for bioakkumulering i biota eller på adsorption til partikulært materiale i miljøet. Dette stemmer overens med, at stofferne er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stofferne i stor afstand fra forureningskilderne.

4.2 Sulfonamider

Gruppen af sulfonamider omfatter 13 stoffer, der er udvalgt af Region Syddanmark, mens sulfamethoxazol er tilføjet gruppen med henblik på at forbedre datagrundlaget for vurdering af miljøgiftigheden og udarbejdelse af forslag til miljøkvalitetskriterier. Tabel 12 viser en liste over hvilke stoffer, der er omfattet af gruppen.

Tabel 12. Gruppen af sulfonamider

Navn	CAS-nr.
Sulfanilamid	63-74-1
Sulfacetamid	144-80-9
Sulfaguanidin	57-67-0
Sulfanilylurinstof	547-44-4
Dapson	80-08-0
Sulfapyridin	144-83-2
Sulfadiazin	68-35-9
Sulfamethoxazol	723-46-6
Sulfathiazol	72-14-0
Acetylsulfaguanidin	19077-97-5
Sulfamerazin	127-79-7
Sulfamethizol	144-82-1
Sulfamethazin	57-68-1
Phtalylsulfathiazol	85-73-4

Identitet af stofferne er angivet i Bilag D sammen med fysisk-kemiske data.

4.2.1 Beskrivelse og vurdering af sulfonamiderne som gruppe

Tabel 13. Beskrivelse og definition på gruppen af sulfonamider

Emne	Gruppe af sulfonamider
Definition	<p>Sulfonamider indeholder alle en sulfonamid-gruppe i deres kemiske struktur. Sulfonamid-gruppen har variable sidegrupper og for de fleste stoffer i gruppen af sulfonamider består sidegruppen af en aromatisk amin (aminobenzen, anilin).</p> <p>Det antages at gruppens stoffer har samme egenskaber såsom fysisk-kemiske egenskaber, samt skæbne og giftighed i vandmiljøet på trods af deres forskellige opbygninger.</p> <p>Sulfonamider hæmmer dihydropteroate syntetase, som bidrager til dannelsen af folinsyre, som er kritisk for at bakterier kan vokse (se afsnit om resistens).</p> <p>Sulfonamider har antibakteriel virkning, idet de er folat-antagonister, der blokerer omdannelsen af p-aminobenzoesyre til coenzymet dihydrofolinsyre i mikroorganismer (Brain R.A., 2004).</p> <p>Som strukturelt beslægtede til p-aminobenzoesyre, hæmmer sulfonamiderne enzymet dihydropteroat syntetase i planter på samme måde som i bakterier (Bialk-Bielinska A. S. S., 2011).</p>
Datapunkter i gruppetilgangen	<p>Gruppetilgangen dækker følgende punkter:</p> <ul style="list-style-type: none"> Log Kow Vandopløselighed Damptryk Bionedbrydelighed Giftighed over for vandlevende organismer
Stoffer i gruppen	<p>Gruppens stoffer er listet i Tabel 12, mens strukturen af de enkelte stoffer ses i Tabel 26</p>
Begrundelse	<p>Gruppens stoffer har lignende struktur og dermed sammenlignelige fysisk-kemiske egenskaber.</p> <p>Stoffernes evne for ikke at være biologisk nedbrydelige og ikke potentielt bioakkumulerbare er ens for stofferne i gruppen.</p> <p>Stoffernes giftighed i vandmiljøet antages at være bestemt af sulfonamid, som er det virksomme stof, når stofferne anvendes som antibiotika.</p>
Matrix	<p>Oversigt over data for gruppens stoffer for datapunkter, der indgår i gruppetilgangen, er vist i Bilag D</p>
Konklusion	<p>Log Kow for sulfonamiderne ligger mellem -2,0 og 0,89 og stofferne udviser derfor samme tendens, nemlig at have affinitet for vandfasen snarere end for organisk fase.</p> <p>Vandopløseligheden af sulfonamiderne er i samme størrelsesorden fra 0,2 g/L til 12,5 g/L.</p> <p>Sulfonamiderne har alle et lavt damptryk (≈ 0 Pa), og stofferne er dermed ikke flygtige.</p> <p>Sulfonamider er generelt ikke let bionedbrydelige, og de nedbrydes langsomt i miljøet.</p>

Emne	Gruppe af sulfonamider
	<p>Giftigheden over for vandlevende organismer er generelt højest for alger og planter såsom andemad. Det er vist, at der ikke er signifikant forskel på giftigheden af sulfonamider over for ferskvands- og saltvandsorganismer (Bilag G). Herudover viser artsfølsomhedsanalysen (Species Sensitivity Distribution) af langtidstest repræsenterende 20 forskellige arter, at giftigheden af sulfonamider er logaritmisk normalfordelt. Artsfølsomhedsanalysen understreger at stofferne i gruppen af sulfonamider udviser samme giftighed over for vandlevende organismer, idet datapunkterne ligger tæt omkring den forventede kurve.</p>

4.2.2 Skæbne i miljøet af sulfonamider

Bionedbrydeligheden er ud fra stoffernes struktur estimeret ved hjælp af modellerne Biowin 1-7 i EPI Suite (EPI Suite, 2023). Sulfonamider er generelt ikke let bionedbrydelige, og de nedbrydes langsomt i miljøet. Stofferne anses at kunne nedbrydes fuldstændigt inden for uger til måneder ud fra estimater fra Biowin 3, som estimerer tidsrammen for fuldstændig bionedbrydning. Der er fundet eksperimentelle data for bionedbrydeligheden af phtalylsulfathiazol, som indikerer at stoffet er let nedbrydeligt. Dog fejler testens 10-dages vindue, som betyder, at testens kriterie for letnedbrydelighed ikke er opnået inden for 10 dage tællende fra 10% nedbrydning. Dette betyder, at kriteriet for letnedbrydelighed ikke er opfyldt (ECHA CAS 85-73-4, 2023).

Potentiale for bioakkumulering vurderes på baggrund af log Kow for sulfonamiderne, som ligger mellem -2 og 0,89 og således langt under tre, og dermed vurderes sulfonamiderne ikke at være potentielt bioakkumulerende.

4.2.3 Miljøgiftighed af sulfonamider

For gruppen af sulfonamider er oversigt over effektkoncentrationer over for vandlevende organismer sammenstillet og vist i Bilag F.

Der er noteret miljøfareklassificering af fire af de i alt 14 stoffer i gruppen af sulfonamider. For ni stoffer er der på trods af flere indmeldinger af fareklassificering i C&L inventory på ECHA's hjemmeside ikke noteret miljøfareklassificering. Der er ikke fundet registrering eller C&L notifikation på ECHA's hjemmeside for stoffet acetylsulfaguanidin. Stoffer med miljøfareklassificeringen "aquatic chronic 2" (giftig for vandlevende organismer med langvarige virkninger) er følgende: Sulfaguanidin, Dapson og sulfapyridin. Herudover er sulfamethoxazole klassificeret som "aquatic chronic 1" (meget giftig med langvarige virkninger for vandlevende organismer) samt "aquatic acute 1" (meget giftig for vandlevende organismer) (ECHA, 2023).

For stofferne Dapson og phtalylsulfathiazol, der begge er eller har været registreret under REACH, er der rapporteret PNEC værdier for vandlevende organismer. Datagrundlaget for de fundne PNEC-værdier er dog beskedent, idet der udelukkende indgår et basissæt (fisk, krebsdyr, alger og mikroorganismer) med eksperimentelle studier for Dapson, og studier baseret på QSAR for phtalylsulfathiazol udover ét studie på mikroorganismer.

Miljøkvalitetskriterier for sulfadiazin, sulfamethoxazol, sulfamethizol og sulfamethazin

Der er angivet et officielt miljøkvalitetskriterium for sulfadiazin med en værdi på 4,6 µg/L for både ferskvand og saltvand (Miljø- og Fødevarerministeriet, 2017).

Tidligere er der for hhv. ferskvand og saltvand udarbejdet vandkvalitetskriterium på 0,6 µg/L og 0,06 µg/L samt korttidsvandkvalitetskriterium på 2,7 µg/L og 0,27 µg/L for sulfamethoxazol (UBA, 2014).

Et forslag til vandkvalitetskriterium er opstillet for sulfamethazin på 30 µg/L, som dækker både korttids- og langtidseksponering i vandmiljøet (Oekotoxzentrum, 2012).

Nedenfor er gennemgået tilgængelige og valide studier for toksicitet af sulfonamider over for ferskvandslevende og saltvandslevende organismer. De valide studier danner baggrund for udarbejdelse af relevante forslag til vandkvalitetskriterier for gruppen af sulfonamider.

Toksicitet over for ferskvandsorganismer

Der er fundet data for i alt syv taksonomiske grupper herunder fisk, krebsdyr, alger/cyanobakterier, mikroorganismer, planter, nældecelledyr og insekter. De tilgængelige studier omfatter mere end 20 arter inden for de nævnte taksonomiske grupper.

Akut giftighed over for fisk er rapporteret for 96-timers studier med LC50-værdier, som er bestemt som værende større end 100 mg/L - 1000 mg/L. I henhold til vejledningen TGD nr. 27 indgår disse studier i det samlede datasæt, men resultaterne skal ikke medtages i udregningen af forslag til miljøkvalitetskriterierne. Eksakt LC50-værdi er bestemt til 562,2 mg/L for sulfamethoxazol i en 96-timers test med japansk risfisk (*Oryzias latipes*) og med vandskifte (Kim Y., 2007). Herudover er der fundet en NOEC-værdi på 10 mg/L for sulfamethazin i en 3-5-dages test under statiske forhold.

For langtidsstudier med fisk er der tilgængelige data for test med zebrafisk (*Danio rerio*) og for japansk risfisk (*Oryzias latipes*). For *Danio rerio* er der fundet 10-dages NOEC-værdi for sulfamethoxazol på over 8 mg/L (embryo stadie) og en 21-dages NOEC på 0,533 mg/L i studie med vandskifte (US EPA, 2023). For *Oryzias latipes* er der rapporteret en NOEC-værdi for sulfamethazin på 20 mg/L i en 40 dages test (Oekotoxzentrum, 2012).

Akut giftighed over for krebsdyr er rapporteret for flere af stofferne i gruppen af sulfonamider for 48-timers test med vandloppen *Daphnia magna*. Laveste EC50-værdi er rapporteret til 3,86 mg/L for sulfaguanidin for statiske forhold (US EPA, 2023), mens øvrige EC50-værdier for sulfonamider er rapporteret mellem 23 mg/L og 277 mg/L (US EPA, 2023), (Wollenberger L., 2000). Der er yderligere fundet 48-timers EC50-værdier for vandlopperne *Ceriodaphnia dubia* på 15,51 mg/L (Isidori M., 2005) og for *Moina macrocopa* med EC50-værdier mellem 70 mg/L og 391 mg/L (US EPA, 2023). For *Thamnocephalus platyurus* er der rapporteret en LC50 på 35,36 mg/L i et 24-timers studie med sulfamethoxazol (Isidori M., 2005).

Studier til bestemmelse af kronisk giftighed af sulfonamider over for krebsdyr er rapporteret for 21 dages test med *Daphnia magna*, hvor laveste værdi er fundet for sulfamethoxazol med en NOEC på 0,12 mg/L (US EPA, 2023). I øvrige studier med *Daphnia magna* er 21-dages NOEC bestemt i området fra 0,22 mg/L til 50 mg/L. For *Ceriodaphnia dubia* er der rapporteret en 7-dages NOEC på 0,25 mg/L (Ferrari B.J.D., 2004).

For giftigheden af sulfonamider over for alger er der tilgængelige data for vækst af grønalger. Der er rapporteret 72-timers EC50-værdier mellem 0,52 mg/l og 7,8 mg/L med den laveste værdi observeret for sulfamethoxazol (Isidori M., 2005). Tilsvarende 72-timers NOEC er fundet mellem 0,22 mg/L og 1 mg/L med laveste værdi for Dapson (ECHA CAS 80-08-0, 2023). Studier med alger er også rapporteret for 24-timers, 48-timers og 96-timers eksponering (se Bilag F). For 96-timers studier er der rapporteret EC50 på 0,146 mg/L for sulfamethoxazol (Ferrari B.J.D., 2004) og op til 43,6 mg/L for sulfaguandin (De Liguoro M., 2010) og tilsvarende NOEC-værdier på 0,09-20 mg/L.

Herudover er der tilgængelige studier for cyanobakterier (tidligere kaldet blågrønalger) med resultater fra 96-timers og 7-dages test. For sulfaguandin er der rapporteret EC50 på 3,4 mg/L og tilsvarende NOEC på 1,25 mg/L i 96-timers test med *Synechococcus dimorphus* og EC50 på 16,6 mg/L og tilsvarende NOEC på 5,0 mg/L i 96-timers test med *Synechococcus leopoliensis* (De Liguoro M., 2010). Ligeledes i en 96-timers test med *Synechococcus leopoliensis* er der rapporteret EC50 for sulfamethoxazol på 0,0278 mg/L og NOEC på 0,0059 mg/L (Ferrari B.J.D., 2004). For sulfadiazin er der for vækst af *Microcystis aeruginosa* rapporteret 7-dages EC50 værdier på 0,135-0,27 mg/L og en NOEC på 0,03 mg/L (Holten Lützhøft H.C., 1999) (Samsøe-Petersen L. & Gustavson K., 2006).

Mikroorganismer forventes at være den mest følsomme organismegruppe for sulfonamiderne, der anvendes som antibiotika. Test tyder dog på at den akutte giftighed af sulfonamiderne over for mikroorganismer er lavere end giftigheden over for alger. Giftighed over for jordmikroorganismer er rapporteret for 4-timers test med *Arthrobacter globiformis* med LC50-værdier større end 107 mg/L – 139 mg/L (Bialk-Bielinska A. S. S., 2011), mens giftighed over for aktiveret slam er rapporteret med en 3-timers EC50 på større end 1000 mg/L (ECHA CAS 80-08-0, 2023) og 24-timers EC50 på større end 20 mg/L over for *Pseudomonas aeruginosa* (Oekotoxzentrum, 2012).

Test på større planter omfatter test på vækst af andemad (*Lemna minor* og *Lemna gibba*), og her er der fundet EC50 liggende mellem 0,07 mg/L og 5,09 mg/L i test med *Lemna minor* på 7 dage eller 14 dage (Bialk-Bielinska A. S. S., 2011), (Bialk-Bielinska A. C. M., 2017). Test på *Lemna gibba* over 7 dage viser en giftighed af sulfonamiderne med EC50 angivet for vådvægt eller antal af blade på mellem 0,081 mg/L og 1,3 mg/L og med EC10-værdier på 0,011 mg/L til EC10-værdier større end 1,0 mg/L (Brain R.A., 2004). Herudover er der rapporteret om effekter af sulfamethoxazol og sulfamethazin på større planter såsom kimplante højde, rodlængde samt frøspiring af hvede, ris og agurk. For ris, som er den mest følsomme plante, er NOEC-værdier for kimplante højde, rodlængde, frøspiring rapporteret til hhv. 30 mg/L, 1,0 mg/l og 0,1 mg/L for sulfamethoxazol og hhv. 70 mg/L, 1,0 mg/L og 1,0 mg/L for sulfamethazin/sulfadimidin (Liu F., 2009)

Herudover er der fundet tilgængelige data for ferskvandspolypen *Hydra vulgaris* med 96-timers EC50 på 21,61 mg/L og tilsvarende NOEC på 1-5 mg/L (US EPA, 2023).

Der er yderligere undersøgt effekt fra sulfathiazol på dansemyg (*Chironomus riparius*) med rapportering af NOEC-værdier på 0,01 – 0,1 mg/L for en 96-timers test med vandskifte (US EPA, 2023) samt effekt fra sulfamethoxazol og sulfamethazin på respiration i jord rapporteret med 2-dages EC10-værdier på hhv. 7 mg/kg jord og 13 mg/kg jord (Liu F., 2009).

Toksicitet over for saltvandsorganismer

Der er fundet data for fem taksonomiske grupper, der omfatter alger, diatomeer, microorganismer, børsteorm og hjuldyr samt otte forskellige arter. Der er ikke fundet tilgængelige korttids- og langtidsstudier med saltvandsfisk eller marine krebsdyr. Der er heller ikke fundet studier med saltvandsplanter.

Studier for effekten af sulfonamider på saltvandsalger er fundet for sulfadiazin med EC10 på 0,18 mg/L og tilsvarende NOEC på 0,1 mg/L i en 96-timers test med *Isochrysis galbana*, som er en stilkalge (haptofyt). Herudover er der også for sulfadiazin fundet en NOEC-værdi på 0,02 mg/L i et 96-timers statistisk studie med *phaeodactylum tricornutum*, som er et diatom (US EPA, 2023). Yderligere er der for vækst af *Cyclotella meneghiniana*, som også er et diatom, rapporteret en NOEC på 1,25 mg/L i et 96-timers studie med sulfamethoxazol (Ferrari B.J.D., 2004).

Effekten af sulfonamider på bakterier er undersøgt for flere af stofferne i gruppen i korttidsstudier med saltvandsbakterien *Vibrio fisheri*. Der rapporteres om en giftighed større end 25 mg/L – 1000 mg/L, mens den eksakte værdi er bestemt for sulfamethoxazol med EC50 på 58-78 mg/L og for sulfamethazin med EC50 på 344,7 mg/L. For 4-timers studier med *Arthrobacter globiformis* er der rapporteret EC50-værdier større end 107-139 mg/L for en række af sulfonamiderne. Der er yderligere rapporteret effekter af sulfamethoxazol på marine biofilm, hvor effekten målt som overordnet respiration i 72-timers test er bestemt med EC10-værdi på 0,014 mg/L og tilsvarende NOEC på 0,035 mg/L (Johansson H., 2014).

Der er yderligere fundet studier med hjuldyr (*Brachionus calyciflorus*), hvor der for reproduktion er rapporteret en 48-timers NOEC på 25 mg/L for sulfamethoxazol (Ferrari B.J.D., 2004), samt et 9-dages studie med børsteorm (*Dinophilus gyrociliatus*), hvor EC10 på 6 mg/L for udvikling og reproduktion er rapporteret for sulfadiazin (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L., 2006).

4.2.4 Forslag til miljøkvalitetskriterier for sulfonamider

Samlet for gruppen af sulfonamider er der for langtidstest med ferskvandsorganismer fundet data for i alt seks taksonomiske grupper herunder fisk, krebsdyr, alger/cyanobakterier, planter, nældecelledyr og insekter. De tilgængelige studier omfatter i alt 15 arter inden for de nævnte taksonomiske grupper. For saltvandsorganismerne er der langtidstest for fire taksonomiske grupper, der omfatter alger, diatom, børsteorm og hjuldyr samt fem forskellige arter. Test på marine biofilm betrages ikke at være relevant i forbindelse med udarbejdelse af forslag til VKK.

Udarbejdelse af forslag til langtidsvandkvalitetskriterium, VKK

Der er således et stort datasæt tilgængeligt for langtidstest for sulfonamiderne. Hvis datasæt for ferskvandsorganismer og saltvandsorganismer puljes er der tilstrækkelige data til at udlede forslag til vandkvalitetskriterierne ved at anvende SSD-metoden baseret på arternes følsomhed (Species Sensitivity Distribution). I henhold til vejledningen TGD nr. 27 skal der være mindst 10 NOEC/EC10-værdier fra forskellige arter, der dækker i alt 8 forskellige taksonomiske grupper for at SSD-metoden kan anvendes. Muligheden for at pulje datasættene for ferskvandsorganismer og saltvandsorganismer forudsætter at variansen på de to datasæt er den samme. Dette undersøges ved en F-test med nul-hypotese om, at variansen på ferskvandsdata og saltvandsdata er den samme.

Inden der laves en F-test på data, er der beregnet et geometrisk gennemsnit af data for samme organisme, således at der i datasættet for ferskvand er repræsenteret én NOEC/EC10-værdi for hver af de 15 arter: Fisk (*Danio rerio*, *Oryzias latipes*), krebsdyr (*Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*), alger/cyanobakterier (*Microcystis aeruginosa*, *Synechococcus leopoliensis*, *Selenastrum capricornutum*, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Raphidocelis subcapitata*, *Synechococcus dimorphus*), planter (*Lemna gibba*, *Triticum aestivum*, *Oryza sativa*), nældecelledyr (*Hydra attenuata*) og insekter (*Chironomus riparius*).

Datasættet for saltvand er repræsenteret ved én NOEC/EC10-værdi for hver af de fem arter, der er data for: Alger (*Isochrysis galbana*), diatom (*Phaeodactylum tricornutum*, *Cyclotella meneghiniana*), børsteorm (*Dinophilus gyrociliatus*) og hjuldyr (*Brachionus calyciflorus*).

Resultatet af F-testen viser, at nul-hypotesen holder, og derfor udføres en T-test for at undersøge, om der er signifikant forskel på de to datasæt under antagelse af, at de to datasæt har samme varians. Resultatet af T-testen viser, at der ikke er signifikant forskel på de to datasæt ved test for et signifikansniveau, α , på 0,05 antaget i overensstemmelse med TGD nr. 27, og derfor puljes data for ferskvand og saltvand.

Resultatet af F-test og T-test er vist i Bilag G, som også viser resultatet af test for om de logaritmerede værdier følger en normalfordeling samt resultatet af SSD analysen med SSD-kurven med data for 20 forskellige arter.

Ved test om log 10 af NOEC/EC10-værdierne følger en normalfordeling er der anvendt flere test (Q-Q plot, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro Wilk test). Alle test bekræfter, at man kan antage at de økotoksikologiske data følger en normalfordeling.

Resultatet af SSD-analysen er den koncentration, som er miljøfarlig for 5% af arterne udtrykt ved HC5, og denne er beregnet i henhold til metoden angivet i TGD 27 (se Bilag G for beregning):

$HC5 = 19,5 \mu\text{g/L}$ (95% konfidensinterval: 4,27 – 55,2 $\mu\text{g/L}$).

Jævnfør TGD nr. 27 anvendes som udgangspunkt en usikkerhedsfaktor på 5 på HC5-værdien. Herved beregnes forslag til VKK for ferskvand til:

Forslag til $VKK_{\text{ferskvand}} = 19,5 \mu\text{g/L} / 5 = 3,9 \mu\text{g/L}$

Når ferskvand- og saltvandsdata er puljet til beregning af HC5, og der blandt data optræder data for mindst to taksonomiske grupper, der er typiske for saltvand, og som ikke er fisk, krebsdyr eller alger, er det ifølge vejledningen muligt at anvende samme usikkerhedsfaktor på saltvandsdata som for ferskvand. Idet der er langtidsdata for hjuldyr og børsteorm for saltvand er det derfor rimeligt at anvende en usikkerhedsfaktor på 5, hvorfor forslag til VKK for saltvand beregnes til:

Forslag til $VKK_{\text{saltvand}} = 19,5 \mu\text{g/L} / 5 = 3,9 \mu\text{g/L}$.

Ovennævnte forslag til vandkvalitetskriterier for ferskvand og saltvand gælder for stofferne i gruppen af sulfonamider. Ved en risikovurdering bør denne værdi anvendes som summen af sulfonamider.

Udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriterium, KVKK

Der er ikke tilstrækkeligt med taksonomiske grupper repræsenteret for data fra korttidsstudier med EC50-værdier til at udlede et KVKK ved SSD-metoden.

Der er fundet valide data fra seks taksonomiske ferskvandsgrupper, der omfatter 20 arter fordelt på: Fisk (*Oryzias latipes*), krebsdyr (*Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Thamnocephalus platyurus*, *Moina macrocopa*), alger/cyanobakterier (*Scenedesmus vacuolatus*, *Chlorella fusca* var. *vacuolata*, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Synechococcus dimorphus*, *Raphidocelis subcapitata*, *Selenastrum capricornutum*, *Microcystis aeruginosa*, *Synechococcus leopoliensis*), mikroorganismer (*Arthrobacter globiformis*, *Pseudomonas aeruginosa*), planter (*Lemna minor*, *Lemna gibba*, *Triticum aestivum*, *Oryza sativa*), og nældecelledyr (*Hydra attenuata*).

For saltvand er der tilgængelige data for alger (*Isochrysis galbana*, *Phaeodactylum tricornutum*, *Cyclotella meneghiniana*) og mikroorganismer (*Arthrobacter globiformis*, *Vibrio fischeri*) herudover langtidstestdata for hjuldyr og børsteorm. Studier for mikroorganismer er alle rapporteret med værdier større end laveste værdi testet og kan derfor ikke anvendes ved udarbejdelse af KVKK. Herudover vurderes studiet af effekter af sulfamethoxazol på marine biofilm, ikke at være relevant at anvende til udarbejdelse af KVKK.

Derfor udledes forslag til korttidsvandkvalitetskriterier baseret på usikkerhedsfaktorer. Til udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger. Usikkerhedsfaktoren kan yderligere sænkes til 10, hvis der er en kendt virkemekanisme og repræsentative arter for den mest følsomme organismegruppe indgår i datasættet.

Idet virkemekanismen, som er hæmning af dihydropteroate syntetase, betyder at væksten af bakterier og planter hæmmes, er mikroorganismer, alger og højere planter de mest følsomme organisme grupper. De laveste akutværdier findes med EC₅₀ på 0,52 mg/L for vækst af alger i 72 timers test og for planter med EC₅₀ på 0,07 mg/L for vækst i 7 dages test med *Lemna minor*.

Derfor anvendes usikkerhedsfaktoren 10 på EC₅₀ fra studiet med *Lemna minor* 0,07 mg/L ved udarbejdelse af forslag til KVKK for ferskvand:

Forslag til KVKK_{ferskvand} = 0,07 mg/L / 10 = 0,007 mg/L = 7 µg/L

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

Forslag til KVKK_{saltvand} = 0,07 mg/L / 100 = 0,0007 mg/L = 0,7 µg/L.

Da denne værdi er lavere end forslag til vandkvalitetskriteriet udledt for saltvand ovenfor anses denne værdi at være for konservativ. Jævnfør vejledningen TGD nr. 27 anbefales det, at for KVKK mindre end VKK, sættes KVKK lig med VKK. Derfor bliver forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet således:

Forslag til KVKK_{saltvand} = forslag til VKK_{saltvand} = 3,9 µg/L.

Som for VKK gælder ovennævnte forslag til korttidsvandkvalitetskriterier for stofferne i gruppen af sulfonamider og bør anvendes som summen af sulfonamider ved en risikovurdering.

Vurdering af usikkerhed ved anvendelse af gruppetilgangen for sulfonamiderne

Der er fundet data for giftighed over for vandlevende organismer for 11 af gruppens 14 stoffer. Ved udarbejdelse af forslag til vandkvalitetskriterierne indgår data for disse 11 stoffer. Forslag til vandkvalitetskriterierne er udledt på

baggrund af tilgængelige data fra langtidstest repræsenterende otte forskellige taksonomiske grupper og 20 forskellige arter.

Sulfonamiderne betragtes som en gruppe baseret på deres fælles struktur og virkemekanisme og på baggrund af de indsamlede data for gruppens stoffer kan det konkluderes, at sulfonamiderne udviser samme fysisk-kemiske egenskaber ved at have højere affinitet for vandfasen end for organisk fase (log Kow mellem -2,0 og 0,89), en moderat vandopløselighed (fra 0,2 g/L til 12,5 g/L), lavt damptryk, at de ikke bindes til partikulært materiale i miljøet (log Koc mellem 0,35 og 1,74) samt at have samme miljømæssige skæbne ved at være ikke-letnedbrydelige under gunstige forhold f.eks. i renseanlæg, ved at være langsomt nedbrydelige i miljøet (uger til måneder) samt ikke være potentielt bioakkumulerende.

Giftigheden over for vandlevende organismer er for sulfonamiderne højest for alger og større planter, hvilket kan forklares ved sulfonamidernes hæmmende effekt på enzymet dihydropteroate syntetase, som bidrager til dannelsen af folinsyre, som er kritisk for, at bakterier og planter kan vokse.

Det er vist, at der ikke er signifikant forskel på giftigheden af sulfonamider over for ferskvands- og saltvandsorganismer, og at de tilgængelige data fra langtidstest repræsenterende otte forskellige taksonomiske grupper og 20 forskellige arter følger en logaritmisk normalfordeling. Herudover viser en artsfølsomhedsanalyse (Species Sensitivity Distribution) af de nævnte data, at stofferne i gruppen af sulfonamider udviser samme giftighed over for vandlevende organismer, idet datapunkterne alle ligger tæt omkring den forventede kurve. Der er således ikke observeret stoffer i gruppen, som ligger væsentligt uden for den giftighed, der ellers er observeret for gruppen.

Ved at følge vejledningens krav og metode til udarbejdelse af vandkvalitetskriterier ved en SSD-analyse baseret på i alt 37 datapunkter for kroniske effekter er der således et solidt grundlag for de opstillede forslag til vandkvalitetskriterier for sulfonamiderne for ferskvand og saltvand. Den resulterende kurve viser, at der ikke ses forskel på data for stofferne i gruppen, og således vurderes det, at usikkerheden ved gruppetilgangen kombineret med SSD-analysen er minimal.

4.2.5 Vurdering af behov for forslag til miljøkvalitetskriterier for biota og sediment

Information om stoffernes evne for adsorption i sediment og potentiale for akkumulering i biota og derved ophobning i fødekæden er anvendt til at afgøre om det er relevant at udlede forslag til kvalitetskriterier for sediment og biota.

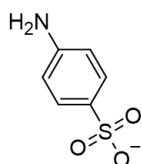
Sulfonamidernes egenskaber for adsorption i sediment og bioakkumulering er vurderet primært ud fra de enkelte stoffers log Kow-værdi. De tilgængelige oplysninger for log Kow er vist i oversigtstabellen i Bilag D, hvor eksperimentelle og estimerede værdier fremgår for de enkelte sulfonamider.

Log Kow for sulfonamiderne er langt under tre og ligger mellem -2,0 og 0,89, mens log Koc ligger mellem 0,35 og 1,74. Der er på denne baggrund ikke tegn på et potentiale for bioakkumulering i biota eller på adsorption til partikulært materiale i miljøet. Som for barbituraterne stemmer dette overens med, at stofferne er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stofferne i stor afstand fra forureningskilderne.

4.3 Sulfanilsyre (121-57-3)

4.3.1 Skæbne i miljøet af sulfanilsyre

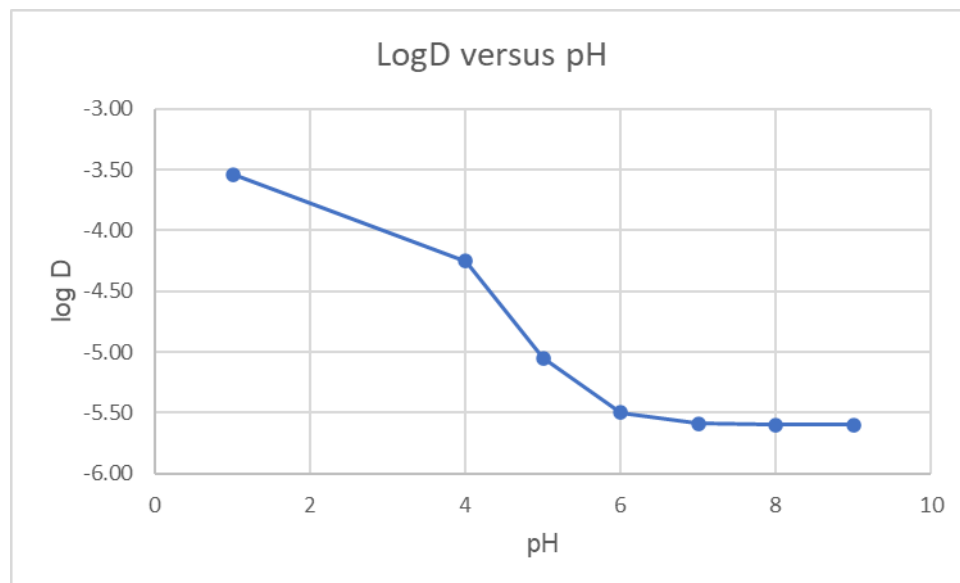
Sulfanilsyre er en amfolyt, som betyder at stoffet kan optræde både som syre (HSO_3 -gruppen) og base (NH_2 -gruppen). Ved brug af QSAR programmet SPARC (SPARC, 2023) beregnes det, at ved miljørealistiske pH mellem 6 og 9, så er stoffet næsten 100% på den dissocierede form:



Det vil sige, at stoffet forventes primært at være opløst i vandet og at det næppe fordampes fra en vandig opløsning.

REACH registreringsdossieret for stoffet angiver, at det er let-bionedbrydeligt. Dog baserer konklusionen sig ikke på en standard OECD 301 test, men bygger på en artikel af Tan Nico *et al.* (Tan Nico C.G., 2005), hvor det blev påvist, at stoffet nedbrydes under aerobe forhold, når der anvendes inokulumkilder, der historisk er forurenede med sulfonerede, arylaminer. Bionedbrydning af stoffet blev endvidere bekræftet hhv. i en bioreaktor i laboratorieskala med aktiveret slam og i respirometereksperiment. Videre er der fundet sikkerhedsdatablade, hvor stoffet angives at nedbrydes 31% i en OECD 301B test (SDS, 2023). QSAR programmerne DK QSAR (DTU Food, 2023) og Epi Suite (EPI Suite, 2023) angiver modsat informationerne i REACH-dossieret, at stoffet ikke er let-bionedbrydeligt. Det vurderes derfor samlet, at stoffet næppe kan karakteriseres som værende let-bionedbrydeligt, men at stoffet er nedbrydeligt, især ved anvendelse af adapteret inokulum, hvilket må forventes at være stede i forbindelse med forureningerne ved Grindsted gl. losseplads, fabriksgrunden og Kærgård Klitplantage.

REACH registreringsdossieret for stoffet angiver en målt log Kow på -2,3. Da stoffet kan optræde som både syre og base, er stoffets fordeling mellem oktanol og vand afhængig af pH. Ved pH >6 er log D ca. -5,6 (se figur 4-1). Grundet disse forhold, vurderes stoffet til at have et lavt potentiale for bioakkumulering.



Figur 4-1 Beregnet log D som funktion af pH.
Data er beregnede og hentet fra DK QSAR.

Da stoffet forventes hovedsageligt at være opløst i vand (lav log D samt log Kow) og da stoffet forventes at være negativt ladet ved miljørealistiske pH-værdier, vurderes det samlet, at stoffet næppe vil binde sig til suspenderet materiale, jord og sediment i særlig høj grad. Stoffet skal derfor karakteriseres som værende mobilt. Dette stemmer overens med, at stoffet er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stoffet i stor afstand fra forureningskilderne.

Ligeledes vurderes stoffet til at have et lavt potentiale for bioakkumulering, grundet i dets meget lave log Kow samt log D værdier.

4.3.2 Miljøgiftighed

Der er tidligere foreslået miljøkvalitetskriterier for sulfanilsyre med en værdi på 280 µg/L for saltvand (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L., 2006).

Tabel 14 viser data for stoffets giftighed over for vandlevende organismer. Stoffet har en moderat akut giftighed med en EC50 på mellem 10-100 mg/L over for krebsdyr og alger og en akut giftighed over for fisk på LC50 > 100 mg/L (både for ferskvand og marint vand). Stoffet er således mest akut giftigt over for alger og krebsdyr.

Der foreligger data for kronisk toksicitet over for de marine organismer *Acartia tonsa* og marine alger, medens der ikke er kroniske data for ferskvandsorganismer.

Der er ingen tydelig forskel på stoffets toksicitet over for ferskvandslevende organismer i forhold til marine organismer. Den kroniske giftighed, NOEC, over for alger er hhv. 4,6 (ferskvand) og 3,0 (marint vand). Der kan heller ikke noteres væsentlig forskel i den observerede akutte toksicitet over for fisk og alger.

I samme tabel er DK QSAR estimaterne for stoffets akutte giftighed angivet. Det fremgår, at DK QSAR underestimerer stoffets akutte toksicitet, især for *Daphnia magna* og algen *Desmodesmus subspicatus*.

Videre viser tabellen VEGA-estimer på stoffets akutte giftighed. En række sub-modeller indgår i VEGA. Disse er kort beskrevet i Bilag K. VEGA angiver en vurdering af estimates pålidelighed (*Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed).

Det fremgår, at de sub-modeller, der indgår i VEGA programmet giver meget forskellige estimer på den akutte giftighed, samt at VEGA generelt angiver en lav troværdighed for estimerne. De prædiktioner, som umiddelbart er mest i overensstemmelse med den observerede miljøgiftighed er angivet med fed. Samlet vurderes det dog, at QSAR modellerne ikke giver meget troværdige estimer for miljøgiftigheden.

4.3.3 Forslag til miljøkvalitetskriterier for sulfanilsyre

Da stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering, og da stoffet ikke vil binde sig til sediment, er det ikke nødvendigt hverken at formulere et forslag til sedimentkvalitetskriterium eller et forslag til biota kvalitetskriterium.

Der er kroniske data for både alger, cyanobakterier (tidligere kaldet blågrøn-alger), krebsdyr og polychaeta, hvor der er observeret sammenlignelige NOEC eller EC10 for alger og krebsdyr. Der er således kroniske data for de organismegrupper, som var mest følsomme i akutte toksicitetstests (alger og krebsdyr). Idet der er kroniske data for tre forskellige trofiske niveau, kan der ifølge TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 10.

Til beregning af forslag til vandkvalitetskriteriet anvendes EC10-værdien på 2,8 mg/L for *Acartia tonsa*.

For beregning af forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand anvendes jævnfør TGD nr. 27 en usikkerhedsfaktor på 10. For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor i forhold til ferskvand. Samme usikkerhedsfaktor foreslås anvendt for marint vand som for ferskvand, da der reelt er bedre kroniske data for marine organismer end for ferskvandsorganismer, og der således ikke er data nok til at sikre at ferskvandsorganismer er mindre sensitive end marine organismer:

$$\text{Forslag til VKK}_{\text{ferskvand}} = 2,8 \text{ mg/L} / 10 = 0,28 \text{ mg/L} = 280 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{Forslag til VKK}_{\text{saltvand}} = 2,8 \text{ mg/L} / 10 = 0,28 \text{ mg/L} = 280 \text{ } \mu\text{g/L}.$$

Der er akutte data for både alger, krebsdyr, fisk og den laveste EC/LC₅₀ værdi er observeret for *Skeletonema costatum* med en E.C50 (72 h) 13,8 mg/L.

Til udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger.

Forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet for ferskvand fås derfor ved anvendelse af usikkerhedsfaktoren 100 på E.C50 (72 timer) *Skeletonema costatum* på 13,8 mg/L:

$$\text{Forslag til KVKK}_{\text{ferskvand}} = 13,8 \text{ mg/L} / 100 = 0,138 \text{ mg/L} = 140 \text{ } \mu\text{g/L}$$

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

$$\text{Forslag til KVKK}_{\text{saltvand}} = 13,8 \text{ mg/L} / 1000 = 0,014 \text{ mg/L} = 14 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Det noteres, at forslag til korttidsvandkvalitetskriterierne er lavere end forslag til vandkvalitetskriterierne, hvorfor forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet sættes lig med forslag til kvalitetskriteriet:

Forslag til $KVKK_{\text{ferskvand}} = 280 \mu\text{g/L}$

Forslag til $KVKK_{\text{saltvand}} = 280 \mu\text{g/L}$.

Tabel 14. Miljøgiftighed for sulfanilsyre. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data).
 *Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger)

Organis- megruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Fisk	<p>LC50 (96 h) 100.4 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), static (EPA ECOTOX). KL: 2</p> <p>LC50 (96 h) >100 mg/L <i>Danio rerio</i>, static (ECHA). KL: 1</p> <p>LC50 (96 h): 358 mg/L Fathead minnow, estimeret ved DK QSAR</p> <p>LC50 (96 h): 4,2*; 14.*; 17*; 41*; 340* (KNN/IRFMN) mg/L, estimeret ved VEGA</p>	<p>LC50 (96 h) >500 mg/L Sheepshead minnow (<i>Cyprinodon variegatus</i>) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). KL 2</p>		
Krebsdyr	<p>EC50 (48 h) 23 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (ECHA) . KL 1</p> <p>EC50 (48 h) 482 mg/L <i>Daphnia magna</i>, estimeret ved DK QSAR</p> <p>EC50 (48 h): 1,6*; 7,5* (DEMETRA); 80*; 143* mg/L, estimeret ved VEGA</p>			<p>E_rC₁₀ (22 d) 2,8 mg/L (<i>Acartia tonsa</i>, reproduktion) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). KL 2</p> <p>NOE_rC (22 d) 2,0 mg/L (<i>Acartia tonsa</i>, reproduktion) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). . KL 2</p>
Alger	<p>EC50 (72 h) 32 mg/L Grønalger, (<i>Desmodesmus subspicatus</i>), statisk (ECHA). . KL 1</p> <p>EC50 (72 h) 1444 mg/L <i>Pseudokirchneriella s.</i>, estimeret ved DK QSAR)</p> <p>EC50 (72 h): 17* (IRFMN); 203** mg/L alger, beregnet ved VEGA</p>	<p>E_rC₅₀ (72 h) 13,8 mg/L (<i>Skeletonema costatum</i>, growth) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006) . KL 2</p>	<p>NOEC (72 h) 4,6 mg/L Grønalger (<i>Desmodesmus subspicatus</i>), statisk (ECHA). KL 1</p> <p>NOEC (72 h) 6,4*** mg/L, beregnet ved VEGA</p>	<p>NOEC (72 h) 3,0 mg/L (<i>Skeletonema costatum</i>, growth) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). . KL 2</p> <p>EC₁₀ (72 h) 4,6 mg/L (<i>Skeletonema costatum</i>, growth) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). KL 2</p>
Blågrøn- alger				<p>NOE_rC (96 h) 5 mg/L (<i>Microcystis aeruginosa</i>, growth) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006) . KL 2</p>

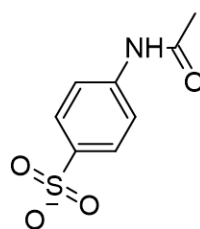
Organismegruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Mikroorganismer		EC50 (30 min) > 300 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). . KL 2		
Andre organismer				EC10 (9 d) > 200 mg/L (Børsteorm, <i>Dinophilus gyrociliatus</i> , udvikling og reproduktion) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006). KL 2

4.4 Acetylsulfanilsyre (121-62-0)

Stoffet er ikke registreret under REACH, og der er heller ingen notificerede klassificeringer for stoffet.

4.4.1 Skæbne i miljøet af acetylsulfanilsyre

Acetylsulfanilsyre er både en syre og et syreamid. Der er angivet en beregnet pKa for syren på 1,3 (DTU Food, 2023), hvilket indikerer, at stoffet er fuldt dissocieret ved miljørealistiske pH.



Det vil sige, at stoffet forventes primært at være opløst i vandet og at det næppe fordampes fra en vandig opløsning. Videre kan det oplyses at Epi Suite beregner en vandopløselighed på 20,9 g/L = 20.900 mg/L samt et lavt damptryk, hvilket understøtter vurderingen af, at stoffet primært vil befinde sig i vandfasen.

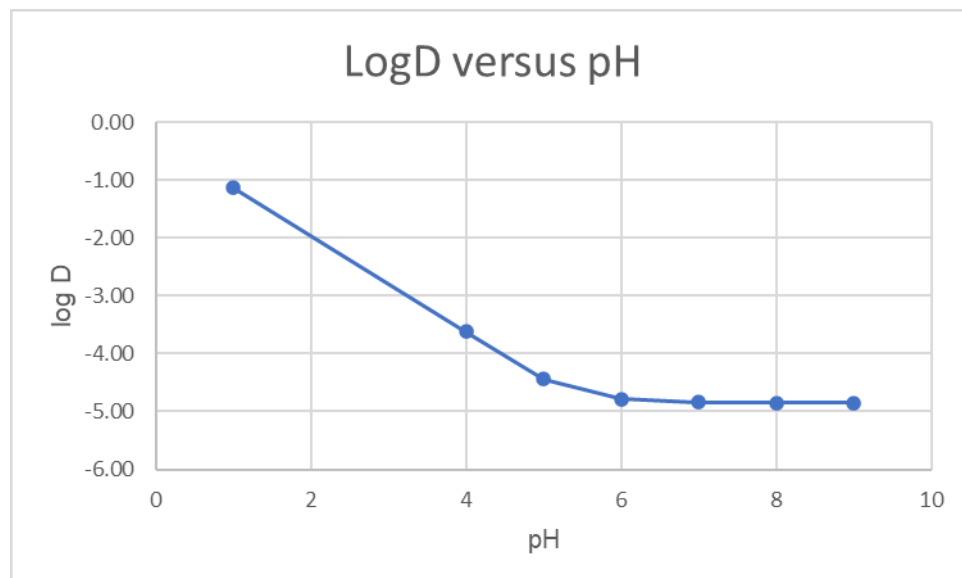
Beregninger med Epi Suite angiver, at stoffet ikke er let-bionedbrydeligt. DK QSAR rapporterer samlet, at det ikke kan konkluderes, hvorvidt stoffet er let-bionedbrydeligt, idet én af modellerne (CASE Ultra) i modelbatteriet (samling af modellerne CASE Ultra, Leadscope og SciQSAR) angiver, at stoffet ikke er let-bionedbrydeligt, en anden model (Leadscope) angiver at stoffet er let-bionedbrydeligt, medens stoffet er uden for modellens anvendelsesområde i den sidste model (SciQSAR).

Søsterstoffet acetanilide (103-84-4) er estimeret til at være let-bionedbrydeligt jf. DK QSAR (DTU Food, 2023) ligesom benzen sulfonsyre (98-11-3) er fundet at være let-bionedbrydeligt i en OECD 301B test (REACH).

Derfor vurderes det, at stoffet er bionedbrydeligt, men at det også er tvivlsomt, om stoffet kan bestå en test for let-bionedbrydelighed.

Stoffet kan reduceres til sulfanilsyre, hvilket normalt vil kræve meget stærke reduktionsmidler. Derfor kan det ikke udelukkes, at hvis der eksisterer stærkt reducerende forhold i forureningsfanen, at acetylsulfanilsyre reduceres til sulfanilsyre. Det vurderes samtidigt, at disse forhold næppe vil være tilstede, når acetylsulfanilsyre først er frigivet til vandmiljøet.

Epi Suite beregner en log Kow på -2,06. Da stoffet er en syre, er stoffets fordeling mellem oktanol og vand afhængig af pH. Ved pH >6 er log D ca. -4,8 (se figure 4-2). Grundet disse forhold, vurderes stoffet til at have et lavt potentiale for bioakkumulering.



Figur 4-2 Beregnet log D som funktion af pH.
Data er beregnede og hentet fra DK QSAR.

Da stoffet således har en lav log D/log Kow, og da stoffet forventes at være negativt ladet ved miljørealistiske pH-værdier, vurderes det samlet, at stoffet næppe vil binde sig til suspenderet materiale, jord og sediment i særlig høj grad. Stoffet skal derfor karakteriseres som værende mobilt. Dette stemmer overens med, at stofferne er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stofferne i stor afstand fra forureningskilderne.

Ligeledes vurderes stoffet til at have et lavt potentiale for bioakkumulering, grundet i dets meget lave log Kow /log D værdier.

4.4.2 Miljøgiftighed

Der er ikke fundet testdata for stoffets miljøgiftighed. QSAR programmerne DK QSAR og VEGA er anvendt til at estimere stoffets giftighed. Tabel 15 viser de estimerede værdier. For sulfanilsyre, blev de sub-modeller i VEGA programmet, som umiddelbart giver den bedste overensstemmelse med de observerede giftigheder for sulfanilsyre markeret. Giftighed, som er estimeret ved anvendelse af modellerne i VEGA, er vist med fed i Tabel 14. Samlet vurderes det dog, at QSAR modellerne ikke er tilstrækkeligt troværdige for hverken sulfanilsyre eller acetylsulfanilsyre.

Det er derfor overvejet at lave en analogislutning til sulfanilsyre, hvor der er kroniske data til rådighed for både alger, cyanobakterier (tidligere kaldet blågrøn-alger), krebsdyr og polychaeta. Forskellen i strukturen for de to stoffer ligger i, at amingruppen i sulfanilsyren er erstattet med en acetamid-gruppe. I Bilag H er der lavet en mindre analyse af forskellen i miljøgiftigheden af disse to grupper, og det er samlet vurderet, at aminen vil være mere miljøgiftig end acetamiden. Derfor vurderes det samlet, at ved at lave en analogislutning til sulfanilsyre vil man opnå en konservativ værdi for forslag til miljøkvalitetskriteriet for acetylsulfanilsyre.

4.4.3 Forslag til miljøkvalitetskriterier for acetylsulfanilsyre

Det foreslås, at sætte forslag til miljøkvalitetskriterierne for acetylsulfanilsyre lig med forslag til miljøkvalitetskriterierne for sulfanilsyre – uden justering for forskellene i de to stoffers molvægt:

Forslag til $VKK_{\text{ferskvand}} = 280 \mu\text{g/L}$

Forslag til $VKK_{\text{saltvand}} = 280 \mu\text{g/L}$

Forslag til $KVKK_{\text{ferskvand}} = 280 \mu\text{g/L}$

Forslag til $KVKK_{\text{saltvand}} = 280 \mu\text{g/L}$.

Forslag til miljøkvalitetskriterierne vil således gælde for summen af de to stoffer sulfanilsyre og acetylsulfanilsyre.

Tabel 15. Estimeret miljøgiftighed for acetylsulfanilsyre.

*Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger)

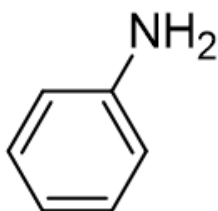
Organisme-gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Fisk	LC50 (96h): 250 mg/L Fathead minnow, DK QSAR LC50 (96h): 5,9*; 12*; 16*; 133**; 339*; 465* mg/L Fisk, estimeret ved VEGA			
Krebsdyr	EC540 (48h): 1469 mg/L Daphnia magna, DK QSAR EC540 (48h): 0,32; 13* ; 25*; 152* mg/L Daphnia magna, estimeret ved VEGA			
Alger	EC50 (72h): 320 mg/L Pseudokirchneriella s, DK QSAR EC50 (72h): 9,1* ; 432** mg/L alger, estimeret ved VEGA			
Insekter				

4.5 Anilin (62-53-3)

Anilin har en harmoniseret miljøklassificering med Aquatic Acute 1 H400 medens REACH registreringsdossieret miljøklassificerer stoffet med Aquatic Acute 1 H400 og Aquatic Chronic 1 H410.

4.5.1 Skæbne i miljøet af anilin

Anilin er en svag base med en pKa på 4,22 (ECHA CAS 62-53-3, 2023), hvilket betyder, at ved miljørealistiske pH mellem 6 og 9, så er stoffet på den uladede form:



Stoffet har en vandopløselighed på 910 mg/L ved 25°C, et damptryk på 40 Pa (ECHA CAS 62-53-3, 2023) og en Henrys konstant på 0,2 Pa m³/mol. Det vil sige, at stoffet forventes kun at fordampe fra en vandig opløsning i begrænset omfang.

Stoffet er i talrige test fundet at være let-bionedbrydeligt under aerobe forhold (ECHA CAS 62-53-3, 2023). Videre er stoffet fundet ikke at være biologisk nedbrydeligt under anaerobe forhold (ECHA CAS 62-53-3, 2023).

Anilin kan nedbrydes fotolytisk i vand, hvis der er sollys tilgængeligt (ECHA CAS 62-53-3, 2023). Der er angivet en halveringstid på 11 timer i det øverste vandlag omkring sommertid og ved breddegrad 40°N (ECHA CAS 62-53-3, 2023). Mere polære stoffer dannes ved fotolysen, herunder azobenzen (ECHA CAS 62-53-3, 2023).

Der er målt en Koc på mellem 130-410 L/kg i to forskellige sterile jorde ved anvendelse af radioaktivt mærket anilin, hvor stoffet således ikke forventes at være biologisk omsat. De tilsvarende målte værdier for radioaktivt mærket anilin for Koc i samme – men ikke sterile jorde – ligger mellem 310-910 L/kg. Dette indikerer, at der dannes nedbrydningsprodukter, der adsorberer kraftigere til jorden end moderstoffet. Log Koc er dog under 3 både for moderstoffet og nedbrydningsprodukterne, hvilket indikerer, at stoffet skal karakteriseres som mobilt.

Stoffet har en målt log Kow på 0,91 og en målt BCF i fisk *Danio rerio* på 2,6 (ECHA CAS 62-53-3, 2023), hvorfor det vurderes, at stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering.

4.5.2 Miljøgiftighed af anilin

Tabel 16 viser en oversigt over de fundne data for anilins miljøgiftighed. Der er således en stor mængde akvatiske økotoksicitetsundersøgelser tilgængelige for anilin, dog primært for fersvandsorganismer.

Blandt de testede arter var *Daphnia magna* mest følsom i både korttids- og langtidstest. I de fire tilgængelige 48-timers akut toksicitetsstudier for *Daphnia magna*, er EC50 bestemt til en værdi på mellem 0,16-0,3 mg/L, med en

geometrisk gennemsnitsværdi på 0,21 mg/L. Der er et enkelt akut studie for marine krebsdyr (*Crangon septemspinosa*) tilgængeligt. Resultatet fra dette studie antyder, at marine krebsdyr ikke er helt så følsomme over for anilin som *Daphnia magna*. Der er tre kroniske 21-dages studier tilgængelige, hvoraf flere effektparametre er rapporteret for *Daphnia magna*. Der er fra disse studier fundet NOEC-værdier på 4 µg/L - 24 µg/L for reproduktion, som er den mest følsomme effekt.

Tabel 16. Miljøgiftighed for anilin. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data).

Organisme-gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Fisk	<p>LC50 (96 h) 78 mg/L Ide, Silver Or Golden Orfe (<i>Leuciscus idus</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 430 mg/L Pacific Lamprey (<i>Lampetra tridentata</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 7.6 mg/L Goldfish (<i>Carassius auratus</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 75.5 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 32 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX)</p> <p>LC50 (96 h) 77.9 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 49 mg/L Bluegill (<i>Lepomis macrochirus</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 78.4 mg/L White Sucker (<i>Catostomus commersoni</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (96 h) 115 mg/L Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>), renewal (EPA ECOTOX)</p> <p>LC50 (96 h) 33.5 mg/L Rainbow Trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (<96 h) 10.6 mg/L Fish, unknown (Roche, 2007 in Sanderson & Thomsen, 2009). KL 4</p>		<p>NOEC (21 d) 5.6 mg/L Zebra Fish (<i>Danio rerio</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (32 d) 2.1 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (28 d) 4.61 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (90 d) 7.8 mg/L Rainbow Trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p>	

Organisme-gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Krebsdyr	<p>EC50 (48 h) 0.16 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (48 h) 0.25 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), flow-through (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (48 h) 0.16 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (48 h) 0.3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p>	<p>LC50 (96 h) 29.4 mg/L Bay Shrimp (<i>Crangon septemspinosa</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p>	<p>NOEC (21 d) 0.004 mg/L (reproduction) Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (21 d) 0.0931 mg/L (development, growth) Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (21 d) 0.0297 mg/L (reproduction) Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (21 d) 0.01 mg/L (reproduction) Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>NOEC (21 d) 0.0049 mg/L (population) Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX). KL 2</p>	
Alger	<p>EC50 (72 h) 175 mg/L Green Algae (<i>Chlorella pyrenoidosa</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (72 h) 10 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum</i> sp.), unknown (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (72 h) 87.9 mg/L Green Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), unknown (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (48 h) 68 mg/L Green Algae (<i>Desmodesmus subspicatus</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>EC50 (48 h) >750 mg/L Green Algae (<i>Desmodesmus subspicatus</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (24 h) 19 mg/L Algae, unknown (Roche, 2007 in Sanderson & Thomsen, 2009). KL 4</p>		<p>NOEC (72 h) 90 mg/L Green Algae (<i>Chlorella pyrenoidosa</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p>	

Organisme-gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Insekter	<p>LC50 (48 h) 155 mg/L Yellow Fever Mosquito (<i>Aedes aegypti</i>), unknown (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (48 h) 175 mg/L Midge (<i>Chironomus riparius</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (48 h) 399.9 mg/L Midge (<i>Chironomus tentans</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2</p> <p>LC50 (48 h) 155 mg/L Yellow Fever Mosquito (<i>Aedes aegypti</i>), unknown (EPA ECOTOX). KL 2</p>			

4.5.3 Forslag til miljøkvalitetskriterier for anilin

Da stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering, og da stoffet ikke vil binde sig til sediment, er det ikke nødvendigt hverken at formulere et forslag til sedimentkvalitetskriterium eller et forslag til biota kvalitetskriterium.

Der er kroniske data for både alger, krebsdyr og fisk. De fundne data viser, at primært krebsdyr er følsomme overfor anilin med den laveste NOEC på 4 µg/L (reproduktion).

For beregning af forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand anvendes jævnfør TGD nr. 27 en usikkerhedsfaktor på 10 og for marint vand en usikkerhedsfaktor på 100:

Forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand: $VKK_{\text{ferskvand}} = 4 \mu\text{g/L}/10 = 0,4 \mu\text{g/L}$

Forslag til vandkvalitetskrav for marint vand: $VKK_{\text{saltvand}} = 4 \mu\text{g/L}/100 = 0,04 \mu\text{g/L}$

Til udarbejdelse af forslag korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger. Forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet for ferskvand fås derfor ved anvendelse af usikkerhedsfaktoren 100 på det geometriske gennemsnit af de målte EC50 (48 timer) for *Daphnia magna* på 0,21 mg/L:

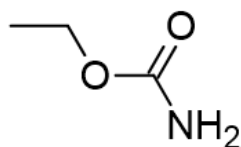
Forslag til $KVKK_{\text{ferskvand}} = 0,21 \text{ mg/L} / 100 = 0,0021 \text{ mg/L} = 2,1 \mu\text{g/L}$

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

Forslag til $KVKK_{\text{saltvand}} = 0,21 \text{ mg/L} / 1000 = 0,00021 \text{ mg/L} = 0,21 \mu\text{g/L}$

4.6 Ethylurethan (51-79-6)

Ethylurethan er en carbamate (-N-C(=O)-O). Stoffet er ikke registreret under REACH. Stoffet har en harmoniseret klassicering med Carc. 1B H350. Der er 221 CLP notifikationer på stoffet, hvoraf ingen angiver en miljøklassificering. Stoffet forventes – jævnfør beregninger med SPARC (SPARC, 2023) - ikke at dissociere ved miljørealistiske pH-værdier.



4.6.1 Skæbne i miljøet af ethylurethan

Stoffets bionedbrydelighed er undersøgt i en 28-dages test (slamkoncentration 30 mg/L, koncentration af teststof: 100 mg/L) (NITE, 2023), og der blev observeret en nedbrydning på 2% (TOC)/3% (BOD), hvorfor stoffet ikke kan karakteriseret som let-bionedbrydeligt ud fra testresultatet.

For søsterstoffet methylurethan (598-55-0), som er REACH registreret, er der udført et OECD 301D nedbrydningsstudie, der påviste, at stoffet ikke er let-

bionedbrydeligt (47% var nedbrudt efter 28 d). Ligeledes estimerer Epi Suite, at ethylurethan ikke er let-bionedbrydeligt.

Det vurderes derfor, at ethylurethan ikke er let-bionedbrydeligt. Det kan dog nævnes, at DK QSAR databasen estimerer, at stoffet er let-bionedbrydeligt.

Stoffet har en målt vandopløselighed på 480 g/L (Epi Suite målte data), et estimeret damptryk på 55,3 Pa og en målt Henrys konstant på 0,0065 Pa m³/mol (Epi Suite exp). Samlet vurderes det derfor, at stoffet har en lav tendens til at fordampe fra en vandig opløsning.

Stoffet har en log Kow på -0,15 (Epi Suite exp data), hvilket indikerer en lav tendens til at binde sig til organisk materiale. Dette understøttes af, at den lave estimerede Koc-værdi på under 20 L/kg (EPI Suite, 2023). Stoffet skal derfor karakteriseres som værende mobilt. Dette stemmer overens med, at stofferne er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stofferne i stor afstand fra forureningskilderne.

I et 28-dages bioakkumuleringsstudie med fisk, *Oryzias latipes*, blev der målt en BCF værdi på under 6 L/kg for ethylurethan, hvorfor stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering (NITE CAS 51-79-6, 2023).

4.6.2 Miljøgiftighed af ethylurethan

Der er kun fundet testdata for ethylurethans miljøgiftighed over for fisk, hvorfor data er suppleret med miljøgiftighedsdata for søsterstoffet methylurethan (598-55-0), som er REACH registreret. Dette vurderes rimeligt, da der alene er en CH₂-gruppe til forskel mellem de to stoffer.

Der er alene fundet korttidsdata for ferskvandslevende organismer, der tydeligt viser, at stoffet ikke er akut giftigt over for hverken alger, krebsdyr eller fisk ved koncentrationer, som man ville kunne forvente i miljøet. Den laveste EC50 værdi er fundet til 512 ppm ~ 512 mg/L for algen *Raphidocelis subcapitata* for methylurethan. Effekten er baseret på biomasse og ikke vækstrate, som ellers er den anbefalede effekt for alger ved udarbejdelse af såvel miljøklassificering som vandkvalitetskriterie. Erfaringsmæssigt er EC50 værdier baseret på biomasse dog altid lavere end EC50 værdier baseret på vækstrate.

Tabel 17. Miljøgiftighed for ethylurethan. KL: Klimisch Score (kun givet for målte data).
 *Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger)

Organisme-gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Fisk	LC50 (96 h) 5240 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), unknown (EPA ECOTOX) . KL 2 LC50 (48 h) 1000 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), static (EPA ECOTOX). KL 2 LC50 (96 h) 718 mg/L Fathead minnow, DK QSAR LC50 (96 h) 115 mg/L fisk. Beregnet ved ecosar.			
Krebsdyr	EC50 (48h) >1000 mg/L <i>Daphnia magna</i> (ECHA). RA til methylurethane. KL 2 EC50 (48h): 2,8*, 4,3*, 16,8*, 49*,77** mg/L <i>Daphnia magna</i> . Beregnet ved VEGA. EC50 (48h) 266 mg/l Daphnid. Beregnet ved ecosar.			
Alger	E _b C50 (72 h): 512 ppm <i>Raphidocelis subcapitata</i> (ECHA). RA til methylurethan. EC50 (72 h) 113 mg/L <i>Daphnia magna</i> , DK QSAR EC50 (72 h) 1,8*, 7,4*, 421* mg/L alger. Beregnet ved VEGA EC50 (96h): 273 mg/L Grønalger. Beregnet ved ecosar.		NOE _b C (72 h): 232 ppm <i>Raphidocelis subcapitata</i> (ECHA). RA til methylurethan. KL 2.	

4.6.3 Forslag til miljøkvalitetskriterier for ethylurethan

Da stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering og biomagnificering, og da stoffet ikke vil binde sig til sediment, er det ikke nødvendigt hverken at formulere et forslag til sedimentkvalitetskriterium eller et forslag til biotakvalitetskriterium.

Der er akutte data for både alger, krebsdyr og fisk, når der inddrages værdier fra analogislutning til methylurethan samt værdier fra QSAR. De fundne data viser, at alger tilsyneladende er de mest følsomme overfor ethylurethan med den laveste EbC50 på 512 ppm ~ 512 mg/L (biomasse). Der er ikke tilgængelige data for kroniske effekter for fisk og krebsdyr, og derfor skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes den højeste usikkerhedsfaktor på 1000.

For beregning af forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand anvendes jævnfør TGD nr. 27 en usikkerhedsfaktor på 1000 og for marint vand en usikkerhedsfaktor på 10000:

Forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand: $VKK_{\text{ferskvand}} = 512 \text{ mg/L} / 1000 = 0,5 \text{ mg/L}$

Forslag til vandkvalitetskrav for marint vand: $VKK_{\text{saltvand}} = 512 \text{ mg/L} / 10000 = 0,05 \text{ mg/L}$

Til udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger. Forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet for ferskvand fås derfor ved anvendelse af usikkerhedsfaktoren 100 på E_bC₅₀ (72 timer) for på 512 mg/L:

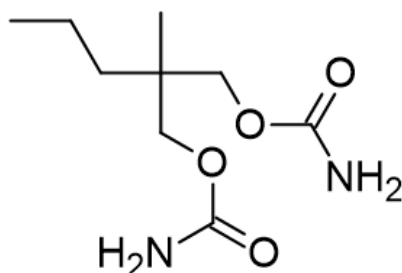
Forslag til KVKK_{ferskvand} = $512 \text{ mg/L} / 100 = 5,1 \text{ mg/L} = 5100 \text{ µg/L}$

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

Forslag til KVKK_{saltvand} = $512 \text{ mg/L} / 1000 = 0,5 \text{ mg/L} = 500 \text{ µg/L}$

4.7 Meprobamat (57-53-4)

Mebroamat er som ethylurethan en carbamat. Stoffet er ikke registreret under REACH. Der er indgivet i alt 41 notificerede klassificeringer for stoffet, hvoraf ingen har miljøklassificeringer. Stoffet anvendes som et beroligende medicin til behandling af symptomer på angst og relaterede forhold herunder angst og migræne. Stoffet er ikke længere i almindeligt brug, mens anvendelse til hund og kat først er ophørt i 2022.



4.7.1 Skæbne i miljøet af meprobamat

Stoffet har en målt vandopløselighed på ca. 3300 mg/L (Epi Suite exp), et beregnet damptryk på 0,11 Pa (EPI Suite, 2023), hvorfor stoffet ikke forventes at fordampe fra vandet i nævneværdig grad.

Der er ikke fundet testdata for stoffets let-bionedbrydelighed, men Halling-Sørensen (Halling-Sørensen B., 1999) angiver, at stoffet ikke er nedbrydeligt i renseanlæg. Da de mindre carbamater (methylcarbamater og ethylcarbamater – se forrige afsnit) blev konkluderet ikke let-bionedbrydelige er det heller ikke forventeligt, at meprobamat er let-bionedbrydeligt. Epi Suite estimerer ligeledes, at stoffet ikke er let-bionedbrydeligt. DK QSAR estimerer, at stoffet er let-bionedbrydeligt, men det vurderes jf. afsnit 4.6.1, at programmet ikke forudsiger let-bionedbrydelighed af carbamater korrekt. Samlet vurderes stoffet som ikke let-bionedbrydeligt.

Meprobamat har en målt log Kow på 0,70 (Epi Suite exp), hvorfor stoffet forventes at binde sig til sediment og jord i meget begrænset omfang. Derfor karakteriseres stoffet som mobilt. Dette stemmer overens med, at stofferne er påvist både i forureningsfanen fra gruberne i Kærgård Klitplantage og i forureningsfanerne fra fabriksgrunden (Rambøll, 2023) og lossepladsen i Grindsted (Cowi, 2023). Desuden påvises stofferne i stor afstand fra forureningskilderne.

Ligeledes, grundet i den lave log Kow, vurderes stoffet til at have et lavt potentiale for bioakkumulering.

4.7.2 Miljøgiftighed af meprobamat

Der er ikke fundet testdata for meprobamats miljøgiftighed, og vurderinger er derfor baseret på QSAR prædiktioner (se Tabel 18).

Det blev fundet, at for ethylurethan (se forrige afsnit), overvurderer QSAR programmerne DK QSAR, VEGA og ECOSAR tilsyneladende stoffets akutte toksicitet både for fisk, daphnier og alger, idet de beregnede E(L)C50 værdier for ethylurethan er væsentligt under de tilsvarende målte effektkoncentrationer for ethylurethan. Det vurderes derfor umiddelbart, at det vil være tilstrækkeligt konservativt at anvende de højeste beregnede effektkoncentrationer til udarbejdelse af forslag til vandkvalitetskriterierne for meprobamat. Da det videre er svært at vurdere, hvilke af de tre modeller (DK QSAR, VEGA, ECOSAR), der giver det mest realistiske bud på effektkoncentrationen, er det pragmatisk valgt at anvende det geometriske gennemsnit af de tre modellers prædiktioner. Herved fås meget sammenlignelige effektkoncentrationer for akut toksicitet for fisk, krebsdyr og alger: LC50(96h, fisk): 189 mg/L, EC50 (48h, daphnia): 180 mg/L og EC50 (72h/96h, alger): 150 mg/L.

Tabel 18. Miljøgiftighed for meprobumat

*Lav pålidelighed, **moderat pålidelighed; ***Høj troværdighed (VEGA beregninger)

Organisme gruppe	Akut		Kronisk	
	Ferskvand	Marint vand	Ferskvand	Marint vand
Fisk	<p>LC50(96h): 225 mg/L Fathead minnow, (DK QSAR)</p> <p>LC50(96h): 1,2*; 4,2*; 11**; 11**; 14*; 89**; 260* mg/L. Beregnet ved VEGA</p> <p>115 mg/L. Beregnet ved ecosar.</p> <p>Geometrisk gennemsnit for de tre modellers højeste beregnede effektkoncentration: 189 mg/L.</p>			
Krebsdyr	<p>DK QSAR kan ikke forudsige en akut toksicitet for krebsdyr.</p> <p>EC50 (48h): 1,2*; 3,5*; 6,7*; 57*; 122* mg/L <i>Daphnia magna</i>. Beregnet ved VEGA</p> <p>EC50 (48h): 266 mg/L Daphnider. Beregnet ved ecosar.</p> <p>Geometrisk gennemsnit for de tre modellers højeste beregnede effektkoncentration: 180 mg/L.</p>			
Alger	<p>EC50 (72h): 82 mg/L <i>Pseudokirchneriella s.</i> (DK QSAR)</p> <p>EC50 (72h): 22*; 301* mg/L alger. Beregnet ved VEGA</p> <p>EC50 (96h): 133 mg/L grønalger. Beregnet ved ecosar.</p> <p>Geometrisk gennemsnit for de tre modellers højeste beregnede effektkoncentration: 150 mg/L.</p>			

4.7.3 Forslag til miljøkvalitetskriterier for meprobamat

Da stoffet har et lavt potentiale for bioakkumulering og biomagnificering, og da stoffet ikke vil binde sig til sediment i større omfang, er det ikke nødvendigt hverken at formulere et forslag til sedimentkvalitetskriterium eller et forslag til biota kvalitetskriterium.

Der er akutte data for både alger, krebsdyr og fisk, hvor alle værdier er estimerede værdier ved brug af QSAR. Den laveste værdi for akut toksicitet er vurderet til 150 mg/L. Der er ikke tilgængelige data for kroniske effekter, og derfor skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes den højeste usikkerhedsfaktor på 1000.

I beregning af forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand anvendes jævnfør TGD nr. 27 en usikkerhedsfaktor på 1000 og for marint vand en usikkerhedsfaktor på 10000:

Forslag til vandkvalitetskrav for ferskvand: $VKK_{\text{ferskvand}} = 150 \text{ mg/L} / 1000 = 0,15 \text{ mg/L} = 150 \text{ } \mu\text{g/L}$

Forslag til vandkvalitetskrav for marint vand: $VKK_{\text{saltvand}} = 150 \text{ mg/L} / 10000 = 0,015 \text{ mg/L} = 15 \text{ } \mu\text{g/L}$

Til udarbejdelse af forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet kan der jævnfør TGD nr. 27 anvendes en usikkerhedsfaktor på 100 på den laveste EC/LC₅₀-værdi ved data tilgængeligt for korttidstest på de tre trofiske niveauer: fisk, krebsdyr og alger. Forslag til korttidsvandkvalitetskriteriet for ferskvand fås derfor ved anvendelse af usikkerhedsfaktoren 100 på E_bC₅₀ (72 timer) for på 149 mg/L:

Forslag til KVKK_{ferskvand} = $150 \text{ mg/L} / 100 = 1,5 \text{ mg/L} = 1500 \text{ } \mu\text{g/L}$

For saltvandslevende organismer skal der ifølge TGD nr. 27 anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 10 i forhold til ferskvand, hvorfor forslag til KVKK for saltvand beregnes til:

Forslag til KVKK_{saltvand} = $150 \text{ mg/L} / 1000 = 0,15 \text{ mg/L} = 150 \text{ } \mu\text{g/L}$

5 Endelige forslag til kvalitetskriterier

I dette afsnit stilles de fundne forslag til miljø- og sundhedskriterier, samt forslag til kriterier på baggrund af antibiotikaresistens op over for hinanden, så man kan vælge det relevante kvalitetskriterie.

For sammenlignelighedens skyld er alle værdier her omregnet til µg/L.

Tabel 19. Samlet oversigt over foreslåede kvalitetskriterier, såvel til beskyttelse af miljøet som mennesker.

Stof/stofgruppe	Forslag til miljøkvalitetskriterie, µg/L		Forslag til sundhedskvalitetskriterie, µg/L			Forslag til resistenskriterie, µg/L
	Ferskvand	Saltvand	Scenarie 1 (ophold på strand)	Scenarie 2 (strandreder)	Scenarie 3 (havbad)	
Barbiturater (sum)	7 µg/L	0,7 µg/L	400 µg/L	200 µg/L	50 µg/L	-
Sulfonamider (sum)	3,9 µg/L	3,9 µg/L	466.000 µg/L	259.000 µg/L	7.600 µg/L	16 µg/l
Meprobamat	150 µg/L	15 µg/L	588.000 µg/L	310.000 µg/L	8.800 µg/L	-
Sulfanilsyre + acetylsulfanilsyre (sum)	280 µg/L	280 µg/L	(88 g/l)* 0,09 g/l = 90.000 µg/L	(49 g/l)* 0,09 g/l = 90.000 µg/L	32.500 µg/L	-
Anilin	0,4 µg/L	0,04 µg/L	100 µg/L	30 µg/L	5 µg/l	-
Ethylurethan	500 µg/L	50 µg/L	0,4 µg/L	0,1 µg/l	0,005 µg/L	-

*Da sulfanilsyre klassificeres som hudsensibiliserende, nedsættes forslag til kvalitetskriteriet til <0,01%, hvorunder der normalt ikke skal klassificeres som hudsensibiliserende³.

Forslag til kvalitetskriterierne er beregnet på baggrund af mange forudsætninger, som alle er behæftet med usikkerheder. Nogle af de foreslåede kriterier kan måske synes meget lave. Mulighederne for evt. at øge kvalitetskriterierne kan bestå i at tilvejebringe et mere sikkert vidensgrundlag ved at gennemføre toksikologiske og økotoksikologiske undersøgelser, at anlægge andre vurderinger/acceptgrænser, og/eller ved at vælge højere allokeringfaktorer i beregningen af de sundhedsmæssigt baserede kvalitetskriterier.

³ Tabel 3.4.6: Koncentrationsgrænser for udløsning af en blandings klassificering. Hudsensibiliserende stof kategori 1A, til beskyttelse af allerede sensibiliserede individer. EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EF) Nr. 1272/2008 af 16. december 2008 om klassificering, mærkning og emballering af stoffer og blandinger og om ændring og ophævelse af direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF og om ændring af forordning (EF) nr. 1907/2006. Konsolideret tekst. [Konsolideret TEKST: 32008R1272 — DA — 20.04.2023 \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj)

6 Referencer

- Al Sharifi, M., Gilber, J., & Powell, J. (1983). 4'-Hydroxylated derivatives as urinary metabolites of two barbiturates. *Xenobiotica*, 179-183. doi:10.3109/00498258309052252
- Astbury, C., Hill, J., & Bird, H. (1992). PHTHALYLSULPHATHIAZOLE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology*, 461-63. doi:10.1093/rheumatology/31.7.461
- Baskin, C., Law, S., & Wenger, N. (1980). Sulfadiazine Rheumatic Fever Prophylaxis during Pregnancy: Does It Increase the Risk of Kernicterus in the Newborn? *Cardiology*, 222-25. doi:doi.org/10.1159/000170816
- Bengtsson-Palme, J., & Larsson, D. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, 140-49. doi:10.1016/j.envint.2015.10.015
- Bialk-Bielinska A., C. M. (2017). Mixture toxicity of six sulfonamides and their two transformation products to green algae *Scenedesmus vacuolatus* and duckweed *Lemna minor*. *Chemosphere* 173, 542-550.
- Bialk-Bielinska A., S. S. (2011). Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* 85, 928-933.
- Bjørnestad E. & Samsøe-Petersen L. (2006). Økotoksikologisk undersøgelse af sulfanilsyre og sulfadiazin samt grundvand udtaget den 3. januar 2006 ved Kærgård Plantage. Delrapport 9. Rapport til Arbejdsgruppen vedrørende Kærgård Plantage. December 2006.
- Bradshaw, P., & al. (2018). Metabolic Hydrolysis of Aromatic Amides in Selected Rat, Minipig, and Human In Vitro Systems. *Nature* , 8. doi:DOI:10.1038/s41598-018-20464-4
- Brain R.A., J. D. (2004). Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. *Aquatic Toxicology* 70, 23-40.
- Breimer, D. (1977). Clinical Pharmacokinetics of Hypnotics. *Clinical Pharmacokinetics*, 93-109. doi:10.2165/00003088-197702020-00002
- CESAR. (2016). *Internationally Classified Substance Grouping Carbamic acid, ethyl ester (Ethyl carbamate)*. *Chemical Abstracts Service Registry Number 51-79-6*. Environment and Climate Change Canada. Health Canada.
- Cohr, K.-H., Larsen, J., & Nielsen, B. (2008). Sundhedsmæssig vurdering af cyanogenchlorid og dichloracetonitril i svømmehaller (bassin vand og den omgivende luft). Miljøministeriet, By- og Landskabsstyrelsen. Hentet fra <https://www2.blst.dk/udgiv/Publikationer/2008/978-87-92256-62-1/pdf/978-87-92256-63-8.pdf>
- Cowi. (2023). Videregående forureningsundersøgelse af forureningsfanen fra Grindsted gl. losseplads.
- Damkier, P., & al. (2019). In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. *Am. J. obst. and Gyn.*, 648:e1-15. doi:/10.1016/j.ajog.2019.06.050

- De Liguoro M., D. L. (2010). Evaluation of the aquatic toxicity of two veterinary sulfonamides using five test organisms. *Chemosphere* 81, 788-793.
- DHI. (2010). *Barbiturater, VKK-Barbiturater, Bilag til udbud af opgave*.
- DTU Food. (2023). Danish (Q)SAR Database. Hentet fra <https://qsar.db.food.dtu.dk/db/index.html>
- ECHA. (2008). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals*.
- ECHA. (2017). *Annex XV restriction report. Proposal for a restriction. Substance name(s): Substances in tattoo inks and permanent make up*. Hentet fra <https://echa.europa.eu/documents/10162/6f739150-39db-7e2c-d07d-caf8fb81d153>
- ECHA. (2018). *Committee for Risk Assessment (RAC). Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on substances used in tattoo inks and permanent make-up. Adopted 20 November 2018*.
- ECHA. (2023). The European Chemicals Agency's website, C&L Inventory, Brief profile. ECHA.europa.eu. Hentet fra echa.europa.eu
- ECHA CAS 121-57-3. (2023). REACH registreringsdossier for sulfanilic acid CAS nr. 121-57-3. Hentet fra <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/14240>
- ECHA CAS 57-68-1. (2023). REACH registreringsdossier for sulfadimidine CAS nr. 57-68-1. Hentet fra <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/18281>
- ECHA CAS 62-53-3. (2023). REACH registreringsdossier for anilin CAS nr. 62-53-3. Hentet fra <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15333>
- ECHA CAS 80-08-0. (2023). REACH registrerings dossier for dapson CAS nr. 80-08-0. Hentet fra <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13793>
- ECHA CAS 85-73-4. (2023). REACH registreringsdossier for phtalylsulfathiazol CAS nr. 85-73-4. Hentet fra <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/10664>
- EFSA. (2007). *Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverage*. EFSA Journal.
- EFSA. (2007). *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food*.
- EMA. (30. marts 2012). [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu). Hentet Marts 2023 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/meprobamate-article-107-referral-assessment-report_en.pdf
- EMA/Veterinary medicines evaluation unit. (1996). Sulfonamides (1) Summary report. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/sulfonamides-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
- EPI Suite. (2023). *EPI-Suite calculation (EPIWEB version 4.1 US-EPA)*.

- EUCAST. (2023). The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version13.0. Hentet fra <http://www.eucast.org>
- EU-RAR. (2004). *European Union. Risk Assessment Report. CAS no: 62-53-3. EINECS No: 200-539-3. aniline. EUR 21092 EN.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities: European Communities.
- Europa-Kommisionen. (1. maj 2023). Kommissionens henstilling (EU) 2016/22 af 7. januar 2016 om forebyggelse og reduktion af ethylcarbamatformurening i brændevin af stenfrugter og brændevin af presserester af stenfrugter og om ophævelse af henstilling 2010/133/EU (EØS-relevant tekst). Hentet fra eur-lex.europa.eu: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/ALL/?uri=CELEX:32016H0022>
- European Commission. (2018). *Technical guidance for deriving environmental quality standards. Guidance Document No. 27. Updated version 2018.* Common implementation strategy for the Water Framework Directive (200/60/EC), <https://circabc.europa.eu/sd/a/ba6810cd-e611-4f72-9902-f0d8867a2a6b/Guidance%20No%2027%20-%20Deriving%20Environmental%20Quality%20Standards%20-%20version%202018.pdf>.
- European Commission, Joint Research Centre. (u.d.). Gomez Cortes, L., Marinov, D., Sanseverino, I., et al., (2020) Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive, Publications Office. Hentet fra <https://data.europa.eu/doi/10.2760/194067>
- FAO/WHO. (2006). *Safety evaluation of certain contaminants in food. Prepared by the Sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).*
- FDA. (1999). An FDA Review of Sulfamethazine Toxicity. *Reg Tox and Pharm*, 217-222. doi:10.1006/rtp.1999.1348
- Ferrari B.J.D., P. A. (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry*.
- Freudenthal, R., & Carroll, F. (1974). Metabolism of Certain Commonly Used Barbiturates. *Drug Metabolism Reviews*, 265-78. doi:10.3109/03602537409030012
- Geiger, D., Call, D., & Brooke, L. (1988). *Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (Pimephales promelas): Volume IV.* Superior, WI: University of Wisconsin-Superior, Center for Lake Superior Environmental Studies.
- Ghaly, T., & Gillings, M. (2022). New perspectives on mobile genetic elements: A paradigm shift for managing the antibiotic resistance crisis. *Phil. Trans. R. Soc. B: Biological Sciences*, 377, 1842. doi:10.1098/rstb.2020.0462
- Gruber, C., Brock, J., Dyken, M., & Gibson, M. (1962). Comparison of the effectiveness of phenobarbital, mephobarbital, primidone, diphenylhydantoin, ethotoin, metharbital, and

- methylphenylethylhydantoin in motor seizures. *Clin Pharm & Ther*, 23-28. doi:10.1002/cpt19623123
- Halling-Sørensen B. (1999). *Lægemidler og resistens som jord- og grundvandsforureningsproblemer. ATV møde "Nye Produkter – nye forureninger. Schæffergården, 22. april 1999.*
<https://www.miljoeogressourcer.dk/filer/lix/1650/1650.pdf>.
- Hinton, J. (1961). THE ACTIONS OF AMYLOBARBITONE SODIUM, BUTOBARBITONE, AND QUINALBARBITONE SODIUM UPON INSOMNIA AND NOCTURNAL RESTLESSNESS COMPARED IN PSYCHIATRIC PATIENTS. *Brit. J. Pharmacol.*, 82-89.
- Holten Lützhøft H.C., H.-S. B. (1999). Algal Toxicity of Antibacterial Agents Applied in Danish Fish Farming. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36, 1-6.
- IARC. (2001). PHENOBARBITAL AND ITS SODIUM SALT. Hentet fra www.iarc.fr
- IARC. (2010). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 96. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate.* Lyon: World Health Organization International Agency For Research On Cancer.
- IARC. (2021). *IARC Monographs. Some aromatic amines and related compounds. Volume 127.* the International Agency for Research on Cancer.
- Iliades, P., & al. (2005). Mutations in the *Pneumocystis jirovecii* DHPS gene confer cross-resistance to sulfa drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* doi:10.1128/aac.49.2.741-748.2005
- Isidori M., L. M. (2005). Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment*, 345, 87-98.
- Johansson H., J. L. (2014). *Toxicity of ciprofloxacin and sulfamethoxazole to marine periphytic algae and bacteria.* *PeerJ PrePrints* 2:e330v1 .
- Kato, R. (1974). Sex-Related Differences in Drug Metabolism. *Drug metabolism Reviews.*, 1-32. doi:10.3109/03602537408993737
- Kim Y., C. K.-G. (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environmental International* 33, 370-375.
- Klimisch, H. A. (1997). A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 25, 1-5.
- Kumar, A., & Xagorarakis, I. (2010). Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: An uncertainty analysis for meprobamate, carbamazepine, and phenytoin. *Reg. Tox and Pharm.*, 146-156. doi:doi:10.1016/j.yrtph.2010.02.002
- Larsson, D., & Flach, C. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 257-69. doi:10.1038/s41579-021-00649-x
- Le Page, G., Gunnarsson, J., Snape, J., & Tyler, C. (2017). Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial

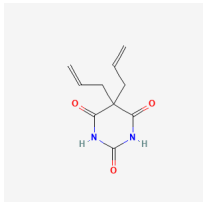
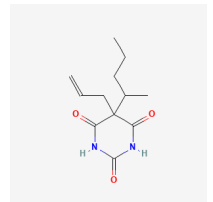
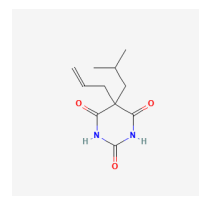
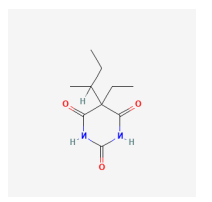
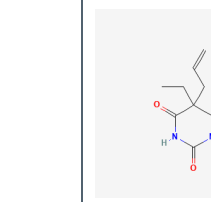
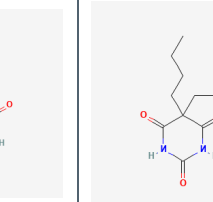
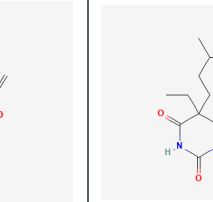
- resistance. *Environment International*, 109, 165-69.
doi:10.1016/j.envint.2017.09.013
- Liu F., Y. G.-G.-L.-F.-F. (2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environmental Pollution* 157, 1636-1642.
- Ludwig, B., & Potterfield, J. (1971). The Pharmacology of Propanediol Carbarnates. *Advances in Pharmacology*, 173-240.
doi:10.1016/S1054-3589(08)60447-0
- medicin.dk. (25. Jan 2022). Sulfonamider (antibiotika til systemisk brug). Hentet fra <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/199000>
- medicin.dk. (28. 03 2023). Hentet fra pro.medicin.dk: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/642>
- Miljø- og Fødevareministeriet. (2017). *Bekendtgørelse om fastlæggelse af miljømål for vandløb, søer, overgangsvande, kystvande og grundvand nr. 1625 af 19/12/2017*.
- Miljøstyrelsen. (2006). *Metoder til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden*. Hentet fra www2.mst.dk: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2006/87-7052-182-4/pdf/87-7052-182-4.pdf>
- Miljøstyrelsen. (2010). *Notat 3. dec 2010 Notat om vandkvalitetskriterier for barbiturater og kommentarer til DHI-rapporten om vandkvalitetskriterier for disse stoffer fremsendt til MST fra Region Syddanmark 1/12-2010, Bilag til udbud af opgaven*.
- MST. (2012). *Kemiske stoffer i tatoveringsfarver. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 115*. Miljøstyrelsen.
- Murray, A., & al. (2021). Dawning of a new ERA: Environmental Risk Assessment of antibiotics and their potential to select for antimicrobial resistance. *Water Research*, 200. doi:10.1016/j.watres.2021.117233
- NCI Thesaurus. (2023). *NCI Thesaurus*. Hentet 21. March 2023 fra Barbiturate (Code C67084): https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI_Thesaurus&version=23.02d&code=C67084&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null
- NICNAS. (12. 09 2013). *Search assessment*. Hentet 08. 05 2023 fra Australian Government. Department of Health and Aged care. Australian Industrial Chemicals: https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Benzenamine_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf
- NICNAS. (2017). Sulfanilic acid and its sodium salt: Human health tier II assessment. Australia. Hentet fra https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=3495
- NIRAS. (2009). *Redegørelse over anvendte kemikalier på Grindstedværket og deres potentielle trussel i forhold til miljøet. NIRAS for Region Syddanmark, November 2009*.

- NITE. (2023). Hentet fra www.nite.go.jp:
https://www.nite.go.jp/chem/jcheck//template.action?ano=58&mno=2-1712&cno=51-79-6&request_locale=en
- NITE CAS 51-79-6. (2023). Hentet fra www.nite.go.jp:
https://www.nite.go.jp/chem/jcheck//template.action?ano=27632&mno=2-1712&cno=51-79-6&request_locale=en
- Ochoa, R., & Sills, R. (2013). Risk Management in Non-Clinical Drug Development, chapter 33. I *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology, Third Edition*. (s. 1009-1025).
 doi:<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00033-9>
- Oekotoxzentrum. (2012). *EQS - Vorschlag des Oekotoxzentrums für: Sulfamethazin*.
- Perlstein, M. (1957). Metharbital (Gemonil) in Myoclonic Spasms of Infancy and Related Disorders. *AMA Am J Dis Child.*, 425-29.
 doi:10.1001/archpedi.1957.02060040427011
- Prieto, A., Trocoso, A., & Camean, A. (2023). Cancer: Carcinogenic substances in food. I B. (. Cabllero, *Encyclopedia of Human Nutrition*.
 doi:10.1016/B978-0-12-375083-9.00040-4
- Quraishi, Z. (1945). Allergic manifestations after sulphathiazole. *The Indian Medical Gazette*, 402.
- Rambøll. (2020). *Notat. Opstilling af eksponeringsscenerier for badegæsters kontakt med forurenede porevand. Kunde: Sønderborg kommune. Dateret 26/3-2020*.
- Rambøll. (2023). *Videregående forureningsundersøgelse af forureningsfanen fra fabriksgrunden*.
- Rose, F., & Spinks, A. (1947). The absorption of some sulphaguanidine derivatives in mice. *Br J Pharmacol Chemother*, 65-78.
 doi:10.1111/j.1476-5381.1947.tb00322.x
- Samsøe-Petersen L. & Gustavson K. (2006). *Miljøvurdering af udsivning ved Kærgård Plantage forår 2006. Rapport til Arbejdsgruppen vedrørende Kærgård Plantage. November 2006*.
- SCOEL. (2012). *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethyl Carbamate [Urethane]*. European Commission.
- SCOEL. (2015). *SCOEL/REC/153. Aniline. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*. European Commission.
- SDS. (2023). *Sikkerhedsdatablade*. Hentet fra
[https://www.aqualabo.fr/userfiles/doc/424314_Nitrite-101_\(FR\)_12.pdf](https://www.aqualabo.fr/userfiles/doc/424314_Nitrite-101_(FR)_12.pdf)
 og
[https://www.lovibond.com/ix_pim_assets/Wasseranalytik/SDS/424314/424314_Nitrite-101_\(GB\).pdf](https://www.lovibond.com/ix_pim_assets/Wasseranalytik/SDS/424314/424314_Nitrite-101_(GB).pdf).
- Silberstein, S., & McCrory, D. (2001). Butalbital in the Treatment of Headache: History, Pharmacology, and Efficacy. *Headache*, 41, 953-67.
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resist Updat*, 155-60. doi:10.1054/drup.2000.0146
- SPARC. (2023). *Archemcalc.com*.

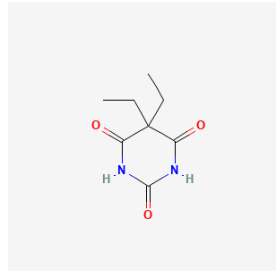
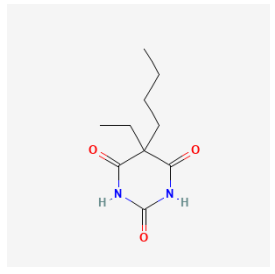
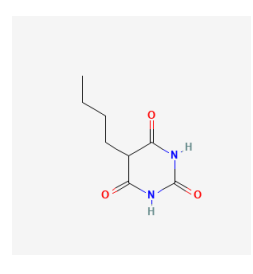
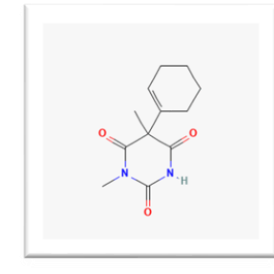
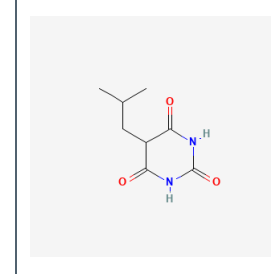
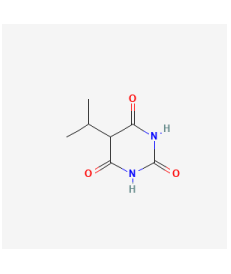
- SPIN. (2021). Hentet fra SPIN. Substances in preparations in nordic countries: <http://www.spin2000.net/spinmyphp/>
- Tan Nico C.G., v. L.-B. (2005). Fate and biodegradability of sulfonated aromatic amines. *Biodegradation* 16, 527-537.
- Tfelt-Hansen, P., & Diener, H. (2012). Why Should American Headache and Migraine Patients Still Be Treated With Butalbital-Containing Medicine? *Headache*. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02115.x
- UBA. (2014). *EQS Datasheet Sulfamethoxazole. On behalf of the Federal Environment Agency (Umweltbundesamt, UBA) May 2014.*
- US EPA. (2023). *Ecotoxicology database (ECOTOX) (cfpub.epa.gov/ecotox).*
- US Research Council. (2008). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 6.* Washington, DC: The National Academies Press. doi:<https://doi.org/10.17226/12018>.
- van der Graaff, M., Vermeulen, N., Breimer, & DD. (1988). Disposition of hexobarbital: 15 years of an intriguing model substrate. *Drug Metabolism Reviews*, 109-164. doi:10.3109/03602538809049621
- Vestel, D., & al. (2022). Default predicted no-effect target concentrations for antibiotics in the absence of data for the protection against antibiotic resistance and environmental toxicity. *Integrated Environmental Assessment and Management.*, 18(4), 863-67. doi:10.1002/ieam.4560
- Vinordic. (28. Marts 2023). *Medicin til dyr.* Hentet fra Eurthasol vet.: <https://medicintildyr.dk/product/de1698ca-0333-4f75-b46e-82223c5c0c9c>
- Wang, X., & al. (2022). Efficacy and safety of dapsone gel for acne: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 611-620. doi:10.21037/apm-21-3935
- Wollenberger L., H.-S. B. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40, 723-730.

Bilag A Vurdering af barbiturater som gruppe – Human toksikologi

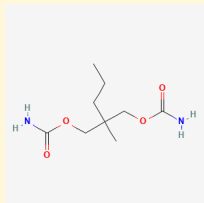
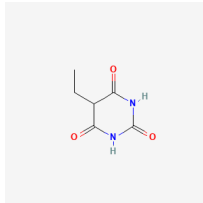
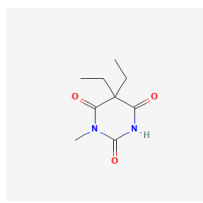
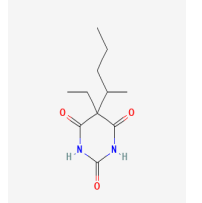
Tabel 20. Oversigt over barbiturater som gruppe – humantoksikologiske egenskaber

Stofnavn	Allobarbital	Secobarbital	5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre (butalbital)	Butabarbital	Aethallymal	Allyl-n-butylbarbiturat	Amobarbital
CAS	52-43-7	76-73-3	77-26-9	125-40-6	2373-84-4	3146-66-5	57-43-2
Strukturformel							
Klassifikation (human tox) (ECHA, foreslået af registranter)	Akut tox 3 (foreslået af registranter)	Akut tox 3	Akut tox 3-4. Skin sens 1	Akut tox 3	?	?	Akut tox 3
Særlige effekter	-	Bindes til et sted, som er associeret med en Cl ⁻ ionopore ved GABA _A -receptoren, hvilket øger den tid som Cl ⁻ ionoporen er åben. Den post-synaptiske inhibitoriske effekt af GABA i thalamus er derfor	Hos barn: toksisk psykose, koma, effekter på blære og nyre. Hos kvinde: lavt blodtryk, vejrtrækning hæmmet, opkastning (PubChem)	Bindes til et sted, som er associeret med en Cl ⁻ ionopore ved GABA _A -receptoren, hvilket øger den tid som Cl ⁻ ionoporen er åben. Den post-synaptiske inhibitoriske effekt af GABA i thalamus er derfor forlænget. Barbiturater agerer også via potent, men mindre velkarakteriseret og	Rotte, iv, LD ₅₀ : 175 mg/kg (PubChem, data fra 1953)	-	Virker i kort tid (encyclopedia of toxicology)

Stofnavn	Allobarbital	Secobarbital	5-allyl-5-isobutylbarbitursyre (butalbital)	Butabarbital	Aethallymal	Allyl-n-butylbarbiturat	Amobarbital
		forlænget (PubChem).		direkte inhibering af eksitatoriske AMPA-type glutamatreceptorer, hvilket giver en dyb inhibering af glutamatsignaleren. (PubChem).			
Laveste toksiske dosis			Oral, barn: 10 mg/kg. Oral, kvinde: 400 mg/kg (PubChem, data fra 1939)				
QSAR predicted profile					Ingen særlige effekter forventet.	Måske carcinogen.	

Stofnavn	Barbital	Butobarbital	Butylbarbiturat	Hexobarbital	Isobutylbarbitur-syre	Isopropylbarbitur-syre
CAS	57-44-3	77-28-1	1953-33-9	56-29-1	42846-91-3	7391-69-7
Strukturformel						
Klassifikation (human tox) (ECHA, foreslået af registrarer)	Akut tox 4	Akut tox 3-4	Ej klassificeret, men faresætninger for hud- og øjenirritation.	Akut tox 4	Ej klassificeret	Ej klassificeret
Særlige effekter	Langtidsvirkende (Encyclopedia of toxicology)	Bindes til et sted, som er associeret med en Cl ⁻ ionopore ved GABA _A -receptoren, hvilket øger den tid som Cl ⁻ ionoporen er åben. Den post-synaptiske inhibitoriske effekt af GABA i thalamus er derfor forlænget. Barbiturater agerer også via potent, men mindre velkarakteriseret og direkte inhibering af eksitatoriske AMPA-type		Bindes til et sted, som er associeret med en Cl ⁻ ionopore ved GABA _A -receptoren, hvilket øger den tid som Cl ⁻ ionoporen er åben. Den post-synaptiske inhibitoriske effekt af GABA i thalamus er derfor forlænget (PubChem).		

Stofnavn	Barbital	Butobarbital	Butylbarbiturat	Hexobarbital	Isobutylbarbitursyre	Isopropylbarbitursyre
		glutamatreceptorer, hvilket giver en dyb inhibering af glutamatsignaleringen (PubChem).				
Laveste toksiske dosis		Kvinder, oral, 120-166 mg/kg kropsvægt (PubChem)				
Bemærkninger			Stoffet er muligvis mildere virkende end de andre, men der mangler dokumentation.	Selv om strukturen er anderledes end de fleste andre i gruppen, er der stadig tale om et toksisk stof, og virkemåden er den samme. Så den hører til i gruppen.		
QSAR predicted profile			Ingen særlige effekter forventet.		Muligvis non-genotoksisk carcinogen.	Muligvis non-genotoksisk carcinogen.

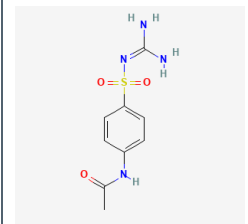
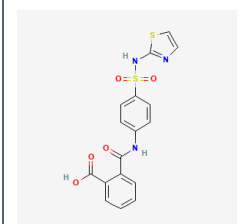
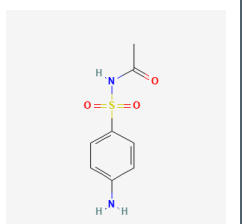
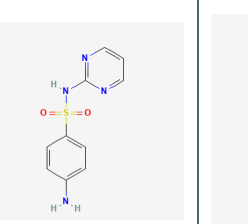
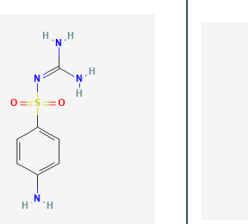
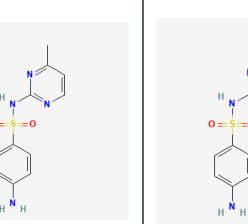
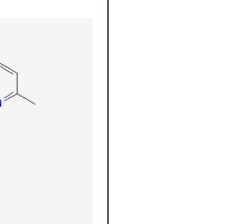
Stofnavn	Meprobamat*	Monoethylbarbitur-syre	Metharbital	Pentobarbital
CAS	57-53-4	2518-72-1	50-11-3	76-74-4
Strukturformel				
Klassifikation (human tox) (ECHA, registranter)	Akut tox 4	Øjen-, hud- og luftvejsirriterende. Skin irrit 2 Eye irrit 2A Stot SE 3	?	Akut tox 3-4, Rep 2
Særlige effekter	Allergent. Levertoksisk i sjældne tilfælde. Metaboliseres i leveren via cytochrom P450 og kan interagere med andre lægemidler(PubChem)	Bindes til et sted, som er associeret med en Cl ⁻ ionopore ved GABA _A - receptoren, hvilket øger den tid som Cl ⁻ ionoporen er åben. Den post-synaptiske inhibitoriske effekt af GABA i thalamus er derfor forlænget. Barbiturater agerer også via potent, men mindre velkarakteriseret og direkte inhibering af eksitatoriske AMPA-type glutamatreceptorer, hvilket giver en dyb inhibering af glutamatsignaleren. (PubChem).	-	Kortvarigt virkende.

Stofnavn	Meprobatat*	Monoethylbarbitur-syre	Metharbital	Pentobarbital
Laveste toksiske enkelt dosis	<p>Mennesker: 12 g oralt er dødeligt i enkelt tilfælde, et tilfælde af overlevelse efter indtag af 40 g.</p> <p>Mennesker: 112-760 mg/kg kropsvægt</p> <p>Barn: 80 mg/kg kropsvægt (PubChem)</p> <p>EMA: 3000-4000 mg i én dosis giver muskelsvaghed, i nogle tilfælde koma. Effektiv dosis ligger meget tæt på toksisk (dødelig) dosis.</p>	-	-	<p>3-5 mg/kg lgv af de fleste kortvarende barbiturater vil forårsage symptomer hos børn. Kritisk effekt: døsighed. Absorberes komplet over mavetarmkanalen. Kan også absorberes via hud og øjne. De længerevarende barbiturater absorberes langsommere og vil give symptomer ved ca. 8 mg/kg lgv.</p>
Bemærkninger	<p>Mere carbamat end barbitursyre – hører den til i gruppen? Ca. samme effekt.</p> <p>Forbudt i kosmetik.</p> <p>EMA: anvendelse som sederende lægemiddel stoppet i 2011 pga fare for overdosering og alvorlige bivirkninger, især hos ældre 65+.</p>	<p>Muligvis ikke helt så toksisk som de andre i gruppen, men dokumentation mangler.</p>	-	

*Ved vurderingen af ovennævnte stoffer, er det besluttet at meprobatat behandles for sig selv, og ikke i gruppen af barbiturater, da den kemiske struktur har ringe lighed med gruppen af barbiturater, og da den toksiske dosis er noget større end den man normalt ser for barbiturater.

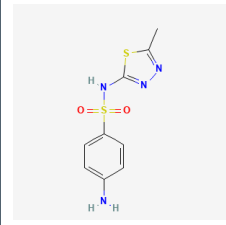
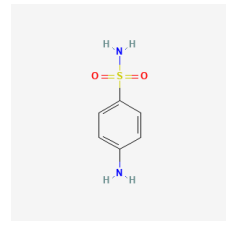
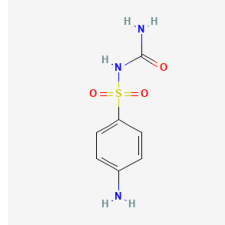
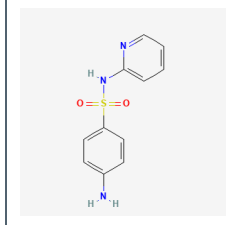
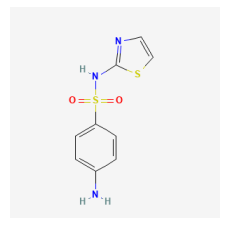
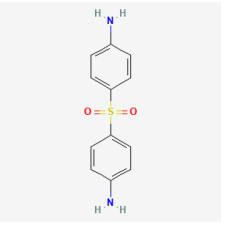
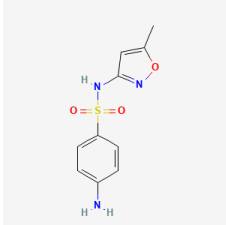
Bilag B Vurdering af sulfonamider som gruppe – Human toksikologi

Tabel 21. Oversigt over sulfonamider som gruppe – humantoksikologiske egenskaber for del 1 af gruppen

Stofnavn	Acetylsulfaguanidin	Phtalylsulfathiazol	Sulfacetamid	Sulfadiazin	Sulfaguanidin	Sulfamerazin	Sulfamethazin (Sulfadimidin)
CAS nr.	19077-97-5	85-73-4	144-80-9	68-35-9	57-67-0	127-79-7	57-68-1
Strukturformel							
Molekyleformel	$C_9H_{12}N_4O_3S$	$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$	$C_8H_{10}N_2O_3S$	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$	$C_7H_{10}N_4O_2S$	$C_{11}H_{12}N_4O_2S$	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$
Klassifikation (human tox) (ECHA, registranter)	Kun præ-registreret	PBT - men ikke klassificeret. DNEL, gen. befolkning, inhalation: 354.089 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dermal: 307.904 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/day, oral: 2.497 mg/kg bw/day, DNEL workers, inhalation: 1.423 mg/m ³ , dermal 1.249 mg/kg bw/day	Skin sens. 1, STOT SE 3	Skin sens. 1, Resp. Sens 1, STOT SE 3	Skin and eye irrit. 2, STOT SE 3 (resp. irr.)	STOT SE 3 (resp. Irr.) , Skin and eye irrit. 2	Skin and eye irrit. 2
Særlige effekter		Absorberes ikke særlig godt via mavetarmkanalen.			Absorberes ikke særlig godt via mavetarmkanalen.		

Stofnavn	Acetylsulfaguanidin	Phtalylsulfathiazol	Sulfacetamid	Sulfadiazin	Sulfaguanidin	Sulfamerazin	Sulfamethazin (Sulfadimidin)
Laveste toksiske enkelt dosis	-	-	-	-	-	-	-
Bemærkninger	QSAR predicted profile: thyroidea peroxidase inhibering, muligvis genotoxisk.						

Tabel 22. Oversigt over sulfonamider som gruppe – humantoksikologiske egenskaber for del 2 af gruppen

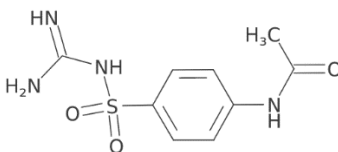
Stofnavn	Sulfamethizol	Sulfanilamid	Sulfanilylurin stof (sulfacarbamid)	Sulfapyridin	Sulfathiazol	Dapson	Sulfamethoxazole*
CAS nr.	144-82-1	63-74-1	547-44-4	144-83-2	72-14-0	80-08-0	723-46-6
Strukturformel							
Molekyleformel	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ S	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Klassifikation (human tox) (ECHA)	Skin sens 1	Skin and eye irrit 2, STOT SE 3 (resp. irr)	Acute tox 4, skin sens 1	Repr. 2	Skin and eye irrit. 2, STOT SE 3 (resp. irr.)	Acute tox 4 (harmoniseret), muligvis Repr. 1B, and under evaluation as endocrine disruptor.	Skin sens 1; Skin and eye irrit. 2, STOT SE 3 (resp. irr.)
Særlige effekter							

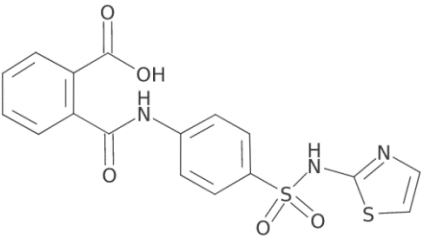
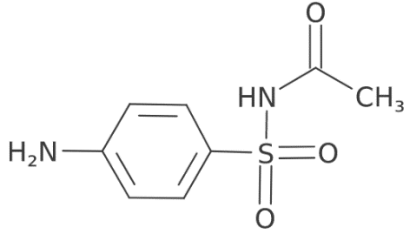
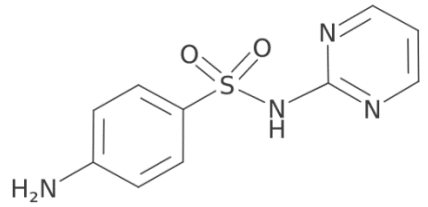
Stofnavn	Sulfamethizol	Sulfanilamid	Sulfanilylurin stof (sulfacarbamid)	Sulfapyridin	Sulfathiazol	Dapson	Sulfamethoxazole*
Laveste toksiske dosis						DNEL dermal workers, longterm: 350 µg/kg bw/day	
Bemærkninger							

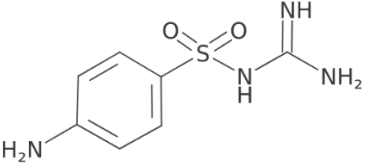
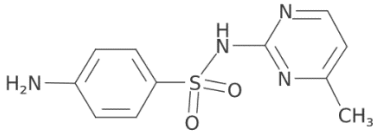
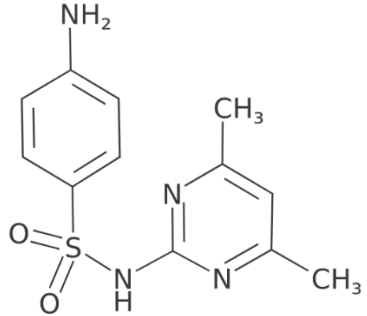
*Sulfamethoxazol er tilføjet gruppen, selv om det ikke indgår som relevant i analyseprogrammet Sulfamethoxazol bruges aktuelt som lægemiddel. Der er data for den, som kan styrke gruppevurderingen.

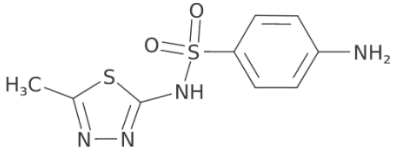
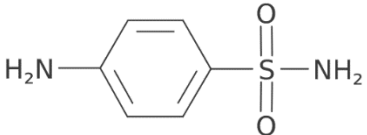
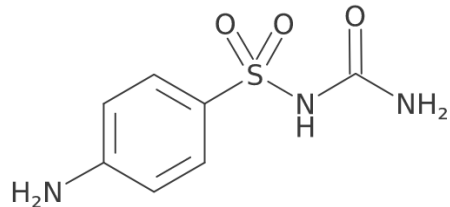
Tabel 23. Informationer om antibiotika

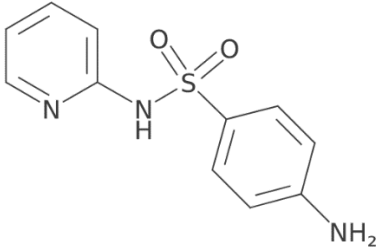
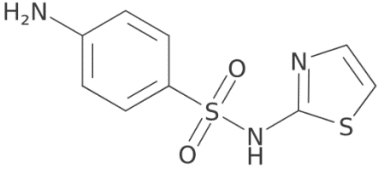
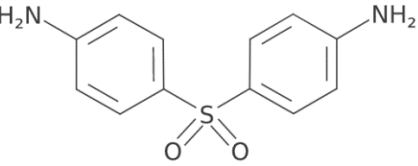
ATC index er WHO's klassificering af antibiotika efter deres anvendelse. Et antibiotikum kan have flere anvendelser og derfor flere ATC numre. ATC index administreres af WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology <https://www.whocc.no/>. Strukturformler er fra Global Substance Registration System - GSRS <https://gsrs.ncats.nih.gov/ginas/app/beta/browse-substance>. Informationer om daglig dosis (DDD) er fra ATC. Information om laveste MIC værdier og virkningsmekanisme er fra Inxight Drugs <https://drugs.ncats.io/> via links fra GSRS.

Stof/	CAS/ATC/DDD (daglig dosis)/lavest angivne MIC	Virkningsmekanisme
Acetylsulfaguanidin 	Ingen oplysninger CAS: 19077-97-5 Ingen ATC. Ligner Sulfaguanitin. Se længere nede	Ingen oplysninger
Phtalylsulfathiazol	CAS: 85-73-4 ATC: A07AB02 MIC: 5 g/l DDD: 9 g	Hæmmer dihydropteroate syntetase

Stof/	CAS/ATC/DDD (daglig dosis)/lavest angivne MIC	Virkningsmekanisme
		
<p data-bbox="129 587 286 611">Sulfacetamid</p> 	<p data-bbox="656 587 952 726">CAS: 144-80-9 ATC: D10AF06/S01AB04 MIC: 2 g/l DDD: . Ikke oral</p>	<p data-bbox="1223 587 1646 611">Hæmmer dihydrofolate syntetase</p>
<p data-bbox="129 951 257 975">Sulfadiazin</p> 	<p data-bbox="656 951 840 1125">CAS:68-35-9 ATC: J01EC02 MIC: 256 mg/l DDD: 0,6 g</p>	<p data-bbox="1223 951 1668 975">Hæmmer dihydropteroate synthase</p>
<p data-bbox="129 1270 291 1294">Sulfaguanidin</p>	<p data-bbox="656 1270 952 1406">CAS:57-67-0 ATC: A07AB03 Ingen oplysning om MIC DDD: 4 g</p>	<p data-bbox="1223 1270 1668 1294">Hæmmer dihydropteroate synthase</p>

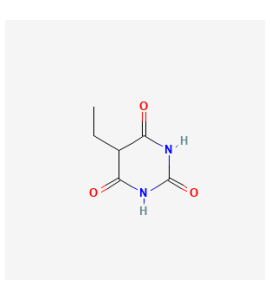
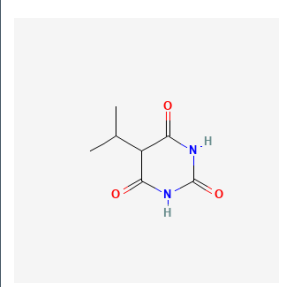
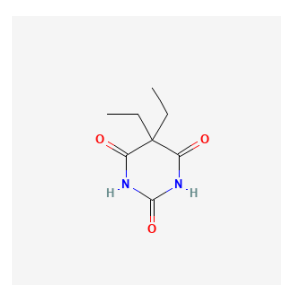
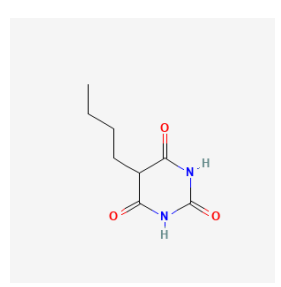
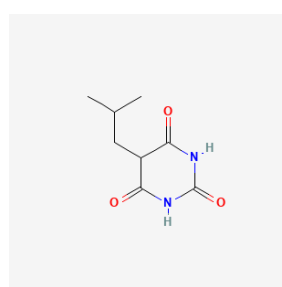
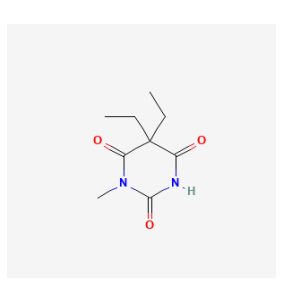
Stof/	CAS/ATC/DDD (daglig dosis)/lavest angivne MIC	Virkningsmekanisme
		
<p>Sulfamerazin</p> 	<p>CAS:127-79-7 ATC: J01ED07 Ingen oplysninger om MIC DDD: 3 g</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>
<p>Sulfamethazin</p> 	<p>CAS: 57-68-1 Intet ATC nummer. Veterinært</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>

Stof/	CAS/ATC/DDD (daglig dosis)/lavest angivne MIC	Virkningsmekanisme
<p>Sulfamethizol</p> 	<p>CAS: 144-82-1 ATC J01EB02 MIC: 64 mg/l DDD: 4 g</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>
<p>Sulfanilamid</p> 	<p>CAS: 63-74-1 ATC: J01EB06 MIC: 8 mg/l DDD: ingen oplysninger</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>
<p>Sulfanilylurinstof</p> 	<p>CAS: 547-44-4 ATC: J01EB06 MIC: ingen oplysninger DDD: ingen oplysninger</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>
<p>Sulfapyridin</p>	<p>CAS: 144-83-2 ATC: J01EB04</p>	<p>Hæmmer dihydropteroate synthase</p>

Stof/	CAS/ATC/DDD (daglig dosis)/lavest angivne MIC	Virkningsmekanisme
	MIC: Ingen oplysninger DDD: 1 g	
Sulfathiazol 	CAS:72-14-0 ATC: J01EB07 MIC: 25 mg/l DDD: ingen oplysninger	Hæmmer dihydropteroate synthase
Dapson CAS: 80-08-0 ATC: J04BA02 	Ingen EU Cast breakpoint MIC ₅₀ : 32 mg/l mg/l DDD: 50 mg	Hæmmer dihydropteroate synthase

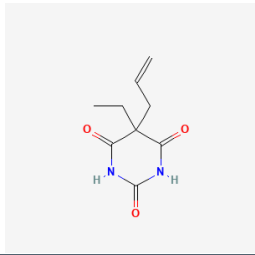
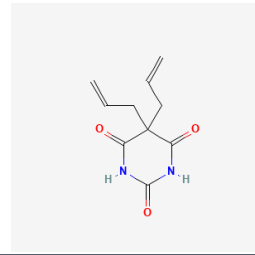
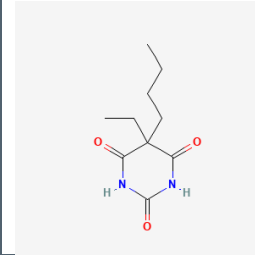
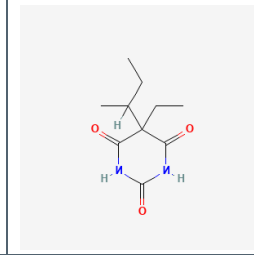
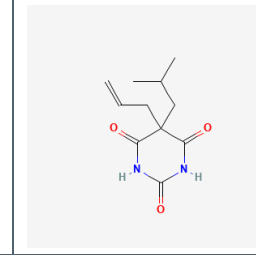
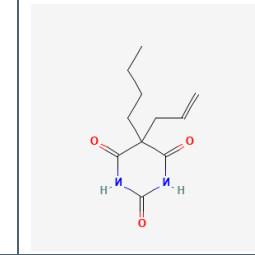
Bilag C Vurdering af barbiturater som gruppe - Miljø

Tabel 24. Oversigt over barbiturater som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed

Stofnavn	Monoethylbarbitur-syre	Isopropylbarbitur-syre	Barbital	Butylbarbiturat	Isobutylbarbitur-syre	Metharbital
CAS nr.	2518-72-1	7391-69-7	57-44-3	1953-33-9	42846-91-3	50-11-3
Strukturformel						
Molekyleformel	C6H8N2O3	C7H10N2O3	C8H12N2O3	C8H12N2O3	C8H12N2O3	C9H14N2O3
Molvægt	156	170	184	184	184	198
Klassifikation (miljø) (ECHA)	-	-	-	-	-	-
Log Kow	-0,35 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	-0,02 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	0,65 @ 20 °C Eksperimentel værdi (ECHA, 2023)	0,77 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	0,57 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,15 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)
Log Koc	0,71 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	0,90 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,27 Estimeret værdi (ECHA, 2023)	1,33 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,22 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,52 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)
Vandopløselighed	142 g/L @ 25 °C Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	5,96 g/L @ 20 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	7,46 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (ECHA, 2023)	11,6 g/L @ 25 °C Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,2 g/L @ 25 °C Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,98 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)
Damptryk (EPI Suite, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi

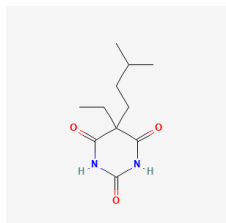
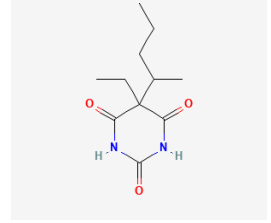
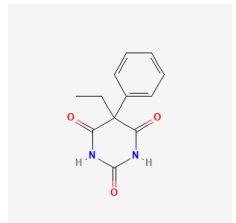
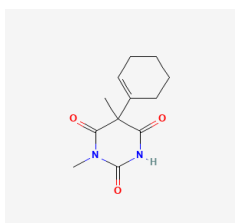
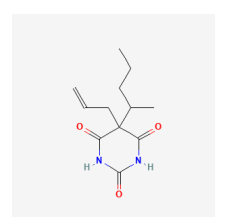
Stofnavn	Monoethylbarbitur-syre	Isopropylbarbitur-syre	Barbital	Butylbarbiturat	Isobutylbarbitur-syre	Metharbital
Biologisk nedbrydelighed (EPI Suite, 2023)	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7
Biologisk nedbrydning (EPI Suite, 2023)	Uger Estimeret, Biowin 3	Uger Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger Estimeret, Biowin 3	Uger Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3

Tabel 24. Oversigt over barbiturater som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed, fortsat

Stofnavn	Aethallymal	Allobarbital	Butobarbital	Butabarbital	5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre (butalbital)	Allyl-n-butylbarbiturat
CAS nr.	2373-84-4	52-43-7	77-28-1	125-40-6	77-26-9	3146-66-5
Strukturformel						
Molekyleformel	C9H12N2O3	C10H12N2O3	C10H16N2O3	C10H16N2O3	C11H16N2O3	C11H16N2O3
Molvægt	196	208	212	212	224	224
Klassifikation (miljø) (ECHA)	-	-	-	-	-	-
Log Kow	0,95 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,15 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,73 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,65 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,87 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	2,31 Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)
Log Koc	1,43	1,54	1,86	1,82	1,94	2,18

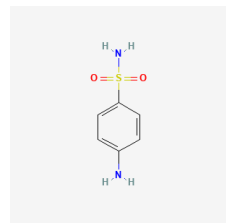
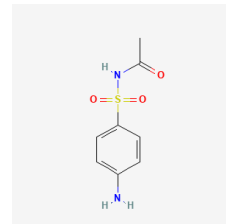
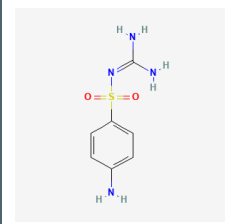
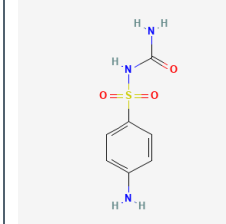
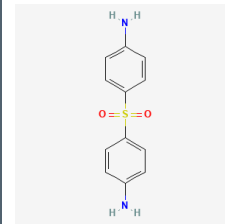
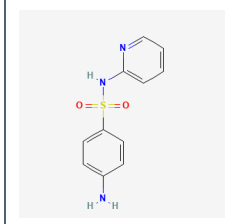
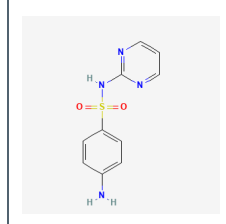
Stofnavn	Aethallymal	Allobarbitol	Butobarbitol	Butabarbitol	5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre (butalbitol)	Allyl-n-butylbarbiturat
	Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	Estimeret værdi (ECHA, 2023)	Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)
Vandopløselighed	4,02 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,81 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	4,88 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,47 g/L @ 25 °C Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,70 g/L @ 25 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,51 g/L @ 20 °C Eksperimentel værdi (EPI Suite, 2023)
Damptryk (EPI Suite, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi
Biologisk nedbrydelighed (EPI Suite, 2023)	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7
Biologisk nedbrydning (EPI Suite, 2023)	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger Estimeret, Biowin 3

Tabel 25. Oversigt over barbiturater som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed, fortsat

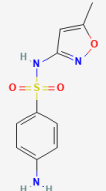
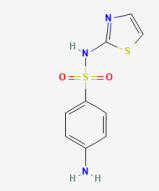
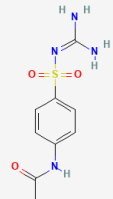
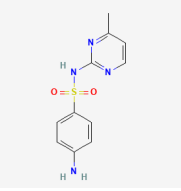
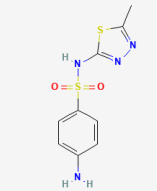
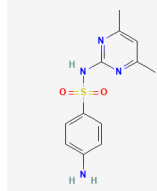
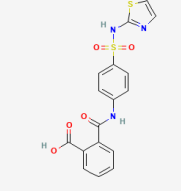
Stofnavn	Amobarbital	Pentobarbital	Phenobarbital	Hexobarbital	Secobarbital
CAS nr.	57-43-2	76-74-4	50-06-6	56-29-1	76-73-3
Strukturformel					
Molekyleformel	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃
Molvægt	226	226	232	236	238
Log Kow	2,07 Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	2,1 @ 20 °C Ekspérimentel værdi (ECHA, 2023)	1,47 Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,98 Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	1,97 Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)
Log Koc	2,05 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	2,07 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	1,72 Estimeret værdi (ECHA, 2023)	1,98 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)	2,00 Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)
Vandopløselighed	0,60 g/L @ 25 °C Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	0,68 g/L @ 25 °C Ekspérimentel værdi (ECHA, 2023)	1,11 g/L @ 25 °C Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	0,44 g/L @ 25 °C Ekspérimentel værdi (EPI Suite, 2023)	0,57 g/L @ 25 °C Estimeret værdi (EPI Suite, 2023)
Damptryk (EPI Suite, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi	0 Pa @ 25 °C Estimeret værdi
Biologisk nedbrydelighed (EPI Suite, 2023)	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Estimeret, Biowin 1-7
Biologisk nedbrydning (EPI Suite, 2023)	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3

Bilag D Vurdering af sulfonamider som gruppe - Miljø

Tabel 26. Oversigt over sulfonamider som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed

Stofnavn	Sulfanilamid	Sulfacetamid	Sulfaguanidin	Sulfanilylurinstof	Dapson	Sulfapyridin	Sulfadiazin
CAS nr.	63-74-1	144-80-9	57-67-0	547-44-4	80-08-0	144-83-2	68-35-9
Strukturformel							
Molekyleformel	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ S	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S
Molvægt	172	214	214	215	248	249	250
Klassifikation (miljø) (ECHA)	-	-	Aquatic chronic 2	-	Aquatic chronic 2	Aquatic chronic 2	-
Log Kow (EPI Suite, 2023)	-0,62 Eksp. værdi	-0,96 Eksp. værdi	-1,22 Eksp. værdi	-1,00 Estimeret	0,97 Eksp. værdi	0,35 Eksp. værdi	-0,09 Eksp. værdi
Log Koc (EPI Suite, 2023)	0,72 Estimeret	0,53 Estimeret	0,35 Estimeret	0,50 Estimeret	1,44 Estimeret	1,41 Estimeret	1,39 Estimeret
Vandopløselighed (EPI Suite, 2023)	7,50 g/L @ 25 °C Eksp. værdi	12,5 g/L @ 37 °C Eksp. værdi	2,20 g/L Eksp. værdi	1,20 g/L @ 37 °C Eksp. værdi	0,38 g/L @ 37 °C Eksp. værdi	0,27 g/L @ 25 °C Eksp. værdi	0,77 g/L (ECHA, 2023)
Damptryk (EPI Suite, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret
Biologisk nedbrydelighed (EPI Suite, 2023)	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig (ECHA, 2023)	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7
Biologisk nedbrydning (EPI Suite, 2023)	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3

Tabel 27. Oversigt over sulfonamider som gruppe – matrix over fysisk-kemiske egenskaber og nedbrydelighed, fortsat

Stofnavn	Sulfamethoxazole	Sulfathiazol	Acetylsulfaguanidin	Sulfamerazin	Sulfamethizol	Sulfamethazin	Phtalylsulfathiazol
CAS nr.	723-46-6	72-14-0	19077-97-5	127-79-7	144-82-1	57-68-1	85-73-4
Strukturformel							
Molekyleformel	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂
Molvægt	253	255	256	264	270	278	403
Klassifikation (miljø) (ECHA)	Aquatic acute 1, Aquatic chronic 1	-	-	-	-	-	-
Log Kow (EPI Suite, 2023)	0,89 Eksp. værdi	0,05 Eksp. værdi	-0,35 Estimeret	0,14 Eksp. værdi	0,54 Eksp. værdi	0,19 Eksp. værdi (ECHA CAS 57-68-1, 2023)	-2,0 @ 28 °C Eksp. værdi (ECHA CAS 85-73-4, 2023)
Log Koc (EPI Suite, 2023)	1,54 Estimeret	1,07 Estimeret	0,82 Estimeret	1,52 Estimeret	1,74 Estimeret	1,55 Estimeret	0,51 Estimeret
Vandopløselighed (EPI Suite, 2023)	0,379 g/L @ 25 °C Eksp. værdi	0,37 g/L @ 25 °C Eksp. værdi	2,12 g/L @ 25 °C Estimeret	0,20 g/L @ 20 °C Eksp. værdi	1,05 g/L @ 37 °C Eksp. værdi	1,5 g/L @ 29 °C Eksp. værdi (ECHA CAS 57-68-1, 2023)	0,4 g/L @ 28 °C Eksp. værdi (ECHA CAS 85-73-4, 2023)
Damptryk (EPI Suite, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret	0 Pa @ 25 °C Estimeret (ECHA CAS 57-68-1, 2023)	0 Pa @ 25 °C Estimeret
Biologisk nedbrydelighed (EPI Suite, 2023)	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig Est., Biowin 1-7	Ikke let nedbrydelig (ECHA CAS 57-68-1, 2023)	Let nedbrydelig, fejler 10-dages vindue (ECHA CAS 85-73-4, 2023)
Biologisk nedbrydning (EPI Suite, 2023)	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3	Uger-måneder Estimeret, Biowin 3

Bilag E Miljøgiftighed for barbiturater

Tabel 28. Miljøgiftighed for barbiturater, ferskvand

Data angivet som: Effektparameter (testvarighed) værdi (organisme, effekt) reference \Klimisch score

	Fisk akut, ferskvand	Fisk kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Andre organismer, Insekter
Monoethylbarbitursyre					
Isopropylbarbitursyre					
Barbital			LC50 (48 h) >100 mg/L (<i>Daphnia magna</i>) DHI 2010 ∨2	EC50 (72 h) > 2858 mg/L (<i>Skeletonema costatum</i> , vækst) DHI 2010 ∨2 NOEC (72 h) 2858 mg/L (<i>Skeletonema costatum</i> , vækst) DHI 2010 ∨2	
Butylbarbiturat					
Isobutylbarbitursyre					
Metharbital					
Aethallymal					
Allobarbital					
Butobarbital					
Butabarbital					
5-allyl-5-isobutyl- barbitursyre					
Allyl-n-butylbarbiturat					
Amobarbital	LC50 (96 h) 85,4 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), flow- through (EPA ECOTOX) ∨2			NOEC (12 h) ≥ 250 mg/L (<i>Desmodesmus subspicatus</i>), statisk (EPA ECOTOX) ∨2	
Pentobarbital	LC50 (24 h) > 2263 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) ∨2 LOEC (24 h) 226 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static	NOEC (34 d) 0,7 mg/L (<i>Danio rerio</i> , vækst) DHI 2010 ∨2	LC50 (48 h) 106 mg/L (<i>Daphnia magna</i>) DHI 2010 ∨2		NOEC (0,02 h) 0,23 mg/L Hydra (<i>Hydra vulgaris</i>), culture (EPA ECOTOX) ∨2 LOEC (0,02 h) 2,26 mg/L

	Fisk akut, ferskvand	Fisk kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Andre organismer, Insekter
	(EPA ECOTOX) \2 LOEC (96 h) 566 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (24 h) 235 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC10 (72 h) 236 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (72 h) 9504 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (24 h) <235 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (24 h) 247 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (24 h) 487 mg/L Zebra Danio (<i>Danio rerio</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LC50 (96 h) 45,1 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>) (Geiger et al., 1988) \2				Hydra (<i>Hydra vulgaris</i>), culture (EPA ECOTOX) \2 NOEC (0,03 d) 300 mg/L Leopardfrø (<i>Lithobates</i> <i>pipiens</i> , adfærd) EPA ECOTOX) \2
Phenobarbital			LOEC (48 h) 50 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LC50 (24 h) 1212 mg/L Fairy Shrimp (<i>Streptocephalus</i> <i>proboscideus</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 1463 mg/L Water Flea (<i>Daphnia</i> <i>magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 LC50 (48 h) > 274 mg/L (<i>Daphnia magna</i>) DHI 2010 \2 NOEC (3,667 d) 5 mg/L Water Flea (<i>Daphnia</i> <i>magna</i>), static (EPA		LC50 (24 h) 5179 mg/L Hjuldyr (<i>Brachionus</i> <i>calyciflorus</i>) (EPA ECOTOX) \2

	Fisk akut, ferskvand	Fisk kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Andre organismer, Insekter
			ECOTOX) \2 LOEC (3,667 d) 50 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (3,667 d) 5 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2		
Hexobarbital					
Secobarbital	LC50 (96 h) 21,6 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), (Geiger et al., 1988) \2				

Tabel 29. Miljøgiftighed for barbiturater, saltvand.

Data angivet som: Effektparameter (testvarighed) værdi (organisme, effekt) reference \Klimisch score

	Fisk akut, saltvand	Krebsdyr akut, saltvand
Monoethylbarbitursyre		
Isopropylbarbitursyre		
Barbital		LC50 (48 h) >2858 mg/L (<i>Acartia tonsa</i>) DHI 2010 \2
Butylbarbiturat		
Isobutylbarbitursyre		
Metharbital		
Aethallymal		
Allobarbital		
Butobarbital		
Butabarbital		
5-allyl-5-isobutylbarbitursyre		
Allyl-n-butylbarbiturat		

	Fisk akut, saltvand	Krebsdyr akut, saltvand
Amobarbital		
Pentobarbital		
Phenobarbital	LC50 (96 h) 484 mg/L Fathead Minnow (<i>Pimephales promelas</i>), flow-thorough (EPA ECOTOX) \2 NOEC (96 h) 0,1 mg/L Mummichog (<i>Fundulus heteroclitus</i>), pulse (EPA ECOTOX) \3 NOEC (96 h) 0,2 mg/L Mummichog (<i>Fundulus heteroclitus</i>), pulse (EPA ECOTOX) \3	LC50 (24 h) >10009 Brine Shrimp (<i>Artemia salina</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2
Hexobarbital		
Secobarbital		

Bilag F Miljøgiftighed for sulfonamider

Tabel 30. Miljøgiftighed for sulfonamider, ferskvand

Data angivet som: Effektparameter (testvarighed) værdi (organisme, effekt) reference \Klimisch score

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
Sulfanilamid					EC50 (24 h) 25,83 mg/L Green Algae (<i>Scenedesmus vacuolatus</i>), static (Bialk-Bielinska et al, 2017) \1			EC50 (7 d) 5,09 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2017 \1	
Sulfacetamid									
Sulfaguanidin			NOEC (21 d) 0,395 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (De liguoro et al, 2010) \1 LOEC (21 d) 0,781 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (De liguoro et al, 2010) \1 EC50 (21 d) 0,869 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (De liguoro et al, 2010) \1	EC50 (48 h) 3,86 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2	EC50 (24 h) 3,42 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (96 h) 20 mg/L Algae (<i>P. subcapitata</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 LOEC (96 h) 40 mg/L Algae (<i>P. subcapitata</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 EC50 (96 h) 43,6 mg/L Algae (<i>P. subcapitata</i>), static (De	NOEC (96 h) 5 mg/L Cyanobacteria (<i>S. leopoliensis</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 LOEC (96 h) 10 mg/L Cyanobacteria (<i>S. leopoliensis</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 EC50 (96 h) 16,6 mg/L Cyanobacteria (<i>S. leopoliensis</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2	EC50 (4 h) > 107 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	EC50 (7d) 0,22 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
					liguoro et al, 2010) \2 EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 3,42 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1	NOEC (96 h) 1,25 mg/L Cyanobacteria (<i>S. dimorphus</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 LOEC (96 h) 2,5 mg/L Cyanobacteria (<i>S. dimorphus</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2 EC50 (96 h) 3,4 mg/L Cyanobacteria (<i>S. dimorphus</i>), static (De liguoro et al, 2010) \2			
Sulfanilylurin stof									
Dapson		LC50 (96 h) >100 mg/L Carp (<i>Cyprinus carpio</i>), static (ECHA) \1	NOEC (21 d) 0,22 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), semi-static (ECHA) \1 LOEC (21 d) 0,46 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), semi-static (ECHA) \1		EC50 (72 h) 2,7 mg/L Green Algae (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>), static (ECHA) \1 NOEC (72 h) 0,22 mg/L Green Algae (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>), static (ECHA) \1		EC50 (3 h) >1000 mg/L Activated sludge of a predominantly domestic sewage, static (ECHA) \1		
Sulfapyridin					EC10 (48 h) 1 mg/L Green Algae		EC50 (4 h) > 125 mg/L (<i>Arthrobacter</i>	EC50 (7d) 0,46 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst)	NOEC (96 h) >100 mg/L

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
					(<i>Raphidocelis subcapitata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 191 mg/L Green Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 5,28 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 5,28 mg/L Green Algae (<i>Scenedesmus vacuolatus</i>), Bialk-Bielinska et al, 2011 \ 1		<i>globiformis</i> Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	LC50 (96h) > 100 mg/L Coelenterates (<i>Hydra attenuata</i>) Quinn et al 2008 \2 EC50 (96h) 21,61 mg/L Coelenterates (<i>Hydra attenuata</i> , morfologi) Quinn et al 2008 \2 NOEC (96 h) 1 mg/L Coelenterates (<i>Hydra attenuata</i>) Quinn et al 2008 \2
Sulfadiazin			EC10 (21 d) 8,8 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i> , reproduktion), renewal, Wollenberger et al, 2000 \2 EC50 (21 d) 13,7 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i> , reproduktion), renewal, Wollenberger et al, 2000 \2	EC50 (48 h) 88 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 221 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static, Wollenberger et al, 2000 \2 EC10 (48 h) 127 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static, Wollenberger et	EC50 (72 h) 2,19 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (72 h) <1 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (72 h) 0,529 mg/L Green Algae	EC50 (7 d) 0,135 mg/L (<i>Microcystis aeruginosa</i>) (Holten et al. 1999) \1 EC50 (7 d) 0,270 mg/L (<i>Microcystis aeruginosa</i> , vækst) (Samsøe-Petersen L. & Gustavson K.,, 2006) \1 EC10 (7 d) 0,046 mg/L	EC50 (4 h) > 125 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	EC50 (7d) 0,07 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
				al, 2000 \2 EC10 (48 h) 127 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 212 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2	(<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (Eguchi et al, 2004) \2 EC50 (24 h) 2,22 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 2,22 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1 EC50 (72 h) 7,8 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (Holten et al. 1999) \1	(<i>Microcystis aeruginosa</i>) (Samsøe-Petersen L. & Gustavson K.,, 2006) \1 NOEC (7 d) 0,03 mg/L (<i>Microcystis aeruginosa</i>) (Samsøe-Petersen L. & Gustavson K.,, 2006) \1			
Sulfamethoxazol	NOEC (10 d) > 8 mg/L Fish embryo (<i>Danio rerio</i> , dødelyghed), Ferrari et al 2004 \1 NOEC (21 d)	LC50 (96 h) >1000 mg/L Zebra Fish (<i>Danio rerio</i>), static (Isidori et al, 2005) \2 LC50 (96 h) 562,2 mg/L	NOEC (7 d) 0,250 mg/L Water flea (<i>Ceriodaphnia dubia</i> , reproduktion), Ferrari et al 2004 \1	LC50 (48 h) >100 mg/L Water flea (<i>Ceriodaphnia dubia</i>), Ferrari et al 2004 \1 LC50 (48 h) >100 mg/L	EC50 (96 h) 0,146 mg/L Green Algae (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , vækst) Ferrari et al 2004 \1	EC50 (96 h) 0,0278 mg/L Blue-green algae (<i>Synechococcus leopoliensis</i> , vækst), Ferrari et al 2004 \1	EC50 (4 h) > 127 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	EC50 38 mg/L (rice); >300 mg/L (cucumber) NOEC 30 mg/L (rice); 100 mg/L (cucumber) Phytotoxicity,	EC10 (2 d) 7 mg/kg Soil respiration, Liu et al. 2009 \2 LC50 (96h) > 100 mg/L Coelenterates (<i>Hydra</i>

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
	0,533 mg/L Zebra fish (<i>Danio rerio</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (10 d) >8 mg/L Zebra fish (<i>Danio rerio</i>), unknown (Sulfamethoxazole Dossier) \2	Japanese Medaka (<i>O. latipes</i>), renewal (Kim et al, 2007) \2	EC50 (7 d) 0,21 mg/L Water Flea (<i>C. dubia</i>), renewal (Isidori et al, 2005) \2 NOEC (21 d) 1,11 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (21 d) 0,12 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (30 d) >0,010 mg/L Water flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal Flaherty & Dodson 2005 \1	Water flea (<i>Daphnia magna</i>), Ferrari et al 2004 \1 EC50 (24 h) 25,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (Isidori et al, 2005) \2 EC50 (48 h) 123,1 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 15,51 mg/L Water Flea (<i>C. dubia</i>), static (Isidori et al, 2005) EC50 (96 h) 177,3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (Kim et al, 2007) \1 EC50 (48 h) 189,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (Kim et al, 2007) \1 EC50 (48 h) 70,4 mg/L Water Flea (Moina	NOEC (96 h) 0,090 mg/L Green Algae (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> , vækst) Ferrari et al 2004 \1 EC50 (72 h) 0,52 mg/L Green Algae (<i>P. subcapitata</i>), static (Isidori et al, 2005) \2 EC50 (72 h) 1,53 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (Eguchi et al, 2004) \2 NOEC (72 h) 0,614 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), static (Eguchi et al, 2004) \2 NOEC (72 h) <0,5 mg/L Green Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (96 h) 1 mg/L Green Algae (<i>Selenastrum capricornutum</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2	NOEC (96 h) 0,0059 mg/L Blue-green algae (<i>Synechococcus leopoliensis</i> , vækst), Ferrari et al 2004 \1 EC50 (24 h) 0,55 mg/L Blue-Green Algae (<i>Microcystis aeruginosa</i>), static (EPA ECOTOX) \2		seedling height, Liu et al. 2009 \1 EC50 13 mg/L (rice); >300 mg/L (cucumber) NOEC 1 mg/L (rice); 100 mg/L (cucumber) Phytotoxicity - root length Liu et al. 2009 \1 EC50 69 mg/L (oat); 8 mg/L (rice); >300 mg/L (cucumber) NOEC 1 mg/L (oat); 0,1 mg/L (rice); 300 mg/L (cucumber) Seed germination-root length Liu et al. 2009 \1 EC50 (7d) 0,21 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (14 d) 1,90 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2018 \1 EC50 (7 d) 0,081 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , wet weight) static renewal,	<i>attenuata</i>) Quinn et al 2008 \2 NOEC (96 h) 5 mg/L Coelenterates (<i>Hydra attenuata</i>) Quinn et al 2008 \2

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
				<p>macrocopa), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 205,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 181 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 161 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 96,7 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 42,74 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (Grabarczyk et al, 2020) \2 EC50 (48 h) 125 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>) (Sulfamethoxazole Dossier) \2</p>	<p>EC50 (72 h) 4,36 mg/L Green Algae (<i>P. subcapitata</i>), static (Grabarczyk et al, 2020) \2 EC50 (72 h) 7,5 mg/L Green Algae (<i>P. subcapitata</i>, unknown (Sulfamethoxazole Dossier) \2 EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 1,54 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i>, vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1</p>			<p>Brain et al. 2004 \1 EC50 (7 d) 0,249 mg/L (<i>Lemna gibba</i>, frond number) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC50 (7 d) 0,985 mg/L - 0,682 mg/L - 4,963 mg/L (<i>Lemna gibba</i>, Chlorophyll a - Chlorophyll b - Carotenoids) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) 0,017 mg/L (<i>Lemna gibba</i>, wet weight) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) 0,011 mg/L (<i>Lemna gibba</i>, frond number) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) 0,036 mg/L - 0,031 mg/L - 0,153 mg/L (<i>Lemna gibba</i>, Chlorophyll a - Chlorophyll b - Carotenoids)</p>	

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
				LC50 (24 h) 35,36 mg/L Crustacean (<i>Thamnocephalus platyurus</i>), static (Isidori et al, 2005) \2				static renewal, Brain et al. 2004 \1	
Sulfathiazol		LC50 (96 h) >500 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), renewal Kim et al, 2007 \2	NOEC (21 d) 11 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 LOEC (21 d) 35 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2	EC50 (48 h) 149,3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), Kim et al, 2007 \2 EC50 (96 h) 85,4 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>) Kim et al, 2007 \2 EC50 (48 h) 391,1 mg/L Water Flea (<i>Moina macrocopa</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 149,3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 116,4 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 23	EC50 (24 h) 13,1 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 13,1 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1		EC50 (4 h) > 128 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	EC50 (7 d) 4,89 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (14 d) 2,76 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2018 \1	NOEC (96 h) 0.01 mg/L Midge (<i>Chironomus riparius</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 LOEC (96 h) 0.1 mg/L Midge (<i>Chironomus riparius</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (96 h) 0.1 mg/L Midge (<i>Chironomus riparius</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter	
				mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 53,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 71,4 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 142,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 77,7 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), static (EPA ECOTOX) \2						
Acetylsulfagu anidin										
Sulfamerazin		LC50 (96 h) >100 mg/L Striped Bass (<i>Morone saxatilis</i>), static		EC50 (48 h) 277 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2	EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var. <i>Vacuolata</i>), static (EPA		EC50 (4 h) > 132 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>)	EC50 (7d) 0,68 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (14 d)		

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
		(EPA ECOTOX) \2			ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 11,9 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1		Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	0,28 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2018 \1	
Sulfamethizol*					EC50 (24 h) 24,94 mg/L Green Algae (<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 24,94 mg/L (<i>Scenedesmus vacuolatus</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al, 2011 \1		EC50 (4 h) > 135 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i> , bakteriel enzym inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \ 1	EC50 (7d) 2,54 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Sulfamethazin/sulfadimidin	NOEC (40 d) 20 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), unknown (Oekotoxzentrum, 2012) \2	LC50 (96 h) >500 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (3-5 d) 10 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LC50 (96 h)	EC50 (21 d) 4,25 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (21 d) 1,563 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (21 d) 50 mg/L Water Flea (<i>Daphnia</i>	EC50 (48 h) 215,9 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 185,3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 31,4 mg/L Water Flea	NOEC (72 h) 1 mg/L Green Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (72 h) 8 mg/L Green Algae (<i>Raphidocelis subcapitata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 19,52 mg/L Green Algae		EC50 (24 h) >20 mg/L Bacteria (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) (Oekotoxzentrum, 2012) \2 EC50 (4 h) >139 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i> , bakteriel enzym inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	EC50 220 mg/L (rice); 300 mg/L (cucumber) NOEC 70 mg/L (rice); 100 mg/L (cucumber) Phytotoxicity, seedling height, Liu et al. 2009 \1 EC50 43 mg/L (rice); >300 mg/L (cucumber) NOEC 1 mg/L (rice); 100 mg/L (cucumber)	EC10 (2 d) 13 mg/kg Soil respiration, Liu et al. 2009 \2

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter
		>100 mg/L Japanese Medaka (<i>Oryzias latipes</i>), renewal Kim et al, 2007 \2	<i>magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 LOEC (21 d) 3,125 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 NOEC (21 d) 3,3 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (Oekotoxzentrum, 2012) \2	(<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 110,7 mg/L Water Flea (<i>Moina macrocopa</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 189,2 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 174,4 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>) Kim et al, 2007 \2 EC50 (96 h) 158,8 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>) Kim et al, 2007 \2 EC50 (48 h) 202 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 109,5 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA	(<i>Chlorella fusca</i> var, <i>Vacuolata</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (24 h) 19,52 mg/L Green Algae (<i>Scenedesmus vacuolatus</i>), Bialk-Bielinska et al, 2011 \1			Phytotoxicity - root length Liu et al. 2009 \1 EC50 37 mg/L (oat); 45 mg/L (rice); >300 mg/L (cucumber) NOEC 0,1 mg/L (oat); 1 mg/L (rice); 1 mg/L (cucumber) Seed germination-root length Liu et al. 2009 \1 EC50 (7d) 1,74 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (14 d) 0,85 mg/L (<i>Lemna minor</i> , vækst) Bialk-Bielinska et al. 2018 \1 EC50 (7 d) 1,277 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , wet weight) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC50 (7 d) > 1,0 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , frond number) static renewal, Brain et al. 2004 \1	

	Fisk kronisk, ferskvand	Fisk akut, ferskvand	Krebsdyr kronisk, ferskvand	Krebsdyr akut, ferskvand	Alger, ferskvand	Cyanobakt., ferskvand	Andre mikro-organismer	Planter	Andre organismer, insekter	
				ECOTOX \2 EC50 (48 h) 39 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), renewal (EPA ECOTOX) \2 EC50 (48 h) 105 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (Oekotoxzentrum, 2012) \2 EC50 (48 h) 113 mg/L Water Flea (<i>Daphnia magna</i>), unknown (Oekotoxzentrum, 2012) \2					EC50 (7 d) >1,0 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , Chlorophyll a - Chlorophyll b - Carotenoids) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) 0,381 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , wet weight) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) > 1,0 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , frond number) static renewal, Brain et al. 2004 \1 EC10 (7 d) >1,0 mg/L (<i>Lemna gibba</i> , Chlorophyll a - Chlorophyll b - Carotenoids) static renewal, Brain et al. 2004 \1	
Phtalylsulfathiazol							Minimal Inhibitory Concentration (MIC) (24 h) ≤ 250 mg/L (<i>Escherichia coli</i> , vækst) ECHA (CAS nr. 85-75-4) 2023 \2			

Tabel 31. Miljøgiftighed for sulfonamider, saltvand

Data angivet som: Effektparameter (testvarighed) værdi (organisme, effekt) reference \Klimisch score

	Alger , saltvand	Mikroorganismer, saltvand	Andre organismer, saltvand
Sulfanilamid			
Sulfacetamid			
Sulfaguanidin		EC50 (4 h) > 107 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (30 min) >50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Sulfanilylurinstof			
Dapson			
Sulfapyridin		EC50 (4 h) > 125 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (30 min) >50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Sulfadiazin	EC50 (96 h) 1.44 mg/L Haptophyte (<i>Isochrysis galbana</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (96 h) 0.3 mg/L Haptophyte (<i>Isochrysis galbana</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC10 (96 h) 0.18 mg/L Haptophyte (<i>Isochrysis galbana</i>), static (EPA ECOTOX) \2 NOEC (96 h) 0.1 mg/L Haptophyte (<i>Isochrysis galbana</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC50 (96 h) 0.11 mg/L Diatom (<i>Phaeodactylum tricornutum</i>), static (EPA ECOTOX) \2 LOEC (96 h) 0.05 mg/L Diatom (<i>Phaeodactylum tricornutum</i>), static (EPA ECOTOX) \2 EC10 (96 h) 0.02 mg/L Diatom (<i>Phaeodactylum tricornutum</i>), static (EPA ECOTOX) \2	EC50 (4 h) > 125 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (30 min) >25 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	EC10 (9 d) 6 mg/L (Børsteorm, <i>Dinophilus gyrociliatus</i> , udvikling og reproduktion) (Bjørnstad E. & Samsøe-Petersen L. 2006) \1

	Alger , saltvand	Mikroorganismer, saltvand	Andre organismer, saltvand
Sulfamethoxazol	<p>EC50 (96 h) 2,4 mg/L Diatom (<i>Cyclotella meneghiniana</i>, vækst), Ferrari et al. 2004 \1</p> <p>NOEC (96 h) 1,25 mg/L Diatom (<i>Cyclotella meneghiniana</i>, vækst), Ferrari et al. 2004 \1</p>	<p>EC50 (30 min) >84 mg/L Bacteria (<i>Vibrio fischeri</i>) Ferrari et al 2004 \1</p> <p>EC50 (15 min) 78,1 mg/L Bacteria (<i>V. fischeri</i>) Kim et al. 2007 \1</p> <p>EC50 (4 h) > 127 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1</p> <p>EC50 (30 min) >100 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1</p> <p>EC50 (30 min) 51.77 mg/L Bacteria (<i>Vibrio fischeri</i>) (Grabarczyk et al. 2020) \2</p> <p>EC50 (72h vækst) 0,27 mg/L (marine periphytic bacteria) Yang et al. 2021 \2</p> <p>NOEC (72h) 0,035 mg/L (marine periphytic bacteria, gross respiration activity) Johansson et al. 2014 \2</p> <p>EC10 (72h) 0,014 mg/L (marine periphytic bacteria, gross respiration activity) Johansson et al. 2014 \2</p> <p>EC50 (72h) 0,272 mg/L (marine periphytic bacteria, gross respiration activity) Johansson et al. 2014 \2</p>	<p>NOEC (48h) 25 mg/L Hjuldyr (<i>Brachionus calyciflorus</i>, reproduktion) Ferrari et al. 2004 \1</p>
Sulfathiazol		<p>EC50 (15 min) >1000 mg/L Bacteria (<i>Vibrio fischeri</i>), Kim et al. 2007 \1</p> <p>EC50 (30 min) > 50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Yang et al. 2021 \2</p> <p>EC50 (4 h) > 128 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1</p> <p>EC50 (30 min) >50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1</p>	
Acetylsulfaguanidin			
Sulfamerazin		<p>EC50 (4h) <i>A. globiformis</i> (marine) >132 mg/L (Yang et al. 2021) \2</p> <p>EC50 (30 min) >50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Yang et al. 2021 \2</p> <p>EC50 (4 h) > 132 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1</p>	

	Alger , saltvand	Mikroorganismer, saltvand	Andre organismer, saltvand
		EC50 (30 min) >50 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Sulfamethizol		EC50 (4 h) > 135 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i> , bakteriel enzym inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (30 min) >100 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Sulfamethazin/sulfadimidin		EC50 (15 min) 344.7 mg/L Bacteria (<i>Vibrio fischeri</i>) Kim et al. 2007 \2 EC50 (24 h) >20 mg/L Bacteria (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) (Oekotoxzentrum, 2012) \2 EC50 (4h) <i>A. globiformis</i> (marine) >139 mg/L (Yang et al. 2021)\2 EC50 (4 h) > 139 mg/L (<i>Arthrobacter globiformis</i> , bakteriel enzym inhibition) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1 EC50 (30 min) >100 mg/L (<i>Vibrio fischeri</i>) Bialk-Bielinska et al. 2011 \1	
Phtalylsulfathiazol			

Bilag G Statistisk databehandling og SSD-analyse – Sulfonamider

Bemærk dette bilag indeholder output fra Excel, og derfor er der anvendt punktum vedkommatal.

Oversigt over data for sulfonamider fra langtidstest.

Ferskvand	Arter	EC10	NOEC	Anvendt effektconc. (geomean ved flere data for samme organisme)	Log10 (effektconc)
		mg/L	mg/L	mg/L	
Insekter/Midge	<i>Chironomus riparius</i>		0.01	0.031623	-1.5
Alger	<i>Microcystis aeruginosa</i>	0.046	0.03	0.037148	-1.43006
Planter	<i>Lemna gibba</i>	0.017		0.076175	-1.11819
Alger	<i>Synechococcus leopoliensis</i>		5	0.171756	-0.76509
Krebsdyr/Arthropoder	<i>Ceriodaphnia dubia</i>		0.25	0.25	-0.60206
Planter	<i>Triticum aestivum</i>		0.1	0.316228	-0.5
Fisk	<i>Danio rerio</i>		0.533	0.533	-0.27327
Alger	<i>Selenastrum capricornutum</i>		0.529	0.687398	-0.16279
Alger	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		20	0.734342	-0.1341
Alger	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	1		1	0
Alger	<i>Synechococcus dimorphus</i>		1.25	1.25	0.09691
Krebsdyr/Arthropoder	<i>Daphnia magna</i>	8.8	0.395	1.876839	0.273427
Nældecelledyr/Cnidaria	<i>Hydra attenuata</i>		1	2.236068	0.349485
Planter	<i>Oryza sativa</i>		30	12.80579	1.107406
Fisk	<i>Oryzias latipes</i>		20	20	1.30103

Saltvand	Arter	EC10	NOEC	Anvendt effektconc.	Log10 (effektconc)
		mg/L	mg/L	mg/L	
Diatom	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	0.02		0.02	-1.69897
Alger/Haptophyte	<i>Isochrysis galbana</i>	0.18	0.1	0.1	-1
Diatom	<i>Cyclotella meneghiniana</i>		1.25	1.25	0.09691
Børsteorm	<i>Dinophilus gyrociliatus</i>	6		6	0.778151
Hjuldyr	<i>Brachionus calyciflorus</i>		25	25	1.39794

Test for om data for ferskvand og saltvand kan puljes.

- 1) F-test med nul-hypotese om, at variansen på ferskvandsdata og saltvandsdata er den samme. Her anvendes som udgangspunkt en one-tail analyse.
- 2) T-test for at undersøge, om der er signifikant forskel på de to datasæt under antagelse af, at de to datasæt har samme varians. Her anvendes en two-tail analyse, som er standard for for data som er normal fordelt.

F-Test Two-Sample for Variances			
	<i>Saltvand</i>	<i>Ferskvand</i>	
Mean	-0.085193746	-0.223820243	
Variance	1.604839098	0.659735877	
Observations	5	15	
df	4	14	Df: decree of freedom
F	2.432547864		F=variance saltvand/variance ferskvand
P(F<=f) one-tail	0.096277639		
F Critical one-tail	3.112249848		

Nulhypotese: Der er ingen forskel i varians af koncentrationer mellem ferskvand og saltvand
 $p > 0.05$

Hvis $P > 0.05$, fortsæt med at udføre en T-test og antag, at de to datasæt har samme varians.

T-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances			
	<i>Saltvand</i>	<i>Ferskvand</i>	
Mean	-0.085193746	-0.223820243	
Variance	1.604839098	0.659735877	
Observations	5	15	
Pooled Variance	0.869758815		
Hypothesized Mean Difference	0		
df	18		
t Stat	0.2878475		
P(T<=t) one-tail	0.388375733		
t Critical one-tail	1.734063607		
P(T<=t) two-tail	0.776751465		
t Critical two-tail	2.10092204		

Hvis t-statistik er større end den kritiske værdi, er forskellen signifikant.
Hvis t-statistik er mindre, så er de to tal, statistisk set, ikke til at skelne fra hinanden.

Test for logaritmisk normalfordeling af data

Flere test er anvendt, og der er testet på, om de logaritmerede værdier følger en normal fordeling.

1) Q-Q plot visuel bedømmelse. Flot sammenhæng mellem beregnet og målt fordeling. Ingen større systematiske variationer i forskellen mellem beregninger og målinger.

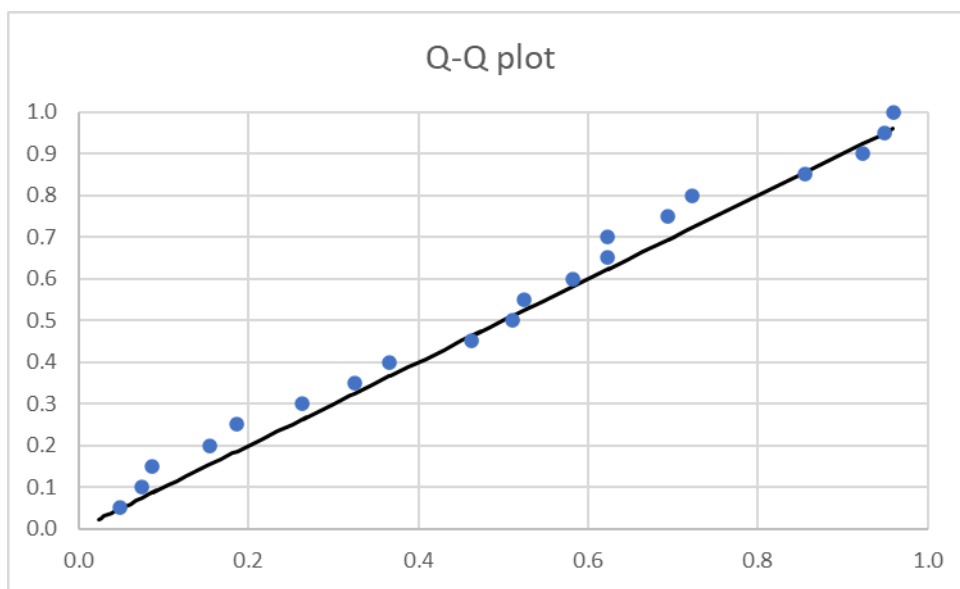
2) Kolmogorov-Smirnov (<https://www.socscistatistics.com/tests/kolmogorov/default.aspx>).

p -værdien er 0,99881 og derfor er der ikke signifikant afvigelse fra en normal fordeling af data.

3) Shapiro Wilk test (<https://www.gigacalculator.com/calculators/normality-test-calculator.php>)

Samtlige p -værdier er væsentligt over 0,05, så de forskellige test bekræfter normalfordeling.

Q-Q plot



Kolmogorov-Smirnov

Your Data

```

1.397940
009
1.301029
996
1.107406
432
0.778151
25
0.349485
002
0.273426
92
0.096910
013
0.096910
013
0
-0.13410
1605
-0.16279
1986
-0.27327
2791
-0.5

```

Distribution Summary

```

Count : 20
Mean: -0.18916
Median: -0.148447
Standard Deviation: 0.909821
Skewness: 0.114071
Kurtosis: -0.696082

```

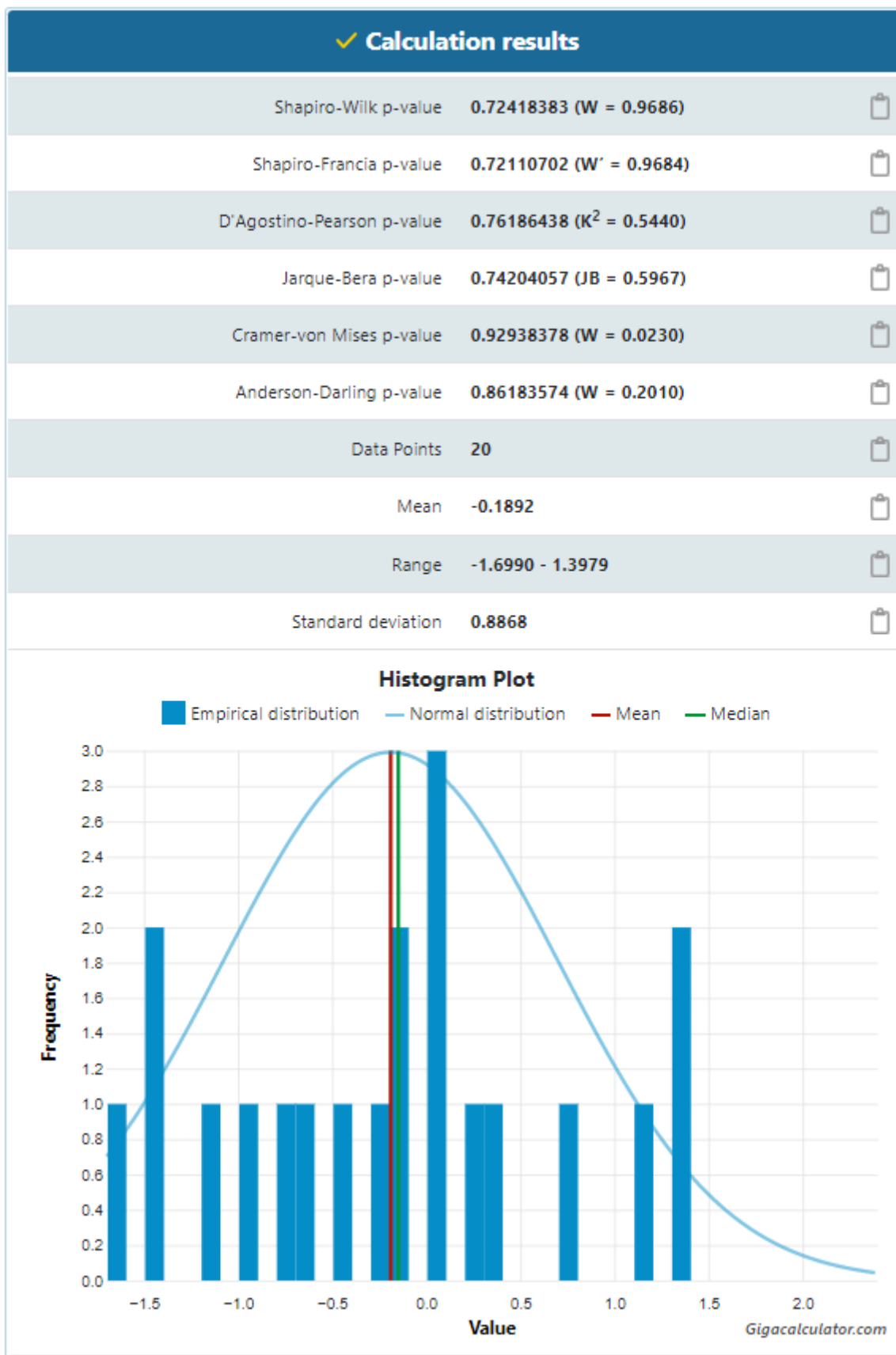
Result: The value of the K-S test statistic (D) is .07814.

The p -value is .99881. Your data does *not* differ significantly from that which is normally distributed.

Shapiro Wilk test

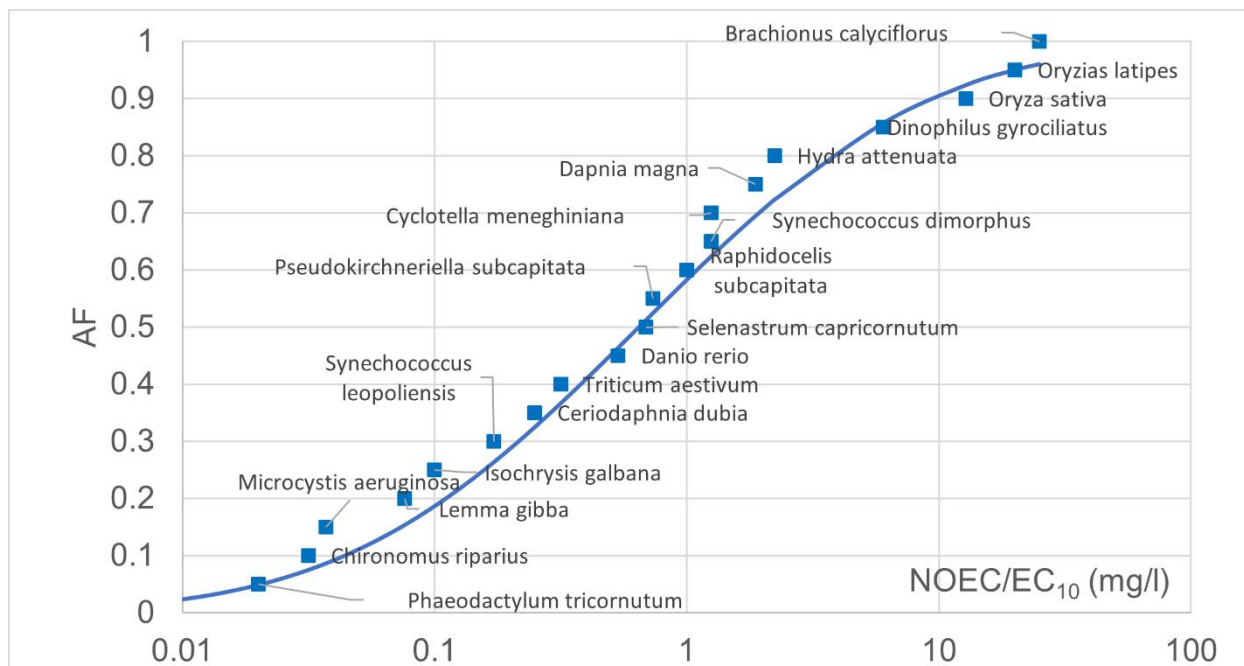
Hvis P-Value af Shapiro Wilk Test $>0,05$ så antages normalfordeling

Hvis P-Value af Shapiro Wilk Test $<0,05$ så antages ikke-normalfordeling



SSD-analysen

Nedenstående figur viser følsomhedsfordelingen (Species Sensitivity Distribution) for langtidstest med sulfonamider. AF (Affected Fraction) angiver andel af vandlevende organismer, der er påvirket af mindst en type sulfonamid.



Værdierne markeret i gult hhv. gennemsnit (gnm) og standard afvigelse (stdev) på log 10 af NOEC eller EC10-værdierne i nedenstående tabel anvendes i beregning af HC5. Beregningen udføres ved hjælp af Aldenberg og Jaworska metoden, som anbefalet i TGD nr. 27. Ekstrapolationskonstantanten, k, er taget fra Aldenberg og Jaworska (2000).

$$\text{Log HC5} = \text{gnm} - k \cdot \text{stdev}.$$

Kroniske data Sulfonamider				
Ferskvand				
Arter	EC10	NOEC	Anvendte værdier	Log10 (effekt konc)
	mg/L	mg/L	mg/L	
<i>Brachionus calyciflorus</i>		25	25	1.397940009
<i>Oryzias latipes</i>		20	20	1.301029996
<i>Oryza sativa</i>		30	12.8057916	1.107406432
<i>Dinophilus gyrociliatus</i>	6		6	0.77815125
<i>Hydra attenuata</i>		1	2.23606798	0.349485002
<i>Daphnia magna</i>	8.8	0.395	1.87683857	0.27342692
<i>Synechococcus dimorphus</i>		1.25	1.25	0.096910013
<i>Cyclotella meneghiniana</i>		1.25	1.25	0.096910013
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	1		1	0
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		20	0.73434205	-0.134101605
<i>Selenastrum capricornutum</i>		0.529	0.6873976	-0.162791986
<i>Danio rerio</i>		0.533	0.533	-0.273272791
<i>Triticum aestivum</i>		0.1	0.31622777	-0.5
<i>Ceriodaphnia dubia</i>		0.25	0.25	-0.602059991
<i>Synechococcus leopoliensis</i>		5	0.17175564	-0.765088992
<i>Isochrysis galbana</i>	0.18	0.1	0.1	-1
<i>Lemna gibba</i>	0.017		0.07617524	-1.118186183
<i>Microcystis aeruginosa</i>	0.046	0.03	0.03714835	-1.430060457
<i>Chironomus riparius</i>		0.01	0.03162278	-1.5
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	0.02		0.02	-1.698970004
		Gennemsnit	3.71881838	-0.189163619
		Standardafvigelse	7.11762107	0.909821369

	n=20	FA=5%	
k	2.396	1.6712	1.1746
HCS = 10*(gnm-k*stdev)	0.004275	0.019514	0.055228 mg/L
	4.274688	19.51385	55.22811 µg/L
HCS/AF (ferskvand); AF=5	0.854938	3.90277	11.04562 µg/L
HCS/AF (havvand); AF=50	0.085494	0.390277	1.104562 µg/L

Sample size	FA = 1%			FA = 2%			FA = 5%		
	Lower	Median	Upper	Lower	Median	Upper	Lower	Median	Upper
2	37.0936	3.3760	0.9538	32.7500	2.9624	0.7756	26.2597	2.3387	0.4748
3	10.5527	2.7645	1.1297	9.3855	2.4342	0.9416	7.6559	1.9384	0.6391
4	7.0424	2.6008	1.2462	6.2767	2.2923	1.0512	5.1439	1.8295	0.7433
5	5.7411	2.5258	1.3309	5.1206	2.2272	1.1308	4.2027	1.7793	0.8178
6	5.0620	2.4828	1.3964	4.5158	2.1899	1.1923	3.7077	1.7505	0.8748
7	4.6417	2.4551	1.4492	4.1409	2.1657	1.2417	3.3995	1.7318	0.9204
8	4.3539	2.4357	1.4931	3.8836	2.1489	1.2828	3.1873	1.7187	0.9580
9	4.1430	2.4213	1.5303	3.6950	2.1364	1.3176	3.0312	1.7091	0.9899
10	3.9811	2.4103	1.5625	3.5499	2.1268	1.3476	2.9110	1.7016	1.0173
11	3.8523	2.4016	1.5908	3.4345	2.1192	1.3740	2.8150	1.6957	1.0413
12	3.7471	2.3945	1.6158	3.3400	2.1131	1.3973	2.7363	1.6910	1.0625
13	3.6592	2.3886	1.6382	3.2611	2.1080	1.4182	2.6705	1.6870	1.0814
14	3.5845	2.3837	1.6585	3.1939	2.1037	1.4371	2.6144	1.6837	1.0985
15	3.5201	2.3795	1.6769	3.1360	2.1000	1.4542	2.5660	1.6808	1.1140
20	3.2952	2.3652	1.7492	2.9334	2.0876	1.5215	2.3960	1.6712	1.1746
30	3.0639	2.3516	1.8397	2.7246	2.0758	1.6054	2.2198	1.6620	1.2498
50	2.8624	2.3412	1.9362	2.5422	2.0667	1.6947	2.0650	1.6549	1.3294
100	2.6840	2.3337	2.0401	2.3801	2.0601	1.7907	1.9265	1.6498	1.4143
200	2.5697	2.3300	2.1182	2.2761	2.0569	1.8627	1.8372	1.6473	1.4778
500	2.4750	2.3280	2.1910	2.1910	2.0550	1.9300	1.7630	1.6458	1.5367
Inf	2.3263	2.3263	2.3263	2.0537	2.0537	2.0537	1.6449	1.6449	1.6449

Bilag H Sammenligning af p-aniliners og amiders miljøgiftighed

Programmet ECOSAR baserer sine modeller på, at gruppere stoffer efter deres kemiske gruppe, for eksempel estre, syre, alkoholer mm. og på basis af målte effektkoncentrationer finde de koefficienter, A og B, der sikrer, at de beregnede effektkoncentrationer passer bedst til observationerne. A og B er koefficienter i udtrykket. Der udvikles således QSAR modeller for de enkelte kemiske grupper og for fisk, dafnid, alger mm.

$$\text{Log EC50 (mmol/L)} = A (\text{log } K_{ow}) + B$$

ECOSAR indeholder således også udtryk for p-aniliner samt amid. Nedenstående tabel sammenligner beregnet akut giftighed for p-anilin og amid, og det fremgår tydeligt, at p-aniliner er mere miljøgiftige end amidene.

	p-anilin	amid	p-anilin	amid	p-anilin	amid
A	-0,1793	-0,7151	-0,2766	-0,9152	-0,2038	-0,6214
B	-3,3253	0,9055	-2,6941	1,3475	-2,6657	-0,7843
Log K _{ow}	LC50(96h, fisk) beregnet		EC50(48h, daphnid) beregnet		EC50(96h, alger) beregnet	
-4,0	0,0025	5833,1	0,026	101929,5	0,014	50,3
-3,5	0,0020	2560,6	0,019	35538,6	0,011	24,6
-3,0	0,0016	1124,1	0,014	12390,8	0,009	12,0
-2,5	0,0013	493,5	0,010	4320,2	0,007	5,9
-2,0	0,0011	216,6	0,007	1506,3	0,006	2,9
-1,5	0,0009	95,1	0,005	525,2	0,004	1,4
-1,0	0,0007	41,7	0,004	183,1	0,003	0,7
-0,5	0,5	42,2	0,5	183,6	0,5	1,2
0,0	1,0	42,7	1,0	184,1	1,0	1,7
0,5	1,5	43,2	1,5	184,6	1,5	2,2
1,0	2,0	43,7	2,0	185,1	2,0	2,7
1,5	2,5	44,2	2,5	185,6	2,5	3,2
2,0	3,0	44,7	3,0	186,1	3,0	3,7
2,5	3,5	45,2	3,5	186,6	3,5	4,2
3,0	4,0	45,7	4,0	187,1	4,0	4,7
3,5	4,5	46,2	4,5	187,6	4,5	5,2

Bilag I Litteratursøgninger – Human toksikologi

Database: PubMed, Science Direct

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning PubMed	Antal hits, Science Direct	Bemærkning Science Direct
52-43-7	26		57	
- In EC/RN number	11	Enten på tjekkisk eller irrelevante (fx analysemetoder). Generelt mest fra 50'erne.		
76-73-3 in EC/RN (secobarbital)	713		2367	
Review/systematic review and PY>1964	12	Et enkelt godt review fra 1973	2364 «secobarbital» in TI: 38	Ingen NOAEL at hente. Mest effektive doser.
77-26-9 in EC/RN	8	De fleste om behandling af migræne. Butalbital har åbenbart været overbrugt.	0 hits for CAS nummer, 21 for butalbital	Ingen NOAEL at hente.
125-40-6	14	Et review fra 2023 (drugs and lactation database)	0 hits for CAS nummer. 19 hits for butabarbital.	Ingen NOAEL at hente. Mest analyse-emner.
2373-84-4	0		0 hits for CAS nummer, 0 hits for Aethallymal	
3146-66-5	0		0	
57-43-2 (amobarbital) in EC/RN + review, systematic review	2580 82	'The amytal interview' er åbenbart en psykiatrisk metode. Ingen relevante i denne sammenhæng.	1 hit for CAS nummer, 346 hits for amobarbital, 65 hits for AND tox*	1 brugbar om 'genetic disposition'
57-44-3 In EC/RN + review, systematic review	1399 12	Ingen relevante, mange på japansk eller uden abstract.	57-44-3: 0 hits Barbital: 493 hits, AND tox*: 186 hits	Mange brugbare.
77-28-1	31	Butobarbital. En artikel om metabolisering og udskillelse.	CAS nummer: 0 hits Butobarbital: 5 hits	Butobarbital har same egenskaber som amobarbital.

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning PubMed	Antal hits, Science Direct	Bemærkning Science Direct
1953-33-9	0		0 for CAS nummer, 0 for butyl barbiturate	
56-29-1 in EC/RN + review, systematic review	2468 41	En artikel om kønsrelaterede forskelle i metabolisme.	1 hit for CAS-nummer, 553 for hexobarbital, 104 for 1987-2024	Kun én brugbar, om kinetik.
42846-91-3	0		0 hits på CAS nummer, 2 på isobutyl barbiturate	Intet brugbart.
7391-69-7	0		0 hits på CAS nummer, 5 på isopropyl barbiturate	Intet brugbart
57-53-4 in EC/RN + review, systematic review	2308 62	Et enkelt godt, men gammelt review tyder på at meprobamat ikke hører hjemme i gruppen af barbiturater. Det kan sænke blodtrykket, og dosis for beroligende effekt er noget større end for barbituraterne.	0 hits på CAS nummer, 338 hits for meprobamate, 7 review articles	1 relevant found
2518-72-1	0		0 hits på CAS nummer; 1 hit på ethylbarbiturate	Ikke relevant
50-11-3 in EC/RN	6	En relevant med sammenlignende undersøgelse.	4 hits på CAS nummer, 8 hits på methabital	1 om demethylering af metharbital
76-74-4 in EC/RN + review, systematic review	10241 154	Pentobarbital. Få genganger-hits. Meget veterinærmedicin.	0 hits på CAS-nummer, 4871 hits på pentobarbital, 274 hits på AND tox*	Mange om selvmord og død, ellers intet relevant.
Barbiturate NOAEL			130	Mest oversigtsartikler. To nogenlunde anvendelige.

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning PubMed	Antal hits, Science Direct	Bemærkning Science Direct
((ethylurethane) OR (urethane)) OR (ethylcarbamate)) OR (51-79-6)	25076	“Refererer til rapporter...”		
19077-97-5	0		0	
85-73-4	94	Enkelte kliniske forsøg med phthalylsulphatrizol relevante	0	
144-80-9 AND review AND safety	355 15 10	Ingen sikkerhedsdata, kun terapeutisk effekt ved hudsygdomme.	0	
68-35-9 (sulfadiazin) AND safety	3122 54	En relevant	0	
57-67-0 AND safety	245 0	En relevant om absorption	0	
127-79-7 AND safety	491 1	Intet relevant	0	
57-68-1 (sulfamethazin) AND safety	1622 50	Meget om brug i husdyr. Et brugbart FDA review.	1	Ikke relevant
144-82-1 (sulfamethizol) AND safety	321 4	1 brugbar	0	
63-74-1	11	Ingen relevante	0	
547-44-4	10	Måske relevante artikler på ungarsk og russisk.	0	
144-83-2 (sulfapyridin) AND safety	451 6	Ingen relevante	0	
72-14-0 (sulfathiazol) AND safety	628 0	Mest litt. Om effektivitet mod infektioner.	0	
80-08-0 (dapsone) AND safety	5052 112	En god metanalyse. Data fra ECHA bekræftet.	0	

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning PubMed	Antal hits, Science Direct	Bemærkning Science Direct
723-46-6			0	
Sulfamethoxazole AND safe*, PY>2020			82	Ingen relevante
Sulfanilic acid		-	5177	Ved gennemsyn af de første ca 40 hits i hver vurderedes søgning for bred og uden relevans
Sulfanilic acid AND safe*		-	575	Do
Sulfanilic acid AND 121-57-3		-	22	Ingen relevante
Sulphanilic acid And 121-57-3		-	9	Ingen relevante
sulfanilic acid OR sulphanilic acid OR 121-57-3	122	Ingen hits vedrørende toksikologiske data for stoffet (mest tekniske artiler og artikler relateret til miljøet)	-	-
Acetyl sulfanilic acid			3	Ingen relevante
Acetylsulphanilic acid OR 121-62-0	-	-	22	Ingen relevante
Acetylsulfanilic acid OR 121-62-0	-	-	15	Ingen relevante
acetyl sulfanilic acid OR 121-62-0	2	Ingen relevante	-	-

Google Scholar

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
Barbiturate NOAEL	417	
Sulfonamide toxicology	30700	

Udover disse standarddatabaser, er der også søgt data hos European Medicines Agency (EMA), European Chemicals Agency (ECHA) og European Food Safety Authority (EFSA).

Bilag J Litteratursøgninger - Miljø

Database: ECHA website ECHA.europa.eu

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
52-43-7	0	
76-73-3	0	
77-26-9	0	
125-40-6	0	
2373-84-4	0	
3146-66-5	0	
57-43-2	0	
57-44-3	0	
77-28-1	0	
1953-33-9	0	
56-29-1	0	
42846-91-3	0	
7391-69-7	0	
2518-72-1	0	
50-11-3	0	
76-74-4	0	
50-06-6	0	
19077-97-5	0	
85-73-4	2	Èt QSAR studie undersøgt fisk, invertebrater og alger, èt studie med mikroorganismer
144-80-9	0	
68-35-9	1	Manglende oplysninger på data (ikke valid)
57-67-0	2	
127-79-7	0	
57-68-1	4	Data taget fra EPA ECOTOX
144-82-1	0	
63-74-1	0	
547-44-4	0	
144-83-2	0	
72-14-0	0	
80-08-0	4	
121-57-3	1	Èt studie undersøgt fisk, invertebrater og alger
62-53-3	33	20 key studies. Flere studier går igen pga. tests på både fisk, invertebrater og alger

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
51-79-6	0	
121-62-0	0	
57-53-4	0	

Database: EPA ECOTOX [ECOTOX | Search \(epa.gov\)](https://www.epa.gov/ecotox)

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
52-43-7	0	
76-73-3	0	
77-26-9	0	
125-40-6	0	
2373-84-4	0	
3146-66-5	0	
57-43-2	2	
57-44-3	4	Ikke valide tests da der ikke er angivet effektparameter (EC50, NOEC...)
77-28-1	0	
1953-33-9	0	
56-29-1	2	Ikke relevante (biokemisk effekt og enzyme aktivitet)
42846-91-3	0	
7391-69-7	0	
2518-72-1	0	
50-11-3	0	
76-74-4	27	11 arter hverken alger, invertebrater eller fisk, 2 tests ikke valide, da der ikke er angivet effektparameter
50-06-6	104 (89 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water)	50 tests ikke valide, da der ikke er angivet effektparameter eller tidsmåling, eller måleenhed er angivet i mg/kg food
19077-97-5	0	
85-73-4	0	
144-80-9	0	
68-35-9	137 (32 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water)	7 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter
57-67-0	2	

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
127-79-7	19	12 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter
57-68-1	144 (53 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water)	18 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter
144-82-1	1	
63-74-1	0	
547-44-4	0	
144-83-2	12	1 test ikke valid da der ikke er angivet effektparameter
72-14-0	36 (36 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water)	2 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter
80-08-0	0	
723-46-6	508 (310 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water; EC/EDxx; LC/LDxx; NOEC; LOEC)	147 tests ikke valide da der er angivet irrelevant effektparameter
121-57-3	4	1 test ikke valid da der ikke er angivet koncentration
62-53-3	525 (383 med kriterier: Algae, Crustaceans, Fish, Insects/Spiders, Water – Fresh Water, Water – Salt Water)	155 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter (eller effektparameter angivet som BCF)
51-79-6	14	11 tests ikke valide da der ikke er angivet effektparameter
121-62-0	6	Ingen tests valide da der ikke er angivet effektparameter
57-53-4	0	

Database: Science Direct

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
Allobarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Secobarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	6	2 relevante artikler med henvisning til andre kilder, ellers analytisk kemi
5-allyl-5-isobutyl-barbitur* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*)	4	Ingen relevante
Butabarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*)	3	Ingen relevante (analytisk kemi)
Aethallymal* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Allyl-n-butylbarbiturat* OR butylbarbiturat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Amobarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	4	2 relevante artikler (gengangere)
Barbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	6	Ikke relevante (QSAR eller andre kemiske stoffer)
Butobarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	1	Ikke relevant
Butylbarbiturat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Hexobarbitat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*)	8	1 relevant (genganger), ellers ikke relevante (analytisk kemi og andre kemiske stoffer)
Isobutylbarbitur* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
Isopropylbarbitur* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Monoethylbarbitur* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Metharbital* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	1	Ikke relevant
Pentobarbital* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	16	3 relevante (gengangere), 1 benytter data fra EPA ECOTOX, ellers ikke relevante (andre kemiske stoffer + analytisk kemi)
Phenobarbital* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	35	Få artikler oplyst eller benytter EPA ECOTOX, ellers ikke relevante (qsar, andre kemiske stoffer, fordeling af stoffet i miljøet)
Acetylsulfaguanidin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Phthalylsulfathiazole* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	1	Analytisk kemi
Sulfacetamide* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	12	2 relevante, ellers QSAR data + andre kemiske stoffer + fordeling af stoffet i miljøet
Sulfadiazin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	112	Flere af artiklerne går igen eller er oplyst i EPA ECOTOX, 4 nye relevante ellers ikke relevante (andre kemiske stoffer eller andre/ingen effektparameter, analytisk kemi, kildeopsporing, QSAR)
Sulfaguanidin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	16	3 nye artikler, resten går igen. 1 relevant, ellers ikke.
Sulfamerazin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR	33	3 nye artikler, resten går igen. Ingen relevante (andre lægemidler).

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)		
Sulfamethazin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	108	38 nye artikler, resten går igen. Ingen relevante (QSAR, andre lægemidler, analytisk kemi, tilstedeværelse i miljøet)
Sulfanilamid* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	14	2 nye artikler, resten går igen. Ikke relevante (andre kemiske stoffer)
Sulfonylurea* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	32	26 nye artikler, resten går igen. Ingen relevante artikler (QSAR/modellering, andre kemiske stoffer – især pesticider, andre testorganismer)
Sulfapyridin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	54	12 nye artikler, resten går igen. Ingen relevante (QSAR/modellering, andre lægemidler, data fra EPA TOX)
Sulfathiazol* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	58	9 nye artikler, resten går igen. Ingen relevante (andre lægemidler, tilstedeværelse i miljøet)
Dapson* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	2	Ingen nye artikler.
"Sulfanilic acid" AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	8	2 nye artikler, men ikke relevante (andre kemiske stoffer)
Anilin* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND	262	

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
(algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)		
Ethylurethan* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	2	Ikke relevante
"Acetylsulfanilic acid" AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity")	0	
Meprobamat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	5	1 relevant til andet stof på listen, 1 benytter data fra EPA ECOTOX, ellers ikke relevant

Database: Google Scholar

Søgeterm/afgrænsning	Antal hits	Bemærkning
"Sulfanilic acid" AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	62	Relevante studier er indhentet inkl. deres relevante referencer
Meprobamat* AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	64	Ingen relevante studier
Urethane AND (ecotoxicity OR "aquatic toxicity") AND (algae OR invertebrate* OR crustacean* OR fish*) AND (LC50 OR EC50 OR NOEC OR EC10 OR LC10)	>900	Umiddelbart ingen relevante, primært studier på polyurethane

Bilag K **Oversigt over sub-modeller i VEGA**

- Fish Acute (LC50) Toxicity classification (SarPy/IRFMN) (version 1.0.2). QSAR classification model for fish acute (LC50) toxicity based on fragments built by SarPy software. Developed by Politecnico di Milano, Italy and Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Italy.
- Fish Acute (LC50) Toxicity model (KNN/Read-Across) (version 1.0.0). KNN (Read-Across) model for fish acute (LC50) toxicity developed by Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.
- Fish Acute (LC50) Toxicity model (NIC) (version 1.0.0). QSAR quantitative model for fish acute toxicity based on a Neural Network. Developed by Kemijski inštitut, Ljubljana, Slovenija.
- Fish Acute (LC50) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (LC50) in fish (original data in mmol/l, modified with a box-cox transformation, developed by IRFMN.
- Fish Acute (LC50) Toxicity model (IRFMN/Combase) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (LC50) in fish (original data in mmol/l), specific for biocides, developed by IRFMN for the Combase EU project.
- Fish Chronic (NOEC) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for chronic toxicity (NOEC) in fish (original data in mmol/l, modified with a box-cox transformation, developed by IRFMN.
- Fathead Minnow LC50 96h (EPA) (version 1.0.7). QSAR model for Fathead Minnow LC50 (96h), based on multiple linear regression. The model extends the original model implemented in the T.E.S.T. software. The original model was developed by US EPA inside the T.E.S.T. software and can be freely accessed at <http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/>.
- Fathead Minnow LC50 model (KNN/IRFMN) (version 1.1.0). KNN model for acute toxicity on fathead minnow
- Guppy LC50 model (KNN/IRFMN) (version 1.1.0). KNN model for acute toxicity on guppy
- Daphnia Magna LC50 48h (EPA) (version 1.0.7). QSAR model for Daphnia Magna LC50 (48h), based on multiple linear regression. The model extends the original model implemented in the T.E.S.T. software. The original model was developed by US EPA inside the T.E.S.T. software and can be freely accessed at <http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/>.
- Daphnia Magna LC50 48h (DEMETRA) (version 1.0.4). Acute toxicity for Water Flea (Daphnia Magna) for pesticides: LC50 48-hours exposure. Built as a Hybrid Model upon two ANNs and a single PLS. Based on the model built for DEMETRA project (<http://www.demetra-tox.net>).
- Daphnia Magna Acute (EC50) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (EC50) in Daphnia Magna (original data in mmol/l), developed by IRFMN.
- Daphnia Magna Acute (EC50) Toxicity model (IRFMN/Combase) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (EC50) in Daphnia Magna (original data in mmol/l), specific for biocides, developed by IRFMN for the Combase EU project.
- Daphnia Magna Chronic (NOEC) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for chronic toxicity (NOEC) in Daphnia Magna (original data in mmol/l), developed by IRFMN.
- Algae Acute (EC50) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (EC50) in algae (original data in mmol/l, modified with a box-cox transformation, developed by IRFMN.
- Algae Acute (EC50) Toxicity model (ProtoQSAR/Combase) (version 1.0.0). Quantitative model for acute toxicity (EC50) in algae, specific for biocides, developed by ProtoQSAR for the Combase EU project.

- Algae Chronic (NOEC) Toxicity model (IRFMN) (version 1.0.0). Quantitative model for chronic toxicity (NOEC) in algae (original data in mmol/l, modified with a box-cox transformation, developed by IRFMN).
- Algae Classification Toxicity model (ProtoQSAR/Combase) (version 1.0.0). Classification model for toxicity in algae, specific for biocides, developed by ProtoQSAR for the Combase EU project.

Bilag L Oversigt over estimeret dermal optagelseshastighed [cm/t] fra Epi Suite

Stof	Dermal optagelseshastighed [cm/t]
Allobarbital	0,000618
Secobarbital	0,00147
5-allyl-5-isobutyl-barbitursyre	0,00151
Butabarbital	0,00126
Aethallymal	0,000531
Allyl-n-butylbarbiturat	0,00296
Amobarbital	0,002
Barbital	0,000392
Butobarbital	0,00142
Butylbarbiturat	0,000471
Hexobarbital	0,00153
Isobutylbarbitursyre	0,000346
Isopropylbarbitursyre	0,000169
Meproamat	0,000272
Monoethylbarbitursyre	0,000122
Metharbital	0,000703
Pentobarbital	0,00209
Sulfonamider	
Acetylsulfaguanidin	0,0000335
Phtalylsulfathiazol	0,0000328
Sulfacetamid	0,0000226
Sulfadiazin	0,0000538
Sulfaguanidin	0,0000152
Sulfamerazin	0,0000638
Sulfamethazin	0,0000574
Sulfamethizol*	0,000109
Sulfanilamid	0,0000655
Sulfanilylurinstof	0,0000211
Sulfapyridin	0,000107
Sulfathiazol	0,0000624

Stof	Dermal optagelseshastighed [cm/t]
Dapson	0,000279
Enkeltstoffer	
Sulfanilsyre	0,00000613
Anilin	0,00186
Ethylurethan	0,000394
Acetylsulfanilsyre	0,00000416