I

(Retsakter, hvis offentliggørelse er obligatorisk)

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2004/73/EF

af 29. april 2004

om 29. tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer[1], særlig artikel 28, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Bilag I til direktiv 67/548/EØF indeholder en liste over farlige stoffer samt retningslinjer for de enkelte stoffers klassificering og etikettering. Denne liste bør ajourføres, således at den også omfatter anmeldte nye stoffer og yderligere eksisterende stoffer, og de allerede opførte stoffer bør tilpasses til den tekniske udvikling, ved at der f.eks. fastsættes grænseværdier for koncentrationen af visse stoffer i miljøet. Det er ligeledes nødvendigt at slette visse stoffer af listen og at foretage en opdeling af nogle af grupperne, eftersom klassificeringen ikke længere gælder for alle stofferne i disse grupper. Etiketteringen af stoffer, der indeholder 1,3-butadien bør ændres, eftersom stoffet vil blive klassificeret som mutagent i henhold til dette direktiv.

(2) Bilag V til direktiv 67/548/EØF indeholder metoderne til bestemmelse af stoffers og præparaters fysisk-kemiske egenskaber, toksicitet og økotoksicitet. Dette bilag bør tilpasses, således at antallet af dyr, der anvendes til dyreforsøg, begrænses til et minimum i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål[2].

---

[1] EFT 196 af 16.8.1967, s. 1. Senest ændret ved Kommissionens direktiv 2001/59/EF (EFT L 225 af 6.8.2001, s. 1).

[2] EFT L 358 af 18.12.1986, s. 1. Senest ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/65/EF (EUT L 230 af 16.9.2003, s. 32).

Metoderne til undersøgelse af subkronisk oral toksicitet i kapitel B.1, B.4, B.5, B.31 og B.35 bør derfor ændres. Endvidere bør der i bilag V indsættes et kapitel B.42 med henblik på at fastsætte en præcis metode for undersøgelse af subkronisk oral toksicitet. Endelig bør der indsættes et kapitel A.21 om fysisk-kemiske egenskaber, et kapitel B.43 om subkronisk oral toksicitet og kapitlerne C.21 - C.24 om miljøtoksicitet for at tage højde for bestemmelse af egenskaber, der endnu ikke er tilstrækkeligt dækket af metoderne i bilag V.

(3) De i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Udvalget for Tilpasning til den Tekniske Udvikling af Direktiverne om Fjernelse af Tekniske Hindringer for Handelen med Farlige Stoffer og Præparater —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

I direktiv 67/548/EØF foretages følgende ændringer:

1) I bilag I foretages følgende ændringer:

a) note K i forordet affattes som angivet i bilag 1A

b) stofferne i bilag 1B til dette direktiv erstatter de tilsvarende stoffer i bilg I til direktiv 67/548/EØF

c) stofferne i bilag 1C til dette direktiv indføjes i overensstemmelse med den rækkefølge, hvori stofferne er opført i bilag I til direktiv 67/548/EØF

d) stofferne med indeksnummer 604-050-00-X, 607-050-00-8, 607-171-00-6 og 613-130-00-3 udgår

e) stoffet med indeksnummer 048-002-00-0 erstattes af stofferne med indeksnummer 048-002-00-0 og 048-011-00-X i bilag 1D til dette direktiv

f) stoffet med indeksnummer 609-006-00-3 erstattes af stofferne med indeksnummer 609-006-00-3 og 609-065-00-5 i bilag 1D til dette direktiv

g) stoffet med indeksnummer 612-039-00-6 erstattes af stofferne med indeksnummer 612-039-00-6 og 612-207-00-9 i bilag 1D.

2) I bilag V foretages følgende ændringer:

a) bilag 2A til dette direktiv indsættes som kapitel A.21

b) kapitel B.1a affattes som angivet i bilag 2B til dette direktiv

c) kapitel B.1b affattes som angivet i bilag 2C til dette direktiv

d) kapitel B.4 affattes som angivet i bilag 2D til dette direktiv

e) kapitel B.5 affattes som angivet i bilag 2E til dette direktiv

f) kapitel B.31 affattes som angivet i bilag 2F til dette direktiv

g) kapitel B.35 affattes som angivet i bilag 2G til dette direktiv

h) bilag 2H til dette direktiv indsættes som kapitel B.42 og B.43

i) bilag 2I til dette direktiv indsættes som kapitel C.21 - C.24.

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 31. oktober 2005. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser med en sammenligningstabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og dette direktiv. Bestemmelserne skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne tilsender Kommissionen de vigtigste nationale lovbestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 29. april 2004.

På Kommissionens vegne
Margot WALLSTRÖM
Medlem af Kommissionen

BILAG 1A

Note K:

Klassificeringen som kræftfremkaldende eller mutagent kan udelades, såfremt det kan påvises, at stoffet indeholder mindre end 0,1 vægtprocent buta-1,3-dien (Einecs-nr. 203-450-8). Klassificeres stoffet ikke som kræftfremkaldende eller mutagent, skal der i det mindste anvendes S-sætningerne (2-)9-16. Denne note gælder kun for bestemte komplekse stoffer fremstillet på grundlag af olie anført i bilag I.

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
006-005-00-4	thiram tetramethylthiuramdisulfid		205-286-2	137-26-8	Xn; R20/22-48/22 Xi; R36/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-36/38-43-48/22-50/53 S: (2-)26-36/37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-36/38-43-48/22-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R36/38-43-48/22-50/53 10 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R43-48/22-50/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R43-50/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51/53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52/53	
006-006-01-7	hydrogencyanid ...% blåsyre ...%	B	200-821-6	74-90-8	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)7/9-16-36/37-38-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-51-53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23/24/25-51-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, N; R23/24/25-52-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-52-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22	
006-012-00-2	ziram (ISO) zink-bis(*N*,*N*-dimethyldithiocarbamat)		205-288-3	137-30-4	T+; R26 Xn; R22-48/22 Xi; R37-41 R43 N; R50-53	T+; N R: 22-26-37-41-43-48/22-50/53 S: (1/2-)22-26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R22-26-37-41-43-48/22-50-53 20 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26-37-41-43-48/22-50-53 10 % ≤ C < 20 %: T+, N; R26-41-43-48/22-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R26-36-43-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23-36-43-50-53 1 % ≤ C < 5 %: T, N; R23-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
006-021-00-1	linuron (ISO) 3-(3,4-dichlorphenyl)-1-methoxy-	E	206-356-5	330-55-2	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62	T; N R: 61-22-40-48/22-62-		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	1-methylurinstof				Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 N; R50-53	50/53 S: 53-45-60-61		
006-044-00-7	isoproturon 3-(4-isopropylphenyl)-1,1-dimethylurinstof		251-835-4	34123-59-6	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61	C ≥ 2,5 %: Xn, N; R40-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn, N; R40-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
006-072-00-X	*S*-benzyl-*N*,*N*-dipropylthiocarbamat		401-730-6	52888-80-9	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)24-37-61		
006-089-00-2	chlordioxid		233-162-8	10049-04-4	O; R8 R6 T+; R26 C; R34 N; R50	O; T+; N R: 6-8-26-34-50 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-38-45-61	C ≥ 5 %: T+; N; R26-34-50 1 % ≤ C < 5 %: T+; N; R26-36/37/38-50 0,5 % ≤ C < 1 %: T; N; R23-36/37/38-50 0,2 % ≤ C < 0,5 %: T; N; R23-50 0,02 % ≤ C < 0,2 %: Xn; N; R20-50	
006-089-01-X	chlordioxid . . . %	B	233-162-8	10049-04-4	T; R25 C; R34 N; R50	T; N R: 25-34-50 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T; N; R25-34-50 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R22-34-50 3 % ≤ C < 10 %: Xn; N; R22-36/37/38-50 0,3 % ≤ C < 3 %: Xi; R36	
007-001-00-5	ammoniak, vandfri		231-635-3	7664-41-7	R10 T; R23 C; R34 N; R50	T; N R: 10-23-34-50 S: (1/2-)9-16-26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R23-34-50 5 % ≤ C < 25 %: T; R23-34 0,5 % ≤ C < 5 %: Xn; R20-36/37/38	
007-008-00-3	hydrazin	E	206-114-9	302-01-2	R10 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 45-10-23/24/25-34-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R45-20/21/22-34-43-51/53 3 % ≤ C < 10 %: T, N; R45-20/21/22-36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: T; R45-52/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45	
007-010-00-4	natriumnitrit		231-555-9	7632-00-0	O; R8 T; R25 N; R50	O; T; N R: 8-25-50 S: (1/2-)45-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-50 5 % ≤ C < 25 %: T; R25 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R22	
007-011-00-X	kaliumnitrit		231-832-4	7758-09-0	O; R8 T; R25 N; R50	O; T; N R: 8-25-50 S: (1/2-)45-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-50 5 % ≤ C < 25 %: T; R25 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R22	
007-013-00-0	1,2-dimethylhydrazin	E	-	540-73-8	Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-51/53 3 % ≤ C < 25 %: T; R45-20/21/22-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %: T; R45	
007-017-00-2	isobutylnitrit	E	208-819-7	542-56-3	F; R11 Xn; R20/22 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68	F; T R: 11-20/22-45-68 S: 53-45		
007-027-00-7	1,6-bis(3,3-bis((1-methylpentylidenimino)propyl)ureido)hexan		420-190-2	-	Xn; R21/22-48/21 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-48/21-50/53 S: (1/2-)7-26-36/37/39-45-60-61		
008-003-00-9	hydrogenperoxidopløsning ... % brintoverilte ...%	B	231-765-0	7722-84-1	R5 O; R8 C; R35 Xn; R20/22	O; C R: 5-8-20/22-35 S: (1/2-)17-26-28-36/37/39-45	C ≥ 70 %: C; R20/22-35 50 % ≤ C < 70 %: C; R20/22-34 35 % ≤ C < 50 %: Xn; R22-37/38-41 8 % ≤ C < 35 %: Xn; R22-41 5 % ≤ C < 8 %: Xi; R36 Footnote: C ≥ 70 %: R5, O;R8 50 % ≤ C < 70 %: O; R8	
009-015-00-7	sulfuryldifluorid		220-281-5	2699-79-8	T; R23 Xn; R48/20 N; R50	T; N R: 23-48/20-50 S: (1/2-)45-63-60-61		
015-002-00-7	phosphor, rødt		231-768-7	7723-14-0	F; R11 R16 R52-53	F R: 11-16-52/53 S: (2-)7-43-61		
015-014-00-2	tributylphosphat		204-800-2	126-73-8	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22	Xn R: 22-38-40		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					Xi; R38	S: (2-)36/37-46		
015-015-00-8	tricresylphosphater o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p	C	201-103-5	78-30-8	T; R39/23/24/25 N; R51-53	T; N R: 39/23/24/25-51/53 S: (1/2-)20/21-28-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R39/23/24/25-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T; R39/23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R39/23/24/25 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R68/20/21/22	
015-016-00-3	tricresylphosphater m-m-m, m-m-p, m-p-p, p-p-p	C	201-105-6	78-32-0	Xn; R21/22 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-51/53 S: (2-)28-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-51/53 5 % ≤ C < 25 %: Xn; R21/22-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53	
015-020-00-5	mevinphos (ISO) 2-methoxycarbonyl-1-methylvinyldimethylphosphat		232-095-1	7786-34-7	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,0025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %: R52-53	
015-021-00-0	trichlorfon (ISO) dimethyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyethylphosphonat		200-149-3	52-68-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R43-50-53 0,025 % ≤ C < 1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-027-00-3	sulfotep (ISO) *O,O,O,O*-tetraethyldithiopyrophosphat		222-995-2	3689-24-5	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-032-00-0	prothoat (ISO) *O,O*-diethylisopropylcarbamoylmethyl dithiophosphat		218-893-2	2275-18-5	T+; R27/28 R52-53	T+ R: 27/28-52/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-033-00-6	phorat (ISO) *O,O*-diethylethylthiomethyldithiophosphat		206-052-2	298-02-2	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1%: Xn, N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-034-00-1	parathion (ISO) *O,O*-diethyl-*O*-4-nitrophenylthiophosphat		200-271-7	56-38-2	T+; R26/28 T; 24-48/25 N; R50-53	T+; N R: 24-26/28-48/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-26/28-48/25-50-53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-26/28-48/25-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21-26/28-48/22-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-23/25-48/22-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-48/22-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20/22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-035-00-7	parathion - methyl (ISO) *O,O*-dimethyl-*O*-4-nitrophenylthiophosphat		206-050-1	298-00-0	R5 R10 T+; R26/28 T; R24 Xn; R48/22 N; R50-53	T+; N R: 5-10-24-26/28-48/22-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-26/28-48/22-50-53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-26/28-48/22-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21-26/28-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-23/25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-50-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20/22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-041-00-X	malathion (ISO) 1,2-bis (ethoxycarbonyl) ethyl-*O*,*O*-dimethyldithiophosphat		204-497-7	121-75-5	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-042-00-5	methylchlorthion (ikke anerkendt af ISO) *O*-(3-chlor-4-nitrophenyl)-*O*,*O*-dimethylthiophosphat		207-902-5	500-28-7	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)13-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-047-00-2	ethion (ISO) *O*,*O*,*O*′,*O*′-tetraethyl-*S*,*S*′-methylendi (dithiophosphat)		209-242-3	563-12-2	T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53 S: (1/2-)25-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R21-25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,0025 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %: R52-53	
015-052-00-X	fenchlorphos (ISO) *O*,*O*-dimethyl-*O*-2,4,5-trichlorphenylthiophosphat		206-082-6	299-84-3	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2-)25-36/37-60-61		
015-055-00-6	naled (ISO) 1,2-dibrom-2,2-dichlorethyldimethylphosphat		206-098-3	300-76-5	Xn; R21/22 Xi; R36/38 N; R50	Xn; N R: 21/22-36/38-50 S: (2-)36/37-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-36/38-50 20 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/38-50 0,025 % ≤ C < 20 %: N; R50	
015-063-00-X	dioxathion (ISO) 1,4-dioxan-2,3-diyl-*O*,*O*,*O*′,*O*′-tetraethyldi (dithiophosphat)		201-107-7	78-34-2	T+; R26/28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-26/28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-26/28-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-26/28-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							23/25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-065-00-0	*S*-2-ethylsulfinyl-ethyl-*O*,*O*-dimethyl-dithiophosphat		-	2703-37-9	T+; R26/27/28 N; R51-53	T+; N R: 26/27/28-51/53 S: (1/2-)13-28-45-61		
015-076-00-0	*O*,*O*-diethyl-*O*-(4-methyl-7-coumarinyl)-thiophosphat		-	299-45-6	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R26/27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R23/24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-078-00-1	demeton-*S*-methylsulfon *S*-2-ethylsulfonylethyldimethylthiophosphat		241-109-5	17040-19-6	T; R25 Xn; R21 N; R51-53	T; N R: 21-25-51/53 S: (1/2-)22-28-36/37-45-61		
015-083-00-9	bensulid (ISO) *O*,*O*-diisopropyl-2-phenylsulfonylaminoethyldithiophosphat		212-010-4	741-58-2	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24-36-60-61		
015-084-00-4	chlorpyrifos (ISO) *O*,*O*-diethyl-O-3,5,6-trichlor-2-pyridylthiophosphat		220-864-4	2921-88-2	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,0025 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %: R52-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
015-095-00-4	methamidophos (ISO) *O*,*S*-dimethylthiophosphoramidat		233-606-0	10265-92-6	T+; R26/28 T; R24 N; R50	T+; N R: 24-26/28-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-096-00-X	oxydisulfoton *O*,*O*-diethyl-*S*-2-ethylsulfinyl-ethyl-dithiophosphat		219-679-1	2497-07-6	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-28-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-28-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R25-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
015-097-00-5	phenthoat (ISO) ethyl-2-(dimethoxythiophosphinoylthio)-2-phenylacetat		219-997-0	2597-03-7	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-100-00-X	phoxim (ISO) α-(diethoxyphosphinothioylimino) phenylacetonitril		238-887-3	14816-18-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)36-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,025 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-101-00-5	phosmet (ISO) *O*,*O*-dimethylphthalimidomethyldithio phosphat		211-987-4	732-11-6	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-105-00-7	triphenylphosphit		202-908-4	101-02-0	Xi; R36/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: (2-)28-60-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/38-50/53 5 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
015-107-00-8	ethoprophos (ISO) ethyl-*S*,*S*-dipropyldithiophosphat		236-152-1	13194-48-4	T+; R26/27 T; R25 R43 N; R50-53	T+; N R: 25-26/27-43-50/53 S: (1/2-)27/28-36/37/39-45-60-61		
015-108-00-3	bromophos (ISO) *O*-4-brom-2,5-dichlorphenyl-*O*,*O*-dimethylthiophosphat		218-277-3	2104-96-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)36-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-109-00-9	crotoxyphos (ISO) 1-phenylethyl-3-(dimethoxyphosphinyloxy) isocrotonat		231-720-5	7700-17-6	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
015-110-00-4	cyanofenphos (ISO) *O*-4-cyanophenyl-*O*-ethylphenylthiophosphonat		-	13067-93-1	T; R25-39/25 Xn; R21 Xi; R36 N; R51-53	T; N R: 21-25-36-39/25-51/53 S: (1/2-)36/37-45-61		
015-114-00-6	chlormephos (ISO) *S*-chlormethyl-*O*,*O*-diethyldithiophosphat		246-538-1	24934-91-6	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
015-115-00-1	chlorthiophos (ISO)		244-663-6	21923-23-9	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
015-122-00-X	*O*-6-ethoxy-2-ethylpyrimidin-4-yl-*O*,*O*-dimethylthiophosphat etrimfos		253-855-9	38260-54-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 2,5 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
015-123-00-5	fenamiphos (ISO) ethyl-4-methylthio-*m*-tolyl-*N*-isopropylphosphoramidat		244-848-1	22224-92-6	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-28-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-28-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R25-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R22-51-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-126-00-1	heptenophos (ISO) 7-chlorbicyclo(3,2,0)hepta-2,6-dien-6-yldimethylphosphat		245-737-0	23560-59-0	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)23-28-37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-127-00-7	*S*-benzyldiisopropylthiophosphat		247-449-0	26087-47-8	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
015-128-00-2	*S*-ethylsulfinylmethyl-*O,O*-diisopropyldithiophosphat		-	5827-05-4	T+; R27 T; R25 N; R50-53	T+; N R: 25-27-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R25-27-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R22-27-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R22-24-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R24-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R21-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R21-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-129-00-8	isofenphos (ISO) *O*-ethyl-*O*-2-isopropoxycarbonylphenyl-*N*-isopropylthiophosphoramidat		246-814-1	25311-71-1	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-131-00-9	*O,O*-diethyl-*O*-5-phenylisoxazol-3-ylthiophosphat		242-624-8	18854-01-8	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
015-132-00-4	*S*-(chlorphenylthiomethyl)-*O,O*-dimethyldithiophosphat		-	953-17-3	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53	C ≥ 25 %: T, N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N;	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-133-00-X	piperophos (ISO) *S*-2-methylpiperidinocarbonylmethyl-*O*,*O*-dipropyldithiophosphat		-	24151-93-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 2,5 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
015-134-00-5	pirimiphos-methyl (ISO) *O*-(2-diethylamino-6-methylpyrimidin-4-yl)-O,*O*-dimethylthiophosphat		249-528-5	29232-93-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
015-135-00-0	profenofos (ISO) *O*-(4-brom-2-chlorphenyl)-*O*-ethyl-*S*-propylthiophosphat		255-255-2	41198-08-7	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-136-00-6	*O*-ethyl-*O*-[(2-isopropoxycarbonyl)-1-methyl]vinyl(ethylamido)thiophosphat		250-517-2	31218-83-4	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-138-00-7	quinalphos (ISO) *O*,*O*-diethyl-*O*-quinoxalin-2-ylthiophosphat		237-031-6	13593-03-8	T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53 S: (1/2-)22-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R21-25-50-53 3 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,025 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-139-00-2	*S*-*tert*-butylthiomethyl-*O*,*O*-diethyldithiophosphat terbufos (ISO)		235-963-8	13071-79-9	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N;	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-154-00-4	2-chlorethylphosphonsyre ethephon		240-718-3	16672-87-0	Xn; R20/21 C; R34 R52-53	C R: 20/21-34-52/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C; R20/21-34-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
015-179-00-0	UVCB kondensationsprodukt af: tetrakis-hydroxymethylphosphoniumchlorid, urinstof og distillered hydrogenered C16-18-talg-alkylamin		422-720-8	166242-53-1	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-40-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
016-001-00-4	hydrogensulfid		231-977-3	7783-06-4	F+; R12 T+; R26 N; R50	F+; T+; N R: 12-26-50 S: (1/2-)9-16-36-38-45-61		
016-008-00-2	ammoniumpolysulfider		232-989-1	9080-17-5	R31 C; R34 N; R50	C; N R: 31-34-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %: C, N ; R31-34-50 5 % ≤ C < 25 %: C; R31-34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R31-36/38	
016-012-00-4	disvovldichlorid		233-036-2	10025-67-9	R14 T; R25 Xn; R20 R29 C; R35 N; R50	T; C; N R: 14-20-25-29-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T, C, N; R20-25-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R22-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R22-34 3 % ≤ C < 5 %: Xn; R22-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R36/37/38	
016-013-00-X	svovldichlorid		234-129-0	10545-99-0	R14 C; R34 Xi; R37 N; R50	C; N R: 14-34-37-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %: C, N ; R34-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
016-014-00-5	svovltetrachlorid		-	13451-08-6	R14 C; R34 N; R50	C; N R: 14-34-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R34-50 10 ≤ C < 25 %: C; R34 5 ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
016-021-00-3	methanthiol methylmercaptan		200-822-1	74-93-1	F+; R12 T; R23 N; R50-53	F+; T; N R: 12-23-50/53 S: (2-)16-25-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
016-023-00-4	dimethylsulfat	E	201-058-1	77-78-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T+; R26 T; R25 C; R34 R43	T+ R: 45-25-26-34-43-68 S: 53-45	C ≥ 25 %: T+; R45-R25-R26-R34-R43-R68 10 % ≤ C < 25 %: T+; R45-R22-R26-R34-R43-R68 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-R22-R26-R36/37/38-R43-R68 5 % ≤ C < 7 %: T; R45-R22-R23-R36/37/38-R43-R68 3 % ≤ C < 5 %: T; R45-R22-R23-R43-R68 1 % ≤ C < 3 %: T; R45-R23-R43-R68 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-R20-R68 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45-R68	
016-059-00-0	*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyldithiobis(ethylen)diamindihydrochlorid		405-300-9	17339-60-5	Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-36-43-50/53 S: (2-)26-36/37-60-61		
017-003-00-8	bariumchlorat		236-760-7	13477-00-4	O; R9 Xn; R20/22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-20/22-51/53 S: (2-)13-27-61		
017-004-00-3	kaliumchlorat		223-289-7	3811-04-9	O; R9 Xn; R20/22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-20/22-51/53 S: (2-)13-16-27-61		
017-005-00-9	natriumchlorat		231-887-4	7775-09-9	O; R9 Xn; R22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-22-51/53 S: (2-)13-17-46-61		
017-011-00-1	natriumhypochloritopløsning ... % aktiv chlor	B	231-668-3	7681-52-9	C; R34 R31 N; R50	C; N R: 31-34-50 S: (1/2-)28-45-50-61	C ≥ 25 %: C, N; R31-34-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R31-34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R31-36/38	
017-012-00-7	calciumhypochlorit		231-908-7	7778-54-3	O; R8 Xn; R22 R31 C; R34 N; R50	O; C; N R: 8-22-31-34-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-34-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 3 % ≤ C < 10 %: Xi; R37/38-41 0,5 % ≤ C < 3 %: Xi; R36	
024-001-00-0	chromtrioxid	E	215-607-8	1333-82-0	O; R9 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62	O; T+; N R: 45-46-9-24/25-26-35-42/43-48/23-62-50/53	C ≥ 25 %: T+, N; R24/25-26-35-42/43-45-46-48/23-50/53-62 10 % ≤ C < 25 %: T+, N;	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					T+; R26 T; R24/25-48/23 C; R35 R42/43 N; R50-53	S: 53-45-60-61	R21/22-26-35-42/43-45-46-48/23-51/53-62 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21/22-26-34-42/43-45-46-48/20-51/53-62 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R21/22-23-34-42/43-45-46-48/20-51/53-62 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R21/22-23-36/37/38-42/43-45-46-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R23-36/37/38-42/43-45-46-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R23-36/37/38-42/43-45-46-48/20-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: T; R20-45-46-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R20-45-46	
024-002-00-6	kaliumdichromat	E	231-906-6	7778-50-9	O; R8 Carc. Cat. 2: R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; 50-53	T+; N; O R: 45-46-60-61-8-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-	3

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							20	
024-003-00-1	ammoniumdichromat	E	232-143-1	7789-09-5	E; R2 O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	E; T+; N R: 45-46-60-61-2-8-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-50/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-50/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	3
024-004-00-7	natriumdichromat	E	234-190-3	10588-01-9	O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; 50-53	T+; N; O R: 45-46-60-61-8-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53	3

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							1 % ≤ C < 2,5 %: T ; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	
024-004-01-4	natriumdichromat, dihydrat	E	234-190-3	7789-12-0	O; R8 Carc. Cat.2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	T+; N; O R: 45-46-60-61-8-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	3
024-011-00-5	ammoniumbis(1-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-3-(*N*-phenylcarbamoyl)-2-naphtholato)chromat(1-)		400-110-2	-	F; R11 N; R50-53	F; N R: 11-50/53 S: (2-)33-60-61		
024-018-00-3	natriumchromat	E	231-889-5	7775-11-3	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat.2; R60-61 T+; R26	T+; N R: 45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-	3

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	S: 53-45-60-61	46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	
027-004-00-5	cobaltdichlorid	E	231-589-4	7646-79-9	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2-)22-53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R49-22-42/43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R49-22-42/43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R49-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: T; R49-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %: T; R49	1
027-005-00-0	cobaltsulfat	E	233-334-2	10124-43-3	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2-)22-53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R49-22-42/43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R49-42/43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R49-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: T; R49-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %: T; R49	1
029-002-00-X	dikobberoxid kobber(I)oxid cuprooxid		215-270-7	1317-39-1	Xn; R22 N; 50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)22-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
030-001-00-1	zinkpulver - zinkstøv (ustabiliseret)		231-175-3	7440-66-6	F; R15-17 N; R50-53	F; N R: 15-17-50/53 S: (2-)43-46-60-61		
030-002-00-7	zinkpulver - zinkstøv (stabiliseret)		231-175-3	7440-66-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-003-00-2	zinkchlorid		231-592-0	7646-85-7	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R36/37/38-51/53 2.5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0.25 % ≤ C < 2.5 %: R52/53	
030-006-00-9	zinksulfat (mono-, hexa- og heptahydrat) [1] zinksulfat (vandfri) [2]		231-793-3 [1] 231-793-3 [2]	7446-19-7 [1] 7733-02-0 [2]	Xn; R22 R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2-)22-26-39-46-60-61		
033-001-00-X	arsen		231-148-6	7440-38-2	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)20/21-28-45-60-61		
033-002-00-5	arsenforbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)20/21-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/25-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/25 0,1 % ≤ C < 0,2 %: Xn; R20/22	1
042-002-00-4	tetrakis(dimethylditetradecylammonium)hexa-μ-oxotetra-μ3-oxodi-μ5-oxotetradecaoxooctamolybdat(4-)		404-760-8	117342-25-3	T; R23 Xi; R41 R53	T R: 23-41-53 S: (1/2-)26-37/39-45-61		
048-001-00-5	cadmiumforbindelser, med undtagelse af cadmiumsulfoselenid (xCdS.yCdSe) og blandinger af cadmiumsulfid med zinksulfid (xCdS.yZnS), blandinger af cadmiumsulfid med kviksølvsulfid (xCdS.yHgS) såvel som cadmium forbindelser opført andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/21/22-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22	1
048-003-00-6	cadmiumdiformiat		224-729-0	4464-23-7	T; R23/25	T; N	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					R33 Xn; R68 N; R50-53	R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	50/53-68 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22-33-52/53-68 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/22-33-52/53	
048-004-00-1	cadmiumcyanid		208-829-1	542-83-6	T+; R26/27/28 R32 R33 Xn; R68 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-32-33-68-50/53 S: (1/2-)7-28-29-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-32-33-50/53-68 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-32-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23/24/25-32-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24/25-32-33-52/53-68 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	
048-005-00-7	cadmiumhexafluorosilicat(2-)		241-084-0	17010-21-8	T; R23/25 R33 Xn; R68 N; R50-53	T; N R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-50/53-68 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22-33-52/53-68 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/22-33	
048-006-00-2	cadmiumfluorid	E	232-222-0	7790-79-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %:: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20/22-48/20/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
048-007-00-8	cadmiumiodid		232-223-6	7790-80-9	T; R23/25 R33 Xn; R68 N; R50-53	T; N R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-50/53-68 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22-33-52/53-68 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/22-33	
048-008-00-3	cadmiumchlorid	E	233-296-7	10108-64-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20/22-48/20/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
048-009-00-9	cadmiumsulfat	E	233-331-6	10124-36-4	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T; R48/23/25 T+; R26	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					T; R25 N; R50-53		7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20/22-48/20/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
048-010-00-4	cadmiumsulfid	E	215-147-8	1306-23-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25 Xn; R22 R53	T; N R: 45-22-48/23/25-62-63-68-53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T; R45-22-48/23/25-62-63-68-53 10 % ≤ C < 25 %: T; R45-22-48/23/25-62-63-68 5 % ≤ C < 10 %: T; R45-48/20/22-62-63-68 1 % ≤ C < 5 %: T; R45-48/20/22-68 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-48/20/22	1
050-001-00-5	tintetrachlorid		231-588-9	7646-78-8	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)7/8-26-45-61	C ≥ 25 %: C; R34-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
050-005-00-7	trimethyltin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R23/24/25-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/24/25 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22	1
050-006-00-2	triethyltin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+;	1

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							R26/27/28-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R23/24/25-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/24/25 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22	
050-007-00-8	tripropyltin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/24/25-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22	1
050-008-00-3	tributyltin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T; R25-48/23/25 Xn; R21 Xi; R36/38 N; R50-53	T; N R: 21-25-36/38-48/23/25-50/53 S: (1/2-)35-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R21-25-36/38-48/23/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R21-25-36/38-48/23/25-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R21-25-36/38-48/23/25-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R22-48/20/22-52/53	1
050-009-00-9	fluortripentylstannan [1] hexapentyldistannoxan [2]		243-546-7 [1] 247-143-7 [2]	20153-49-5 [1] 25637-27-8 [2]	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	1
050-010-00-4	fluortrihexylstannan		243-547-2	20153-50-8	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	1
050-011-00-X	triphenyltin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/24/25-51/53	1

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							1 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-52/53	
050-012-00-5	tetracyclohexylstannan [1] chlortricyclohexylstannan [2] butyltricyclohexylstannan [3]	A	215-910-5 [1] 221-437-5 [2] 230-358-5 [3]	1449-55-4 [1] 3091-32-5 [2] 7067-44-9 [3]	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	1
050-013-00-0	trioctylin-forbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xi; R36/37/38 R53	Xi R: 36/37/38-53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi; R36/37/38-53 1 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38	1
051-002-00-3	antimonpentachlorid		231-601-8	7647-18-9	C; R34 N; R51-53	C; N R: 34-51/53 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R34-51/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34-52/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53	
051-003-00-9	antimonforbindelser, med undtagelse af antimontetraoxid (Sb_2O_4), antimonpentoxid (Sb_2O_5), antimontrisulfid (Sb_2S_3), antimonpentasulfid (Sb_2S_5) samt sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xn; R20/22 N; R51-53	Xn; N R: 20/22-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22	1
080-002-00-6	uorganiske kviksølvforbindelser, undtagen kviksølv (II) sulfid (cinnober) samt sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-33-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,5 % ≤ C < 2 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	1
080-004-00-7	organiske kviksølvforbindelser undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-36-45-	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N;	1

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						60-61	R26/27/28-33-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,05 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	
080-007-00-3	dimethylkviksølv [1] diethylkviksølv [2]		209-805-3 [1] 211-000-7 [2]	593-74-8 [1] 627-44-1 [2]	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-36-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-33-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/24/25-33 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22-33	1
082-001-00-6	blyforbindelser, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	AE	-	-	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33 N; R50-53	T; N R: 61-20/22-33-62-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R61-20/22-33-62-50/53 5 % ≤ C < 25 %: T, N; R61-20/22-33-62-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T, N; R61-20/22-33-62-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R61-20/22-33-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R61-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: R52/53	1
082-002-00-1	blyalkyler	AE	-	-	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 61-26/27/28-33-62-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R61-26/27/28-33-62-50/53 5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R61-26/27/28-33-62-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T+, N; R61-26/27/28-33-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+; R61-26/27/28-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R61-26/27/28-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R61-23/24/25-33 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22-33	1

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
601-010-00-3	ethen ethylen		200-815-3	74-85-1	F+; R12 R67	F+ R: 12-67 S: (2-)9-16-33-46		
601-014-00-5	isopren 2-methyl-1,3-butadien	D	201-143-3	78-79-5	F+; R12 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 R52-53	F+; T R: 45-12-68-52/53 S: 53-45-61		
601-017-00-1	cyclohexan		203-806-2	110-82-7	F; R11 Xn; R65 Xi; R38 R67 N; R50-53	F; Xn; N R: 11-38-65-67-50/53 S: (2-)9-16-25-33-60-61-62		4 6
601-020-00-8	benzen	E	200-753-7	71-43-2	F; R11 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 T; R48/23/24/25 Xn; R65 Xi; R36/38	F; T R: 45-46-11-36/38-48/23/24/25-65 S: 53-45		
601-021-00-3	toluen		203-625-9	108-88-3	F; R11 Repr.Cat.3; R63 Xn; R48/20-65 Xi; R38 R67	F; Xn R: 11-38-48/20-63-65-67 S: (2-)36/37-62-46		4, 6
601-025-00-5	mesitylen 1,3,5-trimethylbenzen		203-604-4	108-67-8	R10 Xi; R37 N; R51-53	Xi; N R: 10-37-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi, N; R37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: R52/53	
601-027-00-6	2-phenylpropen α-methylstyrene		202-705-0	98-83-9	R10 Xi; R36/37 N; R51-53	Xi; N R: 10-36/37-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: R52/53	
601-028-00-1	2-methylstyren 2-vinyltoluen		210-256-7	611-15-4	Xn; R20 N; R51-53	Xn; N R: 20-51/53 S: (2-)24-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: R52/53	
601-032-00-3	benzo[*def*]chrysen benzo[*a*]pyren		200-028-5	50-32-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 R43 N; R50-53	T; N R: 45-46-60-61-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R43-45-46-50-53-60-61 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R43-45-46-51-53-60-61 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R43-45-46-52-53-60-61 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-52-53-60-61 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							46-52-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
601-037-00-0	hexan		203-777-6	110-54-3	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R65-48/20 Xi; R38 R67 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-38-48/20-62-65-67-51/53 S: (2-)9-16-29-33-36/37-61-62	C ≥ 25 %: Xn, N; R38-48/20-62-51/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn; R38-48/20-62-52/53 5 % ≤ C < 20 %: Xn; R48/20-62-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53	4 6
601-041-00-2	dibenz[*a*,*h*]anthracen		200-181-8	53-70-3	Carc. Cat. 2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R45-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %: T; R45	
601-048-00-0	chrysen		205-923-4	218-01-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 N; R50-53	T; N R: 45-68-50/53 S: 53-45-60-61		
601-052-00-2	naphthalen		202-049-5	91-20-3	Carc. Cat.3; R40 Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
601-053-00-8	nonylphenol [1] 4-nonyl-phenol, forgrenet [2]		246-672-0 [1] 284-325-5 [2]	25154-52-3 [1] 84852-15-3 [2]	Repr.Cat.3; R62 Repr.Cat.3; R63 Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-62-63-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-46-60-61		
602-003-00-8	dibrommethan		200-824-2	74-95-3	Xn; R20 R52-53	Xn R: 20-52/53 S: (2-)24-61	C ≥ 25 %: Xn; R20-52/53 12,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20	
602-008-00-5	carbontetrachlorid		200-262-8	56-23-5	Carc. Cat. 3; R40 T; R23/24/25-48/23 R52-53 N; R59	T; N R: 23/24/25-40-48/23-59-52/53 S: (1/2-)23-36/37-45-59-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-40-48/23-52/53-59 1 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/24/25-40-48/23-59 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/21/22-48/20-59 0,1 % ≤ C < 0,2 %: N; R59	
602-010-00-6	1,2-dibromethan	E	203-444-5	106-93-4	Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 Xi; R36/37/38 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-36/37/38-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-36/37/38-51/53 20 % ≤ C < 25 %: T, N; R45-23/24/25-36/37/38-52/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							2,5 % ≤ C < 20 %: T, N; R45-23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20/21/22	
602-011-00-1	1,1-dichlorethan		200-863-5	75-34-3	F; R11 Xn; R22 Xi; R36/37 R52-53	F; Xn R: 11-22-36/37-52/53 S: (2-)16-23-61	C ≥ 25 %: Xn; R22-36/37-52/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn; R22-36/37 12,5 % ≤ C < 20 %: Xn; R22	
602-014-00-8	1,1,2-trichlorethan		201-166-9	79-00-5	Carc.Cat.3; R40 Xn; R20/21/22 R66	Xn R: 20/21/22-40-66 S: (2-)9-36/37-46	C ≥ 5 %: Xn; R20/21/22	
602-015-00-3	1,1,2,2-tetrachlorethan		201-197-8	79-34-5	T+; R26/27 N; R51-53	T+; N R: 26/27-51/53 S: (1/2-)38-45-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27-51/53 7 % ≤ C < 25 %: T+; R26/27-52/53 2,5 % ≤ C < 7 %: T; R23/24-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21	
602-016-00-9	1,1,2,2-tetrabromethan		201-191-5	79-27-6	T+; R26 Xi; R36 R52-53	T+ R: 26-36-52/53 S: (1/2-)24-27-45-61	C ≥ 25 %: T+; R26-36-52/53 20 % ≤ C < 25 %: T+; R26-36 7 % ≤ C < 20 %: T+; R26 1 % ≤ C < 7 %: T; R23 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20	
602-017-00-4	pentachlorethan		200-925-1	76-01-7	Carc. Cat. 3; R40 T; R48/23 N; R51-53	T; N R: 40-48/23-51/53 S: (1/2-)23-36/37-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R40-48/23-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T; R40-48/23-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R40-48/23 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R48/20	
602-019-00-5	1-brompropan probylbromid probylbromid		203-445-0	106-94-5	F; R11 Rep. Cat. 2; R60 Rep. Cat. 3; R63 Xn; R48/20 Xi; R36/37/38 R67	T; F R: 60-11-36/37/38-48/20-63-67 S: 53-45		
602-025-00-8	1,1-dichlorethylen vinylidenchlorid	D	200-864-0	75-35-4	F; R12 Carc.Cat.3; R40 Xn; R20	F+; Xn R: 12-20-40 S: (2-)7-16-29-36/37-	C ≥ 12,5 %: Xn; R20-40 1 % ≤ C < 12,5 %: Xn; R40	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						46		
602-026-00-3	1,2-dichlorethylen [1] *cis*-dichlorethylen [2] *trans*-dichlorethylen [3]	C	208-750-2 [1] 205-859-7 [2] 205-860-2 [3]	540-59-0 [1] 156-59-2 [2] 156-60-5 [3]	F; R11 Xn; R20 R52-53	F; Xn R: 11-20-52/53 S: (2-)7-16-29-61	C ≥ 25 %: Xn; R20-52/53 12,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20	
602-029-00-X	3-chlorpropen allylchlorid	D	203-457-6	107-05-1	F; R11 Carc.Cat.3; R40 Muta.Cat.3; R68 Xn; R20/21/22-48/20 Xi; R36/37/38 N; R50	F; Xn; N R: 11-20/21/22-36/37/38-40-48/20-68-50 S: (2-)16-25-26-36/37-46-61		
602-033-00-1	chlorbenzen		203-628-5	108-90-7	R10 Xn; R20 N; R51-53	Xn; N R: 10-20-51/53 S: (2-)24/25-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20-51/53 5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53	
602-034-00-7	1,2-dichlorbenzen *ortho*-dichlorbenzen		202-425-9	95-50-1	Xn; R22 Xi; R36/37/38 N; R50-53	Xn; N R: 22-36/37/38-50/53 S: (2-)23-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-36/37/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-36/37/38-51/53 5 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R22-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
602-035-00-2	1,4-dichlorbenzen *para*-dichlorbenzen		203-400-5	106-46-7	Xi; R36 Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 36-40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
602-036-00-8	2-chlor-1,3-butadien chloropren	D E	204-818-0	126-99-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 Xn; R20/22-48/20 Xi; R36/37/38	F; T R: 45-11-20/22-36/37/38-48/20 S: 53-45		
602-039-00-4	polychlorerede biphenyler PCB	C	215-648-1	1336-36-3	R33 N; R50-53	Xn; N R: 33-50/53 S: (2-)35-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R33-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn, N; R33-52/53 0,005 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R33	
602-043-00-6	lindan γ-1,2,3,4,5,6-		200-401-2	58-89-9	T; R25 Xn; R20/21-48/22	T; N R: 20/21-25-48/22-64-	C ≥ 25 %: T, N; R20/21-25-48/22-64-50-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	hexachlorcyclohexan				R64 N; R50-53	50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	10 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-48/22-64-50-53 3 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R22-64-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: N; R64-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: N; R64-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
602-062-00-X	1,2,3-trichlorpropan	D	202-486-1	96-18-4	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 2; R60 Xn; R20/21/22	T R: 45-60-20/21/22 S: 53-45		
602-073-00-X	1,4-dichlorbut-2-en	E	212-121-8	764-41-0	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50-53	T+; N R: 45-24/25-26-34-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-24/25-26-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-21/22-26-34-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-21/22-26-36/37/38-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-21/22-23-36/37/38-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-21/22-23-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-23-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: T; R45-20-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-20 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
603-006-00-7	pentanol-isomerer, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	C	250-378-8	30899-19-5	R10 Xn; R20 Xi; R37 R66	Xn R: 10-20-37-66 S: (2-)46		
603-007-00-2	2-methyl-2-butanol tert-pentylalkohol		200-908-9	75-85-4	F; R11 Xn; R20 Xi; R37/38	F; Xn R: 11-20-37/38 S: (2-)46		
603-029-00-2	2,2'-dichlordiethylether bis(2-chlorethyl)ether		203-870-1	111-44-4	R10 Carc.Cat.3; R40 T+; R26/27/28	T+ R: 10-26/27/28-40 S: (1/2-)7/9-27-28-36/37-45	C ≥ 7 %: T+; R26/27/28-40 1 % ≤ C < 7 %: T; R23/24/25-40 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22	
603-030-00-8	2-aminoethanol		205-483-3	141-43-5	Xn; R20/21/22	C	C ≥ 25 %: C; R20/21/22-34	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	ethanolamin				C; R34	R: 20/21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45	10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
603-031-00-3	1,2-dimethoxyethan ethylenglycoldimethylether		203-794-9	110-71-4	Repr.Cat.2; R60 Repr.Cat.2; R61 F; R11 R19 Xn; R20	F; T R: 60-61-11-19-20 S: 53-45		
603-054-00-9	dibutylether di-n-butylether		205-575-3	142-96-1	R10 Xi; R36/37/38 R52-53	Xi R: 10-36/37/38-52/53 S: (2-)61	C ≥ 10 %: Xi; R36/37/38	
603-063-00-8	2,3-epoxypropan-1-ol	E	209-128-3	556-52-5	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R60 T; R23 Xn; R21/22 Xi; R36/37/38	T R: 45-60-21/22-23-36/37/38-68 S: 53-45		
603-066-00-4	1,2-epoxycyclohexan-4-oxiran 1-epoxyethyl-3,4-epoxycyclohexan		203-437-7	106-87-6	T; R23/24/25 Xn; R68	T R: 23/24/25-68 S: (1/2-)23-24-45	C ≥ 1 %: T; R23/24/25-68 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22	
603-067-00-X	phenylglycidylether 1,2-epoxy-3-phenoxypropan	E	204-557-2	122-60-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38 R43 R52-53	T R: 45-20-37/38-43-68-52/53 S: 53-45-61		
603-070-00-6	2-amino-2-methylpropanol		204-709-8	124-68-5	Xi; R36/38 R52-53	Xi R: 36/38-52/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi; R36/38-52/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/38	
603-074-00-8	reaktionsprodukt: bisphenol-A-diglycidylether homologe med molekylvægt ≤ 700		500-033-5	25068-38-6	Xi; R36/38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-43-51/53 S: (2-)28-37/39-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/38-43-51/53 5 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43	
603-076-00-9	but-2-yn-1,4-diol 2-butyn-1,4-diol	D	203-788-6	110-65-6	C; R34 T; R23/25 Xn; R21-48/22 R43	C; T R: 21-23/25-34-43-48/22 S: (1/2-)25-26-36/37/39-45-46	C ≥ 50 %: T, C; R21-23/25-34-48/22-43 25 % ≤ C < 50 %: T; R21-23/25-36/38-48/22-43 10 % ≤ C < 25 %: Xn; R20/22-48/22-43	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							3 % ≤ C < 10 %: Xn; R20/22-43 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R43	
603-095-00-2	2-(propyloxy)ethanol		220-548-6	2807-30-9	Xn; R21 Xi; R36	Xn R: 21-36 S: (2-)26-36/37-46		
603-105-00-5	furan	E	203-727-3	110-00-9	F+; R12 R19 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 Xi; R38 R52-53	F+; T R: 45-12-19-20/22-38-48/22-68-52/53 S: 53-45-61		
604-001-00-2	phenol fenol		203-632-7	108-95-2	Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 C; R34	T; C R: 23/24/25-34-48/20/21/22-68 S: (1/2-)24/25-26-28-36/37/39-45	C ≥ 10 %: T; R23/24/25-48/20/21/22-34-68 3 % ≤ C < 10 %: C ; Xn ; R20/21/22-34-68 1 % ≤ C < 3 %: Xn ; R36/38-68	
604-009-00-6	pyrogallol 1,2,3-trihydroxybenzen		201-762-9	87-66-1	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/21/22 R52-53	Xn R: 20/21/22-68-52/53 S: (2-)36/37-61	C ≥ 25 %: Xn; R20/21/22-68-52/53 10 % ≤ C < 25 %: Xn; R20/21/22-68 1 % ≤ C < 10 %: Xn; R68	
604-010-00-1	resorcinol 1,3-benzendiol		203-585-2	108-46-3	Xn; R22 Xi; R36/38 N; R50	Xn; N R: 22-36/38-50 S: (2-)26-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-36/38-50 20 % ≤ C < 25 %: Xn; R22-36/38 10 % ≤ C < 20 %: Xn; R22	
604-012-00-2	4-chlor-*o*-cresol		216-381-3	1570-64-5	T; R23 C; R35 N; R50	T; C; N R: 23-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T, C, N; R23-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R20-34 3 % ≤ C < 5 %: Xn; R20-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R36/37/38	
604-013-00-8	2,3,4,6-tetrachlorphenol		200-402-8	58-90-2	T; R25 Xi; R36/38 N; R50-53	T; N R: 25-36/38-50/53 S: (1/2-)26-28-37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-36/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: T, N; R25-51/53 5 % ≤ C < 20 %: T, N; R25-36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R22-51/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,5 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: R52/53	
604-014-00-3	chlorocresol		200-431-6	59-50-7	Xn; R21/22 Xi; R41 R43 N; R50	Xn; N R: 21/22-41-43-50 S: (2-)26-36/37/39-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-41-43-50 10 % ≤ C < 25 %: Xn; R21/22-41-43 5 % ≤ C < 10 %: Xn; R21/22-36-43 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
604-015-00-9	2,2'-methylen-bis-(3,4,6-trichlorphenol) hexachlorophen		200-733-8	70-30-4	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)20-37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R24/25-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %: T; R24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 2 %: Xn; R21/22-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R21/22	
604-017-00-X	2,4,5-trichlorphenol		202-467-8	95-95-4	Xn; R22 Xi; R36/38 N; R50-53	Xn; N R: 22-36/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-36/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-36/38-51/53 5 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
604-030-00-0	4,4'-isopropylidendiphenol		201-245-8	80-05-7	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R37-41 R43	Xn R: 37-41-43-62 S: (2-)26-36/37-39-46		
605-002-00-0	1,3,5-trioxan trioxymethylen		203-812-5	110-88-3	F; R11 Repr.Cat.3; R63 Xi; R37	F; Xn R: 11-37-63 S: (2-)36/37-46		
605-016-00-7	glyoxal...%	B	203-474-9	107-22-2	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R36/38 R43	Xn R: 20-36/38-43-68 S: (2-)36/37	C ≥ 10 %: Xn; R20-36/38-43-68 1 % ≤ C < 10 %: Xn; R43-68	
605-020-00-9	5-allyl-1,3-benzodioxol	E	202-345-4	94-59-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22	T R: 45-22-68 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
605-022-00-X	glutaral glutaraldehyd		203-856-5	111-30-8	T; R23/25 C; R34 R42/43 N; R50	T; N R: 23/25-34-42/43-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 50 %: T, N; R23/25-34-42/43-50 25 % ≤ C < 50 %: T; R22-23-34-42/43 10 % ≤ C < 25 %: C; R20/22-34-42/43 2 % ≤ C < 10 %: Xn; R20/22-37/38-41-42/43 1 % ≤ C < 2 %: Xn; R36/37/38-42/43 0,5 % ≤ C < 1 %: Xi; R36/37/38-43	
605-025-00-6	chloracetaldehyd		203-472-8	107-20-0	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50	T+; N R: 24/25-26-34-40-50 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24/25-26-34-40-50 10 % ≤ C < 25 %: T+; R21/22-26-34-40 7 % ≤ C < 10 %: T+; R21/22-26-36/37/38-40 5 % ≤ C < 7 %: T; R21/22-23-36/37/38-40 3 % ≤ C < 5 %: T; R21/22-23-40 1 % ≤ C < 3 %: T; R23-40 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20	
606-037-00-4	triadimefon (ISO) 1-(4-chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butanon		256-103-8	43121-43-3	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)24-37-61		
606-048-00-4	2'-anilino-3'-methyl-6'-dipentylaminospiro(isobenzofuran-1(1*H*),9'-xanthen)-3-on		406-480-1	-	R53	R: 53 S: 61		
607-004-00-7	trichloreddikesyre		200-927-2	76-03-9	C; R35 N; R50-53	C; N R: 35-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R35-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R35-51/53 5 % ≤ C < 10 %: C, N; R34-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R36/37/38-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
607-019-00-9	methylchlorformiat		201-187-3	79-22-1	F; R11 T+; R26	F; T+ R: 11-21/22-26-34		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					Xn; R21/22 C; R34	S: (1/2-)26-14-28-36/37-39-36/37/39-45-46-63		
607-049-00-2	mecoprop (ISO) 2-(4-chlor-*o*-tolyloxy) propionsyre (*RS*)-2-(4-chlor-*o*-tolyloxy) propionsyre [1]		230-386-8 [1] 202-264-4 [2]	7085-19-0 [1] 93-65-2 [2]	Xn; R22 Xi; R38-41 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-41-50/53 S: (2-)13-26-37/39-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-38-41-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R38-41-50-53 10 % ≤ C < 20 %: Xi, N; R41-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36-50-53 0,25 % ≤ C < 5 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
607-053-00-4	MCPB (ISO) 4-(4-chlor-o-tolyloxy) smørsyre		202-365-3	94-81-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-061-00-8	acrylsyre	D	201-177-9	79-10-7	R10 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	C; N R: 10-20/21/22-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R20/21/22-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-064-00-4	benzylchlorformiat		207-925-0	501-53-1	C; R34 N; R50-53	C; N R: 34-50/53 S: (1/2-)26-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-072-00-8	2-hydroxyethylacrylat	D	212-454-9	818-61-1	T; R24 C; R34 R43 N; R50	T; N R: 24-34-43-50 S: (1/2-)26-36/39-45-61	C ≥ 25 %: T; R24-34-43-50 10 % ≤ C < 25 %: T; R24-34-43 5 % ≤ C < 10 %: T; R24-36/38-43 2 % ≤ C < 5 %: T; R24-43 0,2 % ≤ C < 2 %: Xn; R21-43	
607-086-00-4	diallylphthalat		205-016-3	131-17-9	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24/25-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-091-00-1	trifluoreddikesyre . . . %	B	200-929-3	76-05-1	Xn; R20 C; R35	C R: 20-35-52/53	C ≥ 25 %: C; R20-35-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					R52-53	S: (1/2-)9-26-27-28-45-61	5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/38	
607-094-00-8	pereddikesyre . . . %		201-186-8	79-21-0	R10 O; R7 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	O; C; N R: 7-10-20/21/22-35-50 S: (1/2-)3/7-14-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R20/21/22-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R20/21/22-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi, R36/37/38	
607-107-00-7	2-ethylhexylacrylat	D	203-080-7	103-11-7	Xi; R37/38 R43	Xi R: 37/38-43 S: (2-)36/37-46		
607-113-00-X	isobutylmethacrylat	D	202-613-0	97-86-9	R10 Xi; R36/37/38 R43 N; R50	Xi; N R: 10-36/37/38-43-50 S: (2-)24-37-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-43-50 20 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-43 1 % ≤ C < 20 %: Xi; R43	
607-116-00-6	cyclohexylacrylat	D	221-319-3	3066-71-5	Xi; R37/38 N; R51-53	Xi; N R: 37/38-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi, N; R37/38-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: R52/53	
607-133-00-9	monoalkyl eller monoaryl eller monoalkylaryl esters af acrylsyre undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xi; R36/37/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-51/53 S: (2-)26-28-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: R52/53	
607-151-00-7	propargit (ISO) 2-(4-*tert*-butylphenoxy) cyclohexylprop-2-ynylsulfit		219-006-1	2312-35-8	Carc.Cat.3; R40 T; R23 Xi; R38-41 N; R50-53	T; N R: 23-38-40-41-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23-38-40-41-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20-38-40-41-50-53 10 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R20-40-41-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20-40-36-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20-40-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xn, N; R40-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn, N; R40-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
607-189-00-4	trimethylendiamintetraeddikesyre		400-400-9	1939-36-2	Xn; R22	Xn; N		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					Xi; R41 N; R50-53	R: 22-41-50/53 S: (2-)22-26-39-60-61		
607-244-00-2	isooctylacrylat		249-707-8	29590-42-9	Xi; R36/37/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-50/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-245-00-8	*tert*-butylacrylat	D	216-768-7	1663-39-4	F; R11 Xn; R20/21/22 Xi; R37/38 R43 N; R52-53	F; Xn R: 11-20/21/22-37/38-43-52/53 S: (2-)16-25-37-61	C ≥ 25 %: Xn; R20/21/22-37/38-43-52-53 20 % ≤ C < 25 %: Xi; R37/38-43 1 % ≤ C < 20 %: Xi; R43	
607-247-00-9	dodecylmethacrylat		205-570-6	142-90-5	Xi; 36/37/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-50/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,50 %: R52/53	
607-249-00-X	(1-methyl-1,2-ethandiyl)bis[oxy(methyl-2,1-ethandiyl)]diacrylat		256-032-2	42978-66-5	Xi; R36/37/38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-43-51/53 S: (2-)24-37-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-43-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43	
608-003-00-4	acrylonitril	D E	203-466-5	107-13-1	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 Xi; R37/38-41 R43 N; R51-53	F; T; N R: 45-11-23/24/25-37/38-41-43-51/53 S: 9-16-53-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-37/38-41-43-51/53 20 % ≤ C < 25 %: T; R45-23/24/25-37/38-41-43-52/53 10 % ≤ C < 20 %: T; R45-23/24/25-41-43-52/53 5 % ≤ C < 10 %: T; R45-23/24/25-36-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T; R45-23/24/25-43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23/24/25-43 0,2 % ≤ C < 1 %: T; R45-20/21/22 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45	
608-006-00-0	bromoxynil (ISO)		216-882-7	1689-84-5	Repr. Cat. 3; R63	T+; N	C ≥ 25 %: T+, N; R25-26-43-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	3,5-dibrom-4-hydroxybenzonitril				T+; R26 T; R25 R43 N; R50-53	R: 25-26-43-63-50/53 S: (1/2-)27/28-36/37-45-63-60-61	63-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R22-26-43-63-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R22-23-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R22-23-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R23-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, N; R23-43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20-51-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
608-007-00-6	ioxynil (ISO) 4-hydroxy-3,5-diiodbenzonitril		216-881-1	1689-83-4	Repr. Cat. 3; R63 T; R23/25 Xn; R21-48/22 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-36-48/22-63-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61-63	C ≥ 25 %: T, N; R21-23/25-36-48/22-63-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/22-36-48/22-63-50-53 10 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R20/22-48/22-63-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20/22-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-010-00-2	2-methyl-2-propennitril methacrylnitril	D	204-817-5	126-98-7	F; R11 T; R23/24/25 R43	F; T R: 11-23/24/25-43 S: (1/2-)9-16-18-29-45	C ≥ 1 %: T; R23/24/25-43 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-43	
608-014-00-4	chlorothalonil (ISO) tetrachlorisophthalonitril		217-588-1	1897-45-6	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 Xi; R41 Xi; R37 R43 N; R50-53	T+; N R: 26-37-40-41-43-50/53 S: (2-)28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 20 %: T+, N; R26-37-40-41-43-50-53 10 % ≤ C < 20 %: T+, N; R26-40-41-43-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R26-40-36-43-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23-40-36-43-50-53 2,5 % ≤ C < 5 %: T, N; R23-40-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, N; R23-40-43-51-53 0,25 % ≤ C < 1: Xn, N; R20-51-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
608-017-00-0	bromoxynil-octanoat (ISO) 2,6-dibrom-4-cyanophenyloctanoat		216-885-3	1689-99-2	Repr. Cat. 3; R63 T; R23 Xn; R22 R43 N; R50-53	T; N R: 22-23-43-63-50/53 S: (1/2-)36/37-45-63-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R22-23-43-63-50-53 5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xi, N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi, N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-018-00-6	ioxynil-octanoat (ISO) 4-cyan-2,6-diiodophenyloctanoat		223-375-4	3861-47-0	Repr. Cat. 3; R63 T; R25 Xi; R36 R43 N; R50-53	T; N R: 25-36-43-63-50/53 S: (1/2-)26-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-36-43-63-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-36-43-63-50-53 5 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R22-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R22-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-021-00-2	3-(2-(diaminomethylenamino)thiazol-4-ylmethylthio)propiononitril		403-710-2	76823-93-3	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)22-24-37		
609-007-00-9	2,4-dinitrotoluen dinitrotoluen, teknisk [1] dinitrotoluen [2]	E	204-450-0 [1] 246-836-1 [2]	121-14-2 [1] 25321-14-6 [2]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-023-00-6	dinocap (ISO)	E	254-408-0	39300-45-3	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R20-48/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	T; N R: 61-20-22-38-43-48/22-50/53 S: 53-45-60-61		
609-043-00-5	quintozen (ISO)		201-435-0	82-68-8	R43	Xi; N		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	pentachlornitrobenzen				N; R50-53	R: 43-50/53 S: (2-)13-24-37-60-61		
609-049-00-8	2,6-dinitrotoluen	E	210-106-0	606-20-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: 45-23/24/25-48/22-62-68-52/53 S: 53-45-61		
609-050-00-3	2,3-dinitrotoluen	E	210-013-5	602-01-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-50/53 S: 53-45-60-61		
609-051-00-9	3,4-dinitrotoluen	E	210-222-1	610-39-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-052-00-4	3,5-dinitrotoluen	E	210-566-2	618-85-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: 45-23/24/25-48/22-62-68-52/53 S: 53-45-61		
609-055-00-0	2,5-dinitrotoluen	E	210-581-4	619-15-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-056-00-6	2,2-dibrom-2-nitroethanol		412-380-9	69094-18-4	E; R2 Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R35 R43 N; R50-53	E; C; N R: 2-22-35-40-43-48/22-50/53 S: (1/2-)23-26-35-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-35-40-43-48/22-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R22-35-40-43-48/22-51/53 5 % ≤ C < 10 %: C, N; R34-40-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R36/37/38-40-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R36/37/38-40-43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
610-005-00-5	1-chlor-4-nitrobenzen		202-809-6	100-00-5	Carc.Cat.3;R40 Mut.Cat.3;R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-40-48/20/21/22-68-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
611-001-00-6	azobenzen	E	203-102-5	103-33-3	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 N; R50-53	T; N R: 45-20/22-48/22-68-50/53 S: 53-45-60-61		
611-060-00-8	Blanding af: natrium-5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxylatophenylazo)-8-hydroxy-3,6-disulfonatonaphthalen-1-ylamino]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxy-3,6-disulfonatonaphthalen-2-ylazo]-isophtalat; ammonium-5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxylatophenylazo)-8-hydroxy-3,6-disulfonatonaphthalen-1-ylamino]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxy-3,6-disulfonatonaphthalen-2-ylazo]-isophtalat; 5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxylatophenylazo)-8-hydroxy-3,6-disulfonatnaphthalen-1-ylamino]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxy-3,6-disulfonatnaphthalen-2-ylazo]-isophthalsyre		413-180-4	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
611-063-00-4	trinatrium-[4'-(8-acetylamino-3,6-disulfonato-2-naphthylazo)-4''-(6-benzoylamino-3-sulfonato-2-naphthylazo)-biphenyl-1,3',3'',1'''-tetraolato-*O*,*O*',*O*'',*O*'''|kobber(II)		413-590-3	164058-22-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
612-008-00-7	anilin		200-539-3	62-53-3	Carc. Cat. 3; R40 Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25-48/23/24/25 Xi; R41 R43 N; R50	T; N R: 23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-68-50 S: (1/2-)26-27-36/37/39-45-46-61-63	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-50-68 10 % ≤ C < 25 %: T; R20/21/22-40-41-43-48/23/24/25-68 1 % ≤ C < 10 %: T; R20/21/22-40-43-48/23/24/25-68 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R48/20/21/22	
612-009-00-2	salte af anilin	A	-	-	Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25 Xi; R41 R43 N; R50	T; N R: 23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-68-50 S: (1/2-)26-27-36/37/39-45-61-63	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-50-68 10 % ≤ C < 25 %: T; R20/21/22-40-41-43-48/23/24/25-68 1 % ≤ C < 10 %: T; R20/21/22-40-43-48/23/24/25-68 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R48/20/21/22	
612-010-00-8	chloraniliner, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag	C	-	-	T; R23/24/25 R33 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
612-022-00-3	2-naphthylamin	E	202-080-4	91-59-8	Carc. Cat. 1; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-22-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %: T; R45	
612-023-00-9	phenylhydrazin [1] phenylhydraziniumchlorid [2] phenylhydrazin-hydrochlorid [3] phenylhydraziniumsulfat (2:1) [4]	E	202-873-5 [1] 200-444-7 [2] 248-259-0 [3] 257-622-2 [4]	100-63-0 [1] 59-88-1 [2] 27140-08-5 [3] 52033-74-6 [4]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25-48/23/24/25 Xi; R36/38 R43 N; R50	T; N R: 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-68-50 S: 53-45-61		
612-025-00-X	nitrotoluidin	C	-	-	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
612-035-00-4	2-methoxyanilin *ortho*-anisidin	E	201-963-1	90-04-0	Carc. Cat. 2; R45 Muta Cat. 3; R68 T; R23/24/25	T R: 45-23/24/25-68 S: 53-45		
612-042-00-2	benzidin 4,4'-diaminobiphenyl	E	202-199-1	92-87-5	Carc. Cat. 1; R45 Xn; R22	T; N R: 45-22-50/53	C ≥ 25 %: T, N; R45-22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R45-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					N; R50-53	S: 53-45-60-61	51/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %: T; R45	
612-051-00-1	4,4'-diaminodiphenylmethan	E	202-974-4	101-77-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R39/23/24/25 Xn; R48/20/21/22 R43 N; R51-53	T; N R: 45-39/23/24/25-43-48/20/21/22-68-51/53 S: 53-45-61		
612-054-00-8	*N*,*N*-diethylanilin		202-088-8	91-66-7	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-37-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-33-51/53 5 % ≤ C < 25 %: T; R23/24/25-33-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-33	
612-056-00-9	*N*,*N*-dimethyl-*p*-toluidin [1] *N*,*N*-dimethyl-*m*-toluidin [2] *N*,*N*-dimethyl-*o*-toluidin [3]	C	202-805-4 [1] 204-495-6 [2] 210-199-8 [3]	99-97-8 [1] 121-72-2 [2] 609-72-3 [3]	T; R23/24/25 R33 R52-53	T R: 23/24/25-33-52/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61	C ≥ 25 %: T; R23/24/25-33-52-53 5 % ≤ C < 25 %: T; R23/24/25-33 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R20/21/22-33	
612-059-00-5	3,6-diazaoctan-1,8-diamin triethylentetramin		203-950-6	112-24-3	Xn; R21 C; R34 R43 R52-53	C R: 21-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C; R21-34-43-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/38-43 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
612-060-00-0	3,6,9-triazaundexan-1,11-diamin tetraethylene pentamin		203-986-2	112-57-2	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 21/22-34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R21/22-34-43-51/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34-43-52/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43	
612-064-00-2	3,6,9,12-tetraazatetradecan-k,4-diamin pentaethylenhexamin		223-775-9	4067-16-7	C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi, N; R43-51/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
612-065-00-8	polyethylenpolyaminer undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag		-	-	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R21/22-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/38-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
612-066-00-3	dicyclohexylamin		202-980-7	101-83-7	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/38-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R36/38-52/53 0,25 % ≤ C < 2 %: R52/53	
612-067-00-9	3-aminomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylamin		220-666-8	2855-13-2	Xn; R21/22 C; R34 R43 R52-53	C R: 21/22-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C; R21/22-34-43-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/38-43 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
612-077-00-3	dimethylnitrosoamin	E	200-549-8	62-75-9	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R25-48/25 N; R51-53	T+; N R: 45-25-26-48/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-25-26-48/25-51/53 10 % ≤ C < 25 %: T+; R45-22-26-48/25-52/53 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-22-26-48/22-52/53 3 % ≤ C < 7 %: T; R45-22-23-48/22-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; R45-23-48/22-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23-48/22 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
612-086-00-2	amitraz (ISO) *N*,*N*-bis(2,4-xylyliminomethyl) methylamin		251-375-4	33089-61-1	Xn; R22-48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-48/22-50/53 S: (2-)22-60-24-61-36/37	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-43-48/22-50-53 10 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R43-48/22-50-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							2,5 % ≤ C < 10 %: N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
612-087-00-8	guazatin		236-855-3	13516-27-3	T+; R26 Xn; R21/22 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 21/22-26-37/38-41-50/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-38-45-46-60-61-63		
612-094-00-6	4-(2-chlor-4-trifluormethyl)phenoxy-2-fluoranilinhydrochlorid		402-190-4	-	T; R48/25 Xn; R22-48/20 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 22-41-43-48/20-48/25-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
612-121-00-1	aminer, polyethylenpoly-HEPA		268-626-9	68131-73-7	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R21/22-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi, N; R43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
612-136-00-3	*N*-isopropyl-*N'*-phenyl-*p*-phenylendiamin		202-969-7	101-72-4	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xi; R43	
612-151-00-5	diaminotoluen ar-methylphenylendiamin [1]	E	246-910-3 [1] 202-453-1 [2] 212-513-9 [3]	25376-45-8 [1] 95-80-7 [2] 823-40-5 [3]	Carc. Cat. 2; R45 T; R25 Xn; R20/21 Xi; R36 R43 N; R51-53	T; N R: 45-20/21-25-36-43-51/53 S: 53-45-61		
613-009-00-5	2,4,6-trichlor-1,3,5-triazin		203-614-9	108-77-0	T+; R26 Xn; R22 C; R34	T+; C R: 14-22-26-34-43 S: (1/2-)26-28-	C ≥ 25 %: T+; R22-26-34-43 10 % ≤ C < 25 %: T+; R26-34-43	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					R43 R14	36/37/39-45-46-63	7 % ≤ C < 10 %: T+; R26-36/37/38-43 5 % ≤ C < 7 %: T; R23-36/37/38-43 1 % ≤ C < 5 %: T; R23-43 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20	
613-011-00-6	amitrol (ISO) 1,2,4-triazol-3-ylamin		200-521-5	61-82-5	Repr.Cat.3; R63 Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-63-51/53 S: (2-)13-36/37-61		
613-033-00-6	2-methylaziridin propylenimin	E	200-878-7	75-55-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 T+; R26/27/28 Xi; R41 N; R51-53	F; T+; N R: 45-11-26/27/28-41-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-26/27/28-41-51/53 10 % ≤ C < 25 %: T+; R45-26/27/28-41-52/53 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-26/27/28-36-52/53 5 % ≤ C < 7 %: T; R45-23/24/25-36-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T; R45-23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20/21/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
613-040-00-4	azaconazol (ISO) 1-{[2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl}-1*H*-1,2,4-triazol		262-102-3	60207-31-0	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)46		
613-043-00-0	imazalilsulfat (ISO) pulver 1-[2-(Allyloxy)ethyl-2- (2,4-dichlorphenyl)]-1*H*-imidazoliumhydrogensulfat [1] (±)-1-[2-(allyloxy)ethyl-2- (2,4-dichlorphenyl)]-1H-imidazoliumhydrogensulfat [2]		261-351-5 [1] 281-291-3 [2]	58594-72-2 [1] 83918-57-4 [2]	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24/25-37-46-60-61		
613-048-00-8	carbendazim (ISO) methylbenzimidazol-2-ylcarbamat		234-232-0	10605-21-7	Muta. Cat. 2; R46 Repr.Cat.2; R60-61 N; R50-53	T; N R: 46-60-61-50/53 S: 53-45-60-61		
613-049-00-3	benomyl (ISO) methyl-1-(butylcarbamoyl)benzimidazol-2-		241-775-7	17804-35-2	Muta. Cat. 2; R46 Repr.Cat.2; R60-61 Xi; R37/38	T; N R: 46-60-61-37/38-43-50/53	C ≥ 20 %: T, N; R46-60-61-37/38-43-50-53 2,5 % ≤ C < 20 %: T, N; R46-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	ylcarbamat				R43 N; R50-53	S: 53-45-60-61	60-61-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, N; R46-60-61-43-51-53 0,5 % ≤ C < 1 %: T, N; R46-60-61-51-53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T, N; R46-51-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R46-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
613-051-00-4	molinat (ISO) *S*-ethyl-1-perhydroazepinthioat		218-661-0	2212-67-1	Carc.Cat3; R40 Repr.Cat3; R62 Xn; R20/22 Xn; R48/22 R43 N; R50-53	T; N R: 20/22-40-43-48/22-63-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-40-43-48/22-62-50-53 10 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R40-43-48/22-62-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R40-43-62-50-53 1 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R40-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
613-058-00-2	*m*-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat permethrin (ISO)		258-067-9	52645-53-1	Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-43-50/53 S: (2-)13-24-36/37/39-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %: N; R43-50-53 0,025 % ≤ C < 1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
613-075-00-5	1,3-dichlor-5-ethyl-5-methylimidazolidin-2,4-dion		401-570-7	89415-87-2	O; R8 T; R23 C; R34 Xn; R22 R43 N; R50	O; T; N R: 8-22-23-34-43-50 S: (1/2-)8-26-36/37/39-45-61		
613-088-00-6	1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-on		220-120-9	2634-33-5	Xn; R22 Xi; R38-41 R43 N; R50	Xn; N R: 22-38-41-43-50 S: (2-)24-26-37/39-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-38-41-43-50 20 % ≤ C < 25 %: Xi; R38-41-43 10 % ≤ C < 20 %: Xi; R41-43 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36-43 0,05 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
613-112-00-5	2-octyl-2*H*-isothiazol-3-on octhilinon		247-761-7	26530-20-1	T; R23/24 Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 22-23/24-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R22-23/24-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R20/21-34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/21-36/38-43-51/53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20/21-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,05 % ≤ C < 0,25 %: Xi; R43	
613-124-00-0	fenpropimorph cis-4-[3-(*p*-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropyl]-2,6-dimethylmorpholin		266-719-9	67564-91-4	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-63-51/53 S: (2-)36/37-46-61		
613-129-00-8	metamitron 4-amino-3-methyl-6-phenyl-1,2,4-triazin-5-on		255-349-3	41394-05-2	Xn; R22 N; R50	Xn; N R: 22-50 S: (2-)61		
613-167-00-5	5-chlor-2-methyl-2*H*-isothiazol-3-on [EF nr. 247-500-7], blanding (3:1) med 2-methyl-2*H*-isothiazol-3-on [EF nr. 220-239-6]		-	55965-84-9	T; R23/24/25 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-34-43-50/53 S: (2-)26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-34-43-50/53 3 % ≤ C < 25 %: C, N; R20/21/22-34-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: C, N; R34-43-51/53 0,6 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R34-43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,6 %: Xi; R33/38-43-52/53 0,06 % ≤ C < 0,25 %: Xi; R36/38-43 0,0015 % ≤ C < 0,06 %: Xi; R43	
613-175-00-9	(2*RS*,3*SR*)-3-(2-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]oxiran		406-850-2	133855-98-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R62 Repr. Cat. 3; R63 N; R51-53	Xn; N R: 40-62-63-51/53 S: (2-)36/37-46-61		
615-001-00-7	methylisocyanat		210-866-3	624-83-9	F+; R12 Repr.Cat.3; R63 T+; R26 T; R24/25 R42/43	F+; T+ R: 12-24/25-26-37/38-41-42/43-63 S: (1/2-)26-27/28-36/37/39-45-63		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					Xi; R37/38-41			
615-004-00-3	salte af thiocyansyre	A	-	-	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2-)13-61		
615-006-00-4	2-methyl-*m*-phenylendiisocyanat 2,4-diisocyanatotoluen [1] 4-methyl-*m*-phenylendiisocyanat 2,6-diisocyanatotoluen [2] *m*-tolylidendiisocyanat diisocyanatoluen [3]		202-039-0 [1] 209-544-5 [2] 247-722-4 [3]	91-08-7 [1] 584-84-9 [2] 26471-62-5 [3]	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 Xi; R36/37/38 R42/43 R52-53	T+ R: 26-36/37/38-40-42/43-52/53 S: (1/2-)23-36/37-45-61	C ≥ 25 %: T+; R26-36/37/38-40-42/43-52/53 20 % ≤ C < 25 %: T+; R26-36/37/38-40-42/43 7 % ≤ C < 20 %: T+; R26-40-42/43 1 % ≤ C < 7 %: T; R23-40-42/43 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20-42	
615-008-00-5	3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat isophorondiisocyanat		223-861-6	4098-71-9	T; R23 Xi; R36/37/38 R42/43 N; R51-53	T; N R: 23-36/37/38-42/43-51/53 S: (1/2-)26-28-38-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R23-36/37/38-42/43-51/53 20 % ≤ C < 25 %: T; R23-36/37/38-42/43-52/53 2,5 % ≤ C < 20 %: T; R23-42/43-52/53 2 % ≤ C < 2,5 %: T; R23-42/43 0,5 % ≤ C < 2 %: Xn; R20-42/43	2
615-015-00-3	1,7,7-trimethylbicyclo(2,2,1)hept-2-ylthiocyanatoacetat		204-081-5	115-31-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24/25-60-61		
616-015-00-6	alachlor (ISO) 2-chlor-2',6'-diethyl-*N*-(methoxymethyl)acetanilid		240-110-8	15972-60-8	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-43-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-40-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R40-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
616-024-00-5	2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxooxazolidin-1-yl)-2-chlor-5-(2-(2,4-di-tert-pentylphenoxy)butyramido)-4,4-dimethyl-3-oxovaleranilid		402-260-4	-	R53	R: 53 S: 61		
617-002-00-8	α,α-dimethylbenzylhydroperoxid		201-254-7	80-15-9	O; R7 T; R23 Xn; R21/22-48/20/22	O; T; N R: 7-21/22-23-34-48/20/22-51/53	C ≥ 25 %: T, N; R21/22-23-34-48/20/22-51/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-34-	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					C; R34 N; R51-53	S: (1/2-)3/7-14-36/37/39-45-50-61	48/20/22-52/53 3 % ≤ C < 10 %: Xn; R20-37/38-41-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xi; R36/37-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R36/37	
617-004-00-9	1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylhydroperoxid		212-230-0	771-29-9	O; R7 Xn; R22 C; R34 N; R50-53	O; C; N R: 7-22-34-50/53 S: (1/2-)3/7-14-26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
648-043-00-X	creosotolie, acenaphthenfraktion, acenaphthenfri redestilleret vaskeolie [Den tiloversblevne olie efter fjernelse, ved en krystallisationsproces, af acenaphthen fra acenaphthenolie fra stenkulstjære. Sammensat primært af naphthalen og alkylnaphthalener.]	H	292-606-9	90640-85-0	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-080-00-1	rester (stenkulstjære), creosotolie detillations-Redestilleret vaskeolie [Resten, fra fraktioneret destillation af vaskeolie, med kogeinterval omtrent fra 270°C til 330°C. Den består overvejende af bicycliske aromatiske og heterocycliske carbonhydrider.]	H	295-506-3	92061-93-3	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-098-00-X	creosotolie, acenaphthenfraktion Vaskeolie [En sammensat blanding af carbonhydrider, fremstillet ved destillation af stenkulstjære, med kogeinterval omtrent fra 240°C til 280°C. Sammensat primært af acenaphthen, naphthalen og alkylnaphthalen.]	H	292-605-3	90640-84-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-099-00-5	creosotolie [En sammensat blanding af	H	263-047-8	61789-28-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider opnået ved destillationen af stenkulstjære. Den består primært af aromatiske carbonhydrider og kan indeholde betydelige mængder tjæresyrer og tjærebaser. Den destillerer i området omtrent fra 200°C til 325°C.|					S: 53-45		
648-100-00-9	kresotolie, højtkogende destillat Vaskeolie |Den højtkogende destillationsfraktion opnået fra højtemperatursforkulningen af bituminøst kul, som ydeligere raffineres for at fjerne overskud af krystallinske salte. Den består primært af kresotolie samt nogle af de normale polycykliske aromatiske salte, som er komponenter af stenkulstjæredestillater, fjernede. Den er krystalfri ved omtrent 5°C.|	H	274-565-9	70321-79-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-101-00-4	creosot |Destillatet af stenkulstjære fremstillet ved højtemperatursforkulning af bituminøs kul. Det består primært af aromatiske carbonhydrider, tjæresyrer og tjærebaser.|	H	232-287-5	8001-58-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-102-00-X	ekstraktionsrester (stenkul), creosotolie sure Syrefri vaskeolie |En sammensat blanding af carbonhydrider fra den basebefriede fraktion fra destillationen af stenkulstjære, med kogeinterval omtrent fra 250°C til 280°C. Den består overvejende af biphenyl og isomere diphenylnaphthener.|	H	310-189-4	122384-77-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-138-00-6	kresotolie, lavtkogende destillat Vaskeolie |Den lavtkogende destillationsfraktion opnået fra	H	274-566-4	70321-80-1	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	højtemperaturs-forkulningen af bituminøse kul, som yderligere raffineres for at fjerne overskud af krystallinske salte. Den består overvejende af kresotolie samt nogle af de normale polycykliske aromatiske salte, som er komponenter af stenkulstjæredestillat, fjernede. Den er krystalfri ved omtrent 38°C.]							
649-001-00-3	ekstrakter (råolie), let naphthendestillat solvent	H	265-102-1	64742-03-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-002-00-9	ekstrakter (råolie), tungt paraffindestillat solvent	H	265-103-7	64742-04-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-003-00-4	ekstrakter (råolie), let paraffindestillat solvent	H	265-104-2	64742-05-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-004-00-X	ekstrakter (råolie), tungt naphthendestillat solvent	H	265-111-0	64742-11-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-005-00-5	ekstrakter (råolie), let vakuumgasolie solvent	H	295-341-7	91995-78-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-006-00-0	carbonhydrider, C_{26-55}, aromatrige	H	307-753-7	97722-04-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-062-00-6	gasser (råolie), katalytisk krakket naphtha depropanizer-topfraktion, C_3-rige syrefrie Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af katalytisk krakkede carbonhydrider og behandlet for at fjerne sure urenheder. Den består af carbonhydrider, C_2 til og med C_4, overvejende C_3.]	H K	270-755-0	68477-73-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-063-00-1	gasser (råolie), katalytisk krakker-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved	H K	270-756-6	68477-74-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	destillationen af produkterne fra en katalytisk krakningsproces. Den består overvejende af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]							
649-064-00-7	gasser råolie), katalytisk krakker, C_{1-5}-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkter fra en katalytisk krakningsproces. Den består af aliphatiske carbonhydrider, C_1 til og med C_6, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-757-1	68477-75-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-065-00-2	gasser (råolie), katalytisk polymeriseret naphtha stabilizer-topfraktion, C_{2-4}-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringsstabiliseringen af katalytisk polymeriseret naphtha. Den består af aliphatiske carbonhydrider, C_2 til og med C_6, overvejende C_2 til og med C_4.]	H K	270-758-7	68477-76-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-066-00-8	gasser (råolie), katalytisk reformer-, C_1-$_4$-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkterne fra en katalytisk reformeringsproces. Den består af carbonhydrider, C_1 til og med C_6-overvejende C_1til og med C_4.]	H K	270-760-8	68477-79-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-067-00-3	gasser (råolie), C_{3-5}olefin- og paraffin-alkyleringsføde-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af olefin- og paraffin-carbonhydrider, C_3 til og med C_5, der anvendes som alkyleringsføde. De omgivende temperaturer overskrider normalt	H K	270-765-5	68477-83-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	disse blandingers kritiske temperatur.]							
649-068-00-9	gasser (råolie), C_4-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkterne fra en katalytisk fraktioneringsproces. Den består af aliphatiske carbonhydrider, C_3 til og med C_5, overvejende C_4.]	H K	270-767-6	68477-85-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-069-00-4	gasser (råolie), deethanizer-topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af gas- og benzinfraktionerne fra den katalytiske krakningsproces. Den indeholder overvejende ethan og ethylen.]	H K	270-768-1	68477-86-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-070-00-X	gasser (råolie), deisobutanizertårn-topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved den atmosfæriske destillation af en butan-butylenstrøm. Den består af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_4.]	H K	270-769-7	68477-87-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-071-00-5	gasser (råolie), tørre depropanizer-, propenrige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkter fra gas- og benzinfranktionerne fra en katalytisk krakningsproces. Den består overvejende af propylen med noget ethan og propan.]	H K	270-772-3	68477-90-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-072-00-0	gasser (råolie), depropanizer-	H K	270-773-9	68477-91-8	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkterne fra gas- og benzinfraktionerne fra en katalytisk krakningsproces. Den består af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_4.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-073-00-6	gasser (råolie), gas-genudvindingsanlæg depropanizer-topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af diverse carbonhydridstrømme. Den består overvejende af carbonhydrider, C_1 til og med C_4, overvejende propan.]	H K	270-777-0	68477-94-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-074-00-1	gasser (råolie), Girbatol-enhed føde- Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider, der anvendes som føde i Girbatol-enheden for at fjerne hydrogensulfid. Den består af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_4.]	H K	270-778-6	68477-95-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-075-00-7	gasser (råolie), isomeriseret naphtha fraktioneringskolonne-, C_4-rige, hydrogensulfidfri Kulbrintegasser	H K	270-782-8	68477-99-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-076-00-2	slutgas (råolie), katalytisk krakket klaret olie og termisk krakket vakuumrest fraktioneringsrefluxkammer Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af katalytisk krakket, klaret olie og termisk krakket vakuumrest. Den består	H K	270-802-5	68478-21-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]							
649-077-00-8	slutgas (råolie), katalytisk krakket naphtha stabiliseringsabsorber-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonyhydrider opnået ved stabiliseringen af katalytisk krakket naphtha. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	270-803-0	68478-22-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-078-00-3	slutgas (råolie), katalytisk krakker, katalytisk reformer og hydroafsvovler, kombineret fraktioneringskolonne-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af cabonhydrider, opnået ved fraktioneringen af produkterne fra katalytiske kraknings-, katalytiske reformerings- og hydroafsvovlingsprocesser, behandlet for at fjerne sure urenheder. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5-]	H K	270-804-6	68478-24-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-079-00-9	slutgas (råolie), katalytisk reformeret naphtha fraktioneringsstabilizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringsstabiliseringen af katalytisk reformeret naphtha. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	270-806-7	68478-26-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-080-00-4	slutgas (råolie), saturatgas blandet anlægsstrøm, C_4-rig Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået fra fraktioneringsstabilisationen af straight-run naphtha, destillationsslutgas og katalytisk	H K	270-813-5	68478-32-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	reformeret naphthastabilizerslutgas. Den består af carbonhydrider, C_3 til og med C_6, overvejende butan og isobutan.]							
649-081-00-X	slutgas (råolie), saturatgas anlægsgenindvindings-, C_{1-2}-rig Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået fra fraktionering af destillatslutgas, straight-run naphtha, katalytisk reformeret naphthastabilizerslutgas. Den består overvejende af carbonhydrider, C_1 til og med C_5, overvejende methan og ethan.]	H K	270-814-0	68478-33-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-082-00-5	slutgas (råolie), vakuumrester termisk krakker- Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved den termiske krakning af vakuumrester. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-815-6	68478-34-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-083-00-0	carbonhydrider, C_{3-4}-rige, råoliedestillat Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation og kondensation af råolie. Den består af carbonhydrider, C_3 til og med C_5, overvejende C_3 til og med C_4.]	H K	270-990-9	68512-91-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-084-00-6	gasser (råolie), full-range straight-run naphtha dehexanizer-aftræks- Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af full-range, straight-run naphtha. Den består af carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_6.]	H K	271-000-8	68513-15-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-085-00-1	gasser (råolie), hydrokrakningsdepropanizer-aftræks-, carbonhydridrige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkterne fra en hydrokrakningsproces. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4. Den kan også indeholde små mængder hydrogen og hydrogensulfid.]	H K	271-001-3	68513-16-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-086-00-7	gasser (råolie), let straight-run naphtha stabilizer-aftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved stabiliseringen af let, straight-run naphtha. Den består af mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_6.]	H K	271-002-9	68513-17-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-087-00-2	rester (råolie), alkyleringssplitter-, C_4-rige Kulbrintegasser [En sammensat remanens fra destillationen af strømme fra forskellige raffinaderiprocesser. Den består af carbonhydrider C_4 til og med C_5, overvejende butan, med kogeinterval omtrent fra -11,7°C til 27,8°C.]	H K	271-010-2	68513-66-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-088-00-8	carbonhydrider, C_{1-4}-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved termiske kraknings- og absorberprocesser samt ved destillation af råolie. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4, med kogeinterval omtrent fra minus 164°C til minus 0,5°C.]	H K	271-032-2	68514-31-8	Carc. Cat 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-089-00-3	carbonhydrider, C_{1-4}-, sweetenede Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at underkaste carbonhydrider en sweetening-proces for at omdanne mercaptaner eller for at fjerne sure urenheder. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4 med kogeinterval omtrent fra -164°C til -0,5°C.]	H K	271-038-5	68514-36-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-090-00-9	carbonhydrider, C_{1-3}- Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3, med kogeinterval omtrent fra minus 164°C til minus 42°C.]	H K	271-259-7	68527-16-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-091-00-4	carbonhydrider, C_{1-4}-, debutanizer-fraktion Kulbrintegasser	H K	271-261-8	68527-19-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-092-00-X	gasser (råolie), C_{1-5}-, våde Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af råolie og/eller krakningen af tårn-gasolie. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	271-624-0	68602-83-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-093-00-5	carbonhydrider, C_{2-4}- Kulbrintegasser	H K	271-734-9	68606-25-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-094-00-0	carbonhydrider, C_3- Kulbrintegasser	H K	271-735-4	68606-26-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-095-00-6	gasser (råolie), alkyleringsføde Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved den katalytiske krakning af gasolie. Den består af carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_4.]	H K	271-737-5	68606-27-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-096-00-1	gasser (råolie), depropanizer-bundfraktioner fraktioneringsaftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af depropanizer-bundfraktioner. Den består overvejende af butan, isobutan og butadien.]	H K	271-742-2	68606-34-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-097-00-7	gasser (råolie), raffinaderi blandings-Kulbrintegasser [En sammensat blanding opnået fra varierende raffinaderiprocesser. Den består af hydrogen, hydrogensulfid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	272-183-7	68783-07-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-098-00-2	gasser (råolie), katalytisk krakkede Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkterne fra en katalytisk krakningsproces. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_5.]	H K	272-203-4	68783-64-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-099-00-8	gasser (råolie), C_{2-4}-, sweetenede Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at underkaste et råoliedestillat en sweeteningsproces for at omdanne mercaptaner eller fjerne sure urenheder. Den består overvejende af mættede og umættede carbonhydrider, overvejende fra C_2 til og med C_4, med kogeinterval omtrent fra -51°C til -34°C.]	H K	272-205-5	68783-65-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-100-00-1	gasser (råolie),	H K	272-871-7	68918-99-0	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	råoliefraktioneringsaftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved fraktioneringen af råolie. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-101-00-7	gasser (råolie), dehexanizer aftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af kombinerede naphthastrømme. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]	H K	272-872-2	68919-00-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-102-00-2	gasser (råolie), let straight-run benzin fraktioneringsstabilizeraftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af let straight-run benzin. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]	H K	272-878-5	68919-05-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-103-00-8	gasser (råolie), naphthaunifiner-afsvovling stripperaftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved en naphtha unifiner-afsvovlingsproces og strippet fra naphthaproduktet. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	272-879-0	68919-06-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-104-00-3	gasser (råolie), straight-run naphtha katalytisk reformeringsaftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved den	H K	272-882-7	68919-09-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	katalytiske reformering af straight-run naphtha og fraktionering af det totale udløb. Den består af methan, ethan og propan.]							
649-105-00-9	gasser (råolie), fluidiseret katalytisk krakker splitter-topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved fraktioneringen af chargen til C_3 - C_4-splitteren. Den består overvejende af C_3-carbonhydrider.]	H K	272-893-7	68919-20-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-106-00-4	gasser (råolie), straight-run stabilizeraftræks-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået fra fraktioneringen af væsken fra det første tårn brugt ved destillationen af råolie. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	272-883-2	68919-10-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45 S: 53-45		
649-107-00-X	gasser (råolie), katalytisk krakker naphtha debutanizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af katalytisk krakket naphtha. Den består af carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	273-169-3	68952-76-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-108-00-5	slutgas (råolie), katalytisk krakker destillat og naphthastabilizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringen af katalytisk krakket naphta og destillat. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	273-170-9	68952-77-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-109-00-0	slutgas (råolie), termisk krakket destillat, gasolie og naphtha absorber-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved separationen af termisk krakkede destillater, naphtha og gasolie. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_6.]	H K	273-175-6	68952-81-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-110-00-6	slutgas (råolie), termisk krakket carbonhydrid fraktioneringsstabilizer, råolieforkoksning-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktioneringsstabilisationen af termisk krakkede carbonhydrider fra en råolieforkoksningsproces. Den består af carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_6.]	H K	273-176-1	68952-82-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-111-00-1	gasser (råolie), lette dampkrakkede, butadienkoncentrat Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkterne fra en termisk krakningsproces. Den består af carbonhydrider, overvejende C_4.]	H K	273-265-5	68955-28-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-112-00-7	gasser (råolie), straight-run naphtha katalytisk reformer stabilizer topfraktions-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved den katalytiske reformering af straight-run naphtha og fraktioneringen af det totale udløb. Den består af mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_4.]	H K	273-270-2	68955-34-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-113-00-2	carbonhydrider, C_4-Kulbrintegasser	H K	289-339-5	87741-01-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-114-00-8	alkaner, C_{1-4}-, C_3-rige Kulbrintegasser	H K	292-456-4	90622-55-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-115-00-3	gasser (råolie), dampkrakker, C_3-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkter fra en dampkrakningsproces. Den består overvejende af propylen, sammen med noget propan, og koger i intervallet omtrent fra minus 70°C til 0°C.]	H K	295-404-9	92045-22-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-116-00-9	carbonhydrider, C_4-, dampkrakker-destillat Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkterne fra en dampkrakningsproces. Den består overvejende af C_4-carbonhydrider, overvejende 1-buten og 2-buten, og indeholder også butan og isobuten, med kogeinterval omtrent fra minus 12°C til 5°C.]	H K	295-405-4	92045-23-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-117-00-4	råoliegasser, fortættede, sweetenede, C_4-fraktion Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at underkaste en fortættet råoliegasblanding en sweetening-proces for at omdanne mercaptaner eller fjerne sure urenheder. Den består overvejende af C_4-mættede og umættede carbonhydrider.]	HKS	295-463-0	92045-80-2	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		
649-119-00-5	raffinater (råolie), dampkrakket C_4-fraktion, cupro-, ammonium-	H K	307-769-4	97722-19-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	og acetatekstraktion, C_{3-5}- og C_{3-5}-umættede, butadienfrie Kulbrintegasser					S: 53-45		
649-120-00-0	gasser (råolie), aminsystemføde-Raffinaderigas [Fødegassen til aminsystemet for fjernelse af hydrogensulfid. Den består af hydrogen. Carbonmonoxid, carbondioxid, hydrogensulfid og aliphatiske carbonhydrider, C_1 til og med C_5, kan også være tilstede.]	H K	270-746-1	68477-65-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-121-00-6	gasser (råolie), benzenenheds-hydroafsvovleraftræks-Raffinaderigas [Aftræksgasser dannet af benzenenheden. De består primært af hydrogen. Carbonmonoxid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6, herunder benzen, kan også være tilstede.]	H K	270-747-7	68477-66-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-122-00-1	gasser (råolie), benzenenhed recirkulations-, hydrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at recirkulere gasserne fra benzenenheden. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid og carbonhydrider, C_1 til og med C_6.]	H K	270-748-2	68477-67-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-123-00-7	gasser (råolie), blandingsolie-, hydrogen- og nitrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved destillation af en blandingsolie. Den består primært af hydrogen og nitrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid, carbondioxid og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-749-8	68477-68-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-124-00-2	gasser (råolie), katalytisk reformeret naphtha stripper-topfraktioner Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved stabiliseringen af katalytisk reformeret naphtha. Den består af hydrogen og mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	270-759-2	68477-77-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-125-00-8	gasser (råolie), C_{6-8}-katalytisk reformer recirkulations-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkter fra katalytisk reformering af C_6-C_8-føde, og recirkuleret for at bevare hydrogen. Den består primært af hydrogen. Den kan også indeholde varierende små mængder carbonmonoxid, carbondioxid, nitrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	270-761-3	68477-80-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-126-00-3	gasser (råolie), C_{6-8}-katalytisk reformer-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkter fra katalytisk reformering af C_6-C_8-føde. Den består af carbonhydrider, C_1 til og med C_5-, og hydrogen.]	H K	270-762-9	68477-81-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-127-00-9	gasser (råolie), C_{6-8}katalytisk reformer recirkulations-, hydrogenrige Raffinaderigas	H K	270-763-4	68477-82-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-128-00-4	gasser (råolie), C_2-returstrøms-Raffinaderigas [En sammensat blanding af	H K	270-766-0	68477-84-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider opnået ved ekstraktionen af hydrogen fra en gasstrøm, som primært består af hydrogen med små mængder nitrogen, carbonmonoxid, methan, ethan og ethylen. Den består overvejende af carbonhydrider, såsom methan, ethan og ethylen, med små mængder hydrogen, nitrogen og carbonmonoxid.]							
649-129-00-X	gasser (råolie), tørre sure, gaskoncentreringsenhed aftræks-Raffinaderigas [Den sammensatte blanding af tørre gasser fra en gaskoncentreringsenhed. Den består af hydrogen, hydrogensulfid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]	H K	270-774-4	68477-92-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-130-00-5	gasser (råolie), gaskoncentrering reabsorberdestillations-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkter fra blandede gasstrømme i en gaskoncentreringsreabsorber. Den består overvejende af hydrogen, carbonmonoxid, carbondioxid, nitrogen, hydrogensulfid og carbonhydrider, C_1 til og med C_3.]	H K	270-776-5	68477-93-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-131-00-0	gasser (råolie), hydrogenabsorber-aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved at absorbere hydrogen fra en hydrogenrig strøm. Den består af hydrogen, carbonmonoxid, nitrogen og methan med små mængder C_2-carbonhydrider.]	H K	270-779-1	68477-96-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-132-00-6	gasser (råolie), hydrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding	H K	270-780-7	68477-97-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	separeret som en gas fra carbonhydridgasser ved afkøling. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid, nitrogen, methan og C_2-carbonhydrider.]							
649-133-00-1	gasser (råolie), hydrogenbehandler blandingsolierecirkulations-, hydrogen- og nitrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra recirkuleret hydrogenbehandlet blandingsolie. Den består primært af hydrogen og nitrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid, carbondioxid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-781-2	68477-98-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-134-00-7	gasser (råolie), recirkulations-, hydrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra recirkulerede reaktorgasser. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid, carbondioxid, nitrogen, hydrogensulfid og mættede, aliphatiske carbonhydrider, C_1 til og med C_5.]	H K	270-783-3	68478-00-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-135-00-2	gasser (råolie), reformer make-up-, hydrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra reformerne. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder carbonmonoxid og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-784-9	68478-01-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-136-00-8	gasser råolie), reformeringshydrogenbehandler-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra	H K	270-785-4	68478-02-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	reformeringshydrogenbehandling sprocessen. Den består primært af hydrogen, methan og ethan med forskellige små mængder hydrogensulfid og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_5.]							
649-137-00-3	gasser (råolie), reformeringshydrogenbehandler-, hydrogen- og methanrige Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra reformeringshydrogenbehandling sprocessen. Den består primært af hydrogen og methan med forskelllige små mængder carbonmonoxid, carbondioxid, nitrogen og mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_2 til og med C_5.]	H K	270-787-5	68478-03-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-138-00-9	gasser (råolie), reformeringshydrogenbehandler make-up-, hydrogenrige Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra reformeringshydrogenbehandling sprocessen. Den består primært af hydrogen med forskelllige små mængder carbonmonoxid og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-788-0	68478-04-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-139-00-4	gasser (råolie), termisk krakning destillations- Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved destillation af produkterne fra en termisk krakningsproces. Den består af hydrogen, hydrogensulfid, carbonmonoxid, carbondioxid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	270-789-6	68478-05-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-140-00-X	slutgas (råolie), katalytisk krakker	H K	270-805-1	68478-25-1	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	refraktioneringsabsorber-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af produkter fra en katalytisk krakningsproces. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-141-00-5	slutgas (råolie), katalytisk reformeret naphtha separator-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved den katalytiske reformering af straight-run naphtha. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	270-807-2	68478-27-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-142-00-0	slutgas (råolie), katalytisk reformeret naphta stabilizer-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved stabiliseringen af katalytisk reformeret naphta. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	270-808-8	68478-28-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-143-00-6	slutgas (råolie), krakket destillat hydrogenbehandlerseparator-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at behandle krakkede destillater med hydrogen i tilstedeværelse af en katalysator. Den består af hydrogen og mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	270-809-3	68478-29-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-144-00-1	slutgas (råolie), hydroafsvovlet straight-run naphtha separator-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved hydroafsvovling af straight-run naphtha. Den består af hydrogen	H K	270-810-9	68478-30-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	og mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]							
649-145-00-7	gasser (råolie), katalytisk reformeret straight-run naphtha stabilizer-topfraktioner Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved den katalytiske reformering af straight-run naphtha, efterfulgt af fraktionering af det totale udløb. Den består af hydrogen, methan, ethan og propan.]	H K	270-999-8	68513-14-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-146-00-2	gasser (råolie), reformer-udløbs højtryks-flashkammer aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved højtryks-flashing af udløbet fra reformeringsreaktoren. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder methan, ethan og propan.]	H K	271-003-4	68513-18-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-147-00-8	gasser (råolie), reformer-udløbs lavtryks-flashkammer aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved lavtryks-flashing af udløbet fra reformeringsreaktoren. Den består primært af hydrogen med forskellige små mængder methan, ethan og propan.]	H K	271-005-5	68513-19-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-148-00-3	gasser (råolie), olieraffinaderigas destillationsaftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding separeret ved destillation af en gasstrøm, indeholdende hydrogen, carbonmonoxid, carbondioxid og carbonhydrider, C_1 til og med C_6, eller opnået ved krakning af ethan og propan. Den består af carbonhydrider,	H K	271-258-1	68527-15-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	overvejende C_1 til og med C_2, hydrogen, nitrogen og carbonmonoxid.]							
649-149-00-9	gasser (råolie), benzenenhed hydrogenbehandler depentanizer-topfraktioner Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved at behandle føden fra benzenenheden med hydrogen i tilstedeværelse af en katalysator, efterfulgt af depentanisering. Den består primært af hydrogen, ethan og propan med forskellige små mængder nitrogen, carbonmonoxid, carbondioxid og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6. Den kan indeholde spormængder af benzen.]	H K	271-623-5	68602-82-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-150-00-4	gasser (råolie), sekundære absorberaftræks-, fluidiserede katalytisk krakker-topfraktioner fraktionerings-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved fraktioneringen af topfraktionsprodukterne fra den katalytiske krakningsproces i den fluidiserede katalytiske krakker. Den består af hydrogen, nitrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]	H K	271-625-6	68602-84-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-151-00-X	råolieprodukter, raffinaderigasser Raffinaderigas [En sammensat blanding, som primært består af hydrogen med forskellige små mængder methan, ethan og propan.]	H K	271-750-6	68607-11-4	Car. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-152-00-5	gasser (råolie), hydrokrakning lavtryks-separator-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved væske-damp-separationen af udløbet fra hydrokrakningsprocesreaktoren.	H K	272-182-1	68783-06-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	Den består overvejende af hydrogen og mættede carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]							
649-153-00-0	gasser (råolie), raffinaderi Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra forskellige råolieraffineringsoperationer. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]	H K	272-338-9	68814-67-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-154-00-6	gasser (råolie), platformer-produkter separatoraftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra den kemiske reformering af naphthener til aromater. Den består af hydrogen og mættede aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_2 til og med C_4.]	H K	272-343-6	68814-90-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-155-00-1	gasser (råolie), hydrogenbehandlet sur petroleum depentanizer stabilisatoraftræks-Raffinaderigas [Den sammensatte blanding opnået fra depentanizer-stabiliseringen af hydrogenbehandlet petroleum. Den består primært af hydrogen, methan, ethan og propan med forskellige små mængder af nitrogen, hydrogensulfid, carbonmonoxid og carbonhydrider, overvejende fra C_4 til og med C_5.]	H K	272-775-5	68911-58-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-156-00-7	gasser (råolie), hydrogenbehandlet sur petroleum flashkammer-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra flashkammeret fra enheden, der behandler sur petroleum med hydrogen i tilstedeværelse af en katalysator. Den består primært af	H K	272-776-0	68911-59-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	hydrogen og methan med forskellige små mængder af nitrogen, carbonmonoxid, og carbonhydrider, overvejende fra C_2 til og med C_5.]							
649-157-00-2	gasser (råolie), destillat unifiner afsvovlingsstripper aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding strippet fra væskeproduktet fra unifiner afsvovlingsprocessen. Den består af hydrogensulfid, methan, ethan og propan.]	H K	272-873-8	68919-01-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-158-00-8	gasser (råolie), fluidiseret katalytisk krakker fraktioneringsaftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved fraktioneringen af topfraktionsproduktet fra den fluidiserede katalytiske krakningsproces. Den består af hydrogen, hydrogensulfid, nitrogen og carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]	H K	272-874-3	68919-02-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-159-00-3	gasser (råolie), fluidiseret katalytisk krakker skrubning, sekundære absorberaftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved at skrubbe topfraktionsgassen fra den fluidiserede, katalytiske krakker. Den består af hydrogen, nitrogen, methan, ethan og propan.]	H K	272-875-9	68919-03-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-160-00-9	gasser (råolie), tungt destillat, hydrogenbehandlerafsvovler stripper aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding strippet fra væskeproduktet fra det tunge destillat fra hydrogenbehandler-afsvovlingsprocessen. Den består af hydrogen, hydrogensulfid og mættede aliphatiske	H K	272-876-4	68919-04-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]							
649-161-00-4	gasser (råolie), platformerstabilizer aftræks-, fraktionering af lette produkter Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved fraktioneringen af de lette produkter fra platinreaktorerne fra platformerenheden. Den består af hydrogen, methan, ethan og propan.]	H K	272-880-6	68919-07-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-162-00-X	gasser (råolie), preflash-tårn aftræks-, rådestillation Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet fra det første tårn brugt ved destillationen af råolie. Den består af nitrogen og mættede, aliphatiske carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]	H K	272-881-1	68919-08-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-163-00-5	gasser (råolie), tjærestripperaftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved fraktioneringen af reduceret råolie. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	272-884-8	68919-11-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-164-00-0	gasser (råolie), unifiner stripperaftræks-Raffinaderigas [En blanding af hydrogen og methan opnået ved fraktioneringen af produkterne fra unifiner-enheden.]	H K	272-885-3	68919-12-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-165-00-6	slutgas (råolie), katalytisk hydroafsvovlet naphthaseparator-Raffinaderigas [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved hydroafsvovlingen af naphtha. Den består af hydrogen, methan,	H K	273-173-5	68952-79-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	ethan og propan.]							
649-166-00-1	slutgas (råolie), straight-run naphtha hydroafsvovler-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved hydroafsvovlingen af straight-run naphtha. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_5.]	H K	273-174-0	68952-80-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-167-00-7	gasser (råolie), sponge absorber aftræks-, fluidiserede katalytisk krakker og gasolie afsvovler topfraktionsfraktionering Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved fraktionering af produkterne fra den flydende katalytiske krakker og gasolieafsvovler. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende fra C_1 til og med C_4.]	H K	273-269-7	68955-33-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-168-00-2	gasser (råolie), rådestillation og katalytisk krakning Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved rå destillation og katalytiske kraknings processer. Den består af hydrogen, hydrogensulfid, nitrogen, carbonmonoxid og paraffin- og olefincarbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	273-563-5	68989-88-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-169-00-8	gasser (råolie), gasolie diethanolaminskrubber-aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding fremstillet ved afsvovling af gasolier med diethanolamin. Den består overvejende af hydrogensulfid, hydrogen og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	295-397-2	92045-15-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-170-00-3	gasser (råolie), gasolie,	H K	295-398-8	92045-16-4	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	hydroafsvovlingsudløbs-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået ved separation af væskefasen fra udløbet fra hydrogeneringsreaktionen. Den består overvejende af hydrogen, hydrogensulfid og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_3.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-171-00-9	gasser (råolie), gasoliehydroafsvovling-udblæsnings-Raffinaderigas [En sammensat blanding af gasser opnået fra reformeren og fra udblæsningerne fra hydrogeneringsreaktoren. Den består overvejende af hydrogen og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	295-399-3	92045-17-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-172-00-4	gasser (råolie), hydrogenatorudløb-flashkammer-aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding af gasser opnået fra flashen fra udløbene efter hydrogeneringsreaktionen. Den består overvejende af hydrogen og aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	295-400-7	92045-18-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-173-00-X	gasser (råolie), naphthadampkrakning højtryksrest-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået som en blanding af de ikke-kondenserbare dele af produktet fra en naphthadampkrakningsproces så vel som restgasser opnået under bearbejdningen af efterfølgende produkter. Den består overvejende af hydrogen og paraffinske og olefinske	H K	295-401-2	92045-19-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5, hvilke kan være blandet med naturgas.]							
649-174-00-5	gasser (råolie), restvisbreaking-aftræks-Raffinaderigas [En sammensat blanding opnået fra viskositetsreduktion af rester i en ovn. Den består overvejende af hydrogensulfid og paraffinske og olefinske carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	295-402-8	92045-20-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-177-00-1	gasser (råolie), C_{3-4}-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillation af produkter fra krakningen af råolie. Den består af carbonhydrider, C_3 til og med C_4, overvejende propan og propylen, med kogeinterval omtrent fra -51°C til -1°C.]	H K	268-629-5	68131-75-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-178-00-7	slutgas (råolie), katalytisk krakket destillat- og katalytisk krakket naphtha fraktioneringsabsorber-Kulbrintegasser [Den sammensatte blanding af carbonhydrider fra destillationen af produkterne fra katalytisk krakkede destillater og katalytisk krakket naphtha. Den består overvejende af carbonhydrider, C_1 til og med C_4.]	H K	269-617-2	68307-98-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-179-00-2	slutgas (råolie), katalytisk polymeriseringsnaphtha fraktionerings-stabilizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fra fraktionerings-stabiliseringsprodukterne fra polymerisering af naphtha. Den består overvejende af carbonhydrider, C_1 til og med C_4.]	H K	269-618-8	68307-99-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
649-180-00-8	slutgas (råolie), katalytisk reformeret naphtha fraktionerings-stabilizer-, hydrogensulfid-fri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider, opnået ved fraktioneringsstabilisering af katalytisk reformeret naphtha, og fra hvilken hydrogensulfid er blevet fjernet ved aminbehandling. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	269-619-3	68308-00-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-181-00-3	slutgas (råolie), krakket destillat hydrogenbehandler-stripper-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at behandle termisk krakkede destillater med hydrogen i tilstedeværelse af en katalysator. Den består overvejende af mættede carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	269-620-9	68308-01-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-182-00-9	slutgas (råolie), straight-run destillat hydroafsvovler-, hydrogensulfidfri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved katalytisk hydroafsvovling af straight-run destillater og fra hvilken hydrogensulfid er blevet fjernet ved aminbehandling. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	269-630-3	68308-10-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-183-00-4	slutgas (råolie), katalytisk gasoliekraknings-absorber-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved destillation af produkter fra den katalytiske krakning af gasolie. Den består overvejende af	H K	269-623-5	68308-03-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]							
649-184-00-X	slutgas (råolie), gas-genudvindingsanlægs-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fra destillationen af produkter fra diverse carbonhydridstrømme. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	269-624-0	68308-04-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-185-00-5	slutgas (råolie), gasgenudvindingsanlæg deethanizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fra destillationen af produkter fra diverse carbonhydridstrømme. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	269-625-6	68308-05-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-186-00-0	slutgas (råolie), hydroafsvovlet destillat- og hydroafsvovlet naphtha fraktioneringskolonne-, syrefri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af hydroafsvovlet naphtha og destillatcarbonhydridstrømme og behandlet for at fjerne sure urenheder. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	269-626-1	68308-06-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-187-00-6	slutgas (råolie), hydroafsvovlet vakuumgasolie stripper-, hydrogensulfidfri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved stripningsstabilisering af katalytisk hydroafsvovlet vakuumgasolie og fra hvilken hydrogensulfid er blevet fjernet	H K	269-627-7	68308-07-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	ved aminbehandling. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]							
649-188-00-1	slutgas (råolie), let straight-run naphtha stabilizer-, hydrogensulfidfri Kulbrintegasser [En sammensat blandning af carbonhydrider opnået ved fraktioneringsstabilisering af straight-run naphtha og fra hvilken hydrogensulfid er blevet fjernet ved aminbehandling. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_5.]	H K	269-629-8	68308-09-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-189-00-7	slutgas (råolie), propan- og propylenalkyleringsføde forarbejdningsdeethanizer- Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved destillation af produkterne fra reaktionen mellem propan og propylen. Den består af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]	H K	269-631-9	68308-11-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-190-00-2	slutgas (råolie), vakuumgasolie hydroafsvovler-, hydrogensulfidfri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved katalytisk hydroafsvovling af vakuumgasolie og fra hvilken hydrogensulfid er blevet fjernet ved aminbehandling. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_6.]	H K	269-632-4	68308-12-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-191-00-8	gasser (råolie), katalytisk krakkede topfraktioner Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkter fra den	H K	270-071-2	68409-99-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	katalytiske krakningsproces. Den består af carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_5, med kogeinterval omtrent fra -48°C til 32°C.]							
649-193-00-9	alkaner, C_{1-2}-Kulbrintegasser	H K	270-651-5	68475-57-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-194-00-4	alkaner, C_{2-3}-Kulbrintegasser	H K	270-652-0	68475-58-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-195-00-X	alkaner, C_{3-4}-Kulbrintegasser	H K	270-653-6	68475-59-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-196-00-5	alkaner, C_{4-5}-Kulbrintegasser	H K	270-654-1	68475-60-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-197-00-0	brænselsgasser Kulbrintegasser [En blanding af lette gasser. Den består overvejende af hydrogen og/eller lavmolekylære carbonhydrider.]	H K	270-667-2	68476-26-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-198-00-6	brændselsgasser, råoliedestillater Kulbrintegasser [En sammensat blanding af lette gasser fremstillet ved destillation af råolie ved katalytisk reformering af naphtha. Den består af hydrogen og carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4, med kogeinterval omtrent fra -217°C til -12°C.]	H K	270-670-9	68476-29-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-199-00-1	carbonhydrider, C_{3-4}-Kulbrintegasser	H K	270-681-9	68476-40-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-200-00-5	carbonhydrider, C_{4-5}-Kulbrintegasser	H K	270-682-4	68476-42-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-201-00-0	carbonhydrider, C_{2-4}-, C_3-rige Kulbrintegasser	H K	270-689-2	68476-49-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-202-00-6	råoliegasser, fortættede Kulbrintegasser [En sammensat blanding af	HKS	270-704-2	68476-85-7	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	carbonhydrider fremstillet ved destillationen af råolie. Den består af carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_7, med kogeinterval omtrent fra - 40 °C til 80 °C.]							
649-203-00-1	råoliegasser, fortættede sweetenede Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved at underkaste en fortættet råoliegasblanding en sweetening-process for at omdanne mercaptaner eller for at fjerne sure urenheder. Den består af carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_7, med kogeinterval omtrent fra - 40 °C til 80 °C.]	HKS	270-705-8	68476-86-8	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 45-53		
649-204-00-7	gasser (råolie), C_{3-4}-, isobutanrige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fra destillationen af mættede og umættede carbonhydrider, sædvanligvis C_3 til og med C_6, overvejende butan og isobutan. Den består af mættede og umættede carbonhydrider, C_3 til og med C_4, overvejende isobutan.]	H K	270-724-1	68477-33-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-205-00-2	destillater (råolie), C_{3-6}-, piperylenrige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fra destillationen af mættede og umættede, aliphatiske carbonhydrider, sædvanligvis C_3 til og med C_6. Den består af mættede og umættede carbonhydrider, C_3 til og med C_6, overvejende piperylener.]	H K	270-726-2	68477-35-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-206-00-8	gasser (råolie), butansplitter-topfraktioner Kulbrintegasser	H K	270-750-3	68477-69-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	[En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved destillationen af butanstrømmen. Den består af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_4.]							
649-207-00-3	gasser (råolie), C_{2-3}-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af produkter fra en katalytisk fraktioneringsproces. Den indeholder overvejende ethan, ethylen, propan og propylen.]	H K	270-751-9	68477-70-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-208-00-9	gasser (råolie), katalytisk krakket gasolie depropanizer-bundfraktioner, C_4-rige syrefri Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved fraktionering af katalytisk krakket gasoliecarbonhydridstrøm og behandlet for at fjerne hydrogensulfid og andre sure komponenter. Den består af carbonhydrider, C_3 til og med C_5-overvejende C_4.]	H K	270-752-4	68477-71-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-209-00-4	gasser (råolie), katalytisk krakket naphtha debutanizer-bundfraktioner, C_{3-5}-rige Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider opnået ved stabilisering af katalytisk krakket naphtha. Den består af aliphatiske carbonhydrider, overvejende C_3 til og med C_5.]	H K	270-754-5	68477-72-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-210-00-X	slutgas (råolie), isomeriseret naphtha fraktioneringsstabilizer-Kulbrintegasser [En sammensat blanding af carbonhydrider udvundet fra produkter fra fraktioneringsstabiliseringen af	H K	269-628-2	68308-08-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	isomeriseret naphtha. Den består overvejende af carbonhydrider, overvejende C_1 til og med C_4.]							
649-224-00-6	brændstoffer, diesel- Uspecificeret gasolie [En sammensat blanding af carbonhydrider fremstillet ved destillationen af råolie. Den består af carbonhydrider, overvejende C_9 til og med C_{20}, med kogeinterval omtrent fra 163°C til 357°C.]	H N	269-822-7	68334-30-5	Carc. Cat. 3; R40	Xn R: 40 S: (2-)36/37		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
005-009-00-3	tetrabutylammonium butyltriphenylborat		418-080-4	120307-06-4	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-56-61		
005-010-00-9	N,N-dimethylaniliniumtetrakis(pentafluorphenyl)borat		422-050-6	118612-00-3	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22 Xi; R38-41	Xn R: 22-38-40-41 S: (2-)22-26-36/37/39		
005-012-00-X	diethyl{4-[1,5,5-tris(4-diethylaminophenyl)penta-2,4-dienyliden]cyclohexa-2,5-dienyliden}ammonium butyltripenylborat(1-)		418-070-1	141714-54-7	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
011-007-00-3	natriumpropoxycarbazon		-	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C ≥ 2,5 %: N; R50/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51/53 0,025 ≤ C < 0,25 %: R52/53	
013-009-00-X	natrium((n-butyl)x(ethyl)y-1,5-dihydro)aluminat) x = 0.5 y = 1.5		418-720-2	-	F; R11 R14/15 R 17 Xn; R20 C; R35	F; C R: 11-14/15-17-20-35 S: (1/2-)6-16-26-30-36/37/39-43-45		
014-026-00-5	dichlor-(3-(3-chlor-4-fluorphenyl)propyl)methylsilan		407-180-3	-	C; R35	C R: 35 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
014-027-00-0	chlor(3-(3-chlor-4-fluorphenyl)propyl)dimethylsilan		410-270-5	-	C; R35	C R: 35 S: (1/2-)8-26-28-36/37/39-45		
014-028-00-6	α-[3-(1-oxoprop-2-enyl)-1-oxypropyl]dimethoxysilyloxy-ω-[3-(1-prop-2-enyl-1-oxypropyl]dimethoxysilyl poly(dimethylsiloxan)		415-290-8	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
014-029-00-1	O,O'-(ethenylmethylsilylen)di[(4-methylpentan-2-on)oxim]		421-870-1	-	Repr.Cat.3; R62 Xn; R22-48/22	Xn R: 22-48/22-62 S: (2-)36/37		
014-030-00-7	[(dimethylsilylen)bis((1,2,3,3a,7a-η)-1H-inden-1-yliden)dimethyl]hafnium		422-060-0	137390-08-0	T+; R28	T+ R: 28 S: (1/2-)6-22-28-36/37-45		
014-031-00-2	bis(1-methylethyl)-dimethoxysilan		421-540-7	18230-61-0	R 10 Xi; R38 R43 R 52-53	Xi R: 10-38-43-52/53 S: (2-)24-37-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
014-032-00-8	dicyclopentyldimethoxysilan		404-370-8	126990-35-0	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2-)26-37/39-60-61		
015-180-00-6	[R-(R*,S*)]-[[2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy]-(4-phenylbutyl)phosphinyl] eddikesyre, (-)-cinchonidin (1:1) salt		415-820-8	137590-32-0	Xi; R41 R 43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
015-181-00-1	phosphin		232-260-8	7803-51-2	F+; R12 R17 T+; R26 C; R34 N; R50	F+; T+; N R: 12-17-26-34-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61-63		
015-184-00-8	glyphosat, salte heraf, undtagen sådanne nævnt andetsteds i dette bilag		-	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
015-186-00-9	chlorpyrifos-methyl		227-011-5	5598-13-0	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)36/37-60-61	C ≥ 1 %: N; R43-50-53 0,0025 % ≤C < 1 %: N; R50-53 0,00025 % ≤C < 0,0025 %: N; R51-53 0,000025 % ≤C < 0,00025 %: R52-53	
015-187-00-4	Blanding af: tetranatrium(((2-hydroxyethyl)imino)bis(methylen))bisphosphonat, N-oxid; trinatrium ((tetrahydro-2-hydroxy-4H-1,4,2-oxazaphosphorin-4-yl)-methyl)phosphonat, N-oxid, P-oxid		417-540-1	-	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
015-189-00-5	phenyl bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phosphinoxid		423-340-5	162881-26-7	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
016-086-00-8	tetranatrium-10-amino-6,13-dichlor-3-(3-(4-(2,5-disulfonatoanilino)-6-fluor-1,3,5-triazin-2-ylamino)prop-3-ylamino)-5,12-dioxa-7,14-diazapentacen-4,11-disulfonat		402-590-9	109125-56-6	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
016-087-00-3	Blanding af: thiobis(4,1-phenylen)-S,S,S',S'-		403-490-8	74227-35-3	Xi; R36 R 43	Xi; N R: 36-43-50/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	tetraphenyldisulfoniumbishexafluorphosphat diphenyl(4-phenylthiophenyl)sulfoniumhexafluorphosphat propylene carbonate				N; R50-53	S: (2-)24-26-37-60-61		
016-088-00-9	4-(bis(4-(diethylamino)phenyl)methyl)benzen-1,2-dimethansulfonsyre		407-280-7	71297-11-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
016-089-00-4	Blanding af estere af 5,5',6,6',7,7'-hexahydroxy-3,3,3',3'-tetramethyl-1,1'-spirobiindan og 2-diazo-1,2-dihydro-1-oxo-5-sulfonaphthalen		413-840-1	-	E; R2 F; R11 R 53	E R: 2-11-53 S: (2-)33-35-40-61		
016-090-00-X	4-methyl-N-(methylsulfonyl)benzensulfonamid		415-040-8	14653-91-9	Xn; R22 Xi; R37-41	Xn R: 22-37-41 S: (2-)26-39		
016-091-00-5	C12-14-tert-alkylammonium-1-amino-9,10-dihydro-9,10-dioxo-4-(2,4,6-trimethylanilino)-anthracen-2-sulfonat		414-110-5	-	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
016-093-00-6	2:1 blanding af: 4-(7-hydroxy-2,4,4-trimethyl-2-chromanyl)resorcinol-4-yl-tris(6-diazo-5,6-dihydro-5-oxonaphthalen-1-sulfonat) 4-(7-hydroxy-2,4,4-trimethyl-2-chromanyl)resorcinolbis(6-diazo-5,6-dihydro-5-oxonaphthalen-1-sulfonat)		414-770-4	140698-96-0	F; R11 Carc.Cat.3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-)7-36/37		
016-095-00-7	Blanding af: reactionsprodukt af 4,4'-methylenbis|2-(4-hydroxybenzyl)-3,6-dimethylphenol| og 6-diazo-5,6-dihydro-5-oxo-naphthalensulfonat (1:2) Reactionsprodukt af 4,4'-methylenbis|2-(4-hydroxybenzyl)-3,6-dimethylphenol| og 6-diazo-5,6-dihydro-5-oxo-naphthalensulfonat (1:3)		417-980-4	-	F; R11 Carc.Cat.3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-)7-36/37		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
016-096-00-2	thifensulfuron-methyl		-	79277-27-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
017-015-00-3	(2-(aminomethyl)phenyl)acetylchlorid hydrochlorid		417-410-4	61807-67-8	Xn; R22 C; R35 R43	C R: 22-35-43 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
017-016-00-9	methyltriphenylphosphoniumchlorid		418-400-2	1031-15-8	Xn; R21/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
017-017-00-4	(Z)-13-docosenyl-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-N-methylammoniumchlorid		426-210-6	120086-58-0	C; R34 N; R50-53	C; N R: 34-50/53 S: (2-)26-36/37/39-45-60-61		
017-018-00-X	N,N,N-trimethyl-2,3-bis(stearoyloxy)propylammonium chlorid		405-660-7	-	N;R51-53	N R: 51/53 S: 61		
017-019-00-5	(R)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-veratrylisochinolinhydrochlorid		415-110-8	54417-53-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
017-020-00-0	ethylpropoxyaluminiumchlorid		421-790-7	-	C; R35 F; R14/15	C; F R: 14/15-35 S: (1/2-)16-23-26-30-36/37/39-43-45		
017-021-00-6	behenamidopropyl-dimethyl-(dihydroxypropyl) ammoniumchlorid		423-420-1	136920-10-0	Xi; R41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
020-003-00-0	Blanding af: dicalcium (bis(2-hydroxy-5-tetrapropenylphenylmethyl)methylamin)dihydroxid tricalcium (tris(2-hydroxy-5-tetrapropenylphenylmethyl)methylamin)trihydroxid poly[calcium ((2-hydroxy-5-tetrapropenyl-phenylmethyl)methylamin)hydroxid]		420-470-4	-	Xi; R36/38 R43	Xi R: 36/38-43 S: (2-)24-26-37		
024-019-00-9	Hovedkomponent: acetoeddikesyre / 3-amino-1-hydroxybenzen (ATAN-MAP): trinatrium {6-[(2 eller 3 eller 4)-		419-230-1	-	R 43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	amino-(4 eller 5 eller 6)-hydroxyphenylazo]-5'-(phenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaphthalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}-{6"-[1-(phenylcarbamoyl)ethylazo]-5"'-(phenylsulfamoyl)-3"-sulfonatonaphthalen-2"-azobenzen-1",2"'-diolato}chromat (III) biprodukt 1: acetoeddikesyreanilid / acetoeddikesyreanilid (ATAN-ATAN): trinatrium bis{6-[1-(phenylcarbamoyl)ethylazo]-5'-(phenylsulfonyl)-3-sulfonatonaphthalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}chromat (III) biprodukt 2: 3-amino-1-hydroxybenzen / 3-amino-1-hydroxybenzen (MAP-MAP): trinatrium bis{6-[(2 eller 3 eller 4)-amino-(4 eller 5 eller 6)-hydroxyphenylazo]-5'-(phenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaphthalen-2-azobenzen-1,2'-diolato} chromat (III)							
024-020-00-4	trinatrium bis[(3'-nitro-5'-sulfonato(6-amino-2-[4-(2-hydroxy-1-naphtylazo)phenylsulfonylamino]pyrimidin-5-azo)benzen-2',4-diolato)]chromat(III)		418-220-4	-	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
025-005-00-5	Blanding af: tri-natrium [29H, 31H-phthalocyanin-C,C,C-trisulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32] manganat (3-) tetranatrium [29H,31H-phthalocyanin-C,C,C,C-tetrasulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32], manganat (3-) pentanatrium [29H,31H-phthalocyanin-C,C,C,C,C-		417-660-4	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	pentasulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32] manganat (3-)							
029-012-00-4	natrium-((N-(3-trimethylammoniopropyl)sulfamoyl)methylsulfonatophthalocyaninato)kobber(II)		407-340-2	124719-24-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
029-013-00-X	trinatrium-(2-(α-(3-(4-chlor-6-(2-(2-(vinylsulfonyl)ethoxy)ethylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-oxido-5-sulfonatophenylazo)benzylidenhydrazino)-4-sulfonatobenzoato)kobber(II)		407-580-8	130201-51-3	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)24-37-61		
030-011-00-6	trizinkbis(orthophosphat)		231-944-3	7779-90-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-013-00-7	zinkoxid		215-222-5	1314-13-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
034-003-00-3	natriumselenit		233-267-9	10102-18-8	T+; R28 T; R23 R31 R43 N; R51-53	T+; N R: 23-28-31-43-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
053-005-00-5	(4-(1-methylethyl)phenyl)-(4-methylphenyl)iodonium tetrakis(pentafluorphenyl)borat(1-)		422-960-3	178233-72-2	Xn; R21/22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-48/22-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
601-056-00-4	Blanding af isomerer af: methyldiphenylmethan dimethyldiphenylmethan		405-470-4	-	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)37-60-61		
601-057-00-X	N-dodecyl-[3-(4-dimethylamino)benzamido)-propyl]dimethylammoniumtosylat		421-130-8	156679-41-3	Xi; R41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
601-058-00-5	di-L-para-menthen		417-870-6	-	Xi; R38 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)23-24-37-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
601-059-00-0	methyl 2-benzyliden-3-oxobutyrat		420-940-9	15768-07-7	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2-)26-37/39-61		
601-060-00-6	1,2-bis|4-fluor-6-{4-sulfo-5-(2-(4-sulfonaphthalen-3-ylazo)-1-hydroxy-3,6-disulfo-8-aminonaphthalen-7-ylazo)phenylamino}-1,3,5-triazin-2ylamino|ethan;x-natrium, y-kaliumsalte x = 7,755 y = 0,245		417-610-1	155522-09-1	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
601-061-00-1	(ethyl-1,2-ethandiyl)|-2-|||(2-hydroxyethyl)methylamino|acetyl|-propyl|ω-(nonylphenoxy)poly|oxy-(methyl-1,2-ethandiyl)		418-960-8	-	C; R34 R 43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
601-062-00-7	Blanding af: forgrenet triacontan forgrenet dotriacontan forgrenet tetratriacontan forgrenet hexatriacontan		417-030-9	151006-59-6	R 53	R: 53 S: 61		
601-063-00-2	Blanding af isomerer af forgrenet tetracosan		417-060-2	151006-61-0	Xn; R20 R53	Xn R: 20-53 S: (2-)61		
601-064-00-8	forgrenet hexatriacontan		417-070-7	151006-62-1	R53	R: 53 S: 61		
601-065-00-3	Blanding af: (1'-α,3'-α,6'-α-2,2,3',7',7'-pentamethylspiro(1,3-dioxan-5,2'-norcaran) (1'α,3'β,6'α)-2,2,3',7',7'-pentamethylspiro(1,3-dioxan-5,2'-norcaran)		416-930-9	-	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-51/53 S: (2-)22-26-37/39-61		
601-066-00-9	1-(4-(trans-4-heptylcyclohexyl)phenyl)ethan		426-820-2	78531-60-9	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
601-067-00-4	triethylarsenat		427-700-2	15606-95-8	Carc.Cat.1; R45 T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 45-23/25-50/53 S: 53-45-60-61		
601-068-00-X	1,2-diacetoxybut-3-en		421-720-5	18085-02-4	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
601-069-00-5	2-ethyl-1-(2-(1,3-dioxanyl)ethyl)-pyridiniumbromid		422-680-1	-	R52-53	R: 52/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						S: 61		
601-071-00-6	1-dimethoxymethyl-2-nitro-benzen		423-830-9	20627-73-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
601-073-00-7	1-brom-3,5-difluorbenzen		416-710-2	461-96-1	R10 Xn; R22-48/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 10-22-38-43-48/22-50/53 S: (2-)24-36/37-60-61		
601-074-00-2	Blanding af: 4-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-1-methyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan 1-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-en-1-yl)-5-methyl-6-oxabicyclo[3.2.1]octan spiro[cyclohex-3-en-1-yl-[(4,5,6,6a-tetrahydro-3,6',6',6'a-tetramethyl)-1,3'(3'aH)-[2H]cyclopenta[b]furan] spiro[cyclohex-3-en-1-yl-[4,5,6,6a-tetrahydro-4,6',6',6'a-tetramethyl)-1,3'(3'aH)-[2H]cyclopenta[b]]furan]		422-040-1	-	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2-)26-37-61		
602-093-00-9	α,α,α,4-tetrachlortoluen *p*-chlorbenzotrichlorid	E	226-009-1	5216-25-1	Carc.Cat.2; R45 Repr.Cat.3; R62 T; R48/23 Xn; R21/22 Xi; R37/38	T R: 45-21/22-37/38-48/23-62 S: 53-45		
602-094-00-4	diphenylether, octabromderivat		251-087-9	32536-52-0	Repr.Cat.2; R61 Repr.Cat.3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
602-096-00-5	malachite green hydrochlorid; C.I. Basic Green 4 [1] malachite green oxalat [2]		209-322-8 [1] 219-441-7 [2]	569-64-2 [1] 18015-76-4 [2]	Xn; R22 Xi; R41 Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-63-50/53 S: (2-)26-36/37-39-46-60-61		
602-097-00-0	1-brom-9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)nonan		422-850-5	148757-89-5	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
603-167-00-3	3,3',5,5'-tetra-tert-butylbiphenyl-2,2'-diol		407-920-5	6390-69-8	R 53	R: 53 S: 61		
603-168-00-9	3-(2-ethylhexyloxy)propan-1,2-diol		408-080-2	70445-33-9	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
603-169-00-4	(+/-)-trans-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-N-methylpiperidin		415-550-0	109887-53-8	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-26-39-61		
603-170-00-X	Blanding af: 2-methyl-1-(6-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)pent-1-en-3-ol 2-methyl-1-(1-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-pent-1-en-3-ol 2-methyl-1-(5-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)pent-1-en-3-ol		415-990-3	67739-11-1	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		
603-171-00-5	5-tiazolilmetanol		414-780-9	38585-74-9	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
603-172-00-0	mono-2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)piperazinium-1-yl]ethoxy)ethanol-trans-butendioat		415-180-1	-	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-26-39-61		
603-173-00-6	4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octan		421-750-9	57280-22-5	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2-)26-36/37		
603-174-00-1	4-cyclohexyl-2-methyl-2-butanol		420-630-3	83926-73-2	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
603-175-00-7	2-(2-hexyloxyethoxy)ethanol DEGHE diethylenglycolmonohexylether 3,6-dioxa-1-dodecanol		203-988-3	112-59-4	Xn; R21 Xi; R41	Xn R: 21-41 S: (2-)26-36/37-46		
603-176-00-2	1,2-bis(2-methoxyethoxy)ethan TEGDME triethylenglycoldimethylether triglym		203-977-3	112-49-2	R19 Repr. Cat.2; R61 Repr. Cat.3; R62	T R: 61-19-62 S: 53-45		
603-177-00-8	1-ethoxypropan-2-ol 2PG1EE propylenglycolmonoethylether [1] 2-ethoxy-1-methylethyl acetat 2PG1EEA [2]		216-374-5 [1] 259-370-9 [2]	1569-02-4 [1] 54839-24-6 [2]	R10 R67	R: 10-67 S: (2-)24		
603-178-00-3	2-hexyloxyethanol ethylenglycolmonohexylether		203-951-1	112-25-4	Xn R21/22	C R: 21/22-34		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	n-hexylglycol				C; R34	S: (1/2-)26-36/37/39-45		
603-179-00-9	ergocalciferol		200-014-9	50-14-6	T+; R26 T; R24/25-48/25	T+ R: 24/25-26-48/25 S: (1/2-)28-36/37-45		
603-180-00-4	colecalciferol		200-673-2	67-97-0	T+; R26 T; R24/25-48/25	T+ R: 24/25-26-48/25 S: (1/2-)28-36/37-45		
603-181-00-X	(*tert*-butyl)methylether MTBE 2-methoxy-2-methylpropan		216-653-1	1634-04-4	F; R11 Xi; R38	F; Xi R: 11-38 S: (2-)9-16-24		
603-183-00-0	2-[2-(2-butoxyethoxy)ethoxy]ethanol TEGBE triethylenglykolmonobutylether		205-592-6	143-22-6	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39-46	C ≥ 30 %: Xi; R41 20 % ≤ C < 30 %: Xi; R36	
603-184-00-6	2-(hydroxymethyl)-2-[[2-hydroxy-3-(isooctadecyloxy)propoxy]methyl]-1,3-propandiol		416-380-1	146925-83-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-185-00-1	2,4-dichlor-3-ethyl-6-nitrophenol		420-740-1	99817-36-4	T; R25 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 25-41-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
603-186-00-7	trans-(5RS,6SR)-6-amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-ol		419-050-3	79944-37-9	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24/25-26-37		
603-187-00-2	2-((4,6-bis(4-(2-(1-methylpyridinium-4-yl)vinyl)phenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxyethyl)amino)ethanoldichlorid		419-360-9	163661-77-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-189-00-3	Blanding af komplekser af: titanium, 2,2'-oxydiethanol, ammoniumlactat, nitrilotris(2-propanol) og ethylenglycol		405-250-8	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-191-00-4	2-(4,6-bis(2,4-dimethylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-5-(3-((2-ethylhexyl)oxy)-2-hydroxypropoxy)phenol		419-740-4	137658-79-8	R53	R: 53 S: 61		
603-195-00-6	2-[4-(4-methoxyphenyl)-6-		430-810-3	154825-62-4	R52-53			

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	phenyl-1,3,5-triazin-2-yl]-phenol					R: 52/53 S: 61		
603-196-00-1	2-(7-ethyl-1H-indol-3-yl)ethanol		431-020-1	41340-36-7	Xn; 22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2-)36/37/39-61		
603-197-00-7	1-(4-chlorphenyl)-4,4-dimethyl-3-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pentan-3-ol		403-640-2	107534-96-3	Repr.Cat.3; R63 Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53-63 S: (2-)22-36/37-61		
603-199-00-8	etoxazol		-	153233-91-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C ≥ 0.25 %: N; R50/53 0.025 % ≤ C < 0.25 %: N; R51/53 0.0025 % ≤ C < 0.025 %: R52/53	
604-065-00-1	4,4',4''-(1-methylpropan-1-yl-3-yliden)tris(2-cyclohexyl-5-methylphenol)		407-460-5	111850-25-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
604-066-00-7	Blanding af: phenol, 6-(1,1-dimethylethyl)-4-tetrapropyl-2-[(2-hydroxy-5-tetra-propylphenyl)methyl (C41-forbindelse) og methan, 2,2'-bis[6-(1,1-dimethyl-ethyl)-1-hydroxy-4-tetrapropyl-phenyl)]-(C45-forbindelse) 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-tetra-propyl-phenol og 2-(1,1-dimethylethyl)-4-tetrapropyl-phenol 2,6-bis[(6-(1,1-dimethylethyl)-1-hydroxy-4-tetrapropylphenyl)methyl]-4-(tetrapropyl)phenol og 2-[(6-(1,1-dimethylethyl)-1-hydroxy-4-tetrapropylphenylmethyl]-6-[1-hydroxy-4-tetrapropylphenyl)methyl]-4-(tetrapropyl)phenol		414-550-8	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
604-067-00-2	Blanding af: 2,2'-[[(2-hydroxyethyl)imino]bis(methylen)bis[4-dodecylphenol] formaldehyd, oligomer med 4-dodecylphenol og 2-aminoethanol(n = 2) formaldehyd, oligomer med 4-		414-520-4	-	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2-)26-37/39-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	dodecylphenol og 2-aminoethanol(n = 3, 4 og derover)							
604-068-00-8	(+/-)-4-[2-[[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]-1-hydroxyethyl]phenolhydrochlorid		415-170-5	99095-19-9	Xn; R20/22 R 43	Xn R: 20/22-43 S: (2-)24-26-37		
604-069-00-3	2-(1-methylpropyl)-4-tert-butylphenol		421-740-4	51390-14-8	C; R34 N; R51-53	C; N R: 34-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
604-070-00-9	triclosan		222-182-2	3380-34-5	Xi; R36/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: 26-39-46-60-61	C ≥ 20%: Xi, N; R36/38-50/53 0,25 % ≤ C < 20 %: N; R50/53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51/53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52/53	
605-031-00-9	Blanding af: 2,2-dimethoxyethanal (denne komponent anses for at være anhydrid, hvad angår identitet, struktur og sammensætning. 2,2-dimethoxyethanal eksisterer dog i hydratform. 60% anhydrid svarer til 70,4% hydrat) vand(herunder frit vand og vand i 2,2-dimethoxyethanal-hydrat)		421-890-0	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
606-062-00-0	tetrahydrothiopyran-3-carboxaldehyde		407-330-8	61571-06-0	Repr.Cat.2; R61 Xi; R41 R 52-53	T R: 61-41-52/53 S: 53-45-61		
606-063-00-6	(E)-3-(2-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)propenal		410-980-5	112704-51-5	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2-)24-26-37		
606-064-00-1	pregn-5-en-3,20-dionbis(ethylenketal)		407-450-0	7093-55-2	R 53	R: 53 S: 61		
606-065-00-7	1-(4-morpholinphenyl)butan-1-on		413-790-0	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-066-00-2	(E)-5[(4-chlorphenyl)methylen]-2,2-dimethylcyclopentanon		410-440-9	131984-21-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-067-00-8	Blanding af: 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-1,1-dimethyl-1H-		414-870-8	96792-67-5	N; R50-53	N R: 50/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	benz(g)inden-4-yl)ethanon 1-(2,3,5,6,7,8-hexahydro-1,1-dimethyl-1H-benz(f)inden-4-yl)ethanon 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-1,1-dimethyl-1H-benz(g)inden-5-yl)ethanon 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-3,3-dimethyl-1H-benz(g)inden-5-yl)ethanon					S: 60-61		
606-068-00-3	2,7,11-trimethyl-13-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)tridecahexaen-2,4,6,8,10,12-al		415-770-7	1638-05-7	Xn; R48/22 R 43 R 52-53	Xn R: 43-48/22-52/53 S: (2-)22-36/37-61		
606-069-00-9	spiro[1,3-dioxolan-2,5'-(4',4',8',8'-tetramethyl-hexahydro-3',9'-methannaphthalen)]		415-460-1	154171-77-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
606-070-00-4	5-(3-butyryl-2,4,6-trimethylphenyl)-2-[1-(ethoxyimino)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-on		414-790-3	138164-12-2	Repr.Cat.3; R62-63 Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-62-63-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
606-071-00-X	17-spiro(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)androsta-1,4-dien-3-on		421-050-3	13258-43-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 22-60-61		
606-072-00-5	3-acetyl-1-phenyl-pyrrolidin-2,4-dion		421-600-2	719-86-8	Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2-)22-36/37-61		
606-073-00-0	4,4'-bis(dimethylamino)benzophenon Michlers keton		202-027-5	90-94-8	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 Xi; R41	T R: 45-41-68 S: 53-45		
606-075-00-1	1-benzyl-5-ethoxyimidazolidin-2,4-dion		417-340-4	65855-02-9	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)22		
606-076-00-7	1-((2-quinolinyl-carbonyl)oxy)-2,5-pyrrolidindion		418-630-3	136465-99-1	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
606-077-00-2	(3S,4S)-3-hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon		418-650-2	104872-06-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-078-00-8	1-octylazepin-2-on		420-040-6	59227-88-2	C; R34 R 43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
606-079-00-3	2-n-butyl-benzo[d]isothiazol-3-on		420-590-7	-	C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
606-080-00-9	Reaktionsprodukt af: 3-hydroxy-5,7-di-tert-butylbenzofuran-2-on og o-xylen		417-100-9	-	R 53	R: 53 S: 61		
606-081-00-4	(3β, 5α, 6β)-3-(acetyloxy)-5-brom-6-hydroxy-androstan-17-on		419-790-7	4229-69-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-36/37-61		
606-082-00-X	Blanding af: butan-2-on-oxim syn-O,O'-di(butan-2-on-oxim)diethoxysilan		406-930-7	96-29-7	T; R48/22 R43 R52-53	T R: 43-48/25-52/53 S: (1/2-)25-36/37-45-61		
606-083-00-5	2-chlor-5-sec-hexadexylhydroquinon		407-750-1	-	Xi; R36/38 R43 R52-53	Xi R: 36/38-43-52/53 S: (2-)24-26-37-61		
606-084-00-0	1-(4-methoxy-5-benzofuranyl)-3-phenyl-1,3-propandion		414-540-3	484-33-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-085-00-6	(1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on		418-530-1	79200-56-9	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2-)24-26-37/39		
606-086-00-1	1-(3,3-dimethylcyclohexyl)pent-4-en-1-one		422-330-8	56973-87-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-087-00-7	6-ethyl-5-fluor-4(3H)-pyrimidon		422-460-5	137234-87-8	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
606-088-00-2	2,4,4,7-tetramethyl-6-octen-3-on		422-520-0	74338-72-0	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
606-089-00-8	Blanding af: 1,4-diamino-2-chlor-3-phenoxyanthraquinon 1,4-diamino-2,3-bis-phenoxyanthraquinon		423-220-2	12223-77-7	R53	R: 53 S: 61		
606-091-00-9	6-chlor-5-(2-chlorethyl)-1,3-dihydroindol-2-on		421-320-0	118289-55-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-092-00-4	Blanding af: (E)-oxacyclohexadec-12-en-2-on (E)-oxacyclohexadec-13-en-2-on a) (Z)-oxacyclohexadec-(12)-en-2-on og b) (Z)-oxacyclohexadec-		422-320-3	111879-80-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	(13)-en-2-on							
607-379-00-7	Blanding af: 2-[N-(2-hydroxyethyl)stearamido]ethyl-stearat natrium-[bis[2-(stearoyloxy)ethyl]amino]methylsulfonat natrium-[bis(2-hydroxyethyl)amino]methylsulfonat N,N-bis(2-hydroxyethyl)stearamid		401-230-8	55349-70-7	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-380-00-2	Blanding af: ammonium-1,2-bis(hexyloxycarbonyl)ethansulfonat ammonium-1-hexyloxycarbonyl-2-octyloxycarbonylethansulfonat ammonium-2-hexyloxycarbonyl-1-octyloxycarbonylethansulfonat		407-320-3	-	Xi; R38-41 R 52-53	Xi R: 38-41-52/53 S: (2-)26-37/39-61		
607-381-00-8	Blanding af triestere af 2,2-bis(hydroxymethyl)butanol med C7-alkansyre og 2-ethylhexansyre		413-710-4	-	R 53	R: 53 S: 61		
607-382-00-3	2-((4-amino-2-nitrophenyl)amino)benzoesyre		411-260-3	117907-43-4	Xi; R41 R 43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
607-383-00-9	Blanding af: 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl-hexadecanoat 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl-octadecanoat		415-430-8	86403-32-9	Xi; R41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-384-00-4	Blanding af: estere af C14-C15-forgrenede alkoholer med 3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl-propionsyre C15-forgrenet og ligekædet alkyl 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzenpropanoat C13-forgrenet og ligekædet alkyl 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxybenzenpropanoat		413-750-2	171090-93-0	R 53	R: 53 S: 61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
607-385-00-X	Copolymer af vinyl-alkohol og vinyl-acetat delvis acetileret med 4-(2-(4-formylphenyl)ethenyl)-1-methylpyridinium-methylsulfat		414-590-6	125229-74-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-386-00-5	Blanding af: tetradecansyre (42.5-47.5%) poly(1-7)lactatestere af tetradecansyre (52.5-57.5%)		412-580-6	174591-51-6	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-387-00-0	Blanding af: dodecansyre (35-40%) poly(1-7)lactatestere af dodecansyre (60-65%)		412-590-0	58856-63-6	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-388-00-6	4-ethylamino-3-nitrobenzoesyre		412-090-2	2788-74-1	Xn; R22 R 43 R 52-53	Xn R: 22-43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
607-389-00-1	N,N-bis(carbossimetil)-3-ammino-2-idrossipropionato di trisodio		414-130-4	119710-96-2	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)22		
607-390-00-7	1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-quinoxalin		414-270-6	41959-35-7	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)22-61		
607-391-00-2	dimethylcyclopropan-1,1-dicarboxylat		414-240-2	6914-71-2	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-392-00-8	4-((5-ciano-1,6-diidro-2-idrossi-1,4-dimetil-6-osso-3-piridinil)azo)benzoato di 2-fenossietile		414-260-1	88938-37-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-393-00-3	3-(cis-1-propenyl)-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsyre		415-750-8	106447-44-3	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-394-00-9	5-methylpyrazin-2-carboxylsyre		413-260-9	5521-55-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-395-00-4	Blanding af: natrium-1-tridecyl-4-allyl-(2 eller 3)-sulfobutandioat natrium-1-dodecyl-4allyl-(2 eller 3)-sulfobutandioat		410-230-7	-	C; R34 R 43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
607-396-00-X	bis(1,2,2,6,6-pentamethyl-4-		414-840-4	147783-69-5	N; R50-53	N		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	piperidinyl)-2-(4-methoxybenzyliden)malonat					R: 50/53 S: 22-60-61		
607-397-00-5	Blanding af: Ca salicylater (forgrenede C10-14 og C18-30 alkylerede) Ca phenater (forgrenede C10-14 og C18-30 alkylerede) Ca svovlede phenater (forgrenede C10-14 og C18-30 alkylerede)		415-930-6	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)36/37		
607-398-00-0	ethyl-N-(5-chlor-3-(4-(diethylamino)-2-methylphenylimino)-4-methyl-6-oxo-1,4-cyclohexadienyl)carbamat		414-820-5	125630-94-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-399-00-6	2,2-dimethyl-3-methyl-3-butenylpropanoat		415-610-6	104468-21-5	Xi; R38 R52-53	Xi R: 38-52/53 S: (2-)37-61		
607-400-00-X	3-[[(dibutilammino)tiossometil]tio] propanoato di metile		414-400-1	32750-89-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-401-00-5	ethyl-3-hydroxy-5-oxo-3-cyclohexen-1-carboxylat		414-450-4	88805-65-6	Xi; R38-41 R 43	Xi R: 38-41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-402-00-0	methyl N-(phenyloxycarbonyl)-L-valinat		414-500-5	153441-77-1	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-403-00-6	Blanding af: bis(1S,2S,4S)-(1-benzyl-4-tert-butoxycarboxamido-2-hydroxy-5-phenyl)pentylammoniumsuccinat isopropylalcohol		414-810-0	-	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 41-48/22-50/53 S: (2-)22-26-36/39-60-61		
607-404-00-1	Blanding af: ((Z)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)oxycarbonylpropansyre di-((E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)butandioat di-((Z)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)butandioat (Z)-3,7-dimethyl-2,6-octadienylbutandioat ((E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)oxycarbonylpropansyr		415-190-4	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	e							
607-405-00-7	2-hexyldecyl-p-hydroxybenzoat		415-380-7	148348-12-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-406-00-2	kalium-2,5-dichlorbenzoat		415-700-5	-	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39		
607-407-00-8	ethyl-2-carboxy-3-(2-thienyl)propionat		415-680-8	143468-96-6	Xi; R38-41 R 43	Xi R: 38-41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-408-00-3	kalium-N-(4-fluorophenyl)glycinat		415-710-1	-	Xn; R48/22 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xn R: 41-43-48/22-52/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
607-409-00-9	Blanding af: (3R)-[1S-(1α, 2.α, 6β-((2S)-2-methyl-1-oxo-butoxy)-8a.gamma.)hexahydro-2,6-dimethyl-1-naphthalen]-3,5-dihydroxyheptansyre inert biomasse fra Aspergillus terreus		415-840-7	-	R 43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)36/37-61		
607-410-00-4	mono[2-(dimethylamino)ethyl]monohydrogen-2-(hexadec-2-enyl)butandioat og/eller mono[2-(dimethylamino)ethyl]monohydrogen-3-(hexadec-2-enyl)butandioat		415-880-5	-	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-411-00-X	oxiranmethanol, 4-methylbenzen-sulfonat, (S)-		417-210-7	70987-78-9	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 45-41-43-51/53 S: 53-45-61		
607-412-00-5	ethyl-2-(1-cyanocyclohexyl)acetat		415-970-4	133481-10-4	Xn; R22-48/22 R 52-53	Xn R: 22-48/22-52/53 S: (2-)36/37-61		
607-413-00-0	trans-4-phenyl-L-prolin		416-020-1	96314-26-0	Repr.Cat.3; R62 R 43	Xn R: 43-62 S: (2-)22-36/37		
607-414-00-6	tris(2-ethylhexyl)-4,4',4''-(1,3,5-triazin-2,4,6-triyltriimino)tribenzoat		402-070-1	88122-99-0	R53	R: 53 S: 61		
607-415-00-1	poly-(methylmethacrylat)-co-		419-590-1	-	F; R11	F; Xi		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	(butylmethacrylat)-co-(4-acryloxybutyl-isopropenyl-.alpha.,.alpha.-dimethylbenzylcarbamat)-co-(maleinsyreanhydrid)				R 43	R: 11-43 S: (2-)24-37-43		
607-416-00-7	4-(2-carboxymethylthio)ethoxy-1-hydroxy-5-isobutyloxycarbonylamino-N-(3-dodecyloxypropyl)-2-naphthamid		420-730-7	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-418-00-8	2-ethylhexyl-4-aminobenzoat		420-170-3	26218-04-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-419-00-3	(3'-carboxymethyl-5-(2-(3-ethyl-3H-benzothiazol-2-yliden)-1-methyl-ethyliden)-4,4'-dioxo-2'-thioxo-(2,5')bithiazolidinyliden-3-yl)-eddikesyre		422-240-9	166596-68-5	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2-)26-36/37/39		
607-420-00-9	2,2-bis(hydroxymethyl)butansyre		424-090-1	10097-02-6	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
607-421-00-4	cypermethrin *cis/trans* +/- 40/60 α-cyan-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat		257-842-9	52315-07-8	Xn; R20/22 Xi; R37 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-37-50/53 S: (2-)24-36/37/39-60-61		
607-422-00-X	α-cypermethrin		257-842-9	67375-30-8	T; R25 Xn; R48/22 Xi; R37 N; R50-53	T; N R: 25-37-48/22-50/53 S: (2-)36/37/39-45-60-61		
607-423-00-5	mechlorprop og mechlorprop-P, estere heraf		-	-	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)13-36/37-60-61		
607-424-00-0	trifloxystrobin (*E*,*E*)-α-(methoxyimino)-2-[[[[1-[3-(trifluormethyl)phenyl]ethyliden]amino]oxy]methyl]phenyleddikesyremethylester		-	141517-21-7	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-46-60-61		
607-425-00-6	metalaxyl (ISO) methyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)-DL-alaninat		260-979-7	57837-19-1	Xn; R22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-52/53 S: (2-)13-24-37-46-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
607-426-00-1	1,2-benzendicarboxylsyredipentylester, forgrenet og ligekædet [1] isopentyl-n-pentylphthalat [2] dipentylphthalat [3] diisopentylphthalat [4]		284-032-2 [1] - [2] 205-017-9 [3] 210-088-4 [4]	84777-06-0 [1] - [2] 131-18-0 [3] 605-50-5 [4]	Repr. Cat. 2; R60-61 N; R50	T; N R: 60-61-50 S: 53-45-61		
607-427-00-7	bromoxynil-heptanoat (ISO) 2,6-dibrom-4-cyanphenylheptanoat		260-300-4	56634-95-8	Repr.Cat3; R63 Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-43-63-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
607-430-00-3	benzylbutylphthalat BBP		201-622-7	85-68-7	Repr. Cat.2; R61 Repr. Cat.3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-62-50/53 S: 53-45-60-61		
607-431-00-9	prallethrin ETOC 2-methyl-4-oxo-3-(prop-2-ynyl)cyclopent-2-en-1-yl-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropancarboxylat		245-387-9	23031-36-9	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-)45-60-61		
607-432-00-4	*S*-metolachlor Blanding af (*S*)-2-chlor-*N*-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-*N*-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamid (80-100%) [1] *S*-metolachlor (*R*)-2-chlor-*N*-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-*N*-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-acetamid (0-20%) [2]		- [1] - [2]	87392-12-9 [1] 178961-20-1 [2]	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
607-433-00-X	cypermethrin *cis/trans* +/- 80/20 α-cyan-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat		257-842-9	52315-07-8	Xn; R22 Xi; R37/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-37/38-43-50/53 S: (2-)36/37/39-60-61		
607-434-00-5	mecoprop-P [1] og salte heraf (*R*)-2-(4-chlor-2-methylphenoxy)propionsyre		240-539-0	16484-77-8	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)13-26-37/39-46-61		
607-435-00-0	2S-isopropyl-5R-methyl-1R-cyclohexyl-2,2-dihydroxyacetat		416-810-6	111969-64-3	Xn; R48/22 Xi; R41	Xn; N R: 41-48/22-51/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					N; R51-53	S: (2-)22-26-36/39-61		
607-436-00-6	2-hydroxy-3-(2-ethyl-4-methylimidazoyl)propyl neodecanoat		417-350-9	-	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2-)26-28-37/39-60-61		
607-437-00-1	3-(4-aminophenyl)-2-cyano-2-propensyre		417-480-6	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-438-00-7	methyl-2-[(aminosulfonyl)methyl]benzoat		419-010-5	-	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2-)22-26		
607-439-00-2	methyl tetrahydro-2-furancarboxylat		420-670-1	37443-42-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-440-00-8	methyl 2-aminosulfonyl-6-(trifluormethyl)pyridin-3-carboxylat		421-220-7	144740-59-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
607-441-00-3	3-[3-(2-dodecyloxy-5-methylphenylcarbamoyl)-4-hydroxy-1-naphthylthio]propionsyre		421-490-6	167684-63-1	R53	R: 53 S: 57-61		
607-442-00-9	benzyl-[hydroxy-(4-phenylbutyl)phosphinyl]acetat		416-050-5	87460-09-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-36/39		
607-443-00-4	bis(2,4-di-tert-butyl-6-methylphenyl)ethylphosphat		416-140-4	145650-60-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-444-00-X	Blanding af: cis-1,4-dimethylcyclohexyldibenzoat trans-1,4-dimethylcyclohexyldibenzoat		416-230-3	35541-81-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-445-00-5	jern (III) tris(4-methylbenzensulfonat)		420-960-8	77214-82-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)24-26-39		
607-446-00-0	methyl-2-[4-(2-chlor-4-nitrophenylazo)-3-(1-oxopropyl)amino]phenylaminopropionat		416-240-8	155522-12-6	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
607-447-00-6	natrium-4-[4-(4-hydroxyphenylazo)phenylamino]-3-nitrobenzensulfonat		416-370-5	156738-27-1	R 43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
607-448-00-1	2,3,5,6-tetrafluorbenzoesyre		416-800-1	652-18-6	Xi; R38-41	Xi		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						R: 38-41 S: (2-)22-26-37/39		
607-449-00-7	Blanding af: 4,4',4"-[(2,4,6-trioxo-1,3,5(2H,4H,6H)-triazin-1,3,5-triyl)tris[methylen(3,5,5-trimethyl-3,1-cyclohexandiyl)iminocarbonyloxy-2,1-ethandiyl(ethyl)amino]]trisbenzendiazoniumtri[bis(2-methylpropyl)naphthalensulfonat]4,4',4",4"'-[[5,5'-[carbonylbis[imino(1,5,5-trimethyl-3,1-cyclohexandiyl)methylen]]-2,4,6-trioxo-1,3,5(2H,4H,6H)-triazin-1,1',3,3'-tetrayl]tetrakis[methylen(3,5,5-trimethyl-3,1-cyclohexandiyl)iminocarbonyloxy-2,1-ethandiyl(ethyl)amino]]tetrakisbenzendiazoniumtetra[bis(2-methylpropyl)naphthalensulfonat]		417-080-1	-	E; R2 R43 N; R50-53	E; Xi; N R: 2-43-50/53 S: (2-)24-35-37-60-61		
607-450-00-2	2-mercaptobenzothiazolyl-(Z)-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonyl) isopropoxyiminoacetat		419-040-9	89604-92-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-451-00-8	4-[4-amino-5-hydroxy-3-(4-(2-sulfoxyethylsulfonyl)phenylazo)-2,7-disulfonapht-6-ylazo]-6-[3-(4-amino-5-hydroxy-3-(4-(2-sulfoxyethylsulfonyl)phenylazo)-2,7-disulfonapht-6-ylazo]phenylcarbonylamino]benzensulfonsyre, natriumsalt		417-640-5	161935-19-9	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
607-453-00-9	4-benzyl-2,6-dihydroxy-4-azaheptylen bis(2,2-dimethyloctanoat)		418-100-1	172964-15-7	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
607-454-00-4	Blanding af: trans-2-(1-methylethyl)-1,3-dioxan-5-carboxylsyre; cis-2-(1-methylethyl)-1,3-dioxan-5-carboxylsyre		418-170-3	-	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)25-26-39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
607-455-00-X	1-amino-4-(3-|4-chlor-6-(2,5-di-sulfophenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino|-2,2-dimethyl-propylamino)-anthraquinon-2-sulfonsyre, na/li-salt		419-520-8	172890-93-6	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-456-00-5	3-amino-4-chlorbenzoesyre, hexadecylester		419-700-6	143269-74-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-457-00-0	tetranatriumdihydrogen 1,1''-dihydroxy-8,8''-|p-phenylbis(imino-{6-|4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl|}-1,3,5-triazin-4,2-diyl-imino)|bis(2,2'-azonaphthalen-1',3,6-trisulfonat)		420-350-1	172277-97-3	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
607-458-00-6	Blanding af: 2-ethyl-|2,6-dibrom-4-|1-|3,5-dibrom-4-(2-hydroxyethoxy)phenyl|-1-methylethyl|phenoxy|propenoat 2,2'-diethyl-|4,4'-bis(2,6-dibromphenoxy)-1-methylethyliden| dipropenoat 2,2'-|(1-methylethyliden)bis||2,6-dibrom-4,1-phenylen)oxy|ethanol||		420-850-1	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-459-00-1	isopentyl 4-{2-|5-cyano-1,2,3,6-tetrahydro-1-(2-isopropoxyethoxy-carbonylmethyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3-pyridyliden|hydrazino}benzoat		418-930-4	-	R 53	R: 53 S: 61		
607-460-00-7	3-tridecyloxy-propyl-ammonium 9-octadecenoat		418-990-1	-	Xn; R48/22 Xi; R36/38 N; R50-53	Xn; N R: 36/38-48/22-50/53 S: (2-)23-26-37/39-60-61		
607-461-00-2	Blanding af: pentanatrium 2-{4-{3-methyl-4-|6-sulfonato-4-(2-sulfonato-phenylazo)-naphthalen-1-ylazo|-phenylamino}-6-|3-(2-sulfato-ethansulfonyl)-phenylamino|-1.3.5-triazin-2-ylamino}-benzen-1,4-disulfonat pentanatrium 2-{4-{3-methyl-4-		421-160-1	-	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	[7-sulfonato-4-(2-sulfonato-phenylazo)-naphthalen-1-ylazo]-phenylamino}-6-[3-(2-sulfato-ethansulfonyl)-phenylamino]-1.3.5-triazin-2-ylamino}-benzen-1,4-disulfonat							
607-462-00-8	Blanding af: 1-hexylacetat 2-methyl-1-pentylacetat 3-methyl-1-pentylacetat 4-methyl-1-pentylacetat andre blandede ligekædede og forgrenede C6-alkylacetater		421-230-1	88230-35-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-463-00-3	3-(phenothiazin-10-yl)propionsyre		421-260-5	362-03-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
607-464-00-9	Blanding af: 7-chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxylsyre 5-chlor-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxylsyre		421-280-4	68077-26-9	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-465-00-4	tris(2-hydroxyethyl)ammonium 7-{4-[4-(2-cyanoamino-4-hydroxy-6-oxidopyrimidin-5-ylazo)benzamido]-2-ethoxy-phenylazo}naphthalen-1,3-disulfonat		421-440-3	-	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-466-00-X	Blanding af: phenyl 1-(1-[2-chlor-5-(hexadecyloxycarbonyl)phenylcarbamoyl]-3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzotriazol-5-carboxylat phenyl 2-(1-(2-chlor-5-(hexadecyloxycarbonyl)phenylcarbamoyl)-3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzotriazol-5-carboxylat phenyl 3-(1-(2-chlor-5-(hexadecyloxycarbonyl)phenylcarbamoyl)-3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-		421-480-1	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 37/39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	tetrahydrobenzotriazol-5-carboxylat							
607-467-00-5	1,1,3,3-tetrabutyl-1,3-ditinoxydicaprylat		419-430-9	56533-00-7	Xn; R21/22-48/22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
607-468-00-0	En blanding af: mononatrium 4-((4-(5-sulfonato-2-methoxyphenylamino)-6-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimethyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatomethyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat dinatrium 4-((4-(5-sulfonato-2-methoxyphenylamino)-6-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimethyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatomethyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat trinatrium 4-((4-(5-sulfonato-2-methoxyphenylamino)-6-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimethyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatomethyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat tetranatrium 4-((4-(5-sulfonato-2-methoxyphenylamino)-6-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimethyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatomethyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat		419-450-8	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-469-00-6	dinatrium 7-((4,6-bis(3-diethylaminopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-4-hydroxy-3-(4-(4-sulfonatophenylazo)phenylazo)-2-naphthalensulfonat		419-460-2	120029-06-3	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-470-00-1	kalium natrium 6,13-dichlor-3,10-bis{2-[4-[3-(2-idrossisulfonylossiethansulfonyl) phenylamino]-6-(2,5-		414-100-0	-	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)39-22-26-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	disulfonatophenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino|ethylamino}benzo|5,6||1,4|oxazino-|2,3-b|phenoxazin-4,11-disulfonat							
607-472-00-2	ammonium-jern(III)trimethylendiamintetraacetathemihydrat		400-660-3	111687-36-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-474-00-3	(4-(-4-(4-dimethylaminobenzyliden-1-yl)-3-methyl-5-oxo2-pyrazolin-1-yl)benzoesyre		410-430-4	117573-89-4	R53	R: 53 S: 61		
607-475-00-9	Blanding (50/50) af: tetranatrium-7-(4-|4-chlor-6-|methyl-(3-sulfonatophenyl)amino|-1,3,5-triazin-2-ylamino|-2-ureidophenylazo)naphthalen-1,3,6-trisulfonat tetranatrium-7-(4-|4-chlor-6-|methyl-(4-sulfonatophenyl)amino|-1,3,5-triazin-2-ylamino|-2-ureidophenylazo)naphthalen-1,3,6-trisulfonat		412-940-2	148878-18-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-476-00-4	N,N-bis(carbossimetil)-β-alanina di trisodio		414-070-9	129050-62-0	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
607-478-00-5	tetramethylammoniumhydrogenpthalat		416-900-5	79723-02-7	T; R25 Xn; R48/22 N; R50	T; N R: 25-48/22-50 S: (1/2-)25-36-45-61		
607-479-00-0	hexadecyl 4-chlor-3-|2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,4-dimethyl-3-oxopentamido|benzoat		418-550-9	168689-49-4	R53	R: 53 S: 61		
607-480-00-6	1,2-benzendicarboxylsyre, di-C7-11-forgrenede og ligekædede alkylestere		271-084-6	68515-42-4	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
607-487-00-4	Blanding af: dinatrium-4-(3-ethoxycarbonyl-4-(5-(3-ethoxycarbonyl-5-hydroxy-1-(4-		402-660-9	-	Repr.Cat.2; R61 R52-53	T R: 61-52/53 S: 53-45-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	sulfonatophenyl)pyrazol-4-yl)penta-2,4-dienyliden)-4,5-dihydro-5-oxopyrazol-1-yl)benzensulfonat trinatrium-4-(3-ethoxycarbonyl-4-(5-(3-ethoxycarbonyl-5-oxido-1-(4-sulfonatophenyl)pyrazol-4-yl)penta-2,4-dienyliden)-4,5-dihydro-5-oxopyrazol-1-yl)benzensulfonat							
607-488-00-X	ethyl (2-acetylamino-5-fluor-4-isothiocyanatphenoxy)acetat		414-210-9	147379-38-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-489-00-5	Blanding af: 2-ethylhexyllinolenat, linolat og olat 2-ethylhexylepoxyolat 2-ethylhexyldiepoxylinolat 2-ethylhexyltriepoxylinolenat		414-890-7	71302-79-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-490-00-0	N-[2-hydroxy-3-(C12-16-alkyloxy)propyl]-N-methylglycinat		415-060-7	-	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-492-00-1	2-(1-(3',3'-dimethyl-1'-cyclohexyl)ethoxy)-2-methylpropylpropanoat		415-490-5	141773-73-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-493-00-7	methyl-(3aR,4R,7aR)-2-methyl-4-(1S,2R,3-triacetoxypropyl)-3a,7a-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]oxazol-6-carboxylat		415-670-3	78850-37-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-494-00-2	bis(2-ethylhexyl)octylphosphonat		417-170-0	52894-02-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-495-00-8	natrium 4-sulfophenyl-6-((1-oxononyl)amino)hexanoat		417-550-6	168151-92-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-496-00-3	2,2'-methylenbis(4,6-di-tert-butyl-phenyl)-2-ethylhexylphosphit		418-310-3	126050-54-2	R53	R: 53 S: 61		
607-497-00-9	ceriumoxidisostearat		419-760-3	-	R53	R: 53 S: 61		
607-498-00-4	(E)-3,7-dimethyl-2,6-		421-370-3	3681-73-0	Xi; R38	Xi		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	octadienylhexadecanoat				R53	R: 38-53 S: (2-)37-61		
607-499-00-X	bis(dimethyl-(2-hydroxyethyl)ammonium) 1,2-ethandiyl-bis(2-hexadecenylsuccinat)		421-660-1	-	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
607-500-00-3	calcium 2,2,bis[(5-tetrapropylen-2-hydroxy)phenyl]ethanoat		421-670-4	-	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)37-60-61		
607-501-00-9	Blanding af: triphenylthiophosphat og tertiære butylerede phenylderivater		421-820-9	-	R53	R: 53 S: 61		
607-502-00-4	(N-benzyl-N,N,N-tributyl)ammonium 4-dodecylbenzensulfonat		422-200-0	-	C; R34 Xn; R22 N; R51-53	C; N R: 22-34-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
607-503-00-X	2,4,6-tri-n-propyl-2,4,6-trioxo-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan		422-210-5	68957-94-8	C; R34	C R: 34 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
607-505-00-0	pentanatrium 7-(4-(4-(5-amino-4-sulfonato-2-(4-((2-(sulfonato-ethoxy)sulfonyl)phenylazo)phenylamino)-6-chlor-1,3,5-triazin-2-yl)amino-2-ureidophenylazo)naphthalen-1,3,6-trisulfonat		422-930-1	171599-84-1	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-506-00-6	Blanding af: strontium-(4-chlor-2-((4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1-(3-sulfonatophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-methyl)benzensulfonat dinatrium-(4-chlor-2-((4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1-(3-sulfonatophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-methyl)benzensulfonat		422-970-8	136248-04-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		
607-507-00-1	kalium, natrium 2,4-diamino-3-[4-(2-sulfonatoethoxysulfonyl)phenylazo]-5-[4-(2-sulfonatoethoxysulfonyl)-2-sulfonatophenylazo]-benzensulfonat		422-980-2	187026-95-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
607-508-00-7	dinatrium 3,3'-[iminobis[sulfonyl-4,1-phenylen-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-1,4-diyl)azo-4,1-phenylensulfonylimino-(4-amino-6-hydroxypyrimidin-2,5-diyl)azo-4,1-phenylensulfonylimino(4-amino-6-hydroxypyrimidin-2,5-diyl)azo]bis(benzensulfonat)]		423-110-4	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
607-512-00-9	trinatrium 2,4-diamino-3,5-bis-[4-(2-sulfonatoethoxy)sulfonyl)phenylazo]benzensulfonat		423-970-0	182926-43-8	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-513-00-4	En blanding af: Trinatrium 4-benzoylamiino-6-(6-ethensulfonyl-1-sulfato-naphthalen-2-ylazo)-5-hyroxynaphthalen-2,7-disulfonat 5-(benzoylamino)-4-hyroxy-3-((1-sulfo-6-((2-(sulfooxy)ethyl)sulfonyl)-2-naphtyl)azo)naphthalen-2,7-disulfonsyre natriumsalt 5-(benzoylamino)-4-hyroxy-3-((1-sulfo-6-((2-(sulfooxy)ethyl)sulfonyl)-2-naphtyl)azo)naphthalen-2,7-disulfonsyre		423-200-3	-	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: 22-26-36/37/39-61		
607-515-00-5	En blanding af: dinatrium hexyldiphenyletherdisulfonat dinatrium dihexyldiphenyletherdisulfonat		429-650-7	147732-60-3	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		
607-516-00-0	N,N'-bis(trifluoracetyl)-S,S'-bis-L-homocystein		429-670-6	105996-54-1	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-517-00-6	(S)-α-(acetylthio)benzenpropansyre		430-300-0	76932-17-7	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-526-00-5	cartap 1,3-bis(carbamoylthio)-2-(dimethylamino)propan		-	15263-53-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-527-00-0	Blanding af: 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridecafluoroctyl) 12-		423-180-6	-	Xn; R48/22	Xn R: 48/22		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	(1"H,1"H,2"H,2"H-tridecafluoroctyl)dodecandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridecafluoroctyl) 12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heptdecafluordecyl)dodecandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridecafluoroctyl)12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heneicosafluordodecyl)dodecandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridecafluoroctyl) 12-(1"H,1"H,2"H,2"H-pentacosafluortetradecyl)dodecandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadecafluordecyl) 12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heptadecafluordecyl)dodecandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadecafluordecyl) 12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heneicosafluordodecyl)dodecandioat					S: (2-)36		
608-031-00-7	2-benzyl-2-methyl-3-butenitril		407-870-4	97384-48-0	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)61		
608-033-00-8	N-butyl-3-(2-chlor-4-nitrophenylhydrazono)-1-cyano-2-methylprop-1-en-1,3-dicarboximid		407-970-8	75511-91-0	R 43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
608-034-00-3	chlorfenapyr 4-brom-2-(4-chlorphenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluormethylpyrrol-3-carbonitril		-	122453-73-0	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-)13-36/37-45-60-61		
608-035-00-9	(+/-)-α-[(2-acetyl-5-methylphenyl)-amino]-2,6-dichlorbenzen-aceto-nitril		419-290-9	-	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
608-036-00-4	3-(2-{4-[2-(4-cyanophenyl)vinyl]phenyl}vinyl) benzonitril		419-060-8	79026-02-1	R 53	R: 53 S: 61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
608-037-00-X	Blanding af: (E)-2,12-tridecadiennitril (E)-3,12-tridecadiennitril (Z)-3,12-tridecadiennitril		422-190-8	124071-40-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-038-00-5	2,2,4-trimethyl-4-phenyl-butannitril		422-580-8	75490-39-0	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
608-039-00-0	2-phenylhexannitril		423-460-8	3508-98-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)23-60-61		
608-040-00-6	4,4'-dithiobis(5-amino-1-(2,6-dichlor-4-(trifluormethyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carbonitril)		423-490-1	130755-46-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-041-00-1	4'-((2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl)(1,1'-biphenyl)-2-carbonitril		423-500-4	138401-24-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-043-00-2	3-(cis-3-hexenyloxy)propannitril		415-220-6	142653-61-0	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-)13-36/37-45-60-61		
609-064-00-X	mesotrion 2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexandion		-	104206-82-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-066-00-0	lithium natrium 3-amino-10-{4-(10-amino-6,13-dichlor-4,11-disulfonatobenzo[5,6][1,4]oxazino[2,3-b]phenoxazin-3-ylamino)-6-[methyl(2-sulfonato-ethyl)amino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-6,13-dichlorbenzo[5,6][1,4]oxazino[2,3-b]phenoxazin-4,11-disulfonat		418-870-9	154212-58-5	Xn; R20/21/22-68/20/21/22	Xn R: 20/21/22-68/20/21/22 S: (2-)36/37		
609-067-00-6	natrium- og kalium-4-(3-aminopropylamino)-2,6-bis[3-(4-methoxy-2-sulfophenylazo)-4-hydroxy-2-sulfo-7-naphthylamino]-1,3,5-triazin		416-280-6	156769-97-0	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
609-068-00-1	moskusxylen 5-*tert*-butyl-2,4,6-trinitro-*m*-xyleno		201-329-4	81-15-2	Carc. Cat. 3; R40 E; R2 N; R50-53	E; Xn; N R: 2-40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
609-070-00-2	1,4-dichlor-2-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropoxy)-5-nitrobenzen		415-580-4	130841-23-5	Xn; R22 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)36/37/39-60-61		
609-071-00-8	Blanding af: 2-methylsulfanyl-4,6-bis-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1,3,5-triazin 2-(4,6-bis-methylsulfanyl-1,3,5-triazin-2-yl)-5-methoxy-phenol		423-520-3	156137-33-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-099-00-0	(methylenbis(4,1-phenylenazo(1-(3-(dimethylamino)propyl)-1,2-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-2-oxopyridin-5,3-diyl)))-1,1'-dipyridiniumdichloriddihydrochlorid		401-500-5	-	Carc.Cat.2; R45 N; R51-53	T; N R: 45-51/53 S: 53-45-61		
611-100-00-4	kaliumnatrium-3,3'-(3(eller4)-methyl-1,2-phenylenbis(imino(6-chlor)-1,3,5-triazin-4,2-diylimino(2-acetamido-5-methoxy)-4,1-phenylenazo)dinaphthalen-1,5-disulfonat		403-810-6	140876-13-7	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-101-00-X	2'-(4-chlor-3-cyan-5-formyl-2-thienyl)azo-5'-diethylaminoacetanilid		405-200-5	104366-25-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-103-00-0	trinatrium-(1-(3-carboxylato-2-oxido-5-sulfonatophenylazo)-5-hydroxy-7-sulfonatonaphthalen-2-amido)nikkel(II)		407-110-1	-	Xi; R41 R 43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
611-104-00-6	Blanding af: trinatrium-(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxyphenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxy-4(eller 2 eller 6)-(4-(4-nitro-2-sulfonatoanilino)phenylazo)phenolato)ferrat(1-) trinatrium-bis(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxyphenolato)ferrat(1-) trinatrium-(2,4(eller 2,6 eller		406-870-1	-	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxyphenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxy-4(eller 2 eller 6)-(4-nitro-2-sulfonatophenylazo)phenolato)ferrat(1-) trinatrium-(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxyphenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-5-hydroxy-4(eller 2 eller 6)-(3-sulfonatophenylazo)phenolato)ferrat(1-) dinatrium-3,3'-(2,4-dihydroxy-1,3(eller 1,5 eller 3,5)-phenylendiazo)dibenzensulfonat							
611-105-00-1	natrium-4-(4-chlor-6-(N-ethylanilino)-,1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-(1-(2-chlorphenyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-4-ylazo)benzensulfonat		407-800-2	136213-75-7	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-106-00-7	4,4'-diidrossi-3,3'-bis[2-solfonato-4-(4-solfonatofenilazo)fenilazo]-7,7'[p-fenilenebis[imino(6-cloro-1,3,5-triazin-4,2-diil)imino]]dinaftalen-2-solfonato di esasodio		410-180-6	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-107-00-2	kalium natrium 4-(4-chlor-6-(3,6-disulfonato-7-(5,8-disulfonato-naphthalen-2-ylazo)-8-hydroxy-naphthalen-1-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-5-hydroxy-6-(4-(2-sulfatoethansulfonyl)-phenylazo)-naphthalen-1,7-disulfonat		412-490-7	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-108-00-8	dinatrium-5-((4-((4-chlor-3-sulfonatophenyl)azo)-1-naphthyl)azo)-8-(phenylamino)-1-naphthalensulfonat		413-600-6	6527-62-4	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
611-109-00-3	Reaktionsprodukter af: kobber(II)sulfat og tetranatrium-2,4-bis[6-(2-methoxy-5-sulfonatophenylazo)-5-hydroxy-7-sulfonato-2-naphthylamino]-6-(2-hydroxyethylamino)-1,3,5-triazin (2:1)		407-710-3	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-110-00-9	tetra-natrium/lithium-4,4'-bis-(8-amino-3,6-disulfonato-1-naphthol-2-ylazo)-3-methylazobenzen		408-210-8	124605-82-9	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-28-37-61		
611-111-00-4	2-[[4-(2-cloroetilsolfonil)fenil]-[(2-idrossi-5-solfo-3-[3-[2-(2-(solfoossi)etilsolfonil)etilazo]-4-solfobenzoato(3-)cuprato(1-) di disodio		414-230-8	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-112-00-X	tetranatrium-4-hydroxy-5-[4-[3-(2-sulfatethansulfonyl)phenylamino]-6-morpholin-4-yl-1,3,5-triazin-2-ylamino]-3-(1-sulfonatonaphthalen-2-ylazo)naphthalen-2,7-disulfonat		413-070-6	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-113-00-5	lithiumnatrium (2-(((5-((2,5-dichlorphenyl)azo)-2-hydroxyphenyl)methylen)amino) benzoato(2-))-(2-((4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-sulfobenzoato(3-))-chromat(2-)		414-280-0	149626-00-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
611-114-00-0	lithiumnatrium (4-((5-chlor-2-hydroxyphenyl)azo)-2,4-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-onato(2-))-(3-((4,5-dihydro-3-methyl-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-4-yl)azo)-4-hydroxy-5-nitrobenzensulfonato(3-))-chromat(2-)		414-250-7	149564-66-9	Xn; R22 Xi; R41 R 52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
611-115-00-6	bis(4-((4-(dietilammino)-2-idrossifenil)azo)-3-idrossi-1-naftalensolfonato(3-))cromato(3-) di trilitio		414-290-5	149564-65-8	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
611-116-00-1	Blanding af: trinatrium 5-{4-chlor-6-[2-(2,6-dichlor-5-cyanopyrimidin-4-ylamino)-propylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxy-3-(1-sulfonatonaphthalen-2-ylazo)-naphthalen-2,7-disulfonat trinatrium 5-{4-chlor-6-[2-(2,6-dichlor-5-cyanopyrimidin-4-ylamino)-1-methyl-ethylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxy-3-(1-sulfonatonaphthalen-2-ylazo)-naphthalen-2,7-disulfonat trinatrium 5-{4-chlor-6-[2-(4,6-dichlor-5-cyanopyrimidin-2-ylamino)-propylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxy-3-(1-sulfonatonaphthalen-2-ylazo)-naphthalen-2,7-disulfonat trinatrium 5-{4-chlor-6-[2-(4,6-dichlor-5-cyanopyrimidin-2-ylamino)-1-methyl-ethylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxy-3-(1-sulfonatonaphthalen-2-ylazo)-naphthalen-2,7-disulfonat		414-620-8	-	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-117-00-7	1,3-bis{6-fluor-4-[1,5-disulfo-4-(3-aminocarbonyl-1-ethyl-6-hydroxy-4-methyl-pyrid-2-on-5-ylazo)-phenyl-2-ylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}propan lithium-, natriumsalt		415-100-3	149850-29-3	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-118-00-2	natrium 1,2-bis[4-[4-[4-(4-sulfophenylazo)-2-sulfophenylazo}-2-ureido-phenyl-amino]-6-fluor-1,3,5-triazin-2-ylamino]-propan, natriumsalt		413-990-8	149850-31-7	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-119-00-8	tetranatrium-4-[4-chlor-6-(4-methyl-2-sulfophenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]-6-(4,5-dimethyl-2-sulfophenylazo)-5-hydroxynaphthalen-2,7-disulfonat		415-400-4	148878-22-2	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
611-120-00-3	5-{4-[5-amino-2-[4-(2-sulfoxyethylsulfonyl)phenylazo]-4-sulfo-phenylamino]-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxy-3-(1-sulfo-naphtalen-2-ylazo)-naphthalen-2,7-disulfonsyre natriumsalt		418-340-7	157707-94-3	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
611-121-00-9	Hovedkomponent 6 (isomer): asym. 1:2 Cr(III)-kompleks af: A: 3-hydroxy-4-(2-hydroxy-naphthalen-1-ylazo)-naphthalen-1-sulfonsyre, natriumsalt og B: 1-[2-hydroxy-5-(4-methoxy-phenylazo)-phenylazo]-naphthalen-2-ol Hovedkomponent 8 (isomer): asym. 1:2 Cr-kompleks af: A: 3-hydroxy-4-(2-hydroxy-naphthalen-1-ylazo)-naphthalen-1-sulfonsyre, natriumsalt og B: 1-[2-hydroxy-5-(4-methoxy-phenylazo)-phenylazo]-naphthalen-2-ol		417-280-9	30785-74-1	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
611-122-00-4	hexanatrium (di[N-(3-(4-[5-(5-amino-3-methyl-1-phenylpyrazol-4-yl-azo)-2,4-disulfonatoanilino]-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino}phenyl)-sulfamoyl](di-sulfo)-phthalocyaninato)nikkel		417-250-5	151436-99-6	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-123-00-X	3-(2,4-bis(4-((5-(4,6-bis(2-aminopropylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-4-hydroxy-2,7-disulfonaphthalen-3-yl)azo)phenylamino)-1,3,5-triazin-6-ylamino)propyldiethylammonium lactat		424-310-4	178452-66-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-124-00-5	Blanding af: pentanatrium 5-amino-3-(5-{4-chlor-6-[4-(2-sulfoxyethoxysulfonato)phenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatophenylazo)-6-[5-(2,3-dibrompropionylamino)-2-sulfonatophenylazo]-4-hydroxynaphthalen-2,7-disulfonat		424-320-9	180778-23-8	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	pentanatrium 5-amino-6-[5-(2-bromacryloylamino)-2-sulfonatophenylazo]-3-(5-{4-chlor-6-[4-(2-sulfoxyethoxysulfonato)phenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatophenylazo)-4-hydroxynaphthalen-2,7-disulfonat tetranatrium 5-amino-3-[5-{4-chlor-6-[4-(vinylsulfonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatophenylazo]-6-[5-(2,3-dibrompropionylamino)-2-sulfonatophenylazo]-4-hydroxynaphthalen-2,7-disulfonat							
611-125-00-0	Blanding af: dinatrium 4-((8-oxido-7-(2-oxido-4-ethenylsulfonyl-5-(methoxyphenyl)azo)-6-sulfonato)naphthalen-2-ylazo)-5-oxo-1-(4-sulfonatophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylsyre kobber (II) kompleks dinatrium 4-((8-oxido-7-(2-oxido-4-(2-hydroxyethylsulfonyl)-5-(methoxyphenyl)azo)-6-sulfonato)naphthalen-2-ylazo)-5-oxo-1-(4-sulfonatophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylsyre kobber (II) kompleks		423-940-7	-	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
611-126-00-6	2,6-bis-(2-(4-(4-amino-phenylamino)-phenylazo)-1,3-dimethyl-3H-imidazolium)-4-dimethylamino-1,3,5-triazin, dichlorid		424-120-1	174514-06-8	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
611-127-00-1	pentanatrium 4-amino-6-(5-(4-(2-ethyl-phenylamino)-6-(2-sulfatoethansulfonyl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-sulfonatophenylazo)-5-hydroxy-3-(4-(2-sulfatoethansulfonyl)phenylazo)naphthalen-2,7-disulfonat		423-790-2	-	R 5 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xi R: 5-41-43-52/53 S: (2-)22-26-36/37/39-41-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
611-128-00-7	N,N'-bis{6-chlor-4-[6-(4-vinylsulfonylphenylazo)-2,7-disulfonsyre-5-hydroxynapht-4-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-N-(2-hydroxyethyl)ethan-1,2-diamin, natriumsalt		419-500-9	171599-85-2	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-129-00-2	Blanding af: 5-[(4-[(7-amino-1-hydroxy-3-sulfo-2-naphthyl)azo]-2,5-diethoxyphenyl)azo]-2-[(3-phosphonophenyl)azo]benzoesyre 5-[(4-[(7-amino-1-hydroxy-3-sulfo-2-naphthyl)azo]-2,5-diethoxyphenyl)azo]-3-[(3-phosphonophenyl)azo]benzoesyre		418-230-9	163879-69-4	E; R2 Repr.Cat.3; R62 Xn; R48/22 R 43 N; R51-53	E; Xn; N R: 2-43-48/22-62-51/53 S: (2-)26-35-36/37-61		
611-130-00-8	tetra-ammonium 2-[6-[7-(2-carboxylato-phenylazo)-8-hydroxy-3,6-disulfonato-1-naphthylamino]-4-hydroxy-1,3,5-triazin-2-ylamino]benzoat		418-520-5	183130-96-3	Xi; R36 N; R50-53	Xi; N R: 36-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
611-131-00-3	2-[2-hydroxy-3-(2-chlorphenyl)carbamoyl-1-naphthylazo]-7-[2-hydroxy-3-(3-methylphenyl)carbamoyl-1-naphthylazo]fluoren-9-on		420-580-2	-	Repr.Cat.2; R61 R 53	T R: 61-53 S: 53-45-61		
611-132-00-9	pentanatrium bis{7-[4-(1-butyl-5-cyano-1,2-dihydro-2-hydroxy-4-methyl-6-oxo-3-pyridylazo)phenylsulfonylamino]-5'-nitro-3,3'-disulfonatonaphthalen-2-azobenzen-1,2'-diolato} chromat (III)		419-210-2	-	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
611-133-00-4	Product-by-process-jernkompleks af azo-farvestoffer opnået ved kobling af en blanding af diazoteret 2-amino-1-hydroxybenzen-4-sulfanilid og 2-amino-1-hydroxybenzen-4-sulfonamid med resorcin, hvor den herved opnåede blanding efterfølgende underkastes en yderligere koblingsreaktion med		419-260-5	-	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	en blanding af diazoteret 3-aminobenzen-1-sulfonsyre (metanilsyre) og 4'-amino-4-nitro-1,1'-diphenylamin-2-sulfonsyre og en metallisering med ferrichlorid, natriumsalt							
611-134-00-X	trinatrium 2-{α[2-hydroxy-3-[4-chlor-6-[4-(2,3-dibrompropionylamino)-2-sulfonatophenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino]-5-sulfonatophenylazo]-benzylidenhydrazino}-4-sulfonatobenzoat, kobberkompleks		423-770-3	-	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)22-26-39-61		
611-135-00-5	Reaktionsprodukt af: 2-[[4-amino-2-ureidophenylazo]-5-[(2-(sulfooxy)ethyl)sulfonyl]]benzensulfonsyre med 2,4,6-trifluorpyrimidin og delvis hydrolyse til det tilsvarende vinylsulfonylderivat, blandet kalium/natriumsalt		424-250-9	-	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
611-136-00-0	2-{4-(2-ammoniopropylamino)-6-[4-hydroxy-3-(5-methyl-2-methoxy-4-sulfamoylphenylazo)-2-sulfonatonaphth-7-ylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-aminopropylformat		424-260-3	-	Repr.Cat.3; R62 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-62-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
611-137-00-6	6-tert-butyl-7-chlor-3-tridecyl-7,7a-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazol		419-870-1	159038-16-1	R 53	R: 53 S: 61		
611-138-00-1	2-(4-aminophenyl)-6-tert-butyl-1H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazol		415-910-7	152828-25-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-140-00-2	azafenidin		-	68049-83-2	T; R48/22 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-48/22-62-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 0,025 %: N; R50/53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51/53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52/53	
612-184-00-5	6'-(dibutylamino)-3'-methyl-2'-(phenylamino)spiro[isobenzofura		403-830-5	89331-94-2	R 52-53	R: 52/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	n-1(3H),9-(9H)-xanthen]-3-on					S: 61		
612-185-00-0	1-[3-[4-((heptadecafluornonyl)oxy)-benzamido]propyl]-N,N,N-trimethylammoniumiodid		407-400-8	59493-72-0	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
612-186-00-6	bis(N-(7-hydroxy-8-methyl-5-phenylphenazin-3-yliden)dimethylammonium)sulfat		406-770-8	149057-64-7	Xn; R48/22 Xi; R41 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 41-43-48/22-50/53 S: (2-)22-26-36/37/39-60-61		
612-187-00-1	2,3,4-trifluoranilin		407-170-9	3862-73-5	Xn; R21/22-48/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-48/22-51/53 S: (2-)23-26-36/37/39-61		
612-188-00-7	4,4'-(9H-fluoren-9-yliden)bis(2-chloranilin)		407-560-9	107934-68-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-189-00-2	4-amino-2-(aminomethyl)phenoldihydrochlorid		412-510-4	135043-64-0	Xn; R22 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)22-24-37-60-61		
612-190-00-8	4,4'-methylenbis(2-isopropyl-6-methylanilin)		415-150-6	16298-38-7	Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2-)36-61		
612-191-00-3	Polymer af allylaminhydrochlorid		415-050-2	71550-12-4	Xn; R22 R 43	Xn R: 22-43 S: (2-)36/37		
612-192-00-9	2-isopropyl-4-(N-methyl)aminomethylthiazol		414-800-6	154212-60-9	Xn; R21/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
612-193-00-4	3-methylaminomethylphenylamin		414-570-7	18759-96-1	Xn; R21/22 C; R34 R 43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
612-194-00-X	2-hydroxy-3-[(2-hydroxyethyl)-[2-(1-oxotetradecyl)amino]ethyl]amino]-N,N,N-trimethyl-1-propanammoniumchlorid		414-670-0	141890-30-4	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
612-195-00-5	bis[tributyl(4-methylbenzyl)ammonium]-1,5-naphthalendisulfonat		415-210-1	-	Xn; R20/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-50/53 S: (2-)26-36/39-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
612-196-00-0	4-chlor-*o*-toluidin [1] 4-chlor-*o*-toluidiniumchlorid [2]	E	202-441-6 [1] 221-627-8 [2]	95-69-2 [1] 3165-93-3 [2]	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-68-50/53 S: 53-45-60-61		
612-197-00-6	2,4,5-trimethylanilin [1] 2,4,5-trimethylaniliniumchlorid [2]	E	205-282-0 [1] - [2]	137-17-7 [1] 21436-97-5 [2]	Carc.Cat.2; R45 T; R23/24/25 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-51/53 S: 53-45-61		
612-198-00-1	4,4'-thiodianilin salte heraf	E	205-370-9	139-65-1	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61		
612-199-00-7	4,4'-oxydianilin, salte heraf *p*-aminophenylether	E	202-977-0	101-80-4	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.2; R46 Repr.Cat.3; R62 T; R23/24/25 N; R51-53	T; N R: 45-46-23/24/25-62-51/53 S: 53-45-61		
612-200-00-0	2,4-diaminoanisol 4-methoxy-*m*-phenylendiamin [1] 2,4-diaminoanisolsulfat [2]		210-406-1 [1] 254-323-9 [2]	615-05-4 [1] 39156-41-7 [2]	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-68-51/53 S: 53-45-61		
612-201-00-6	*N,N,N',N'*-tetramethyl-4,4'-methylendianilin		202-959-2	101-61-1	Carc.Cat.2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61		
612-202-00-1	3,4-dichloranilin		202-448-4	95-76-1	T; R23/24/25 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-41-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
612-204-00-2	C.I. Basic Violet 3 4-[4,4'-bis(dimethylamino) benzhydryliden]cyclohexa-2,5-dien-1-yliden]dimethylammoniumchlorid		208-953-6	548-62-9	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-41-50/53 S: (2-)26-36/37/39-46-60-61		
612-205-00-8	C.I. Basic Violet 3 med ≥ 0,1% af Michlers keton (EF-nr. 202-027-5)	E	208-953-6	548-62-9	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	T; N R: 45-22-41-50/53 S: 53-45-60-61		
612-206-00-3	famoxadon 3-anilin-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidin-		-	131807-57-3	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)46-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	2,4-dion							
612-209-00-X	6-methoxy-*m*-toluidin *p*-cresidin	E	204-419-1	120-71-8	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22	T R: 45-22 S: 53-45		
612-210-00-5	5-nitro-*o*-toluidin [1] 5-nitro-*o*-toluidinhydrochlorid [2]		202-765-8 [1] 256-960-8 [2]	99-55-8 [1] 51085-52-0 [2]	Carc.Cat.3; R40 T; R23/24/25 R52-53	T R: 23/24/25-40-52/53 S: (1/2-)36/37-45-61		
612-211-00-0	N-[(benzotriazol-1-yl)methyl)]-4-carboxybenzensulfonamid		416-470-9	-	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		
612-212-00-6	2,6-dichlor-4-trifluormethylanilin		416-430-0	24279-39-8	Xn; R20/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
612-213-00-1	isobutyliden-(2-(2-isopropyl-4,4-dimethyloxazolidin-3-yl)-1,1-dimethylethyl)amin		419-850-2	148348-13-4	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-45-61		
612-214-00-7	4-(2,2-diphenylethenyl)-N,N-diphenylbenzenamin		421-390-2	89114-90-9	R 53	R: 53 S: 61		
612-215-00-2	3-chlor-2-(isopropylthio)anilin		421-700-6	179104-32-6	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
612-217-00-3	1-methoxy-2-propylamin		422-550-4	37143-54-7	F; R11 C; R34 Xn; R22 R52-53	F; C R: 11-22-34-52/53 S: (1/2-)9-26-36/37/39-45-61		
613-181-00-1	5,5-dimethyl-perhydro-pyrimidin-2-on-α-(4-trifluormethyltyryl)-α-(4-trifluormethyl)cinnamylidenhydrazon		405-090-9	67485-29-4	T; R48/25 Xn; R22 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 22-36-48/25-50/53 S: (1/2-)22-26-36/37-45-60-61		
613-182-00-7	1-(1-naphthylmethyl)quinoliniumchlorid		406-220-7	65322-65-8	Carc.Cat.3; R40 Muta.Cat.3; R68 Xn; R22 Xi; R38-41 R 52-53	Xn R: 22-38-40-41-52/53-68 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
613-183-00-2	Blanding af: 5-(N-methylperfluoroctylsulfonamido)methyl-3-octadecyl-1,3-		413-640-4	-	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)36-60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	oxazolidin-2-on 5-(N-methylperfluorheptylsulfonamido)methyl-3-octadecyl-1,3-oxazolidin-2-on							
613-184-00-8	nitrilotriethylenammoniopropan-2-ol-2-ethylhexanat		413-670-8	-	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2-)24-26-37		
613-185-00-3	2,3,5,6-tetrahydro-2-methyl-2H-cyclopenta[d]-1,2-thiazol-3-on		407-630-9	82633-79-2	T; R25 Xi; R41 R 43 N; R50-53	T; N R: 25-41-43-50/53 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45-60-61		
613-186-00-9	(2R,3R)-3-((R)-1-(tert-butyldimethylsiloxy)ethyl)-4-oxoazetidin-2-ylacetat		408-050-9	76855-69-1	Xi; R36 R 43 N; R51-53	Xi; N R: 36-43-51/53 S: (2-)24-26-37-61		
613-188-00-X	1-(3-(4-fluorphenoxy)propyl)-3-methoxy-4-piperidinon		411-500-7	116256-11-2	Xn; R22 Xi; R41 R 43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
613-189-00-5	1,4,7,10-tetrachis(p-toluensolfonil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano		414-030-0	52667-88-6	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
613-190-00-0	dinatrium 1-amino-4-(2-(5-chlor-6-fluor-pyrimidin-4-ylamino-methyl)-4-methyl-6-sulfo-phenylamino)-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonat		414-040-5	149530-93-8	Xn; R22 R 43	Xn R: 22-43 S: (2-)22-24-37		
613-191-00-6	3-ethyl-2-methyl-2-(3-methylbutyl)-1,3-oxazolidin		421-150-7	143860-04-2	Repr.Cat.2; R60 C; R34 N; R50-53	T; N R: 60-34-50/53 S: 53-45-60-61		
613-193-00-7	pentakis|3-(dimethylammonio)propylsulfamoyl|-|(6-hydroxy-4,4,8,8-tetramethyl-4,8-diazoniaundecan-1,11-diyldisulfamoyl)di[phthalocyanin kobber(II)]heptalactat		414-930-3	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
613-194-00-2	6,13-dichlor-3,10-bis[2-|4-fluor-6-(2-sulfophenylamino)-1,3,5-triazin-2-		418-000-8	163062-28-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	ylamino]propylamino}benzo[5,6][1,4]oxazino[2,3-,b.]phenoxazin-4,11-disulfonsyre, lithium-, natriumsalt.							
613-195-00-8	2,2-(1,4-phenylen)bis((4H-3,1-benzoxazin-4-on)		418-280-1	18600-59-4	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
613-196-00-3	5-[[4-chlor-6-[[2-[[4-fluor-6-[[5-hydroxy-6-[(4-methoxy-2-sulfophenyl)azo]-7-sulfo-2-naphthalenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1-methylethyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-3-[[4-(ethenylsulfonyl)phenyl]azo]-4-hydroxy-naphthalen-2,7-disulfonsyre, natriumsalt		418-380-5	168113-78-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
613-197-00-9	Blanding af: 2,4,6-tri(butylcarbamoyl)-1,3,5-triazin 2,4,6-tri(methylcarbamoyl)-1,3,5-triazin [(2-butyl-4,6-dimethyl)tricarbamoyl]-1,3,5-triazin [(2,4-dibutyl-6-methyl)tricarbamoyl]-1,3,5-triazin		420-390-1	187547-46-2	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
613-199-00-X	Blanding af: 1,3,5-tris(3-aminomethylphenyl)-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-trion Blanding af oligomerer af 3,5-bis(3-aminomethylphenyl)-1-poly[3,5-bis(3-aminomethylphenyl)-2,4,6-trioxo-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-1-yl]-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-trion		421-550-1	-	Carc.Cat.2; R45 Repr.Cat.2; R61 R 43 R 52-53	T R: 45-61-43-52/53 S: 53-45-61		
613-200-00-3	Reaktionsprodukt af: kobber, (29H,31H-phthalocyaninato(2-)-N29,N30,N31,N32)-, chlorsvovlsyre og 3-(2-sulfooxyethylsulfonyl)anilin, natriumsalte		420-980-7	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
613-201-00-9	(R)-5-brom-3-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-1H-indol		422-390-5	143322-57-0	Repr.Cat.3; R62 T; R39-48/25 Xn; R20/22 Xi; R41 R 43 N; R50-53	T; N R: 20/22-39-41-43-48/25-62-50/53 S: (1/2-)53-45-60-61		
613-202-00-4	pymetrozin (*E*)-4,5-dihydro-6-methyl-4-(3-pyridylmethylenamino)-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on		-	123312-89-0	Carc.Cat3; R40 R52-53	Xn R: 40-52/53 S: (2-)36/37-61		
613-203-00-X	pyraflufen-ethyl [1] pyraflufen [2]		- [1] - [2]	129630-19-9 [1] 129630-17-7 [2]	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-204-00-5	oxadiargyl 3-[2,4-dichlor-5-(2-propynyloxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on 5-*tert*-butyl-3-[2,4-dichlor-5-(prop-2-ynyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on		254-637-6	39807-15-3	Repr.Cat3; R63 Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-63-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
613-205-00-0	propiconazol (+)-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1*H*-1,2,4-triazol		262-104-4	60207-90-1	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
613-206-00-6	fenamidon (*S*)-5-methyl-2-methylthio-5-phenyl-3-phenyl-3,5-dihydroimidazol-4-on		-	161326-34-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-207-00-1	imazalilsulfat, vandig opløsning 1-[2-(Allyloxy)ethyl-2- (2,4-dichlorphenyl)]-1*H*-imidazoliumhydrogensulfat (±)-1-[2-(allyloxy)ethyl-2- (2,4-dichlorphenyl)]-1*H*-imidazoliumhydrogensulfat		261-351-5 281-291-3	58594-72-2 83918-57-4	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (2-)26-36/37/39-45-60-61	C > 50 %: C, Xn, N; R22-34-43-50-53 30 % < C ≤ 50 %: Xn, N; R22-38-41-43-50-53 25 % ≤ C ≤ 30 %: Xn, N; R22-41-43-50-53 15 % < C < 25 %: Xi, N; R41-43-51-53 5 % ≤ C ≤ 15 %: Xi, N; R36-43-51-53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi, N; R43-51-53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
							1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52-53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52-53	
613-208-00-7	imazamox		-	114311-32-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-209-00-2	cis-1-(3-chlorpropyl)-2,6-dimethyl-piperidinhydrochlorid		417-430-3	63645-17-0	T; R25 Xn; R48/22 R43 N; R51-53	T; N R: 25-43-48/22-51/53 S: (1/2-)22-36/37-45-61		
613-210-00-8	2-(3-chlorpropyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan		417-650-1	88128-57-8	Xn; R48/22 R52-53	Xn R: 48/22-52/53 S: (2-)23-25-36-61		
613-211-00-3	N-methyl-4-(p-formylstyryl)-pyridiniummethylsulfat		418-240-3	74401-04-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
613-212-00-9	4-[4-(2-ethylhexyloxy)phenyl](1,4-thiazinan-1,1-dioxid)		418-320-8	133467-41-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)22-60-61		
613-213-00-4	cis-1-benzoyl-4-[(4-methylsulfonyl)oxy]-L-prolin		416-040-0	120807-02-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
613-214-00-X	N,N-di-n-butyl-2-(1,2-dihydro-3-hydroxy-6-isopropyl-2-chinolyliden)-1,3-dioxoindan-5-carboxamid		416-260-7	147613-95-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-215-00-5	2-chlormethyl-3,4-dimethoxypyridiniumchlorid		416-440-5	72830-09-2	Xn; R21/22-48/22 Xi; R38-41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-43-48/22-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
613-216-00-0	6-tert-butyl-7-(6-diethylamino-2-methyl-3-pyridylimino)-3-(3-methylphenyl)pyrazolo[3,2-c][1,2,4]triazol		416-490-8	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-217-00-6	4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionyloxy]-1-[2-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydrophenyl)propionyloxy]ethyl]-2,2,6,6-tetramethylpiperidin		416-770-1	73754-27-5	R 53	R: 53 S: 61		
613-218-00-1	6-hydroxyindol		417-020-4	2380-86-1	Xn; R22 Xi; R41	Xn; N R: 22-41-43-51/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
					R43 N; R51-53	S: (2-)24-26-37/39-61		
613-219-00-7	7a-ethyl-3,5-bis(1-methylethyl)-2,3,4,5-tetrahydrooxazolo[3,4-c]-2,3,4,5-tetrahydrooxazol		417-140-7	79185-77-6	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
613-220-00-2	trans-(4S,6S)-5,6-dihydro-6-methyl-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-4-ol-, 7,7-dioxid		417-290-3	147086-81-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)36		
613-221-00-8	2-chlor-5-methyl-pyridin		418-050-0	18368-64-4	Xn; R21/22 Xi; R38 R52-53	Xn R: 21/22-38-52/53 S: (2-)23-25-36/37-61		
613-222-00-3	4-(1-oxo-2-propenyl)-morpholin		418-140-1	5117-12-4	Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43-48/22 S: (2-)23-26-36/37/39		
613-223-00-9	N-isopropyl-3-(4-fluorphenyl)-1H-indol		418-790-4	93957-49-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-224-00-4	2,5-dimercaptomethyl-1,4-dithian		419-770-8	136122-15-1	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
613-225-00-X	Blanding af:[2-(anthraquinon-1-ylamino)-6-[(5-benzoylamino)-anthraquinon-1-ylamino]-4-phenyl]-1,3,5-triazin 2,6-bis-[(5-benzoylamino)-anthraquinon-1-ylamino]-4-phenyl-1,3,5-triazin.		421-290-9	-	Xn; R48/22 R53	Xn R: 48/22-53 S: (2-)22-36-61		
613-226-00-5	1-(2-(ethyl(4-(4-(4-(4-(ethyl(2-pyridinoethyl)amino)-2-methylphenylazo)benzoylamino)-phenylazo)-3-methylphenyl)amino)ethyl-pyridiniumdichlorid		420-950-3	163831-67-2	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
613-227-00-0	(+/-)-[(R*,R*)og(R*,S*)]-6-fluor-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran		419-600-2	-	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-28-36/37-61		
613-228-00-6	(+/-)-(R*,S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-		419-630-6	-	N; R51-53	N R: 51/53		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	benzopyran					S: 24-61		
613-230-00-7	florasulam 2',6',8-trifluor-5-methoxy-5-triazolo[1,5-c] pyrimidin-2-sulfonanilid		-	145701-23-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-233-00-3	4,4'-(oxy-(bismethylen))-bis-1,3-dioxolan		423-230-7	56552-15-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-028-00-1	Blanding af: 2-ethylhexyl-mono-D-glucopyranosid 2-ethylhexyl-di-D-glucopyranosid		414-420-0	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-029-00-7	Strukturisomerer af penta-O-allyl-β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid Strukturisomerer af hexa-O-allyl-β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid Strukturisomerer af hepta-O-allyl-β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid		419-640-0	68784-14-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
615-030-00-5	alkalisalte, jordalkalisalte og andre salte af thiocyansyre ikke nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2-)13-61		
615-031-00-0	thalliumsalt af thiocyansyre	A	222-571-7	3535-84-0	Xn; R20/21/22 R32 N; R51-53	Xn; N R: 20/21/22-32-51/53 S: (2-)13-61		
615-032-00-6	metalsalte af thiocyansyre ikke nævnt andetsteds i dette bilag	A	-	-	Xn; R20/21/22 R32 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-32-50/53 S: (2-)13-60-61		
616-092-00-6	Polymerreactionsprodukt af bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien, ethen, 1,4-hexadien, 1-propen met N,N-di-2-propenylformamid		404-035-6	-	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-093-00-1	Reaktionsprodukter af: anilin-terephthalaldehyd-o-toluidinkondensat med maleinsyreanhydrid		406-620-1	129217-90-9	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
616-094-00-7	3,3'-dicyclohexyl-1,1'-		406-370-3	58890-25-8	R 43	Xi		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	methylenbis(4,1-phenylen)diurinstof				R 53	R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-095-00-2	3,3'-dioctadecyl-1,1'-methylenbis(4,1-phenylen)diurinstof		406-690-3	43136-14-7	R 53	R: 53 S: 61		
616-096-00-8	N-(3-hexadecyloxy-2-hydroxyprop-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)palmitamid		408-110-4	110483-07-3	R 53	R: 53 S: 61		
616-097-00-3	N,N'-1,4-phenylenbis(2-((2-methoxy-4-nitrophenyl)azo)-3-oxobutanamid		411-840-6	83372-55-8	R 53	R: 53 S: 61		
616-098-00-9	1-[4-chlor-3-((2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy)methyl)phenyl]-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		411-750-7	119126-15-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-099-00-4	2-[4-[(4-idrossifenil)solfonil]fenossi]-4,4-dimetil-N-[5-[(metilsolfonil)ammino]-2-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenossi]fenil]-3-ossopentanammide		414-170-2	135937-20-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-100-00-8	1,3-dimetil-1,3-bis(trimetilsilil)urea		414-180-7	10218-17-4	Xn; R22 Xi; R38	Xn R: 22-38 S: (2-)36/37		
616-101-00-3	(S)-N-tert-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolincarboxamid		414-600-9	149182-72-9	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)61		
616-102-00-9	Blanding af: α-[3-(3-mercaptopropanoxycarbonylamino)methylphenylaminocarbonyl]-ω-[3-(3-mercaptopropanoxycarbonylamino)methylphenylaminocarbonyloxy]-poly-(oxyethylen-co-oxypropylen) 1,2-(eller 1,3-)bis[α-(3-mercaptopropanoxycarbonylamino)methylphenylaminocarbonyl)-ω-oxy-poly(oxyethylen-co-oxypropylen)]-3-(eller 2-		415-870-0	-	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)36/37-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	)propanol 1,2,3-tris[α-(3-mercaptopropanoxycarbonyl-amino)methylphenylaminocarbonyl)-ω-oxy-poly-(oxyethylen-co-oxypropylen)]propan]							
616-103-00-4	(S,S)-trans-4-(acetylamino)-5,6-dihydro-6-methyl-7,7-dioxo-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamid		415-030-3	120298-38-6	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
616-104-00-X	benalaxyl methyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(phenylacetyl)-DL-alaninat		275-728-7	71626-11-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-105-00-5	chlortoluron 3-(3-chlor-*p*-tolyl)-1,1-dimethylurinstof		239-592-2	15545-48-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 40-63-50/53 S: (2-)36/37-26-46-60-61		
616-106-00-0	phenmedipham (ISO) methyl-3-(3-methylcarbaniloyloxy)carbanilat		237-199-0	13684-63-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-108-00-1	iodsulfuron-methyl-natrium		-	144550-36-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-109-00-7	sulfosulfuron 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(2-ethylsulfonylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)sulfonylurinstof		-	141776-32-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-110-00-2	cyclanilid 1-(2,4-dichloranilinocarbonyl)cyclopropancarboxylsyre		419-150-7	113136-77-9	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
616-111-00-8	fenhexamid		422-530-5	126833-17-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-112-00-3	oxasulfuron oxetan-3-yl 2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl]-carbamoylsulfamoyl]benzoat		-	144651-06-9	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)46-60-61		
616-113-00-9	desmedipham ethyl 3-phenylcarbamoyloxyphenylcarba		237-198-5	13684-56-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C ≥ 2,5 %: N; R50/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51/53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52/53	

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	mat							
616-114-00-4	dodecanamid, N,N'-(9,9',10,10'-tetrahydro-9,9',10,10'-tetraoxo(1,1'-bianthracen)-4,4'-diyl)bis-		418-010-2	136897-58-0	R53	R: 53 S: 22-61		
616-115-00-X	N-(3-acetyl-2-hydroxyphenyl)-4-(4-phenylbutoxy)benzamid		416-150-9	136450-06-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-116-00-5	N-(4-dimethylaminopyridinium)-3-methoxy-4-(1-methyl-5-nitroindol-3-ylmethyl)-N-(o-tolylsulfonyl)benzamidat		416-790-9	-	R 53	R: 53 S: 61		
616-117-00-0	N-[2-(3-acetyl-5-nitrothiophen-2-ylazo)-5-diethylaminophenyl]acetamid		416-860-9	-	Repr.Cat.3; R62 R43 N; R50-53	Xn; N R: 43-62-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
616-118-00-6	N-(2',6'-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamid hydrochlorid		417-950-0	65797-42-4	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
616-119-00-1	2-(1-butyl-3,5-dioxo-2-phenyl-(1,2,4)-triazolidin-4-yl)-4,4-dimethyl-3-oxo-N-(2-methoxy-5-(2-(dodecyl-1-sulfonyl))propionylamino)-phenyl)-pentanamid		418-060-5	118020-93-2	R 53	R: 53 S: 61		
616-120-00-7	Blanding af: N-(3-dimethylamino-4-methyl-phenyl)-benzamid N-(3-dimethylamino-2-methyl-phenyl)-benzamid N-(3-dimethylamino-3-methyl-phenyl)-benzamid		420-600-1	-	Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2-)36/37-61		
616-121-00-2	2,4-dihydroxy-N-(2-methoxyphenyl)benzamid		419-090-1	129205-19-2	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
616-123-00-3	N-[3-[[4-(diethylamino)-2-methylphenyl]imino]-6-oxo-1,4-cyclohexadienyl]acetamid		414-740-0	96141-86-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-124-00-9	lithium-bis(trifluormethylsulfonyl)imid		415-300-0	90076-65-6	T; R24/25 C; R34 R 52-53	T R: 24/25-34-52/53 S: (1/2-)22-26-		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
						36/37/39-45-61		
616-125-00-4	3-cyano-N-(1,1-dimethylethyl)androsta-3,5-dien-17-β-carboxamid		415-730-9	151338-11-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-127-00-5	En blanding af: N,N'-Ethan-1,2-diylbis(decanamid) 12-Hydroxy-N-[2-[1-oxydecyl)amino]ethyl]octadecanamid N,N'-Ethan-1,2-diylbis(12-hydroxyoctadecanamid)		430-050-2	-	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
616-128-00-0	N-(2-(1-allyl-4,5-dicyanoimidazol-2-ylazo)-5-(dipropylamino)phenyl)acetamid		417-530-7	123590-00-1	R53	R: 53 S: 61		
616-129-00-6	N,N'-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)isophthalamid		419-710-0	42774-15-2	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2-)22-25-26		
616-130-00-1	N-(3-(2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolin-1-yl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanoylamino)-4-methoxy-phenyl)-octadecanamid		421-780-2	150919-56-5	R53	R: 53 S: 61		
616-132-00-2	N-[4-(4-cyano-2-furfuryliden-2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)phenyl]butan-1-sulfonamid		423-250-6	130016-98-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-133-00-8	N-cyclohexyl-S,S-dioxobenzo[b]tiophen-2-carboxamid		423-990-1	149118-66-1	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2-)22-26-39-60-61		
616-134-00-3	3,3'-bis(dioctyloxythiophosphinoylthio)-N,N'-oxybis(methylen)dipropionamid		401-820-5	-	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-135-00-9	(3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl]-N-tert-butyldecahydroisoquinolin-3-carboxamid		430-230-0	136522-17-3	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
616-142-00-7	1,3-Bis(vinylsulfonylacetamido)propan		428-350-3	93629-90-4	Muta.Cat.3; R68 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xn R: 41-43-68-52/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
616-143-00-2	N,N'-dihexadecyl-N,N'-bis(2-hydroxyethyl)propandiamid		422-560-9	149591-38-8	Xn; Repr. Cat. 3; R62 Xi; R36 R53	Xn R: 62-36-53 S: (2-)26-36/37-61		
617-018-00-5	Blanding af: 1-methyl-1-(3-(1-methylethyl)phenyl)ethyl-1-methyl-1-phenylethylperoxid, 63 vægtprocent 1-methyl-1-(4-(1-methylethyl)phenyl)ethyl-1-methyl-1-phenylethylperoxid, 31 vægtprocent		410-840-3	71566-50-2	O; R7 N; R51-53	O; N R: 7-51/53 S: (2-)3/7-14-36/37/39-61		
617-019-00-0	6-(phthalimido)peroxyhexansyre		410-850-8	128275-31-0	O; R7 Xi; R41 N; R50	O; Xi; N R: 7-41-50 S: (2-)3/7-14-26-36/37/39-61		
617-020-00-6	1,3-di(prop-2,2-diyl)benzen bis(neodecanoylperoxid)		420-060-5	117663-11-3	R10 O; R7 N; R51-53	O; N R: 7-10-51/53 S: (2-)7-14-36/37/39-47-61		
650-042-00-4	Reaktionsprodukt af: polyethylen-polyamin-(C16-C18)-alkylamider og monothio-(C2)-alkyl phosphonater		417-450-2	-	Xi; R36/38 R43 R52-53	Xi R: 36/38-43-52/53 S: (2-)24-26-37-61		
650-043-00-X	Reaktionsprodukt af: 3,5-bis-tert-butylsalicylsyre og aluminiumsulfat		420-310-3	-	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)22-56-60-61		
650-044-00-5	Blanding af ligekædede og forgrenede C14-15 alkoholer ethoxylerede, reaktionsprodukt med epichlorhydrin		420-480-9	158570-99-1	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
650-045-00-0	Reaktionsprodukt af: 1,2,3-propantricarboxylsyre, 2-hydroxy, diethylester, 1-propanol og zirconium tetra-n-propanolat		417-110-3	-	F; R11 Xi; R38-41 N; R51-53	F; Xi; N R: 11-38-41-51/53 S: (2-)9-16-26-37/39-61		
650-046-00-6	di(tetramethylammonium)(29H,31H-phthalocyanin-N29,N30,N31,N32)disulfonamid disulfonat, kobber(II)kompleks, derivater		416-180-2	-	Xn; R22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2-)22-36-61		
650-047-00-1	dibenzylphenylsulfonium		417-760-8	134164-24-2	T; R48/25	T; N		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
	hexafluorantimonat				Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	R: 22-41-43-48/25-51/53 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45-61		
650-048-00-7	Reaktionsprodukt af: borax, hydrogenperoxid, eddikesyreanhydrid og eddikesyre		420-070-1	-	O; R7 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	O; C; N R: 7-20/21/22-35-50 S: (1/2-)3/7-14-26-36/37/39-45-61		
650-049-00-2	2-alkoyloxyethyl hydrogenmaleat, hvor alkoyl (vægtmæssigt) udgør 70 til 85% umættet octadecoyl, 0.5 til 10% mættet octadecoyl, og 2 til 18% mættet hexadecoyl		417-960-5	-	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
650-050-00-8	Blanding af: 1-methyl-3-hydroxypropyl 3,5-[1,1-dimethylethyl]-4-hydroxydihydro-cinnamat og/eller 3-hydroxybutyl 3,5-[1,1-dimethylethyl]-4-hydroxydihydrocinnamat 1,3-butandiol bis[3-(3'-(1,1-dimethylethyl)4'-hydroxy-phenyl)propionat] isomerer 1,3-butandiol bis[3-(3',5'-(1,1-dimethylethyl)-4'-hydroxyphenyl)propionat] isomerer		423-600-8	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
650-055-00-5	sølvnatriumzirconiumhydrogenphosphat		422-570-3	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index No	kemisk navn	Noter vedrørende stoffer	EC No	CAS No	Klassificering	Etikettering	Koncentrationsgrænser	Noter vedrørende tilberedninger
048-002-00-0	cadmium (stabiliseret) [1] cadmiumoxid (stabiliseret) [2]	E	231-152-8 [1] 215-146-2 [2]	7440-43-9 [1] 1306-19-0 [2]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25 T+; R26 N; R50-53	T+; N R: 45-26-48/23/25-62-63-68-50/53 S: 53-45-60-61		
048-011-00-X	cadmium (ustabiliseret)	E	231-152-8	7440-43-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25 T+; R26 F; R17 N; R50-53	F; T+; N R: 45-17-26-48/23/25-62-63-68-50/53 S: 53-45-7/8-43-60-61		
609-006-00-3	4-nitrotoluen	C	202-808-0	99-99-0	T; R23/24/25 R33 N; R51/53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-37-45-61		
609-065-00-5	2-nitrotoluen	E	201-853-3	88-72-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-46-22-62-51/53 S: 53-45-61		
612-039-00-6	2-ethoxyanilin *ortho*-phenetidin	C	202-356-4	94-70-2	T; R23/24/25 R33	T R: 23/24/25-33 S: (1/2-)28-36/37-45		
612-207-00-9	4-ethoxyanilin *p*-phenetidin		205-855-5	156-43-4	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/21/22 Xi; R36 R43	Xn R: 20/21/22-36-43-68 S: (2-)36/37-46		

BILAG 2A

A.21. OXIDERENDE EGENSKABER (VÆSKER)

1. METODE

1.1 INDLEDNING

Formålet med denne metode er måling af væskers potentiale for forøgelse af brændbare stoffers forbrændingshastighed eller –intensitet, eller deres potentiale for sammen med et brændbart stof at danne en selvantændelig blanding, når de to stoffer blandes grundigt. Metoden bygger på FN's prøve for oxiderende væsker (1) og er ækvivalent med denne. Da nærværende metode A.21 imidlertid primært er bestemt til at opfylde kravene i direktiv 67/548, kræves kun sammenligning med ét referencestof. Forventes prøvningsresultaterne anvendt til andre formål, kan sammenligning med flere referencestoffer dog være nødvendig.[1]

Denne prøve kræves ikke udført, når det af strukturformlen uden rimelig tvivl fremgår, at stoffet er ude af stand til at reagere eksotermt med et brændbart materiale.

Før prøven udføres, vil det være nyttigt at råde over foreløbige oplysninger om stoffets eventuelle potentielle eksplosionsfarlighed.

Denne prøve finder ikke anvendelse på faste stoffer, gasser, eksplosive eller letantændelige stoffer samt organiske peroxider.

Denne prøve kræves ikke udført, når prøvningsresultater for prøvestoffet foreligger fra FN-prøven for oxiderende væsker (1).

1.2 DEFINITIONER OG ENHEDER

Den gennemsnitlige trykstigningstid er gennemsnitsværdien af de ved prøvningen foretagne målinger af den tid, det tager prøveblandingen at frembringe en trykstigning fra 690 kPa til 2070 kPa over atmosfæretrykket.

1.3 REFERENCESTOF

Som referencestof anvendes 65 % (w/w) salpetersyre (analytisk kvalitet).[2]
Hvis forsøgslederen forventer, at prøveresultaterne senere kan tænkes anvendt til andre formål,[1] kan også andre referencestoffer om ønsket afprøves.[3]

1.4 PRØVNINGSMETODENS PRINCIP

Prøvevæsken blandes med fibercellulose i masseforholdet 1:1 og overføres til en trykbeholder. Forekommer der under blanding eller overføring selvantændelse, er yderligere prøvning unødvendig.

Hvis selvantændelse ikke opstår, gennemføres hele prøven. Blandingen opvarmes i en trykbeholder, og gennemsnitstiden for en trykstigning fra 690 kPa til 2070 kPa over atmosfæretrykket beregnes. Resultatet sammenholdes med den gennemsnitlige trykstigningstid for blandingen af referencestof og cellulose i forholdet 1:1.

1.5 KVALITETSKRITERIER

I en serie bestående af fem forsøg på samme stof må ingen resultater afvige mere end 30% fra det aritmetiske gennemsnit. Resultater, som afviger over 30% fra gennemsnittet, skal kasseres, blandings- og påfyldningsproceduren forbedres, og prøvningen gentages.

---

[1] Som f.eks. i rammerne af FN's transportregulativer.

[2] Syren skal inden prøven titreres for at bekræfte dens styrke.

[3] F.eks. anvendes i ref. 1 50 % (w/w) perchlorsyre og 40 % (w/w) natriumchlorat.

1.6 BESKRIVELSE AF METODEN

1.6.1 **Forberedelse**

1.6.1.1 *Brændbart stof*

Tørret fibercellulose med fiberlængde mellem 50 og 250 µm og gennemsnitsdiameter 25 µm anvendes som brændbart stof.[4] Dette tørres til konstant vægt i et højst 25 mm tykt lag ved 105 °C i 4 timer og opbevares i exsikkator med tørremiddel, indtil det er afkølet og klart til brug. Vandindholdet i den tørrede cellulose skal være under 0,5 % på tør massebasis[5]. Om nødvendigt forlænges tørretiden for at opnå dette. [6] Der skal anvendes cellulose fra samme batch under hele prøven.

1.6.1.2 *Apparatur*

1.6.1.2.1 *Trykbeholder*

Prøvningen skal udføres med en trykbeholder. Beholderen er en cylindrisk trykbeholder af stål med længde 89 mm og Ø udv. 60 mm (se fig. 1). To modstående flader af beholderen er bearbejdet (således at beholderens tværsnit er reduceret til 50 mm) for at lette fastholdelsen under montering af tændrør og udluftningsprop. Beholderen, hvis boring er Ø 20 mm, er indvendigt falset i hver ende til en dybde af 19 mm og forsynet med gevind til isætning af 1" britisk standardrør (BSP) eller tilsvarende metrisk størrelse. Et trykudtag i form af et siderør er skruet ind i beholderens hvælvede overflade 35 mm fra den ene ende og i en vinkel på 90° med de de bearbejdede overflader. Til montering af siderøret er udført en 12 mm dyb boring med gevind til 1/2" BSP (eller tilsvarende metrisk størrelse) på enden af siderøret. Om nødvendigt anvendes en pakning af inaktivt materiale for at sikre gastæt samling. Grenrøret rager 55 mm uden for trykbeholderens hus og har en boring på 6 mm. Enden af siderøret er falset og forsynet med gevind for tilslutning af tryktransducer af membrantypen. Enhver trykmåleanordning kan anvendes, forudsat at den ikke påvirkes af de varme gasser eller nedbrydningsprodukter og reagerer på en trykstigning på 690-2070 kPa inden for højst 5 ms.

Den ende af trykbeholderen, som er længst fra siderøret, lukkes med et tændrør, som er monteret med to elektroder, hvoraf den ene er isoleret fra rørets hus, og den anden er jordforbundet til huset. Den modsatte ende af trykbeholderen lukkes med en sprængskive (sprængningstryk ca. 2200 kPa), som fastholdes af en låseprop med boring Ø 20 mm. Om nødvendigt anvendes til tændrøret en pakning af inaktivt materiale for at sikre gastæt samling. Et stativ (fig. 2) holder enheden i korrekt stilling under brug. Stativet består sædvanligvis af en fod af blødt stål med målene 235 mm x 184 mm x 6 mm og et 185 mm langt stykke firkantet hulprofil 70 mm x 70 mm x 4 mm.

I den ene ende af hulprofilen bortskæres en del af hver af to modstående sider, således at man opnår en struktur, som har to ben med flade sider og opadtil fortsætter i et 86 mm langt stykke intakt kasseprofil. Enderne af disse flade sider skæres af i en vinkel på 60° med det vandrette plan og svejses fast på fodpladen. I den ene side af fodstykkets øverste ende foretages en 22 mm bred og 46 mm dyb udfræsning, som giver plads til siderøret, når trykbeholderen med tændrøret først sænkes ned i kasseprofilstativet. Forneden på kasseprofilens indvendige overflade fastsvejses et stykke stål med bredde 30 mm og tykkelse 6 mm, der fungerer som afstandsstykke. Til fastholdelse af trykbeholderen anvendes to 7 mm fingerskruer, som sidder i skruehuller i den modstående flade. Nedefra støttes trykbeholderen af to 12 mm brede bånd af 6 mm tykt stål, fastsvejst på sidestykkerne, som ligger op ad kasseprofilens nederste ende.

[4] f.eks. Whatman cellulosepulver til søjlekromatografi CF 11, katalog nr. 4021 050

[5] Bekræftet ved (f.eks.) Karl-Fisher titrering

[6] Alternativt kan dette vandindhold også opnås (f.eks.) ved opvarmning til 105 °C under vakuum i 24 h

1.6.1.2.2 *Tændsystem*

Tændsystemet består af en 25 cm lang Ni/Cr ledning Ø 0,6 mm med en modstand på 3,85 ohm/m. Ledningen er spiralviklet ved hjælp af en stang Ø 5 mm og fastgjort til tændrørets elektroder. Spiralen skal være udformet på en af de i fig. 3 viste måder. Afstanden fra beholderens bund til tændspolens underside skal være 20 mm. Er elektroderne ikke justerbare, skal enderne af tændtråden mellem spolen og beholderens underside være isoleret med en keramisk foring. Ledningen opvarmes af en konstant strømforsyning, som kan yde mindst 10 A.

1.6.2 **Prøvens udførelse**[7]

Apparatet, komplet med tryktransducer og opvarmningssystem, men uden sprængskive, anbringes understøttet med tændrøret nedad. I et bægerglas blandes 2,5 g af prøvevæsken med 2,5 g tørret cellulose ved hjælp af en glasspatel[8]. Men blandingen finder sted, skal der være anbragt sikkerhedsskærm mellem operatøren og blandingen. Hvis der under blanding eller overføring sker selvantændelse, er yderligere prøvning unødvendig. Blandingen påfyldes trykbeholderen i små portioner ved at banke let, idet man sørger for at blandingen pakkes tæt omkring tændspolen og har god kontakt til denne. Det er vigtigt at spolen ikke forvrides under denne pakkeproces, da prøvningen ellers kan give forkerte resultater[9]. Sprængskiven sættes på plads, og låseproppen skrues forsvarligt fast. De fyldte beholder overføres til støttefoden med sprængskiven opad; støttefoden skal anbringes i et passende armeret stinkskab eller en brandcelle. Strømforsyningen tilsluttes tændrørets udvendige klemmer, og der påføres 10 A. Tiden fra sammenblandingen påbegyndes til strømmen sluttes må ikke overstige 10 minutter.

Tryktransducerens signal registreres på et passende system, hvormed den opnåede trykprofil både kan vurderes og optegnes permanent (f.eks. en transientoptager koblet til en punktskriver). Blandingen opvarmes, indtil sprængskiven brydes, eller til der er gået mindst 60 s. Hvis sprængskiven ikke brydes, lader man blandingen afkøle, før apparatet forsigtigt adskilles, efter at der er truffet forholdsregler over for eventuelt overtryk.Der udføres fem prøver med prøvestof og referencestof(fer). Den tid, det tager trykket at stige fra 690 kPa til 2070 kPa over atmosfæretrykket, noteres. Den gennemsnitlige trykstigningstid beregnes.

I visse tilfælde kan et stof frembringe en trykstigning (for høj eller for lav), som skyldes kemiske reaktioner, der ikke karakteriserer stoffets oxiderende egenskaber. I så fald kan det være nødvendigt at gentage prøven med et inaktivt stof, f.eks. diatoméjord (kiselgur), i stedet for cellulose for at klarlægge reaktionens art.

[7] Blandingen af oxiderende stoffer og cellulose skal behandles som eksplosionsfarlig og håndteres med tilbørlig forsigtighed.

[8] I praksis kan dette gøres ved at man fremstiller en 1:1 blanding af prøvevæske og cellulose i større mængde end nødvendigt til prøven og overfører 5 ± 0,1 g til trykbeholderen. Blandingen skal være frisk fremstillet til hver prøvning.

[9] Navnlig må spolens naboviklinger ikke røre hinanden.

2 **DATA**

Trykstigningstider for både prøvestof og referencestof(fer).
Trykstigningstider for eventuelle prøver udført med inaktivt stof.

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

De gennemsnitlige trykstigningstider for prøvestof og referencestof(fer) beregnes.
Den gennemsnitlige trykstigningstid for eventuelle prøver udført med inaktivt stof beregnes.

I tabel 1 er givet nogle eksempler på resultater

Tabel 1
Eksempler på resultater [d)]

Stof [c)]	**Gennemsnitlig trykstigningstid for en 1:1 blanding med cellulose (ms)**
Ammoniumdichromat, mættet vandig opløsning	20800
Calciumnitrat, mættet vandig opløsning	6700
Ferrinitrat, mættet vandig opløsning	4133
Lithiumperchlorat, mættet vandig opløsning	1686
Magnesiumperchlorat, mættet vandig opløsning	777
Nikkelnitrat, mættet vandig opløsning	6250
Salpetersyre, 65 %	4767 [a)]
Perchlorsyre, 50 %	121 [a)]
Perchlorsyre, 55 %	59
Kaliumnitrat, 30 % vandig opløsning	26690
Sølvnitrat, mættet vandig opløsning	- [b)]
Natriumchlorat, 40 % vandig opløsning	2555 [a)]
Natriumnitrat, 45 % vandig opløsning	4133
Inaktivt stof	
Vand:cellulose	- [b)]

a)Gennemsnitsværdi af sammenlignende laboratorieprøvninger
b)Det maksimale tryk 2070 kPa ikke nået
c)Mættede opløsninger skal fremstilles ved 20 °C
d)Vedrørende FN-transportklassifikation henvises til ref. (1),

3 RAPPORT

3.1 PRØVNINGSRAPPORT

Prøvningsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

— det afprøvede stofs identitet, sammensætning, renhed mv.;
— prøvestoffets koncentration;
— metode benyttet til tørring af den anvendte cellulose
— vandindholdet i den anvendte cellulose
— måleresultaterne;
— resultater af eventuelle prøvninger med inaktivt stof;
— beregnede gennemsnitlige trykstigningstider;
— eventuelle afvigelser fra denne metode og begrundelsen derfor;
— alle supplerende oplysninger og bemærkninger, som er relevante for fortolkningen af resultaterne.

3.2 FORTOLKNING AF RESULTATERNE[10]

Prøvningsresultaterne bedømmes på grundlag af:

a) om blandingen af prøvestof og cellulose selvantænder, og

b) sammenholdelse af den gennemsnitlige tid, der går til en trykstigning fra 690 kPa til 2070 kPa, med den tilsvarende værdi for referencestoffet (-stofferne).

Et væskeformigt stof anses for oxiderende, når:

a) en blanding af stoffet og cellulose i masseforholdet 1:1 selvantænder, eller

b) den gennemsnitlige trykstigningstid af en blanding af prøvestoffet og cellulose i masseforholdet 1:1 højst er lig den gennemsnitlige trykstigningstid for en blanding af 65 % (w/w) vandig salpetersyre og cellulose i masseforholdet 1:1.

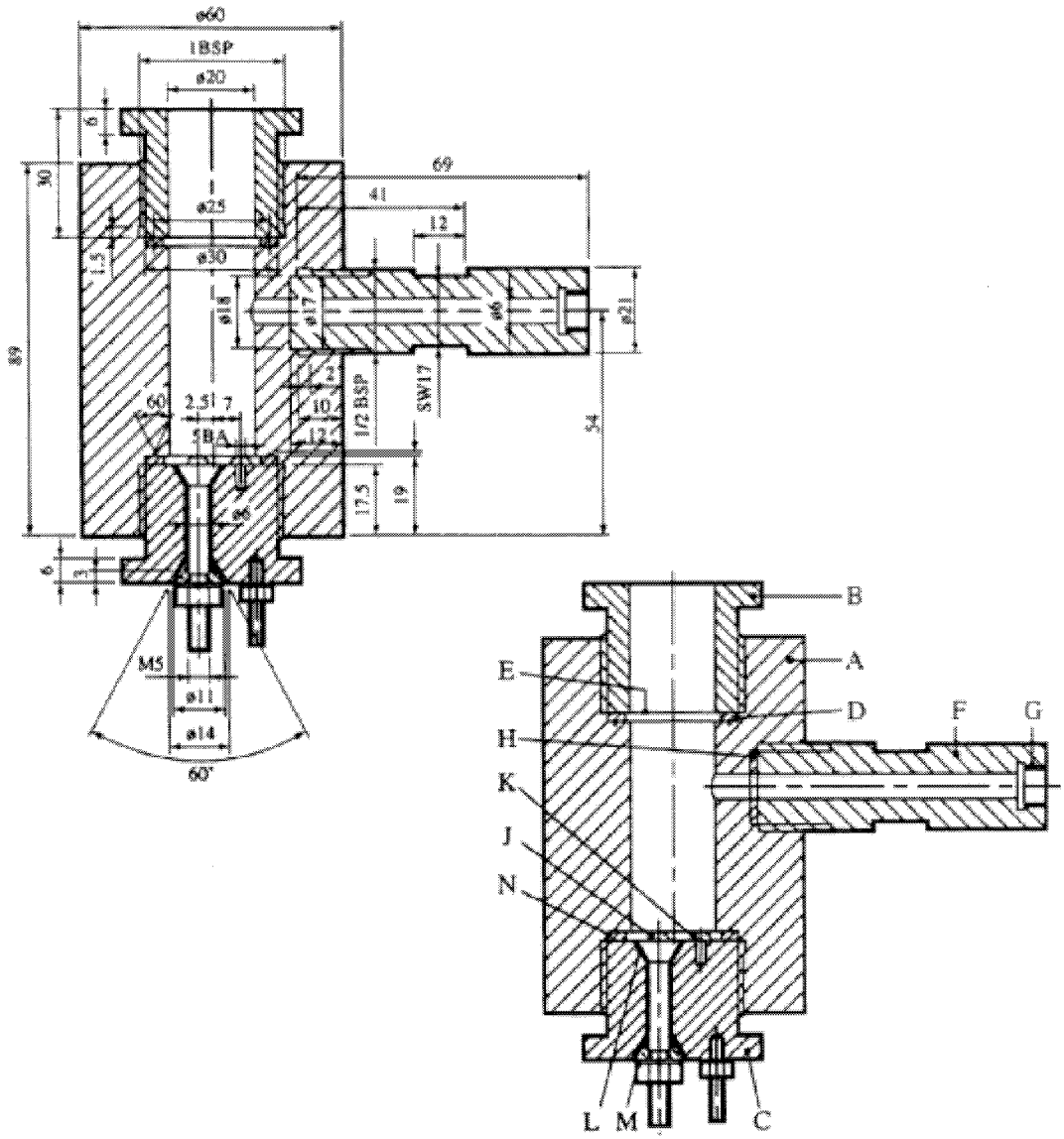
For at undgå falske positive resultater må bedømmelsen af resultaterne om nødvendigt også inddrage resultaterne af prøvning af stoffet med inaktivt materiale.

4 HENVISNINGER

Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria. 3. reviderede udgave. FN publikation nr: ST/SG/AC.10/11/rev. 3, 1999, side 342. Test O.2: Test for oxidizing liquids.

[10] Vedrørende fortolkning af resultater med brug af flere referencestoffer i henhold til FN's transportregulativer henvises til ref. 1.

Fig. 1



Trykbeholder

(A) Trykbeholderlegeme
(B) Låseprop f. sprængskive
(C) Tændrør
(D) Blød blyskive
(E) Sprængskive
(F) Siderør
(G) Tryktransducerhoved
(H) Skive
(J) Isoleret elektrode
(K) Jordforbundet elektrode
(L) Isolering
(M) Stålkonus
(N) Skiveforvridende rille

Fig. 2

Stativ

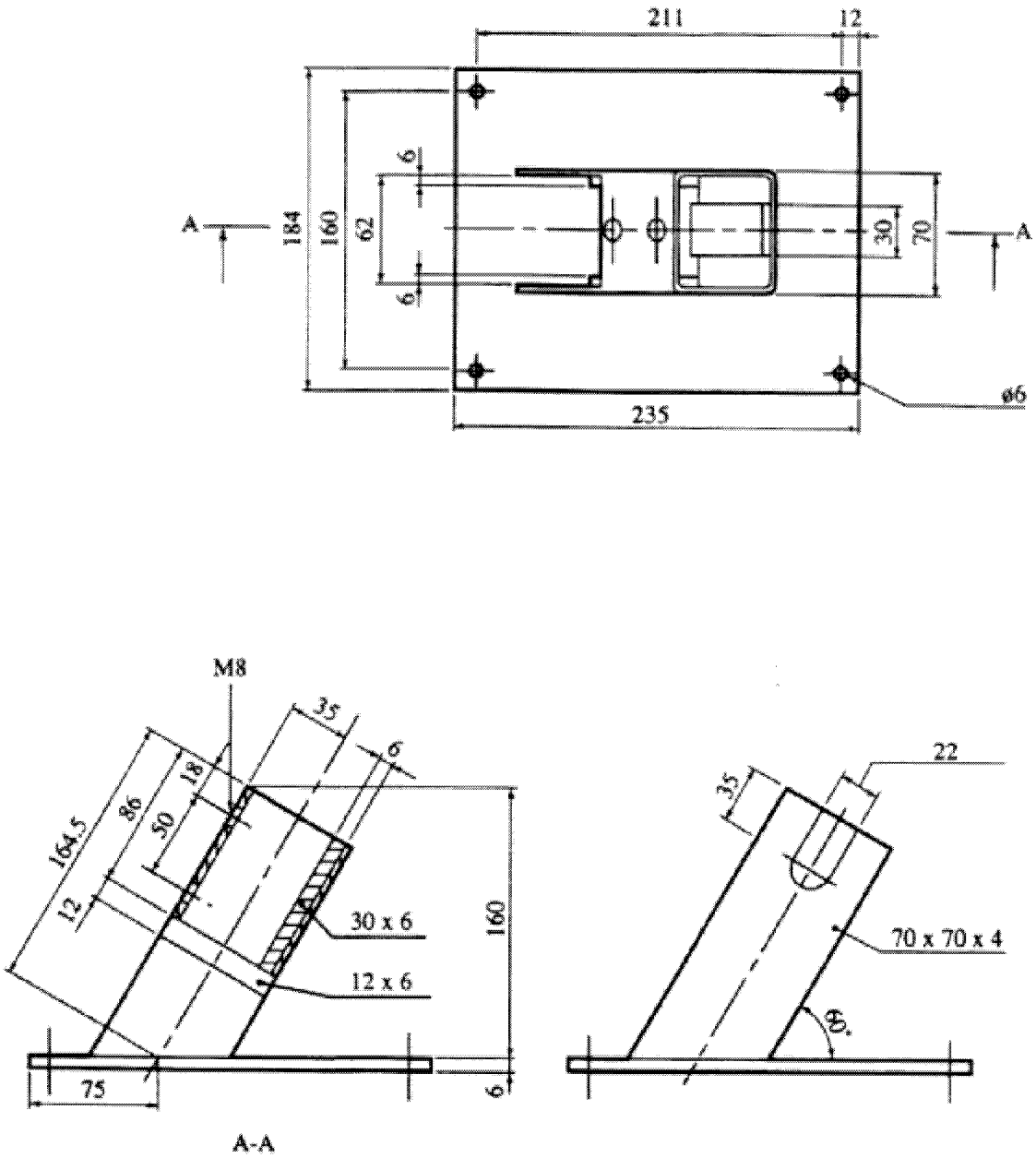
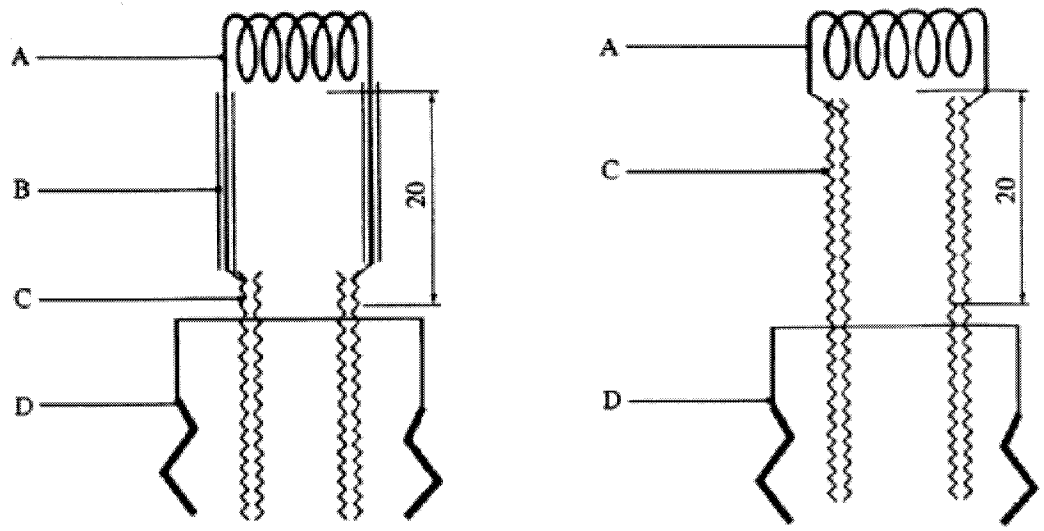

211
12
A
184
160
62
6
6
30
70
A
ø6
235
M8
35
6
18
86
50
164,5
12
30 x 6
12 x 6
160
75
6
A-A
22
35
70 x 70 x 4
90°

Fig. 3

Tændsystem



(A) Tændspole (B) Isolering (C) Elektroder (D) Tændrør

Note: Begge disse opstillinger kan bruges.

BILAG 2B

B.1 A. AKUT ORAL TOKSICITET - FASTDOSISMETODEN

1. METODE

Denne forsøgsmetode svarer til OECD TG 420 (2001)

1.1 INDLEDNING

I traditionelle metoder til bestemmelse af akut giftighed anvendes dyrenes død som effektparameter. I 1984 foreslog British Toxicology Society en ny metode til bestemmelse af akut giftitghed, baseret på administration af stoffet i en række faste dosisniveauer (1). Med denne metode undgik man at anvende dyrenes død som effektparameter, men støttede sig i stedet til observation for tydelige tegn på toksicitet ved et af en række faste dosisniveauer. Efter *in vivo* validering, dels i Det Forenede Kongerige (2), dels internationalt (3), blev metoden indført som forsøgsmetode i 1992. Efterfølgende er de statistiske egenskaber af fastdosismetoden evalueret ved hjælp af matematiske modeller i en række undersøgelser (4)(5)(6). Tilsammen har *in vivo* undersøgelser og modelforsøg vist, at metoden er reproducerbar, kræver færre dyr og medfører færre lidelser end traditionelle metoder, og at den gør det muligt at rangordne stofferne på tilsvarende måde som andre metoder til bestemmelse af akut giftighed.

Vejledning i valg af den mest hensigtsmæssige forsøgsmetode til et givet formål kan findes i Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing (7). Samme dokument indeholder desuden supplerende oplysninger om udførelse og fortolkning af forsøg efter metode B.1A.

Undersøgelsens princip indebærer, at der i hovedundersøgelsen kun anvendes moderat toksiske doser, og at man undgår at administrere doser, som forventes at være dødelige. Ligeledes undgår man at administrere doser, der vides at medføre udtalt smerte og lidelse pga. ætsende eller stærkt irriterende virkning. Dyr, som er moribunde, har tydelige smerter eller viser tegn på svære og vedvarende lidelser, skal aflives humant og betragtes ved fortolkningen af forsøgsresultaterne på samme måde som dyr, der er døde under forsøget. Kriterierne for aflivning af moribunde eller stærkt lidende dyr samt vejledning i at fastslå forudsigelig eller forestående død er genstand for en særskilt vejledning (8).

Metoden giver oplysninger om de farlige egenskaber og gør det muligt at rangordne og klassificere stofferne efter det globale harmoniserede system (GHS) til klassificering af kemiske stoffer med akut toksisk virkning (9).

Testlaboratoriet bør inden forsøgets udførelse gennemgå alle foreliggende oplysninger om teststoffet. Sådanne oplysninger omfatter stoffets identitet og kemiske struktur, dets fysisk-kemiske egenskaber, resultaterne af andre *in vitro* eller *in vivo* toksicitetsundersøgelser af stoffet, toksikologiske data for strukturelt beslægtede stoffer, samt stoffets forventede anvendelse(r). Disse oplysninger er nødvendige for til alle parters tilfredshed at godtgøre, at forsøget har betydning for beskyttelsen af menneskers sundhed, og vil desuden være nyttige ved valg af passende startdosis.

1.2 DEFINITIONER

Akut oral toksicitet, de sundhedsmæssigt uønskede virkninger, som optræder efter oral indgift af en enkelt dosis af et teststof eller efter flere doser indgivet i løbet af 24 timer.

Forsinket død, det forhold, at dyret ikke inden for 48 timer dør eller fremtræder moribund, men dør senere inden for den 14 dage lange observationsperiode.

Dosis, den mængde teststof, som indgives. Dosis angives som vægtmængde teststof pr. vægtenhed forsøgsdyr (f.eks. mg/kg).

Synlig toksicitet, et generelt udtryk, som angiver klare tegn på toksicitet efter indgift af teststoffet (eksempler herpå findes i (3)), således at der ved den næsthøjeste faste dosis enten kan forventes svære smerter og vedvarende tegn på svære lidelser, moribund status (kriterier herfor er beskrevet i Humane Endpoints Guidance Document (8), eller størstedelen af dyrene forventes at dø.

GHS, Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures. Et fælles projekt mellem OECD (sundhed og miljø), FN's ekspertudvalg vedrørende transport af farligt gods (fysisk-kemiske egenskaber) og ILO (faremærkning og -angivelse), koordineret af Interorganisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC).

Overhængende død, det forhold, at moribund tilstand eller død forventes at indtræffe inden næste planlagte observationstidspunkt. Som tegn på denne tilstand i gnavere kan nævnes kramper, sideleje, liggende stilling og tremor.

LD_{50} (middel letaldosis), den statistisk beregnede enkeltdosis af et teststof, som ved oral indgift kan forventes at medføre døden hos 50 % af dyrene. LD_{50}-værdien angives som vægtmængde teststof pr. vægtenhed kropsvægt af forsøgsdyret.

Grænsedosis, en dosis, som danner øvre grænse for testen (2000 eller 5000 mg/kg).

Moribund tilstand, en tilstand, hvor dyret er døende eller ikke vil overleve, selv om det behandles (se nærmere i Humane Endpoint Guidance Document (8)).

Forudsigelig død, tilstedeværelse af kliniske tegn, som antyder, at døden vil indtræffe på et kendt tidspunkt før forsøgets planlagte afslutning, f.eks. at dyret er ude af stand til at bevæge sig hen til vand eller føde (se nærmere i Humane Endpoint Guidance Document (8)).

1.3 PRINCIP FOR TESTMETODEN

Grupper af dyr af samme køn modtager trinvis stigende faste doser på 5, 50, 300 og and 2000 mg/kg (undtagelsesvis kan anvendelse af en yderligere fast dosis på 5000 mg/kg overvejes, se punkt 1.6.2). På grundlag af en forundersøgelse vælges begyndelsesdosis som den dosis, der forventes at frembringe nogen tegn på toksicitet uden at medføre svær toksisk effekt eller dødelighed. De kliniske tegn og forhold, der er forbundet med smerte, lidelse og forestående død, er detaljeret beskrevet i en separat OECD-vejledning (8). Yderligere grupper af dyr kan behandles med højere eller lavere faste doser. Denne procedure fortsættes, indtil man har fastlagt den dosis, som medfører synlig toksicitet eller højst ét dødsfald, eller der ikke ses nogen effekt af den højeste dosis, eller der optræder dødsfald ved den laveste dosis.

1.4 BESKRIVELSE AF TESTMETODEN

1.4.1 **Valg af dyreart**

Den foretrukne gnaverart er rotter, men en anden gnaverart kan anvendes. Sædvanligvis anvendes hundyr (7). Baggrunden herfor er, at litteraturundersøgelser af konventionelle LD_{50}-forsøg viser, at de to køn sædvanligvis ikke udviser stor forskel i følsomhed, men hvis der er forskel, er hundyr sædvanligvis lidt mere følsomme end handyr (10). Foreligger der imidlertid for strukturelt beslægtede stoffer oplysninger om toksikologiske eller toksikokinetiske egenskaber, som tyder på, at hanner må forventes at være mere følsomme end hunner, bør handyr anvendes. Udføres forsøget i hanner, skal fyldestgørende begrundelse herfor gives.

Der anvendes raske unge dyr af sædvanligt benyttede laboratoriestammer. Hundyrene må ikke have født og må ikke være drægtige. Hvert dyr skal ved doseringens begyndelse være mellem 8 og 12 uger gammelt, og dets vægt afvige højst ± 20 % fra gennemsnitsvægten af eventuelle tidligere behandlede dyr.

1.4.2 **Opstaldning og fodring**

Temperaturen i fforsøgsdyrsrummet skal være 22°C (± 3°C). Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og bør ikke være over 70 % bortset fra under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder med fri adgang til drikkevand. Dyrene i en given dosisgruppe kan være anbragt i samme bur, men antallet af dyr i buret må ikke bevirke, at det er vanskeligt at observere de enkelte dyr.

1.4.3 **Klargøring af dyrene**

Dyrene udtages på tilfældig måde, mærkes, så de enkelte dyr kan identificeres, og holdes i burene i mindst 5 døgn forud for doseringen, så de kan akklimatisere sig til forsøgsbetingelserne.

1.4.4 **Tilberedning af doser**

Sædvanligvis bør teststoffet administreres i samme volumen på alle de anvendte dosisniveauer, idet man varierer koncentrationen i præparatet. Når det færdige testpræparat eller den færdige testblanding er flydende, kan anvendelse af ufortyndet teststof, dvs. med konstant koncentration, være mest relevant for den efterfølgende risikovurdering af stoffet, og nogle myndigheder stiller da også krav herom. I begge tilfælde må det maksimale volumen for indgift ikke overskrides. Den maksimale væskemængde, som kan indgives ad gangen, afhænger af forsøgsdyret størrelse. Til gnavere må rumfanget normalt ikke overskride 1 ml/100 g kropsvægt, ved vandige opløsninger kan det dog overvejes at anvende 2 ml/100 g kropsvægt. Ved formulering af doseringspræparatets anbefales det så vidt muligt at benytte en vandig opløsning/suspension/emulsion, efterfulgt (i prioriteret rækkefølge) af en opløsning/suspension/emulsion i olie (f.eks. majsolie) og derefter eventuelt en opløsning i andre vehikler. For andre vehikler end vand skal vehiklets toksiske egenskaber være kendt. Doserne skal tilberedes kort før indgift, medmindre præparatets holdbarhed inden for anvendelsesperioden kendes og er godtgjort at være tilfredsstillende.

1.5 **FREMGANGSMÅDE**

1.5.1 **Administration of doserne**

Teststoffet indgives som enkeltdosis med gastrisk sonde eller et passende intubationsrør. Kan den pågældende stofmængde ikke indgives som enkeltdosis, kan den undtagelsesvis indgives opdelt i få enkelte dele af den samlede dosis over en periode på højst 24 timer.

Dyrene skal være fastende inden doseringen (f.eks. skal rotter natten over ikke have foder, men adgang til vand; mus skal i 3-4 timer ikke have foder, men adgang til vand). Efter fasteperioden vejes dyrene, og teststoffet indgives. Når stoffet er indgivet, kan dyrene unddrages føde i yderligere 3-4 timer for rotter og 1-2 timer for mus. Når en dosis indgives delt over et vist tidsrum, kan det afhængigt af dette tidsrum være nødvendigt at give dyrene foder og adgang til vand.

1.5.2 **Forundersøgelse**

Forundersøgelsen har til formål at bestemme en passende startdosis i hovedundersøgelsen. Teststoffet indgives sekventielt til de enkelte dyr som angivet i skemaerne i bilag 1. Forundersøgelsen afsluttes, når det kan afgøres, hvilken startdosis der skal anvendes i hovedundersøgelsen (eller når der er et dødsfald ved den laveste faste dosis).

Startdosis til forundersøgelsen vælges blandt de faste dosisniveauer 5, 50, 300 og 2000 mg/kg som den dosis, der forventes at medføre synlig toksicitet, om muligt baseret på dokumentation i form af *in vivo* og *in vitro* data for samme kemiske stof og for strukturelt beslægtede stoffer. I mangel af sådanne oplysninger anvendes en startdosis på 300 mg/kg.

Doseringerne af de enkelte dyr finder sted med et interval på mindst 24 timer. Alle dyr observeres i mindst 14 dage.

Undtagelsesvis, og kun når det kan begrundes konkret ud fra myndighedsregler, kan det overvejes at anvende et supplerende højeste fast dosisniveau på 5000 mg/kg (se bilag 3). Af dyrevelfærdsmæssige grunde anbefales det at undgå testning i området svarende til 2000-5000 mg/kg i GHS kategori 5, og dette bør kun overvejes, når det er overvejende sandsynligt, at resultaterne af et sådant forsøg have direkte relevans for beskyttelsen af menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet.

Hvis et dyr dør ved den laveste faste dosis (5 mg/kg) i forundersøgelsen, er fremgangsmåden normalt at standse forsøget og indplacere stoffet i GHS kategori 1 (som vist i bilag 1). Hvis klassificeringen kræves nærmere bekræftet, kan man dog frivilligt vælge følgende supplerende procedure: Endnu et dyr doseres med 5 mg/kg. Hvis dette dyr dør, vil det bekræfte GHS kategori 1, og undersøgelsen standses straks. Hvis dyret overlever, kan yderligere højst tre dyr behandles med 5 mg/kg. På grund af den høje dødsrisiko bør disse dyr af dyrevelfærdsmæssige grunde doseres sekventielt. Tidsrummet mellem doseringen af de enkelte dyr skal være tilstrækkeligt til at fastslå, at det foregående dyr må forventes at overleve. Indtræffer der endnu et dødsfald, skal doseringen straks indstilles, og ingen yderligere dyr doseres. Da optræden af endnu et dødsfald (uanset det testede antal dyr på ophørstidspunktet) falder ind under udfald A (2 eller flere dødsfald), følger man klassificeringsreglen i bilag 2 ved fast dosis 5 mg/kg (dvs. kategori 1, hvis der er 2 eller flere dødsfald, og kategori 2 hvis der er højst 1 dødsfald). Derudover indeholder bilag 4 vejledning i, hvordan man foretager klassificeringen i EU's system, indtil det nye GHS er indført.

1.5.3 **Hovedundersøgelsen**

1.5.3.1 *Antal dyr og dosisniveauer*

De enkelte trin, der skal følges efter testning ved startdosis, er angivet i skemaerne i bilag 2. Der skal vælges en af følgende tre muligheder: Enten afbrydelse af forsøget og tilordning af stoffet til den pågældende fareklasse, eller testning ved et højere fast dosisniveau, eller testning ved et lavere fast dosisniveau. Af hensyn til dyrenes beskyttelse vil et dosisniveau, der medførte død i forundersøgelsen, ikke blive gentaget i hovedundersøgelsen (se bilag 2). Erfaringen viser, at det mest sandsynlige udfald ved startdosisniveauet er, at stoffet kan klassificeres, uden at yderligere testning er nødvendig.

For hvert af de undersøgte dosisniveauer vil der normalt blive anvendt i alt fem dyr af ét køn. De fem dyr består af det dyr fra forundersøgelsen, som blev doseret ved det valgte dosisniveau, samt yderligere fire dyr (undtagen når et af hovedundersøgelsens dosisniveauer undtagelsesvis ikke indgik i forundersøgelsen).

Tidsintervallet mellem doseringerne på hvert niveau bestemmes ud fra de toksiske symptomers indsætten, varighed og sværhed. Behandlingen af dyrene ved næste dosering skal vente, indtil det kan antages, at de tidligere doserede dyr vil overleve. Det anbefales, at man om nødvendigt lader gå 3-4 dage mellem doseringerne på hvert dosisniveau for at få den nødvendige tid til at iagttage en eventuel forsinket toksisk virkning. Tidsintervallet kan korrigeres til en passende størrelse, f.eks hvis den opnåede respons er inkonklusiv.

Overvejes det at anvende en fast højeste dosis på 5000 mg/kg, følger man proceduren i bilag 3 (se også punkt 1.6.2).

1.5.3.2 *Grænsetest*

Grænsetesten anvendes fortrinsvis i situationer, hvor forsøgslederen har oplysninger om, at teststoffet må forventes at være atoksisk, dvs. kun er toksisk i doser over de grænsedoser, der er fastsat i bestemmelserne. Oplysninger om teststoffets giftighed kan fås ud fra viden om tilsvarende testede stoffer eller tilsvarende testede blandinger eller produkter, idet der tages hensyn til art og procentuelt indhold af de stoffer, der vides at være af toksikologisk betydning. Når der foreligger få eller slet ingen oplysninger om teststoffets toksicitet, eller når stoffet forventes at være toksisk, skal hovedundersøgelsen udføres.

Når den normale fremgangsmåde følges, vil en startdosis ved forundersøgelsen på 2000 mg/kg (eller undtagelsesvis 5000 mg/kg) efterfulgt af en dosering af fire yderligere dyr tjene som grænsetest med henblik på denne guideline.

1.6 **OBSERVATIONER**

Efter doseringen iagttages dyrene enkeltvis mindst én gang i de første 30 minutter, og periodisk de første 24 timer, under særlig opmærksomhed de første 4 timer, derefter dagligt, gennem i alt 14 dage, bortset fra tilfælde, hvor dyrene må tages ud af undersøgelsen og aflives humant af dyrevelfærdsmæssige grunde eller findes døde. Imidlertid bør observationsperioden ikke fastsættes ufravigeligt. Den bør fastlægges ud fra de toksiske reaktioners indsætten og restitutionsperiodens længde og kan således forlænges, når det skønnes nødvendigt. Tidspunkterne for toksiske symptomers indsætten og forsvinden er vigtige, navnlig hvis der er tendens til forsinkede toksiske symptomer (11). Alle observationer registreres systematisk, og der føres individuel protokol for hvert dyr

Viser dyrene fortsat tegn på toksicitet, vil supplerende observationer være nødvendige, Observationerne skal omfatte forandringer i hud, pels, øjne og slimhinder, respirationssystem, kredsløb, autonome nervesystem og centralnervesystem, samt somatomotorisk aktivitet og adfærdsmønster. Man skal være opmærksom på, om der kan iagttages tremor, kramper, spytflåd, diarré, sløvhed, søvn og coma. De principper og kriterier, der er sammenfattet i Humane Endpoints Guidance Document, skal ligeledes tages i betragtning (8). Dyr, som findes at være moribunde, og dyr, som udviser svære smerter eller vedvarende tegn på svære lidelser, skal aflives humant. Når dyr aflives af humane grunde eller findes døde, skal dødstidspunktet registreres så nøjagtigt som muligt

1.6.1 **Kropsvægt**

Vægten af hvert enkelt dyr bestemmes kort før indgift af teststoffet og derefter mindst én gang om ugen. Vægtændringer beregnes og registreres. Ved forsøgets slutning vejes de overlevende dyr, som derefter aflives humant

1.6.2 **Patologi**

Alle forsøgsdyr (herunder de, der dør under forsøget eller tages ud af forsøget af dyrevelfærdsmæssige grunde) underkastes makroskopisk undersøgelse. Alle makroskopiske patologiske forandringer registreres for hvert dyr. For dyr, som overlever i 24 timer eller længere efter den første dosering, kan man endvidere overveje mikroskopisk undersøgelse af organer, som udviser makroskopiske patologiske forandringer, da dette kan give nyttige oplysninger

2 **DATA**

Der skal forefindes data for de enkelte dyr. Derudover opstilles i tabelform for hver forsøgsgruppe oplysninger om antal dyr ved forsøgets begyndelse, antal dyr, som viser tegn på toksisk virkning, antal dyr, som er fundet døde under forsøget eller aflivet af humanitære grunde, dødstidspunkt for de enkelte dyr, beskrivelse af toksiske virkninger og disses tidsmæssige forløb og reversibilitet, samt obduktionsfund.

3 **RAPPORTERING**

3.1 **Forsøgsrapport**

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger, når de er relevante

Teststof:

— fysisk tilstand, renhed og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber (herunder isomeri);
— identifikationsdata, herunder CAS-nummer.

For eventuelt vehikel:

— begrundelse for valg af vehikel, hvis dette ikke er vand.

For forsøgsdyrene:

— den anvendte art/stamme;
— dyrenes mikrobiologiske status, hvis den kendes;
— dyrenes antal, alder og køn (og, i givet fald, begrundelse for brug af handyr i stedet for hundyr);
— oprindelse, opstaldning, foder osv.;

Forsøgsbetingelser:

— enkeltheder vedrørende teststoffets formulering, herunder beskrivelse af den fysiske tilstand af det indgivne materiale;
— oplysninger om administrationen af teststoffet, herunder doseringsvolumen og doseringstidspunkt;
— oplysninger om foderets og vandets kvalitet (herunder foderets art og oprindelse, vandets oprindelse);
— begrundelse for valg af startdosis.

Resultater:

— opstilling i tabelform af effekter og dosisniveau for hvert dyr (dvs. dyr, som viser tegn på toksicitet, herunder mortalitet, og virkningernes art, sværhed og varighed);
— opstilling i tabelform af kropsvægt og ændringer i kropsvægt;
— de enkelte dyrs vægt på doseringsdagen, derefter med én uges mellemrum, samt på døds- eller aflivningstidspunktet;
— dato og klokkeslæt for dyrets død, hvis denne indtræder før den planlagte aflivning.
— for hvert dyr, toksiske virkningers indsætten, tidsforløb og hvorvidt de er reversible;
— for hvert dyr, obduktionsfund og, i givet fald, histopatologiske fund.

Diskussion og fortolkning af resultater.

Konklusioner.

4 LITTERATURHENVISNINGER

(1) British Toxicology Society Working Party on Toxicity (1984). Special report: a new approach to the classification of substances and preparations on the basis of their acute toxicity. Human Toxicol., 3, 85-92.

(2) Van den Heuvel, M.J., Dayan, A.D. and Shillaker, R.O. (1987). Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity. Human Toxicol., 6, 279-291.

(3) Van den Heuvel, M.J., Clark, D.G., Fielder, R.J., Koundakjian, P.P., Oliver, G.J.A., Pelling, D., Tomlinson, N.J. and Walker, A.P. (1990). The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD_{50} test. Fd. Chem. Toxicol. 28, 469-482.

(4) Whitehead, A. and Curnow, R.N. (1992). Statistical evaluation of the fixed-dose procedure. Fd. Chem. Toxicol., 30, 313-324.

(5) Stallard, N. and Whitehead, A. (1995). Reducing numbers in the fixed-dose procedure. Human Exptl. Toxicol. 14, 315-323. Human Exptl. Toxicol.

(6) Stallard, N., Whitehead, A. and Ridgeway, P. (2002). Statistical evaluation of the revised fixed dose procedure.-Hum. Exp. Toxicol., 21, 183 -196.

(7) OECD (2001). Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 24. Paris

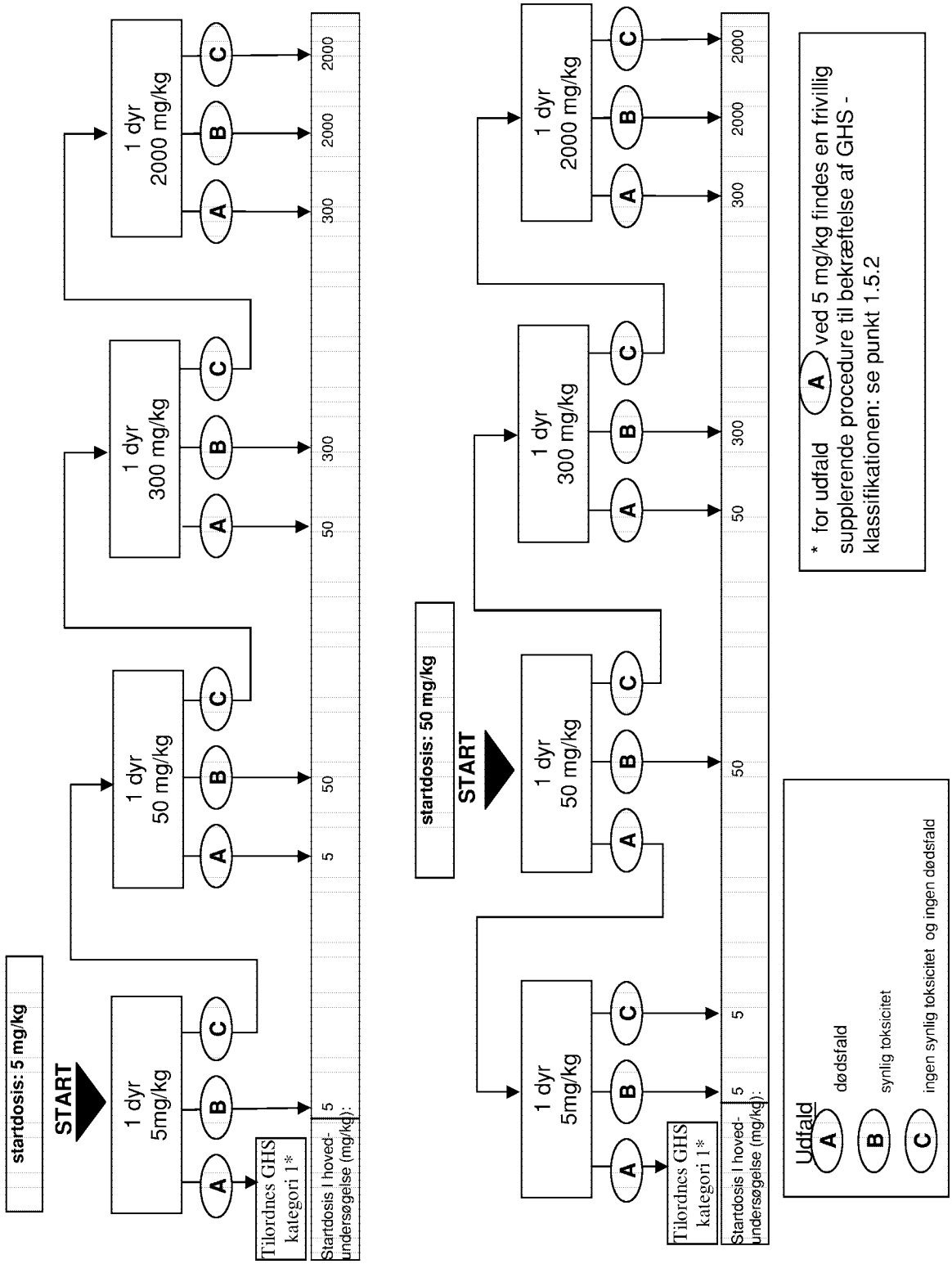
(8) OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assesment N. 19.

(9) OECD (1998). Harmonised Integrated Hazard Classification for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2, p.11 [http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html].

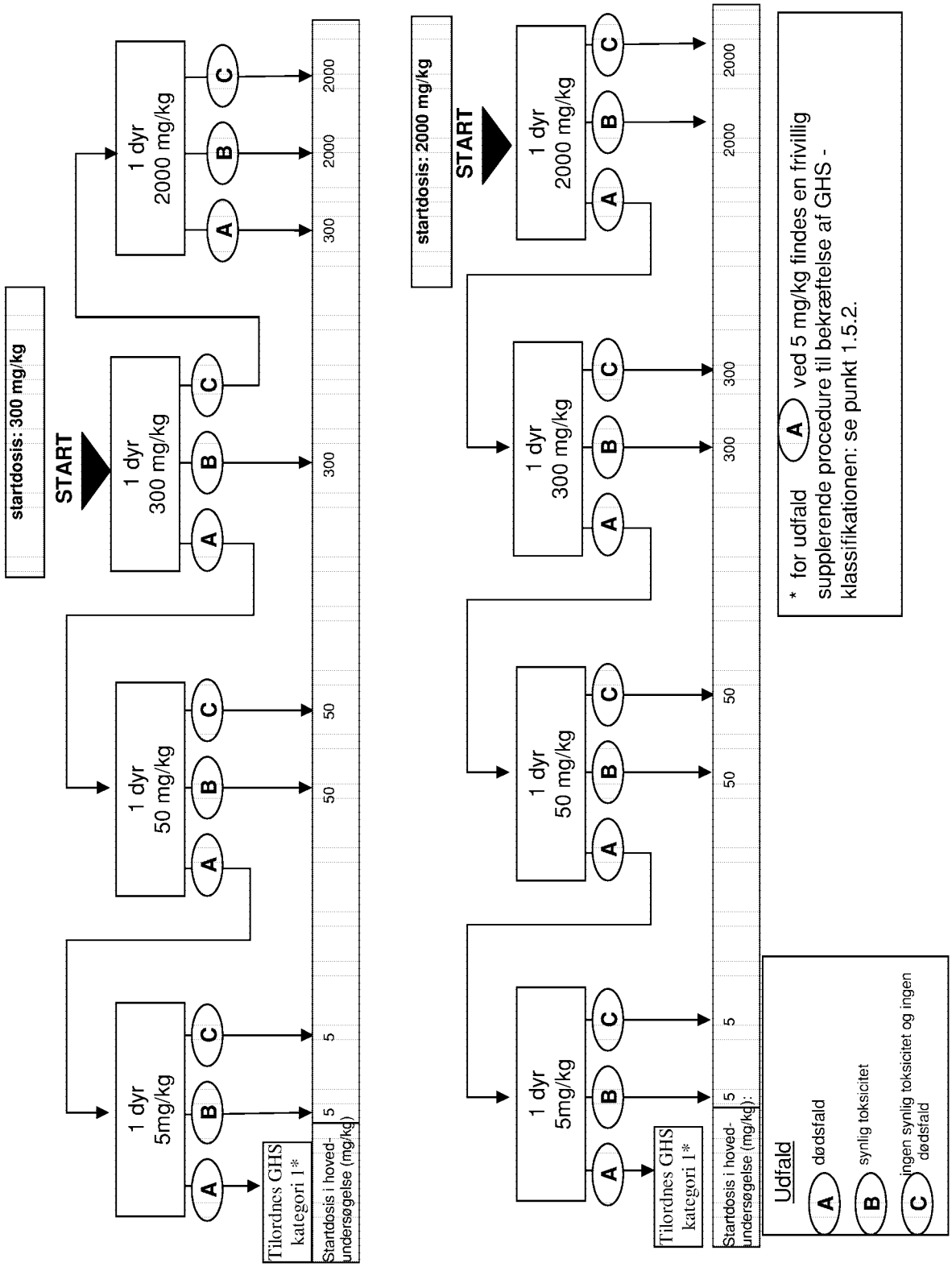
(10) Lipnick, R.L., Cotruvo, J.A., Hill, R.N., Bruce, R.D., Stitzel, K.A., Walker, A.P., Chu, I., Goddard, M., Segal, L., Springer, J.A. and Myers, R.C. (1995). Comparison of the Up-and-Down, Conventional LD_{50}, and Fixed-Dose Acute Toxicity Procedures. Fd. Chem. Toxicol. 33, 223-231.

(11) Chan P.K and A.W. Hayes (1994) Chapter 16 Acute Toxicity and Eye Irritation . In: Principles and Methods of Toxicology . 3 rd Edition. A.W. Hayes , Editor. Raven Press, Ltd. New York, USA.

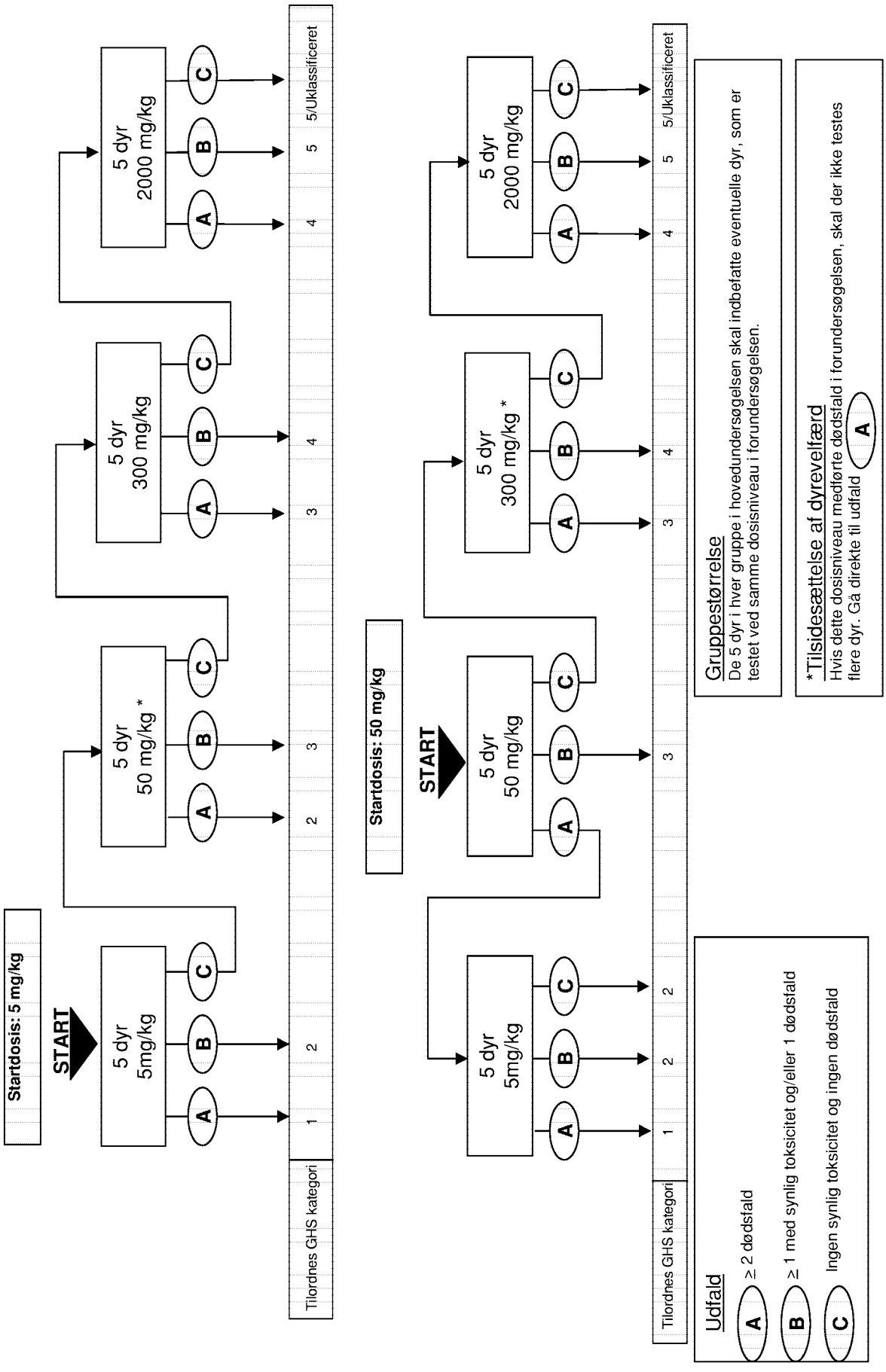
BILAG 1: FREMGANGSMÄDE VED FORUNDERSØGELSEN



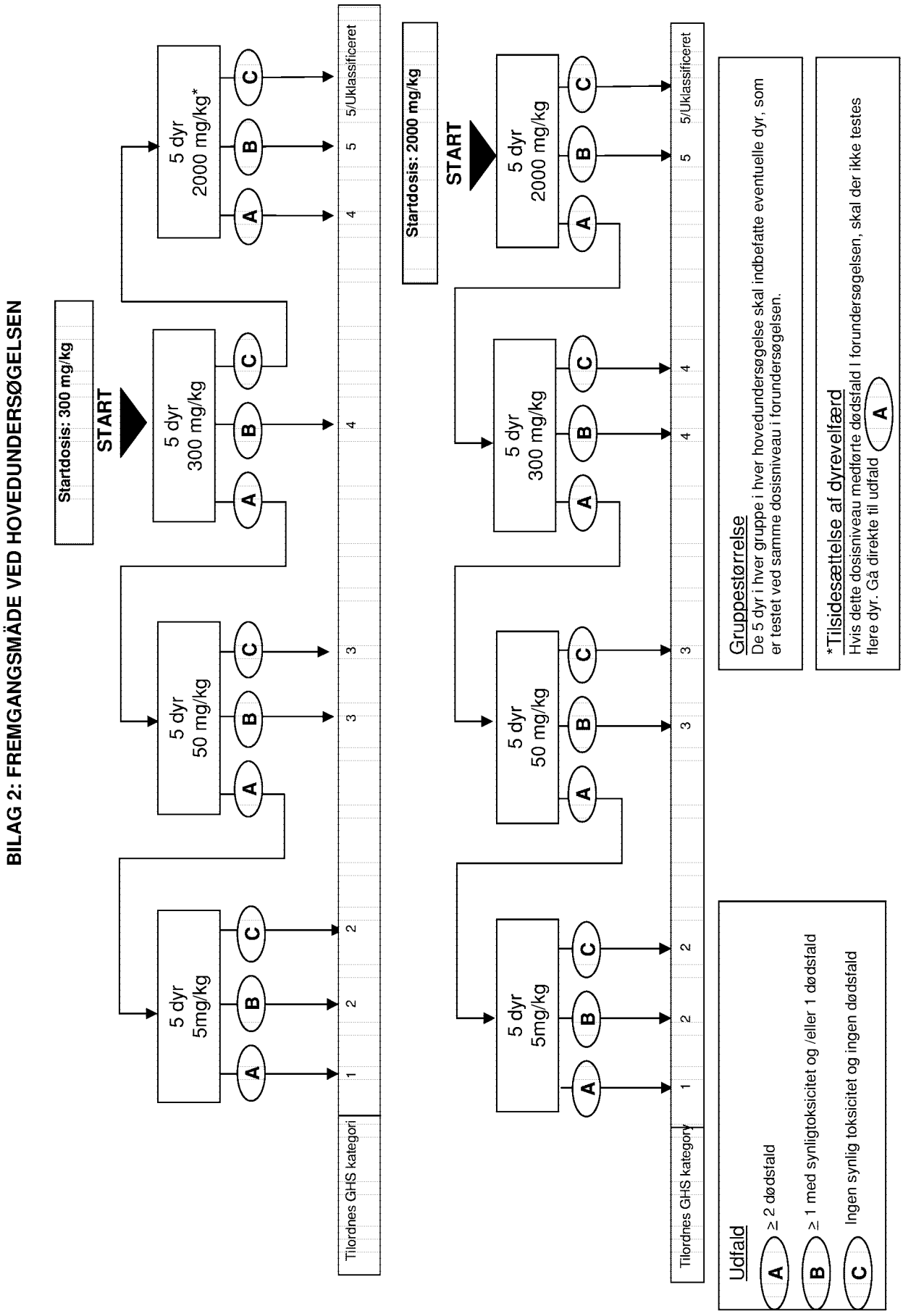
BILAG 1: FREMGANGSMÅDE VED FORUNDERSØGELSEN



BILAG 2: FREMGANGSMÄDE VED HOVEDUNDERSØGELSEN



BILAG 2: FREMGANGSMÅDE VED HOVEDUNDERSØGELSEN



BILAG 3

KRITERIER FOR KLASSIFICERING AF TESTSTOFFER MED FORVENTET LD_{50}-VÆRDI OVER 2000 MG/KG UDEN AT TESTNING ER NØDVENDIG.

Kriterierne for farekategori 5 skal give mulighed for at udpege teststoffer, som udviser relativ risiko for akut gifitighed, men som under visse omstændigheder kan udgøre en fare for følsomme populationer. For disse stoffer forventes en oral eller dermal LD_{50} i området 2000-5000 mg/kg, eller tilsvarende doser for andre administrationsveje. I følgende tilfælde kan et teststof klassificeres i farekategorien defineret ved: 2000 mg/kg < LD_{50} < 5000 mg/kg (kategori 5 i GHS):

a) hvis de kan tilordnes denne kategori i henhold til enhvert af skemaerne i bilag 2 på grundlag af dødsfrekvensen.
b) hvis foreliggende pålidelige oplysninger viser, at LD50 ligger i området svarende til kategori 5, eller hvis andre dyreundersøgelser eller toksiske virkninger i mennesker viser, at der er grund til stærke sundhedsmæssige betænkeligheder.
c) ved ekstrapolation, skønsmæssig beregning eller måling af data, når der ikke er grundlag for at tilordne stoffet til en farligere klasse. og

— foreliggende pålidelige oplysninger viser betydelig toksisk virkning på mennesker, eller
— der iagttages dødelighed ved testning op til værdierne svarende til kategori 4 ved oral administration, eller
— ekspertvurderinger bekræfter, at der er væsentlige kliniske tegn på toksicitet ved testning op til værdierne svarende til kategori 4, bortset fra diarré, pilorektion eller uplejet udseende af pels, eller
— ekspertvurderinger bekræfter pålidelige oplysninger om potentiale for væsentlige akutte virkninger i de andre dyreforsøg.

TESTNING VED DOSER OVER 2000 MG/KG

Et supplerende øvre fast dosisniveau på 5000 mg/kg kan undtagelsesvis overvejes, når konkrete myndighedsbestemmelser gør det nødvendigt. Dyrevelfærdsmæssige grunde taler imod testning af dyr ved 5000 mg/kg, og et sådant forsøg bør kun overvejes, når dets resultater med overvejende sandsynlighed vil få direkte relevans for beskyttelsen af dyrs eller menneskers sundhed (9).

Forundersøgelse

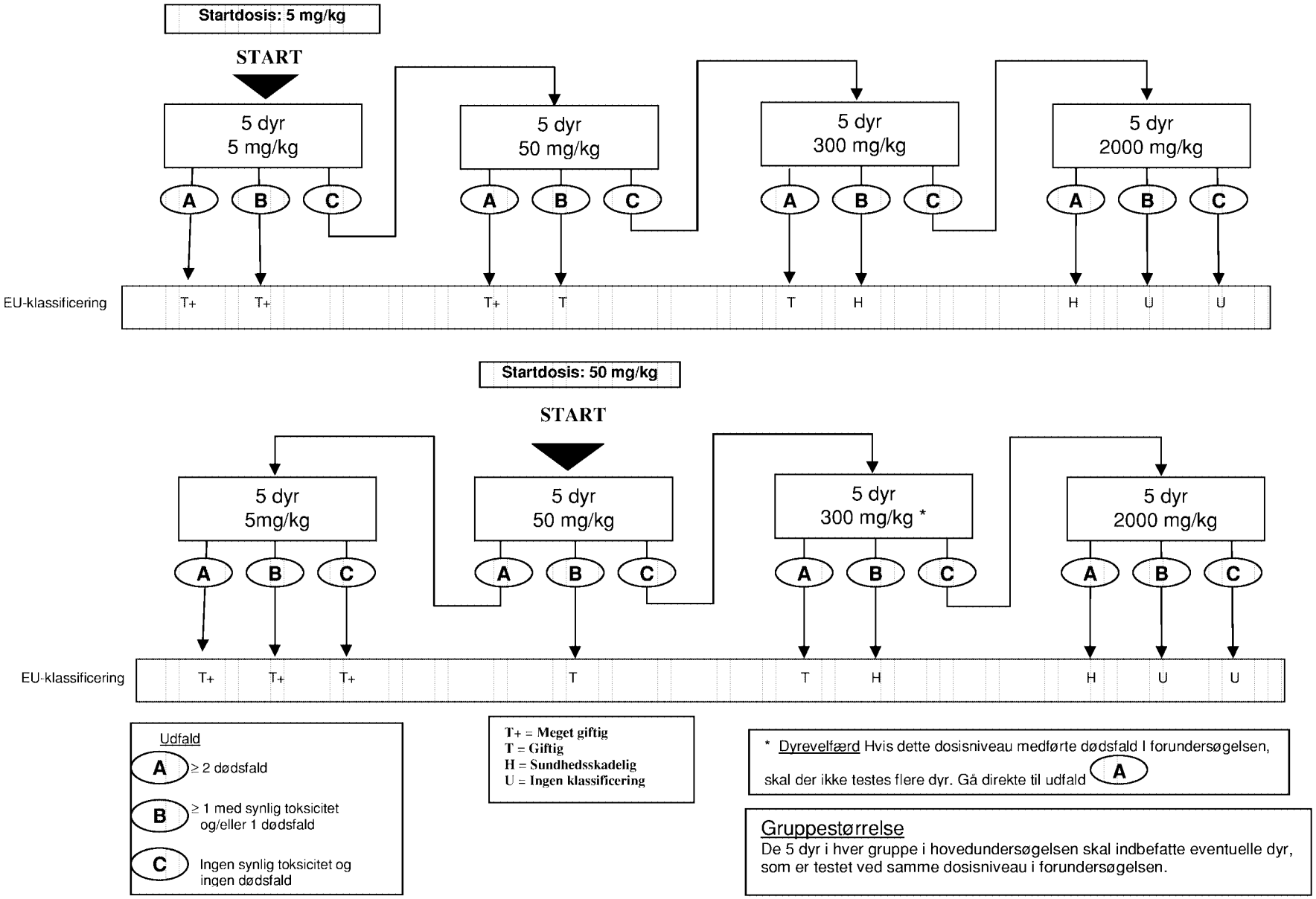
Reglerne i bilag 1 for anvendelse af den sekventielle metode udvides til at omfatte dosisniveauet 5000 mg/kg. Når startdosis i forundersøgelsen er 5000 mg/kg, vil udfald A (død) kræve testning af endnu et dyr ved 2000 mg/kg; udfald B og C (synlig toksicitet eller ingen toksicitet) vil tillade, at 5000 mg/kg vælges som startdosis i hovedundersøgelsen. Tilsvarende gælder, at hvis der anvendes en anden startdosis end 5000 mg/kg, skal forsøget udvides til 5000 mg/kg i tilfælde af udfald B eller C ved 2000 mg/kg; fås derefter udfald A ved 5000 mg/kg, skal startdosis i hovedundersøgelsen være 2000 mg/kg, og fås udfald B og C, skal startdosis i hovedundersøgelsen være 5000 mg/kg

Hovedundersøgelse

Reglerne i bilag 2 for anvendelse af den sekventielle metode udvides til at omfatte dosisniveauet 5000 mg/kg, Når startdosis i forundersøgelsen er 5000 mg/kg, vil udfald A (≥ 2 dødsfald) kræve testning af endnu en gruppe ved 2000 mg/kg; udfald B (synlig toksicitet og/eller ≤ 1 dødsfald) eller C (ingen toksicitet) vil medføre, at stoffet ikke skal klassificeres i henhold til GHS. Tilsvarende gælder, at hvis der anvendes en anden startdosis end 5000 mg/kg, vil forsøget blive udvidet til 5000 mg/kg i tilfælde af udfald C ved 2000 mg/kg; et efterfølgende udfald A ved 5000 mg/kg vil placere stoffet i GHS kategori 5, mens udfald B eller C vil medføre at stoffet ikke skal klassificieres.

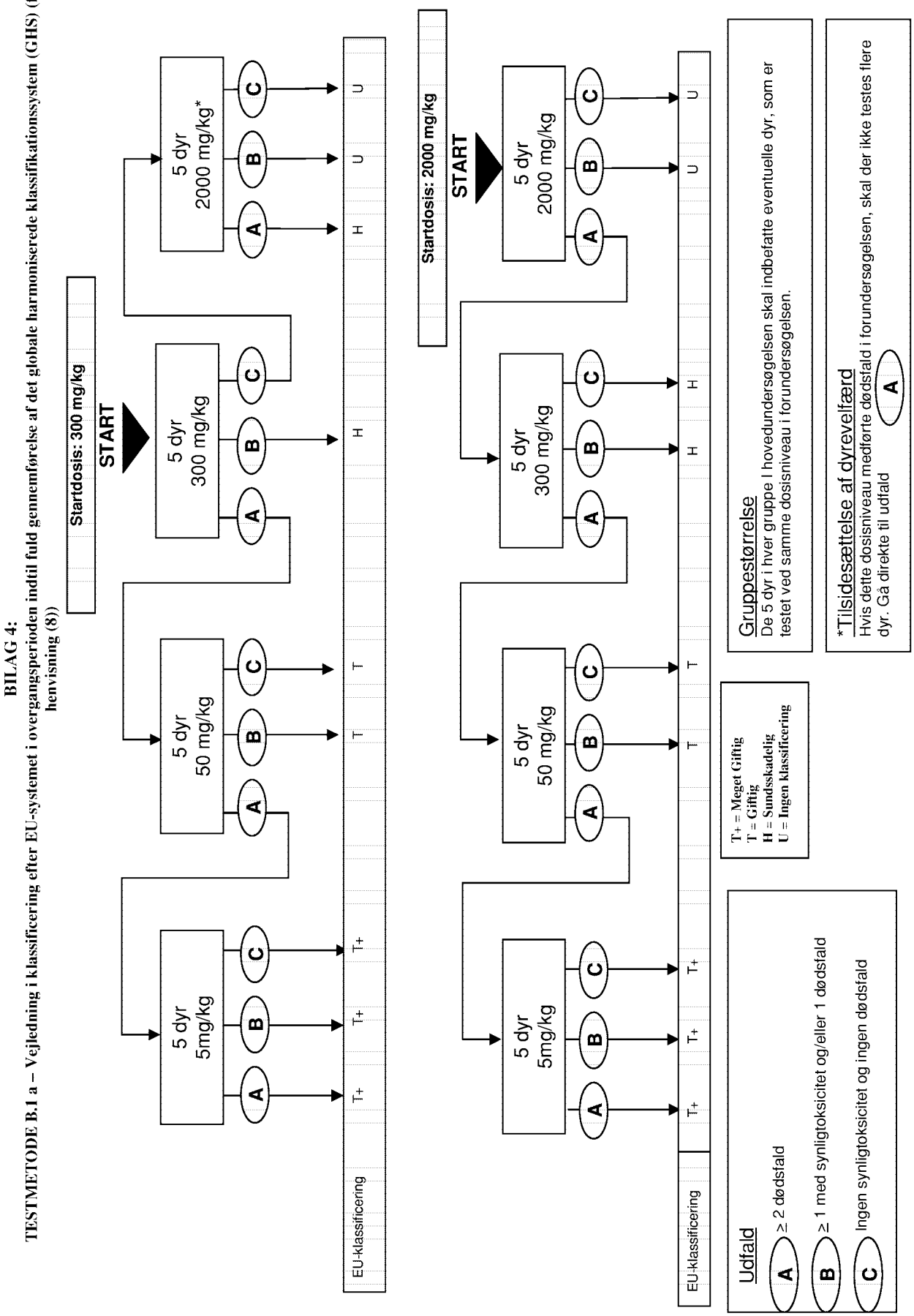
BILAG 4 :

TESTMETODE B.1 a – Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))



BILAG 4:

TESTMETODE B.1 a – Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))



BILAG 2C

B.1 b. AKUT ORAL TOKSICITET - AKUT TOKSICITETSKLASSE METODEN

1. METODE

Metoden svarer til OECD TG 423 (2001).

1.1 INDLEDNING

Akut toksicitetsklasse-metoden (1) er en trinvis metode, hvor der anvendes 3 dyr af samme køn på hvert trin. Afhængigt af dyrenes dødelighed og/eller moribunde tilstand kræves i gennemsnit 2-4 trin til vurdering af den akutte toksicitet af et teststof. Metoden er reproducerbar, kræver meget få dyr og gør det muligt at vurdere stofferne efter giftighed på tilsvarende måde som andre metoder til bestemmelse af akut toksicitet. Akut toksicitetsklasse-metoden bygger på biometriske vurderinger (2)(3)(4)(5) med faste doser, der er spredt således, at et stofs giftighed kan bestemmes med henblik på klassificering og risikovurdering. Metoden blev indført i 1996 og er blevet grundigt valideret *in vivo* over for LD_{50}-data fra litteraturen, både nationalt (6) og internationalt (7).

Vejledning i valg af den mest hensigtsmæssige forsøgsmetode til et givet formål kan findes i Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing (8). Samme dokument indeholder desuden supplerende oplysninger om udførelse og fortolkning af forsøg efter metode B.1 b.

Man behøver ikke indgive stofferne i doser, der vides at medføre udtalt smerte og lidelse på grund af ætsende eller stærkt irriterende virkning. Dyr, som er moribunde, har tydelige smerter eller viser tegn på svære og vedvarende lidelser, skal aflives humant og betragtes ved fortolkningen af forsøgsresultaterne på samme måde som dyr, der er døde under forsøget. Kriterierne for aflivning af moribunde eller stærkt lidende dyr samt vejledning i at fastslå forudsigelig eller forestående død er genstand for en særskilt vejledning (9).

Metoden giver oplysninger om de farlige egenskaber og gør det muligt at vurdere stofferne efter giftighed og klassificere stofferne efter det globale harmoniserede system (GHS) til klassificering af kemiske stoffer med akut toksisk virkning (10).

I princippet er metoden ikke beregnet til bestemmelse af en nøjagtig LD_{50}-værdi, men giver mulighed for at fastlægge nogle eksponeringsintervaller, indenfor hvilke der forventes dødelighed, idet død af en del af dyrene fortsat er testens vigtigste effektparameter. For at en LD_{50}-værdi kan bestemmes med metoden, skal mindst to dosisniveaer resultere i større dødelighed end 0 % og lavere end 100 %. Ved at benytte en række på forhånd fastlagte doser, uafhængigt af teststoffet, og ved eksplicit at basere klassifikationen på antal dyr, der observeres i forskellige tilstande, får laboratoriet bedre mulighed for at opnå sammenhængende og repeterbare resultater.

Testlaboratoriet bør inden forsøgets udførelse gennemgå alle foreliggende oplysninger om teststoffet. Sådanne oplysninger omfatter stoffets identitet og kemiske struktur, dets fysisk-kemiske egenskaber, resultaterne af eventuelle andre *in vivo* og *in vitro* toksicitetsundersøgelser af stoffet, toksikologiske data for strukturelt beslægtede stoffer, samt stoffets forventede anvendelse(r). Disse oplysninger er nødvendige for at det til alle parters tilfredshed kan godtgøres, at forsøget har betydning for beskyttelsen af menneskers sundhed, og vil desuden være nyttige ved valg af den bedst egnede startdosis.

1.2 DEFINITIONER

Akut oral toksicitet, de sundhedsmæssigt uønskede virkninger, som optræder efter oral indgift af en enkelt dosis af et stof eller efter flere doser indgivet i løbet af 24 timer.

Forsinket død, det forhold, at dyret ikke inden for 48 timer dør eller fremtræder moribund, men dør senere inden for den 14 dage lange observationsperiode.

Dosis, den mængde teststof, som indgives. Dosis angives som vægtmængde teststof pr. vægtenhed forsøgsdyr (f.eks. mg/kg).

GHS: Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures. Et fælles projekt mellem OECD (sundhed og miljø), FN's ekspertudvalg vedrørende transport af farligt gods (fysisk-kemiske egenskaber) og ILO (faremærkning og -angivelse) koordineret af Interorganisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC).

Overhængende død, det forhold, at moribund tilstand eller død forventes at indtræffe inden næste planlagte observationstidspunkt. Som tegn på denne tilstand i gnavere kan nævnes kramper, sideleje, liggende stilling og tremor (Se nærmere i Humane Endpoint Guidance Document (9)).

LD_{50} (middel oral letaldosis), den statistisk beregnede enkeltdosis af et teststof, som ved oral indgift kan forventes at medføre døden hos 50 % af dyrene. LD_{50}-værdien angives som vægtmængde teststof pr. vægtenhed kropsvægt af forsøgsdyret (mg/kg).

Grænsedosis, en dosis som danner øvre grænse for testen (2000 eller 5000 mg/kg).

Moribund tilstand, en tilstand, hvor dyret er døende eller ikke vil overleve, selv om det behandles (se nærmere i Humane Endpoint Guidance Document (9)).

Forudsigelig død, tilstedeværelse af kliniske tegn, som antyder, at døden vil indtræffe på et kendt tidspunkt før forsøgets planlagte afslutning; f.eks. at dyret er ude af stand til at bevæge sig hen til vand eller føde. (Se nærmere i Humane Endpoint Guidance Document (9)).

1.3 PRINCIP FOR TESTMETODEN

Metoden bygger på en trinvis fremgangsmåde, hvor der på hvert trin anvendes det mindst mulige antal dyr, og man opnår tilstrækkelig information om teststoffets akutte giftighed til, at det kan klassificeres. Stoffet gives oralt til en gruppe forsøgsdyr ved en af de fastlagte doser. Stoffet testes ved en trinvis fremgangsmåde, hvor der på hvert trin anvendes tre dyr af samme køn (normalt hunner). Stofrelateret dødelighed (eller fravær heraf) af de behandlede dyr på det ene trin bestemmer næste trin, dvs.:

— ingen yderligere testning nødvendig,
— dosering af yderligere tre dyr med samme dosis
— dosering af yderligere tre dyr på næste højere eller lavere dosisniveau.

Detaljer vedrørende testmetoden er beskrevet i bilag 1. Metoden giver mulighed for vurdering af stoffets klassificering i en af de toksicitetsklasser, der er bestemt ved fast afgrænsede LD_{50}-værdier.

1.4 BESKRIVELSE AF TESTMETODEN

1.4.1 **Valg af dyreart**

Den foretrukne gnaverart er rotter, men andre gnaverarter kan anvendes. Sædvanligvis anvendes hundyr (9). Baggrunden herfor er, at litteraturundersøgelser af konventionelle LD_{50}-forsøg viser, at de to køn sædvanligvis ikke udviser stor forskel i følsomhed, men hvis der er forskel, er hundyr sædvanligvis lidt mere følsomme end handyr (11). Foreligger der imidlertid for strukturelt beslægtede stoffer toksikologiske eller toksikokinetiske oplysninger, som tyder på, at hanner må forventes at være mere følsomme end hunner, bør handyr anvendes. Udføres forsøget i hanner, skal fyldestgørende begrundelse herfor gives.

Der anvendes raske unge dyr af sædvanligt benyttede laboratoriestammer. Hundyrene må ikke have født og må ikke være drægtige. Hvert dyr skal ved doseringens begyndelse være mellem 8 og 12 uger gammelt, og dets vægt afvige højst ± 20 % fra gennemsnitsvægten af eventuelle tidligere doserede dyr.

1.4.2 **OPstaldning og fodring**

Temperaturen i forsøgsdyrrummet skal være 22°C (± 3°C). Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og bør ikke være over 70 % bortset fra under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder med fri adgang til drikkevand. Dyrene i en given dosisgruppe kan være anbragt i samme bur, men antallet af dyr i buret må ikke vanskeliggøre observation af de enkelte dyr.

1.4.3 **Klargøring af dyrene**

Dyrene udtages på tilfældig måde, mærkes, så de enkelte dyr kan identificeres, og holdes i burene i mindst 5 døgn forud for doseringen, så de kan akklimatisere sig til forsøgsbetingelserne.

1.4.4 **Tilberedning af doser**

Sædvanligvis anvendes samme volumen til indgift af teststoffet på alle de anvendte dosisniveauer, idet man varierer koncentrationen i det indgivne præparat. Er det færdige produkt eller den færdige blanding flydende, kan anvendelse af ufortyndet teststof, dvs. med konstant koncentration, være mest relevant for den efterfølgende risikovurdering af stoffet, og af nogle myndigheder stilles da også krav herom. I begge tilfælde må det maksimale volumen for indgiftikke overskrides. Den maksimale væskemængde, som kan indgives ad gangen, afhænger af forsøgsdyret størrelse. Til gnavere må rumfanget normalt ikke overskride 1 ml/100 g kropsvægt, ved vandige opløsninger kan det dog overvejes at anvende 2 ml/100 g kropsvægt. Ved formulering af doseringspræparatet anbefales det så vidt muligt at benytte en vandig opløsning/suspension/emulsion, efterfulgt (i prioriteret rækkefølge) af en opløsning/suspension/emulsion i olie (f.eks. majsolie) og derefter eventuelt en opløsning i andre vehikler. For andre vehikler end vand skal vehiklets toksiske egenskaber være kendt. Doserne skal tilberedes kort før indgift, medmindre præparatets holdbarhed inden for anvendelsesperioden kendes og er godtgjort at være tilfredsstillende.

1.5 FREMGANGSMÅDE

1.5.1 **Administration of doserne**

Teststoffet indgives ved gavage som én enkelt dosis med gastrisk sonde eller et passende intubationsrør. Er det ikke muligt at indgive den pågældende stofmængde som en enkelt dosis, kan den undtagelsesvis undtagelsesvis indgives opdelt i få enkelte dele af den samlede dosis over en periode på højst 24 timer.

Dyrene skal være fastende inden doseringen (f.eks. skal rotter natten over ikke have foder, men adgang til vand, mus skal i 3-4 timer ikke have foder, men adgang til vand). Efter fasteperioden vejes dyrene, og teststoffet indgives. Når stoffet er indgivet, kan dyrene unddrages føde i yderligere 3-4 timer for rotter og 1-2 timer for mus. Når en dosis indgives delt over et vist tidsrum, kan det alt efter dette tidsrum være nødvendigt at give dyrene foder og adgang til vand.

1.5.2 **Antal dyr og dosisniveauer**

Der anvendes tre dyr til hvert trin. Som startdosis anvendes et af fire faste niveauer, 5, 50, 300 og 2000 mg/kg kropsvægt. Som startdosis skal anvendes den, der med størst sandsynlighed forventes at fremkalde dødelighed i nogle af de doserede dyr. I skemaerne i bilag 1 beskrives den procedure, der skal følges for hver startdosis. Derudover giver bilag 4 vejledning i, hvordan man foretager klassificeringen i EU's system, indtil det nye GHS er indført.

Når de foreliggende oplysninger tyder på, at der næppe kan forventes dødelighed ved den højeste startdosis (2000 mg/kg kropsvægt), skal der udføres en grænsetest. Når der ikke foreligger nogen oplysninger om teststoffet, anbefales 300 mg/kg kropsvægt som startdosis af dyrevelfærdsmæssige grunde.

Tidsintervallet mellem doseringerne på hvert niveau bestemmes ud fra de toksiske symptomers indsætten, varighed og sværhed. Behandlingen af dyrene ved næste dosering skal vente, indtil det er sikkert, at de tidligere doserede dyr vil overleve.

Undtagelsesvis, og kun når det kan begrundes konkret ud fra myndighedsregler, kan det overvejes at anvende et supplerende højeste fast dosisniveau på 5000 mg/kg (se bilag 2). Af dyrevelfærdsmæssige grunde anbefales det at undgå testning i området svarende til GHS kategori 5 (2000-5000 mg/kg), som kun bør overvejes, når resultaterne af et sådant forsøg med overvejende sandsynlighed ventes at få direkte relevans for beskyttelsen af dyrs eller menneskers sundhed eller miljøet.

1.5.3 **Grænsetest**

Grænsetesten anvendes fortrinsvis i situationer, hvor forsøgslederen har oplysninger om, at teststoffet må forventes at være atoksisk, dvs. kun er toksisk i doser over de grænsedoser, der er fastsat i bestemmelserne. Oplysninger om teststoffets toksicitet kan fås ud fra viden om tilsvarende testede stoffer eller tilsvarende testede blandinger eller produkter, idet der tages hensyn til art og procentuelt indhold af de stoffer, der vides at være af toksikologisk betydning. Når der kun foreligger få eller slet ingen oplysninger om teststoffets toksicitet, eller når stoffet forventes at være toksisk, bør hovedundersøgelsen udføres.

Der kan udføres en grænsetest ved ét dosisniveau på 2000 mg/kg kropsvægt med seks dyr (tre dyr på hvert trin). Undtagelsesvis kan der i grænsetesten anvendes et dosisniveau på 5000 mg/kg kropsvægt med tre dyr (se bilag 2). Hvis dette medfører teststofrelateret mortalitet, kan yderligere testning på næste lavere dosisniveau være nødvendig.

1.6 OBSERVATIONER

Efter doseringen iagttages dyrene enkeltvis mindst én gang i de første 30 minutter, og periodisk de første 24 timer, under særlig opmærksomhed de første 4 timer, derefter dagligt, gennem i alt 14 dage, bortset fra tilfælde, hvor dyrene må tages ud af undersøgelsen og aflives humant af dyrevelfærdsmæssige grunde eller findes døde. Imidlertid bør observationsperioden ikke fastsættes ufravigeligt. Den fastlægges ud fra de toksiske reaktioners indsætten og restitutionsperiodens længde og kan således forlænges, når det skønnes nødvendigt. Tidspunkterne for toksiske symptomers indsætten og forsvinden er vigtige, navnlig hvis der er tendens til forsinkede toksiske symptomer (12). Alle observationer registreres systematisk i og der føres individuel protokol for hvert dyr.

Viser dyrene fortsat tegn på toksicitet, vil supplerende observationer være nødvendige, Observationerne skal omfatte forandringer i hud, pels, øjne og slimhinder, respirationssystem, kredsløb, autonome nervesystem og centralnervesystem, samt somatomotorisk aktivitet og adfærdsmønster. Man skal være opmærksom på, om der kan iagttages tremor, kramper, spytflåd, diarré, sløvhed, søvn og coma. Ligeledes skal der tages hensyn til principperne og kriterierne i Humane Endpoints Guidance Document (9). Dyr, som findes at være moribunde, og dyr, som udviser svære smerter eller vedvarende tegn på svære lidelser, skal aflives humant. Når dyr aflives af humane grunde eller findes døde, skal dødstidspunktet registreres så nøjagtigt som muligt.

1.6.1 **Kropsvægt**

Vægten af hvert enkelt dyr bestemmes kort før indgift af teststoffet og derefter mindst én gang om ugen. Vægtændringer beregnes og registreres. Ved forsøgets slutning vejes de overlevende dyr, som derefter aflives humant.

1.6.2 **Patologi**

Alle forsøgsdyr (herunder de, der dør under forsøget eller tages ud af forsøget af dyrevelfærdsmæssige grunde) underkastes makroskopisk undersøgelse. Alle makroskopiske patologiske forandringer registreres for hvert dyr. Endvidere kan det overvejes at foretage mikroskopisk undersøgelse af organer, som udviser makroskopiske forandringer, da dette kan give nyttige oplysninger.

2. **DATA**

Der skal forefindes data for de enkelte dyr. Derudover opstilles i tabelform for hver forsøgsgruppe antal dyr ved forsøgets begyndelse, antal dyr, som viser tegn på toksisk virkning, antal dyr, som er fundet døde under forsøget eller aflivet af humanitære grunde, dødstidspunkt for de enkelte dyr, beskrivelse af toksiske virkninger og disses tidsmæssige forløb og reversibilitet, samt obduktionsfund.

3. **RAPPORTERING**

3.1 **Forsøgsrapport**

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger, når de er relevante:

For teststoffet:

— fysisk tilstand, renhed og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber (herunder isomeri);
— identifikationsdata, herunder CAS-nummer.

For eventuelt vehikel:

— begrundelse for valg af vehikel, hvis dette ikke er vand.

For forsøgsdyrene:

— den anvendte art/stamme;
— dyrenes mikrobiologiske status, hvis den kendes;
— dyrenes antal, alder og køn (og, i givet fald, begrundelse for brug af handyr i stedet for hundyr);
— oprindelse, opstaldning, foder osv.;

Forsøgsbetingelser:

— enkeltheder vedrørende teststoffets formulering, herunder beskrivelse af det indgivne materiales fysiske tilstand;
— oplysninger om administrationen af teststoffet, herunder doseringsvolumen og doseringstidspunkt;
— oplysninger om foderets og vandets kvalitet (herunder foderes art og oprindelse, vandets oprindelse);
— begrundelse for valg af startdosis.

Resultater:

— opstilling i tabelform af effekter og dosisniveau for hvert dyr (dvs. dyr, som viser tegn på toksicitet, herunder mortalitet; og virkningernes art, sværhed og varighed);
— opstilling i tabelform af kropsvægt og ændringer i kropsvægt;
— de enkelte dyrs vægt på doseringsdagen, derefter med én uges mellemrum, samt på døds- eller aflivningstidspunktet
— dato og klokkeslæt for dyrets død, hvis denne indtræder før den planlagte aflivning;
— for hvert dyr, toksiske virkningers indsætten, tidsforløb og hvorvidt de er reversible;
— for hvert dyr, obduktionsfund og, i givet fald, histopatologiske fund.

Diskussion og fortolkning af resultater.

Konklusioner.

4 LITTERATURHENVISNINGER

(1) Roll R., Höfer-Bosse Th. And Kayser D. (1986). New Perspectives in Acute Toxicity Testing of Chemicals. Toxicol. Lett., Suppl. 31, 86

(2) Roll R., Riebschläger M., Mischke U. and Kayser D. (1989). Neue Wege zur Bestimmung der akuten Toxizität von Chemikalien. Bundesgesundheitsblatt 32, 336-341.

(3) Diener W., Sichha L., Mischke U., Kayser D. and Schlede E. (1994). The Biometric Evaluation of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 68, 559-610

(4) Diener W., Mischke U., Kayser D. and Schlede E. (1995). The Biometric Evaluation of the OECD Modified Version of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 69, 729-734.

(5) Diener W., and Schlede E. (1999) Acute Toxicity Class Methods: Alterations to LD/LC_{50} Tests. ALTEX 16, 129-134

(6) Schlede E., Mischke U., Roll R. and Kayser D. (1992). A National Validation Study of the Acute-Toxic- Class Method – An Alternative to the LD_{50} Test. Arch. Toxicol. 66, 455-470.

(7) Schlede E., Mischke U., Diener W. and Kayser D. (1994). The International Validation Study of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 69, 659-670.

(8) OECD (2001) Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 24. Paris.

(9) OECD (2000) Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N 19.

(10) OECD (1998) Harmonized Integrated Hazard Classification System For Human Health And Environmental Effects Of Chemical Substances as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2, p. 11 [http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html].

(11) Lipnick R L, Cotruvo, J A, Hill R N, Bruce R D, Stitzel K A, Walker A P, Chu I; Goddard M, Segal L, Springer J A and Myers R C (1995) Comparison of the Up-and Down, Conventional LD_{50}, and Fixed Dose Acute Toxicity Procedures. Fd. Chem. Toxicol 33, 223-231.

(12) Chan P.K. and A.W. Hayes. (1994). Chap. 16. Acute Toxicity and Eye Irritancy. *Principles and Methods of Toxicology*. Third Edition. A.W. Hayes, Editor. Raven Press, Ltd., New York, USA.

BILAG 1

FREMGANGSMÅDE SOM SKAL FØLGES FOR HVER STARTDOSIS

GENERELLE BEMÆRKNINGER

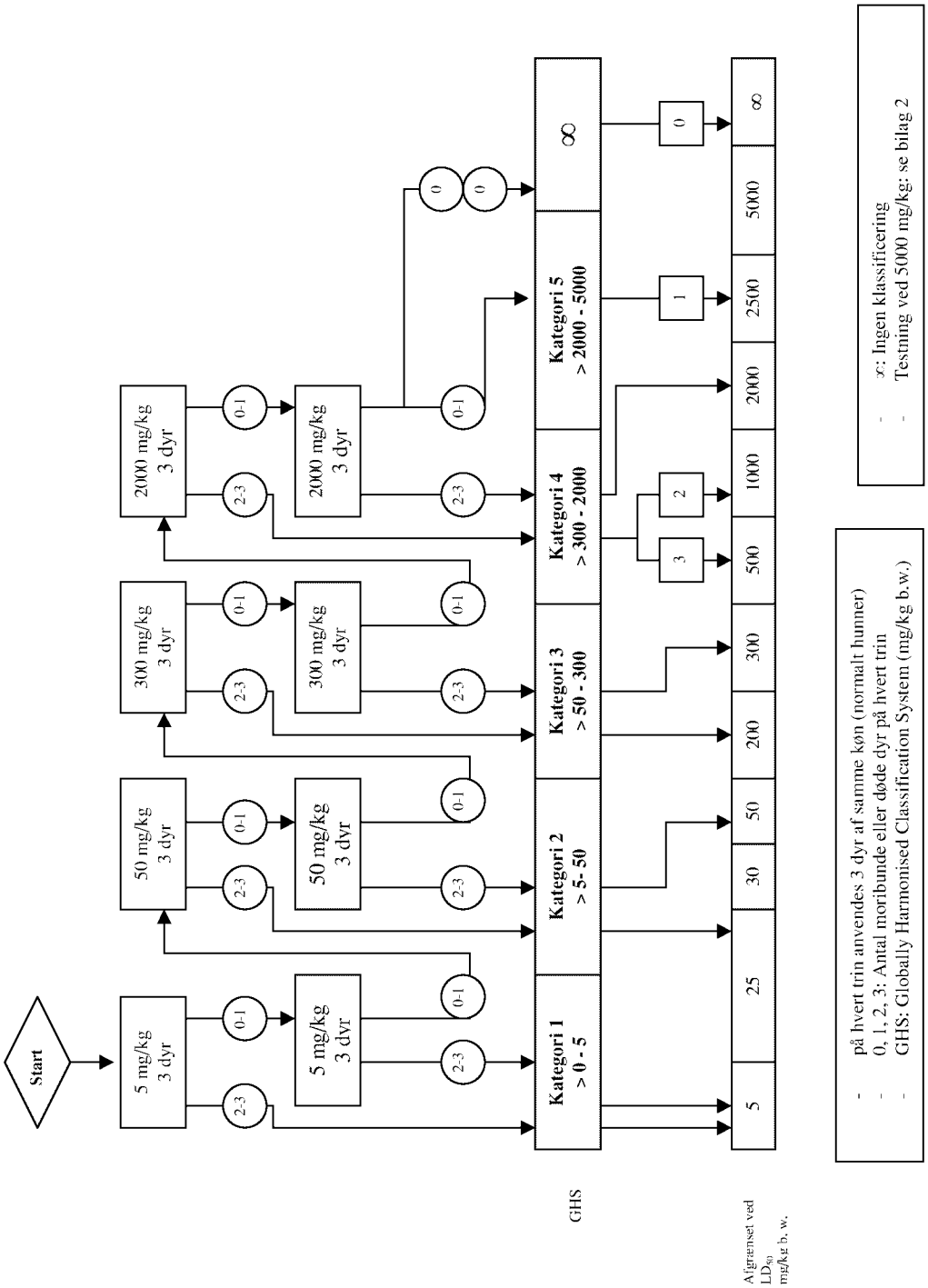
For hver startdosis er anvist korrekt fremgangsmåde i den pågældende forsøgsplan i dette bilag.

— Bilag 1 a: Startdosis er 5 mg/kg kropsvægt
— Bilag 1 b: Startdosis er 50 mg/kg kropsvægt
— Bilag 1 c: Startdosis er 300 mg/kg kropsvægt
— Bilag 1 d: Startdosis er 2000 mg/kg kropsvægt

Ved forsøgsgangen følges pilene, afhængigt af antallet af humant aflivede eller døde dyr.

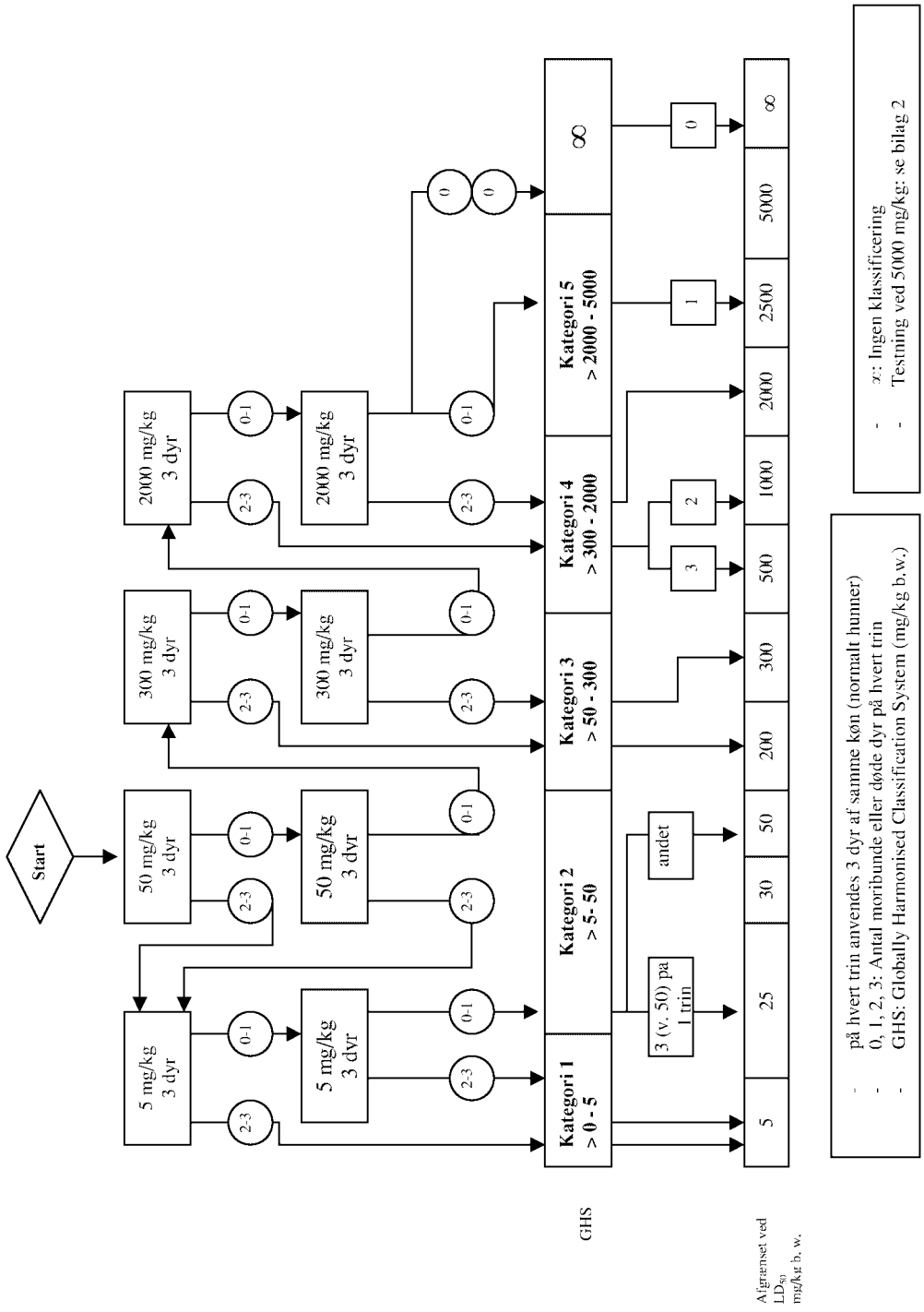
BILAG 1 A

FREMGANGSMÅDE VED ANVENDELSE AF EN STARTDOSIS PÅ 5 MG/KG KROPSVÆGT



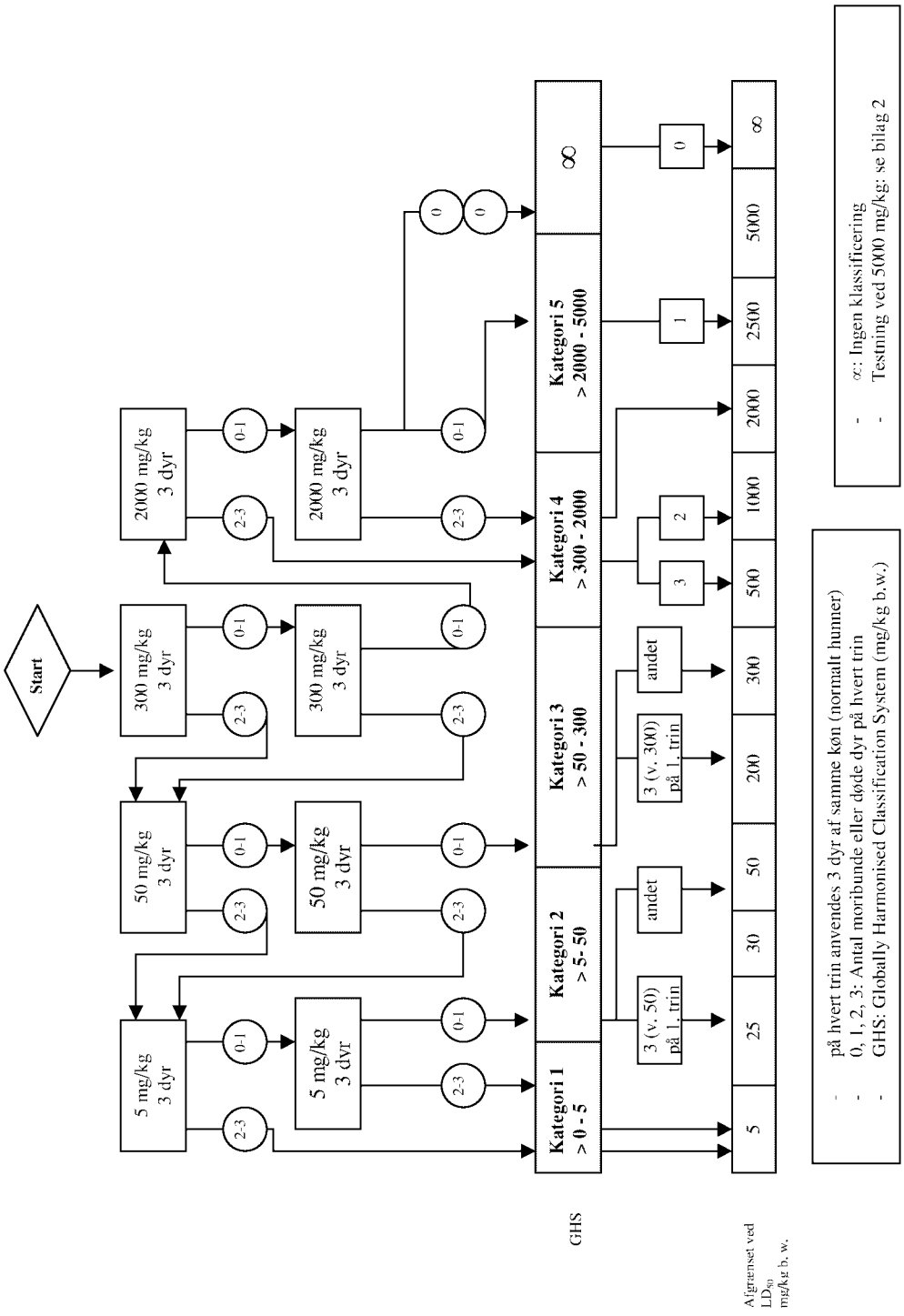
BILAG 1 B

FREMGANGSMÅDE VED EN STARTDOSIS PÅ 50 MG/KG KROPSVÆGT



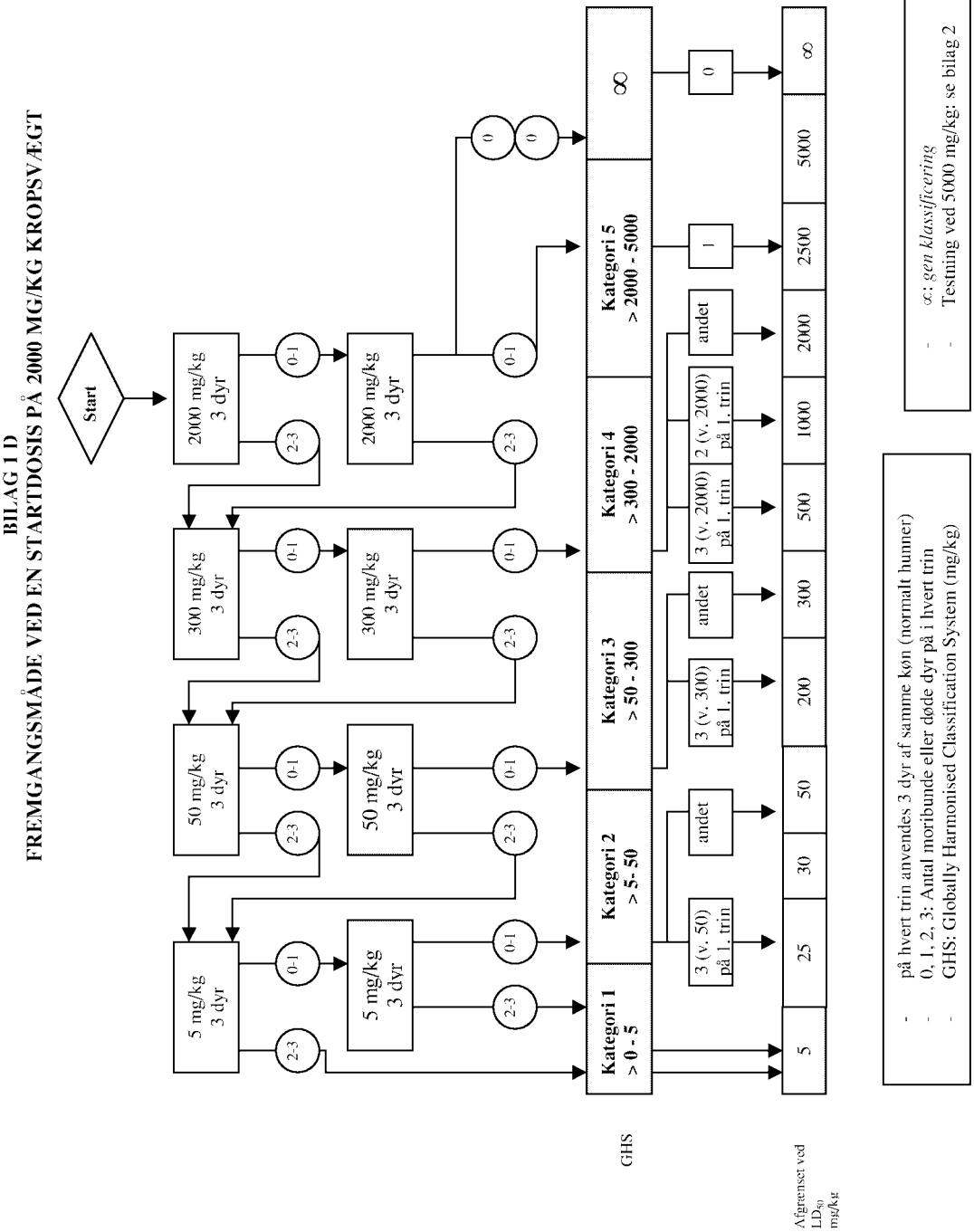
BILAG 1 C

FREMGANGSMÅDE VED EN STARTDOSIS PÅ 300 MG/KG KROPSVÆGT



BILAG 1 D

FREMGANGSMÅDE VED EN STARTDOSIS PÅ 2000 MG/KG KROPSVÆGT



BILAG 2

KRITERIER FOR KLASSIFICERING AF TESTSTOFFER MED FORVENTET LD_{50} OVER 2000 MG/KG UDEN AT TESTNING ER NØDVENDIG.

Kriterierne for farekategori 5 skal gøre det muligt at udpege teststoffer, som udviser relativ lav risiko for akut giftighed, men som under visse omstændigheder kan udgøre en fare for følsomme populationer. For disse stoffer forventes en oral eller dermal LD_{50} i området 2000-5000 mg/kg, eller tilsvarende doser for andre administrationsveje. I følgende tilfælde skal et teststof klassificeres i farekategorien defineret ved: 2000 mg/kg < LD_{50} < 5000 mg/kg (kategori 5 i GHS):

a) Hvis de hører hjemme i denne kategori i henhold til enhver af testskemaerne i bilag 1a-1d på grundlag af dødsfrekvensen;

b) hvis foreliggende pålidelige oplysninger viser, at LD_{50} ligger i området svarende til kategori 5, eller hvis andre dyreundersøgelser eller toksiske virkninger i mennesker viser, at der er grund til alvorlige sundhedsmæssige betænkeligheder.

c) ved ekstrapolation, skønsmæssig ansættelse eller måling af data, når der ikke er grundlag for at tilordne stoffet til en farligere klasse, og

- foreliggende pålidelige oplysninger viser betydelig toksisk virkning på mennesker, eller
- der iagttages dødelighed ved testning op til værdierne svarende til kategori 4 ved oral indgift, eller
- ekspertvurderinger bekræfter, at der ved testning op til værdierne svarende til kategori 4 findes væsentlige kliniske tegn på toksicitet, bortset fra diarré, pilorektion eller uplejet udseende af pels, eller
- ekspertvurderinger bekræfter pålidelige oplysninger om potentiale for væsentlige akutte virkninger i de andre dyreforsøg.

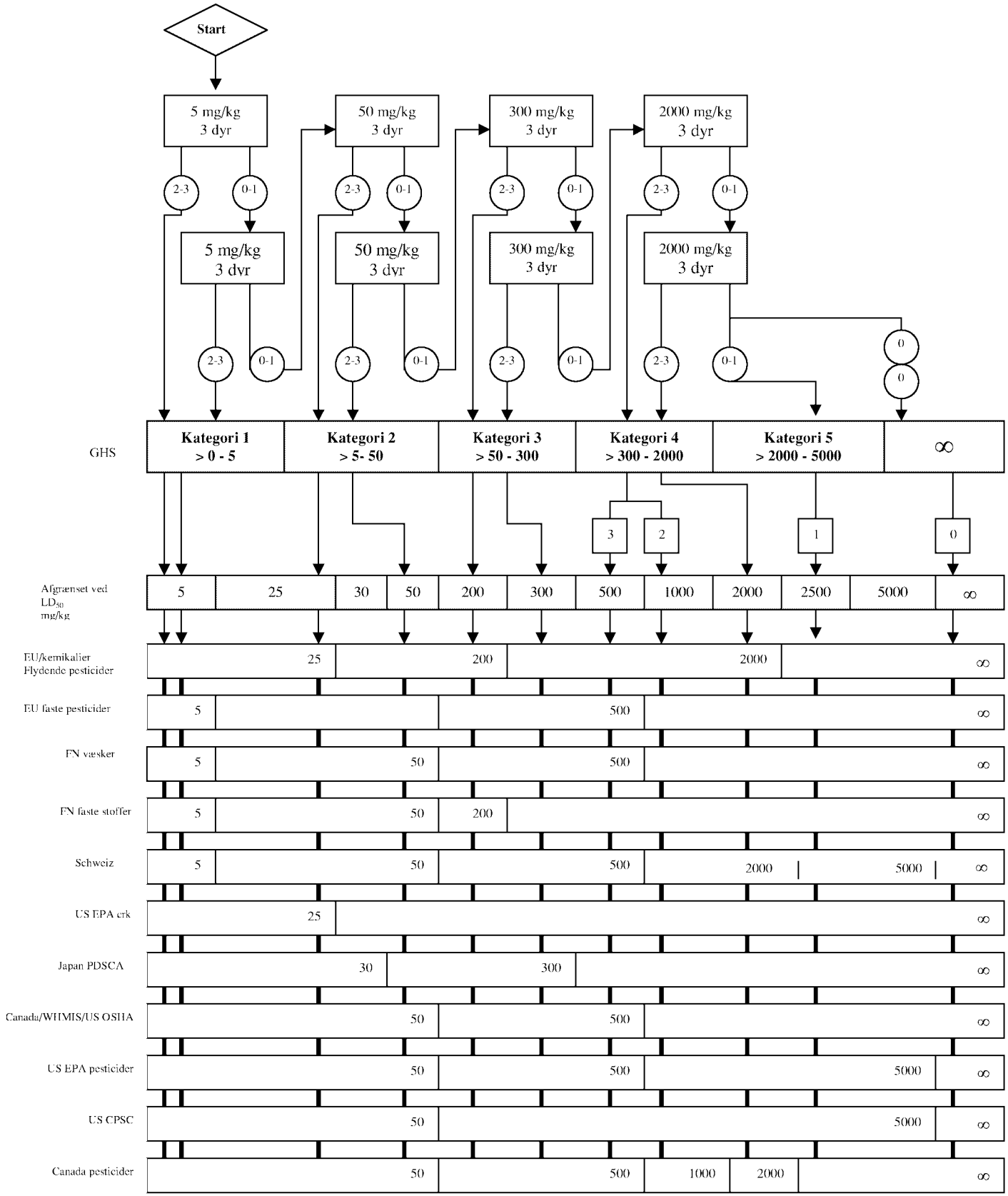
TESTNING VED DOSER OVER 2000 MG/KG

Dyrevelfærdsmæssige hensyn taler imod testning i området 5000 mg/kg i kategori 5 (5000 mg/kg), og et sådant forsøg bør kun overvejes, når dets resultater med overvejende sandsynlighed må forventes at få direkte relevans for beskyttelsen af dyrs eller menneskers sundhed eller miljøet (10). Der bør ikke udføres yderligere forsøg ved højere dosisniveauer.

Er testning ved 5000 mg/kg nødvendig, kræves kun ét trin (dvs. tre dyr). Hvis det først doserede dyr dør, fortsættes testningen ved 2000 mg/kg efter skemaerne i bilag I. Overlever det første dyr, doseres to dyr mere. Hvis kun ét af de tre dyr dør, er den forventede LD_{50}-værdi over 5000 mg/kg. Hvis begge dyr dør, fortsætter doseringen ved 2000 mg/kg.

BILAG 3

TESTMETODE B.1 b. Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))

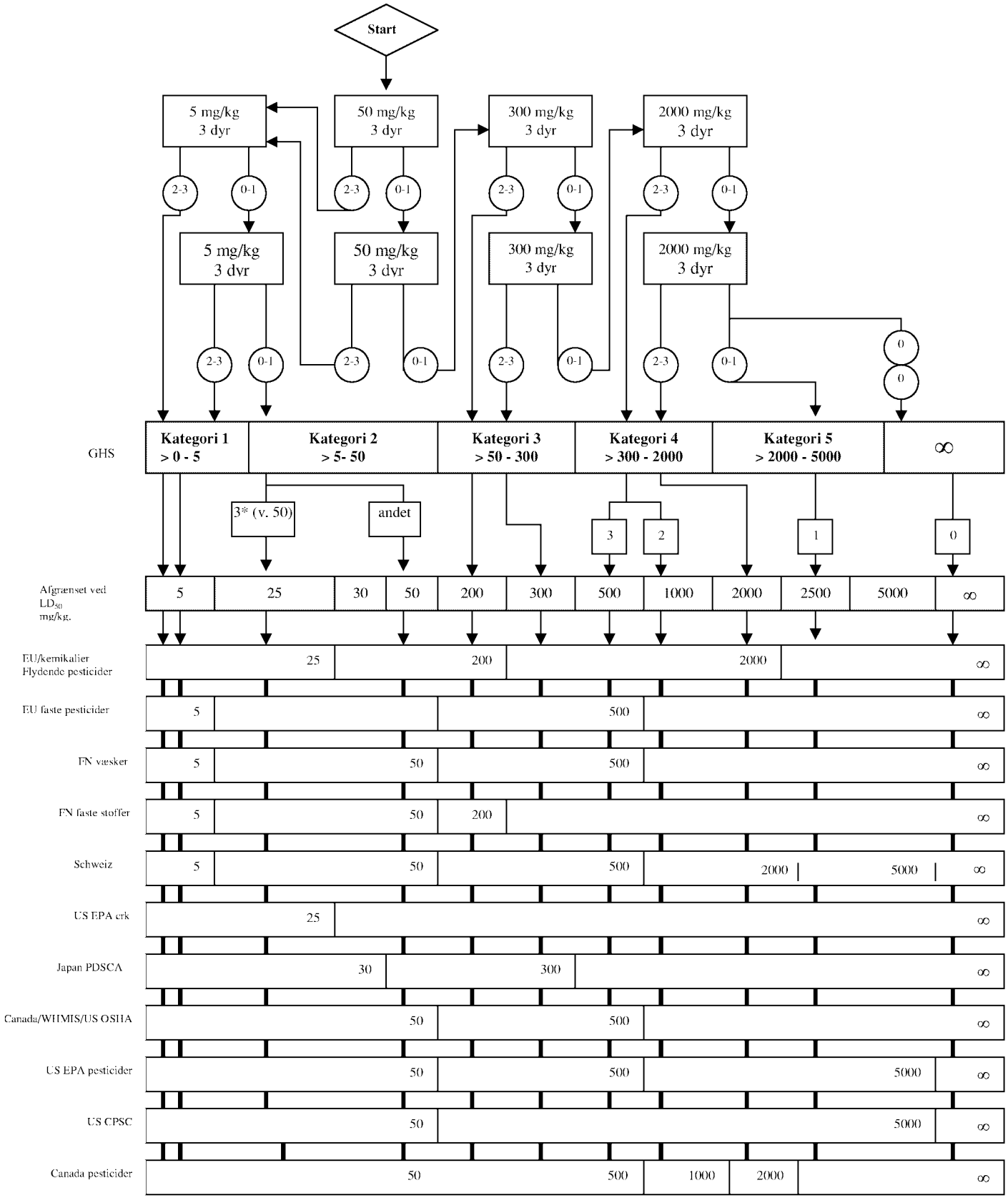


- på hvert trin anvendes 3 dyr af samme køn (normalt hunner)
- 0, 1, 2, 3: Antal moribunde eller døde dyr på i hvert trin

- ∞: Ingen klassificering
- GHS: Globally Harmonised Classification System (mg/kg b.w.)

BILAG 3 (FORTSAT 1)

FORSØGSMETODE B.1 b: Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))

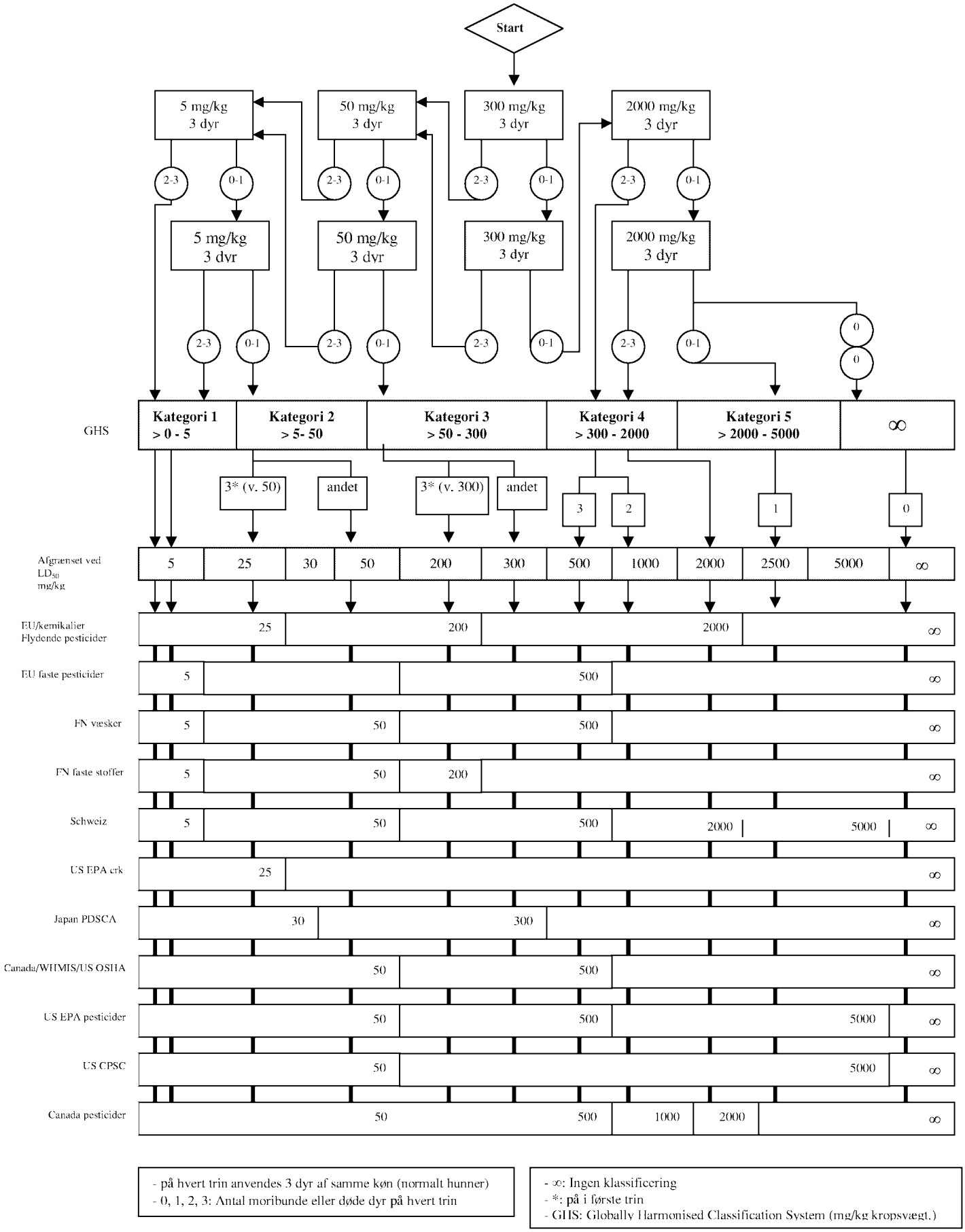


- på hvert trin anvendes 3 dyr af samme køn (normalt hunner)
- 0, 1, 2, 3: Antal moribunde eller døde dyr på hvert trin

- ∞: Ingen klassificering
- *: på første trin
- GHS: Globally Harmonised Classification System (mg/kg)

BILAG 3 (FORTSAT 2)

FORSØGSMETODE B.1 b: Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))

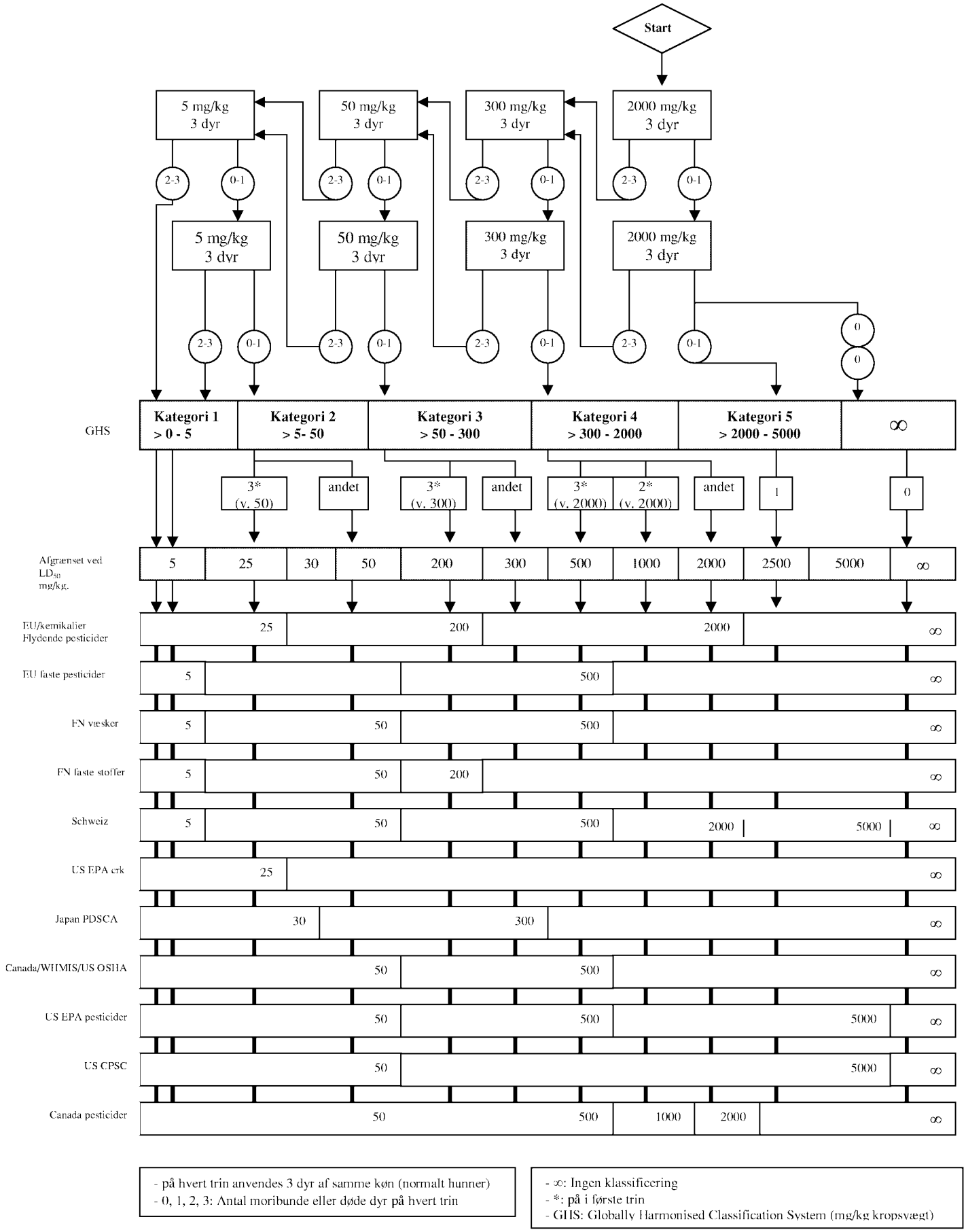


- på hvert trin anvendes 3 dyr af samme køn (normalt hunner)
- 0, 1, 2, 3: Antal moribunde eller døde dyr på hvert trin

- ∞: Ingen klassificering
- *: på i første trin
- GHS: Globally Harmonised Classification System (mg/kg kropsvægt.)

BILAG 3 (FORTSAT 3)

FORSØGSMETODE B.1 b: Vejledning i klassificering efter EU-systemet i overgangsperioden indtil fuld gennemførelse af det globale harmoniserede klassifikationssystem (GHS) (fra henvisning (8))



- på hvert trin anvendes 3 dyr af samme køn (normalt hunner)
- 0, 1, 2, 3: Antal moribunde eller døde dyr på hvert trin

- ∞: Ingen klassificering
- *: på i første trin
- GHS: Globally Harmonised Classification System (mg/kg kropsvægt)

BILAG 2D

B. 4. AKUT TOKSICITET: HUDIRRITATION/ÆTSNING

1. METODE

Metoden er ækvivalent med OECD TG 404 (2002).

1.1 INDLEDNING

Ved udarbejdelse af denne ajourførte metode er der lagt særlig vægt på mulige forbedringer, dels vedrørende dyrevelfærd, dels vedrørende hensyntagen til alle foreliggende oplysninger om teststoffet for at undgå unødvendige forsøg med laboratoriedyr. I metoden indgår en anbefaling om, at man før iværksættelse af den beskrevne *in vivo* test for ætsning/irritation fremkaldt af stoffet gennemfører en weight-of-the-evidence analyse af foreliggende relevante data. Er de foreliggende data utilstrækkelige, kan de udbygges ved sekventiel testning (1). Den anbefalede testningsstrategi, som omfatter validerede og anerkendte *in vitro* tests, er givet som bilag til denne metodebeskrivelse. Når det er hensigtsmæssigt, anbefales det desuden, at man i den indledende *in vivo* test anbringer de tre testlapper successivt i stedet for samtidigt på dyret.

Både den videnskabelige kvalitet og dyrenes velfærd fremmes ved, at *in vivo* tests ikke udføres, før alle relevante data om stoffets potentielle hudætsende eller irriterende egenskaber er vurderet ved weight-of-the-evidence analyse. Sådanne data består af dokumentation fra foreliggende undersøgelser i mennesker og/eller laboratoriedyr, dokumentation for ætsende/irriterende virkning af et eller flere strukturelt beslægtede stoffer eller af blandinger af sådanne stoffer, data, som viser at stoffet er stærkt surt eller alkalisk (2)(3), og resultater af validerede og anerkendte *in vitro* eller *ex vivo* tests (4)(5)(5a). En sådan analyse skulle mindske behovet for *in vivo* testning for hudætsende/irriterende virkning af stoffer, som allerede er tilstrækkelig undersøgt i andre undersøgelser vedrørende disse to endepunkter.

En foretrukken testningsstrategi, som indebærer udførelse af validerede og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* tests for ætsning/irritation, er medtaget som bilag til denne metodebeskrivelse. Strategien blev udviklet på en OECD-workshop (6) og enstemmigt anbefalet af deltagerne heri, og den er vedtaget som anbefalet testningsstrategi i det globalt harmoniserede system for klassificering af kemiske stoffer (GHS) (7). Skønt sekventiel testning ikke indgår som en del af testmetode B.4, anbefales det at følge denne testningsstrategi før iværksættelse af *in vivo* forsøg. For nye stoffer anbefales den trinvise testningsstrategi til at indhente videnskabeligt forsvarlige oplysninger om stoffets ætsende/irriterende virkning. For eksisterende stoffer, som ikke er tilstrækkelig undersøgt for hudætsning/irritation, bør strategien anvendes til at supplere de mangelfulde data. Anvendes en anden testningsstrategi eller -metode, eller beslutter man sig for ikke at følge den trinvise testningsstrategi, bør dette begrundes.

Hvis de ætsende eller irriterende egenskaber ikke kan bestemmes ved weight-of-the-evidence analyse i henhold til den sekventielle testningsstrategi, bør *in vivo* testning overvejes (jf. bilaget).

1.2 DEFINITIONER

Hudirritation: fremkaldelse af reversibel skade på huden ved applikation af teststoffet i indtil 4 timer.

Hudætsning: fremkaldelse af irreversibel skade på huden, dvs. synlig nekrose gennem epidermis og ned i dermis efter applikation af teststoffet i indtil fire timer. Typiske ætsningsreaktioner er sår, blødning, blodige skorper, efter 14 dages observation affarvning som følge af blegning af huden, hele områder med alopeci samt ardannelse. Tvivlsomme læsioner bør overvejes vurderet ved histopatologisk undersøgelse.

1.3 METODENS PRINCIP

En enkelt dosis af teststoffet påføres på huden af et forsøgsdyr; de ubehandlede hudområder af dyret tjener som kontrol. Graden af irritation/ætsning bestemmes og klassificeres med de foreskrevne intervaller og beskrives yderligere, således at virkningerne evalueres komplet. Undersøgelsen skal strække sig over tilstrækkelig lang tid til at de iagttagne virkningers reversibilitet eller irreversibilitet kan vurderes.

Dyr, som viser tegn på stærk lidelse og/eller smerte i nogen del af forsøget, aflives humant, og teststoffet vurderes tilsvarende. Kriterier for afgørelsen om human aflivning af døende og stærkt lidende dyr kan findes i reference (8).

1.4 BESKRIVELSE AF TESTMETODEN

1.4.1 **Forberedelse til *in vivo* forsøget**

1.4.1.1 *Valg af dyreart*

Det fortrukne forsøgsdyr er albino kaninen, og der anvendes raske unge kønsmodne dyr. Anvendes andre arter, skal der fremlægges begrundelse herfor.

1.4.1.2 *Forberedelse af dyrene*

Ca. 24 timer før forsøget fjernes pelsen ved tæt klipning af dyrenes ryg. Der drages omsorg for at undgå beskadigelse af huden, og kun dyr med sund, intakt hud må anvendes.

Visse kaninstammer har pletter med tæt hårvækst, som er mere eller mindre fremtrædende, afhængigt af årstiden. Sådanne områder med tæt hårvækst må ikke anvendes som testområder.

1.4.1.3 *sMiljøbetingelser og fodring*

Dyrene holdes i hver sit bur. Temperaturen i forsøgslokalet skal være 20°C (± 3°C) for kaniner. Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og må ikke være over 70 %, hvilket dog ikke gælder under under rengøring af lokalet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder og fri adgang til drikkevand.

1.4.2 **Prøveprocedure**

1.4.2.1 *Applikation af teststoffet*

Teststoffet påføres på et lille område (ca. 6 cm^2) af huden og dækkes med en gazelap, som holdes på plads med en ikke-hudirriterende klæbestrimmel. Hvis der anvendes flydende eller pastaagtige teststoffer, kan det være nødvendigt at påføre teststoffet på gazelappen, og derefter placere lappen på huden. I eksspositionsperioden bør teststoffet holdes i løs kontakt med huden ved hjælp af en passende semi-okklusiv forbinding. Hvis teststoffet påføres på gazelappen, skal denne fastgøres til huden, således at der er god kontakt og ensartet fordeling af stoffet på huden. Dyret må ikke have adgang til gazelappen og skal være forhindret i at kunne indtage eller inhalere teststoffet.

Væskeformige teststoffer anvendes sædvanligvis ufortyndet. Ved testning af faste stoffer som - hvis det er hensigtsmæssigt - kan pulveriseres, skal teststoffet fugtes tilstrækkeligt med den mindst mulige mængde vand eller om nødvendigt med et passende vehikel for at sikre god kontakt med huden. Anvendes andre vehikler end vand, må dette kun have minimal indflydelse på teststoffets hudirriterende virkning.

Ved slutningen af eksspositionsperioden, som normalt er 4 timer, fjernes tilbagesiddende teststof, så vidt muligt ved hjælp af vand eller et egnet opløsningsmiddel, idet man skal undgå at påvirke det fremkomne respons eller beskadige epidermis.

1.4.2.2 *Dosisniveau*

Testarealet påføres 0,5 ml flydende eller 0,5 g fast eller halvflydende teststof.

1.4.2.3 *Indledende test (in vivo hudirritations-/ætsningstest i ét dyr)*

Det anbefales kraftigt, at *in vivo* testen indledende kun udføres i ét dyr, navnlig når stoffet mistænkes for at have potentiale for ætsning. Dette er i overensstemmelse med den sekventielle testningsstrategi (jf. bilag 1).

Når et stof er bedømt som ætsende på grundlag af weight-of-the-evidence analyse, kræves ikke yderligere dyreforsøg. For størstedelen af de stoffer, som mistænkes for at være ætsende, er yderligere *in vivo* testning sædvanligvis unødvendig. I tilfælde, hvor der menes at være behov for supplering af mangelfulde data, kan en begrænset testning i dyr gennemføres med følgende fremgangsmåde: Der anbringes successivt indtil tre prøvelapper på dyret. Den første lap fjernes efter tre minutter. Ses ingen alvorlig hudirritation, anbringes endnu en prøvelap, som fjernes efter en time. Viser iagttagelserne på dette trin, at eksspositionen humant kan udvides til fire timer, anbringes en tredje lap, som fjernes efter fire timer, hvorpå responset vurderes.

Iagttages en ætsende virkning efter nogen af de tre sekventielle eksspositioner, afsluttes forsøget straks. Iagttages ingen ætsende virkning efter at den sidste lap er fjernes, observeres dyret i 14 dage, medmindre der udvikler sig ætsning på et tidligere tidspunkt.

I tilfælde, hvor teststoffet ikke forventes at frembringe ætsning, men kan være irriterende, anbringes en enkelt lap på ét dyr i fire timer.

1.4.2.4 *Verifikationstest (in vivo hudirritationstest i flere dyr)*

Er der ikke iagttaget ætsende virkning i det indledende forsøg, skal den irriterende eller negative respons verificeres i indtil to yderligere dyr, hver med én lap, ved en ekspositionsperiode på fire timer. Iagttages en irriterende virkning i det indledende forsøg, kan verifikationsforsøget udføres sekventielt eller ved eksposition af yderligere to dyr samtidigt. Er det indledende forsøg undtagelsesvis ikke udført, kan to-tre dyr behandles med en enkelt lap, som fjernes efter fire timer. Anvendes to dyr, som begge udviser samme respons, er yderligere testning unødvendig. I modsat fald udføres forsøget også på det tredje dyr. Er responset usikkert, kan det være nødvendigt at evaluere resultaterne ved brug af flere dyr.

1.4.2.5 *Observationsperiode*

Undersøgelsen skal strække sig over tilstrækkelig lang tid til, at de iagttagne virkningers reversibilitet eller irreversibilitet kan vurderes. Forsøget skal imidlertid afsluttes når som helst dyrene viser vedvarende tegn på stærk smerte eller lidelser. For at bestemme reversibiliteten af virkningerne skal dyrene iagttages indtil 14 dage efter fjernelse af lapperne. Iagttages reversibilitet inden 14 dage, afsluttes forsøget på dette tidspunkt.

1.4.2.6 *Kliniske iagttagelser og klassificering af hudreaktioner*

Alle dyr undersøges for tegn på erythem og ødem, og responset tildeles score-værdi ved 60 minutter og derefter ved 24, 48 og 72 timer efter fjernelse af lappen. Til det indledende forsøg i ét dyr undersøges testområdet desuden straks efter fjernelse af lappen. Hudreaktioner klassificeres og registreres efter inddelingen i nedenstående tabel. Er der hudskade, som ikke kan identificeres som irritation eller ætsning ved 72 timer, kan det være nødvendigt at fortsætte iagttagelsen indtil dag 14 for at fastslå reversibiliteten af virkningerne. Foruden iagttagelsen for irritation skal alle lokale toksiske virkninger, således tab af hudens fedtstofindhold, og alle systemiske bivirkninger (f.eks. kliniske symptomer på toksicitet samt kropsvægt), beskrives fuldstændigt og registreres. Til afklaring af en usikker respons bør histopatologisk undersøgelse indgå i vurderingen..

Klassificering af hudrespons er nødvendigvis subjektiv. For at give en mere ensartet klassificering af hudresponset og for at bistå prøvningslaboratorierne og dem, som foretager og fortolker iagttagelserne, må iagttagelserne foretages af personer, som er tilstrækkelig fortrolige med det anvendte score-system (se nedenstående tabel). Det kan være nyttigt at anvende en illustreret vejledning i klassificering af hudirritation og andre læsioner (9). Klassificeringen af hudrespons bedømmes blindt.

2. **DATA**

2.1 PRÆSENTATION OF RESULTATER

Undersøgelsens resultater, som sammenfattes i tabelform i den endelige testrapport, skal dække alle punkter i afsnit 3.1.

2.2 VURDERING AF RESULTATER

Score-værdierne for hudirritation vurderes i tilknytning til læsionernes art, sværhedsgrad og reversibilitet eller manglende reversibilitet. De enkelte score-værdier repræsenterer ikke en absolut standard for et stofs irritationsfremkaldende egenskaber, da andre virkninger af teststoffet ligeledes vurderes. I stedet må de enkelte score-værdier betragtes som vejledende værdier, som skal evalueres sammen med alle undersøgelsens øvrige fund.

Hudlæsionernes reversibilitet skal tages i betragtning ved bedømmelse af irritationsrespons. Hvis respons som alopeci (af et begrænset område) hyperkeratose, hyperplasi og skældannelse persisterer indtil slutningen af den 14-dags observationsperiode, anses teststoffet for irriterende.

3. **RAPPORTERING**

3.1 FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

Rationale for *in vivo* testning: weight-of-evidence analyse af allerede foreliggende testdata, herunder resultater af den sekventielle testningsstrategi:

— beskrivelse af relevante oplysninger fra foreliggende tidligere forsøg;
— oplysninger, som fremgår af de enkelte trin i testningsstrategien;
— beskrivelse af udførte *in vitro* tests med detaljeret beskrivelse af de anvendte metoder samt resultater opnået med prøve- og referencestof;
— weight-of-the-evidence analyse med henblik på udførelse af *in vivo* undersøgelse.

Prøvestof:

— identifikationsoplysninger (f.eks. CAS-nummer, oprindelse, renhed, kendte urenheder, batch-nummer);
— fysisk tilstand og fysisk-kemiske egenskaber (f.eks. pH, flygtighed, opløselighed, stabilitet);
— for blandinger, sammensætning og relativ procentdel af bestanddelene.

Vehikel:

— identifikation, koncentration (i givet fald), anvendt volumen;
— begrundelse for valg af vehikel.

For forsøgsdyrene:

— anvendt art/stamme, rationale for anvendelse af andre dyr end albino-kaniner;
— antal dyr af hvert køn;
— de enkelte dyrs vægt ved forsøgets begyndelse og slutning;
— alder ved forsøgets begyndelse;
— dyrenes oprindelse, forsøgsbetingelser, kost osv.

Omstændigheder ved forsøget:

— teknik ved præparation af anbringelsesstedet for lapperne;
— enkeltheder vedrørende anvendte lapmaterialer og teknik ved anbringelse af lappen;
— enkeltheder vedrørende præparation og påføring og fjernelse af teststoffet.

Resultater:

— opstilling i tabelform af score-værdier for irritation/ætsning for hvert dyr ved alle måletidspunkter;
— beskrivelse af alle iagttagne læsioner;
— forklarende beskrivelse af art og grad af den iagttagne irritation eller ætsning, samt eventuelle histopatologiske fund;
— beskrivelse af andre skadelige lokale (f.eks. tab af hudens fedtindhold) og systemiske virkninger foruden hudirritation eller ætsning.

Diskussion af resultater

4. **HENVISNINGER**

1) Barratt, M.D., Castell, J.V., Chamberlain, M., Combes, R.D., Dearden, J.C., Fentem, J.H., Gerner, I., Giuliani, A., Gray, T.J.B., Livingston, D.J., Provan, W.M., Rutten, F.A.J.J.L., Verhaar, H.J.M., Zbinden, P. (1995) The Integrated Use of Alternative Approaches for Predicting Toxic Hazard. ECVAM Workshop Report 8. ATLA 23, 410 - 429.

2) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth W.M.H. (1988) Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals. Toxicol. *In Vitro*, 2, 19 - 26.

3) Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Liebsch, M. (1998) Evaluation of the proposed OECD Testing Strategy for skin corrosion. ATLA 26, 709-720.

(4) ECETOC (1990) Monograph No. 15, "Skin Irritation", European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre, Bruxelles

(5) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998) The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, s. 483 – 524.

(5a) Forsøgsmetode B.40 Hudætsning.

(6) OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Afholdt i Solna, Sverige, den 22. – 24. januar 1996 (http://www1.oecd.org/ehs/test/background.htm).

(7) OECD (1998) "Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances" som vedtaget på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier, november 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

(8) OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. OECD Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 19 (http://www1.oecd.org/ehs/test/monos.htm).

(9) EPA (1990). Atlas of Dermal Lesions, *(20T-2004)*. United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, august 1990.
[kan rekvireres fra OECD's sekretariat].

TABEL I:KLASSIFICERING AF HUDREAKTIONER

Erythem og escharadannelse

Intet erythem	0
Meget let erythem (knapt diagnosticerbart)	1
Veldefineret erythem	2
Moderat til svært erythem	3
Svært erythem (oksekødsfarvet) til escharadannelse, som umuliggør klassificering af erythemet	4

Maksimumværdi : 4

Ødemdannelse

Intet ødem	0
Meget let erythem (næppe synligt)	1
Let ødem (tydeligt afgrænset hævet område)	2
Moderat ødem (hævet ca. 1 mm)	3
Svært ødem (hævet mere end 1 mm og udstrækning ud over det eksponerede område)	4

Maksimumværdi : 4

Til afklaring af usikre responser kan histopatologisk undersøgelse foretages.

BILAG

Sekventiel testningsstrategi for hudirritation og ætsning

GENERELLE OVERVEJELSER

Skønt denne sekventielle testning ikke indgår som en del af testmetode B.4, er det den anbefalede strategi til bestemmelse af hudirritation/ætsning. Strategien repræsenterer både bedste praksis og en etisk standard for *in vivo* testning af hudirritation/ætsning. Metoden giver vejledning i udførelse af *in vivo* forsøg og sammenfatter de faktorer, som man bør tage i betragtning før et sådant forsøg påbegyndes. Strategien tilvejebringer en metode til evaluering af foreliggende oplysninger om teststoffets hudirriterende og ætsende egenskaber og en trinvis fremgangsmåde til at generere relevante data om stoffer, som har behov for yderligere undersøgelse eller ikke er blevet undersøgt. Den giver desuden anbefalinger for udførelse af validerede og anerkendte *in vitro* eller *ex vivo* tests for hudætsning/irritation under nærmere bestemte forhold.

Af hensyn til den videnskabelige kvalitet og dyrenes velfærd er det vigtigt at undgå unødvendig brug af dyr og at minimere alle forsøg, som kan forventes at fremkalde svære reaktioner i dyr. Alle oplysninger om et stofs potentielle hudætsende og irriterende egenskaber skal vurderes, før *in vivo* testning overvejes. Det kan tænkes, at der allerede foreligger tilstrækkelige vidnesbyrd til, at teststoffets hudætsende eller irriterende potentiale kan klassificeres uden laboratorieforsøg i dyr. Ved hjælp af weight-of-the-evidence analyse og en sekventiel testningsstrategi kan behovet for *in vivo* testning således nedsættes til et minimum, navnlig når stoffet forventes at fremkalde svære reaktioner.

Det anbefales, at de foreliggende oplysninger om stoffers hudirriterende og ætsende egenskaber vurderes ved weight-of-the-evidence analyse for at afgøre, om der bortset fra *in vivo* hudundersøgelser bør udføres supplerende undersøgelser til yderligere karakterisering af et sådant potentiale. Når yderligere undersøgelser er nødvendige, anbefales det at benytte den sekventielle testningsstrategi til udbygning af de relevante forsøgsdata. For ikke tidligere testede stoffer anvendes den sekventielle testningsstrategi til at udbygge det sæt data, som er nødvendigt til vurdering af stoffets potentiale for hudirritation/ætsning. Den i dette bilag beskrevne testningsstrategi er udviklet på en OECD-workshop (1) og senere bekræftet og udvidet i form af Harmonised Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, som vedtoges på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier i november 1998 (2).

BESKRIVELSE AF STRATEGIEN FOR VURDERING OG TESTNING

Før man iværksætter tests som led i den sekventielle testningsstrategi (vist i figuren), skal alle foreliggende oplysninger vurderes for at fastlægge nødvendigheden af *in vivo* hudtests. Skønt vurdering af enkeltparametre (f.eks ekstremt pH) i sig selv kan tænkes at give væsentlige oplysninger, må alle de foreliggende oplysninger betragtes under ét. Som grundlag for en afgørelse baseret på weight-of-the-evidence må alle relevante oplysninger om virkningerne af det pågældende stof og af analoge stoffer evalueres, og et rationale for afgørelsen fremlægges. Primært må de foreliggende data om stoffets virkning på dyr og mennesker tillægges vægt, efterfulgt af resultaterne af *in vitro* eller *ex vivo* testning. Når det på nogen måde er muligt, bør *in vivo* undersøgelser af ætsende stoffer undgås. I testningsstrategien bør følgende faktorer tages i betragtning:

*Vurdering af foreliggende data fra mennesker og dyr (trin 1).*Foreliggende data fra mennesker, f.eks. kliniske undersøgelser eller arbejdsmiljøundersøgelser, og case-undersøgelser fra f.eks. toksicitetsundersøgelser med enkelt eller gentagen hudeksposition bør primært tages i betragtning, da de giver oplysninger direkte om virkningerne på huden. Stoffer med kendt irriterende eller ætsende virkning og stoffer, for hvilke der foreligger klare vidnesbyrd om fravær af ætsende eller irriterende virkning, behøver ikke testes *in vivo*.

*Analyse af struktur/aktivitet (trin 2).*Resultater fra eventuelle undersøgelser af strukturelt beslægtede stoffer skal tages i betragtning. Når der for strukturelt beslægtede stoffer eller blandinger af sådanne stoffer foreligger tilstrækkelige data fra mennesker og/eller dyr til at bestemme deres hudætsende/irriterende potentiale, kan teststoffet antages at ville frembringe samme respons. I sådanne tilfælde behøver teststoffet ikke testes. Negative data fra undersøgelser af strukturelt beslægtede stoffer eller blandinger af sådanne stoffer udgør ikke tilstrækkeligt bevis for fravær af ætsende eller irriterende egenskaber af et stof i den sekventielle testningsstrategi. Potentialet for både hudætsning og hudirritation bør fastlægges ved validerede og anerkendte metoder til struktur/aktivitet analyse.

*Fysisk-kemiske egenskaber og kemisk reaktivitet (trin 3).*Stoffer, som udviser ekstremt pH som ≤2,0 og ≥11,5 kan have stærke lokal virkninger. Hvis et ekstremt pH er grundlaget for at udpege et stof som hudætsende, kan også dets syre/basereserve (eller bufferkapacitet) tages i betragtning (3)(4). Hvis bufferkapaciteten tyder på, at et stof muligvis ikke er hudætsende, udføres videre testning til bekræftelser heraf, fortrinsvis med brug af en valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test (jf. trin 5 og 6).

*Hudtoksicitet (trin 4).*Er et kemisk stof påvist meget toksisk ved optagelse gennem huden, kan *in vivo* undersøgelse af dets hudirriterende/ætsende egenskaber muligvis ikke gennemføres i praksis, fordi den mængde teststof, som normalt påføres, kan overstige det stærkt toksiske niveau og følgelig vil medføre død eller svære lidelser for dyrene. Når der i forvejen er udført en hudtoksicitetsundersøgelse i albino-kaniner med en dosering op til grænsen på 2000 mg/kg kropsvægt eller højere, uden at man herved har fundet hudirritation eller ætsning, er yderligere testning for hudirritation/ætsning muligvis overflødig. Vurdering af akut hudtoksicitet på grundlag af tidligere udførte undersøgelser kræver en række overvejelser. For eksempel kan de rapporterede oplysninger om hudlæsioner være ufuldstændige. Testning og observationer kan være gjort i andre arter end kaniner, og der kan være store artsforskelle i følsomheden af responset. Endvidere kan den form, hvori teststoffet er tilført dyrene, have være uegnet til vurdering af hudirritation/ætsning (f.eks stoffets fortynding ved undersøgelse af hudtoksicitet (5)). I de tilfælde, hvor der foreligger veldesignede og veludførte hudtoksicitetsundersøgelser i kaniner, kan negative fund anses som tilstrækkelig dokumentation for, at stoffet ikke er ætsende eller irriterende.

Resultater af in vitro eller ex vivo undersøgelser (trin 5 og 6). Stoffer, som har udvist ætsende eller stærkt irriterende egenskaber i en valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* undersøgelse (6)(7) hvis design er rettet mod vurdering af disse særlige virkninger, behøver ikke testes i dyr. Sådanne stoffer må antages at ville frembringe tilsvarende svære virkninger *in vivo*.

*In vivo test i kaniner (trin 7 og 8).*Hvis weight-of the-evidence analyse giver grundlag for at udføre *in vivo* forsøg, bør disse begynde med en indledende test i ét dyr. Viser denne test, at stoffet ætser huden, bør der ikke udføres yderligere tests. Er der ikke fundet ætsende virkning i det indledende forsøg, skal det irriterende eller negative respons verificeres i indtil to yderligere dyr med en ekspositionsperiode på fire timer. Hvis der iagttages en irriterende virkning i det indledende forsøg, kan der udføres et sekventielt verifikationsforsøg, eller yderligere to dyr kan eksponeres samtidigt.

HENVISNINGER

1) OECD (1996). Test Guidelines Programme: Final Report on the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Afholdt i Solna, Sverige, den 22. – 24. januar 1996 (http://www1.oecd.org/ehs/tests/background.htm).

2) OECD (1998). Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, som vedtaget på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier, november 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

3) Worth, A.P., Fentem J.H., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdaile D.J., Liebsch M. (1998). An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. ATLA 26, 709-720.

(4) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth, W.M.H. (1988). Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substances, Without Testing on Animals. Toxic In Vitro, 2 (1) s. 19-26.

(5) Patil, S.M., Patrick, E., Maibach, H.I. (1996) Animal, Human, and In Vitro Test Methods for Predicting Skin Irritation, in: Francis N. Marzulli and Howard I. Maibach (red.): Dermatotoxicology. Femte udgave ISBN 1-56032-356-6, kapitel 31, 411-436.

(6) Forsøgmetode B.40.

(7) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998) The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, s. 483 – 524.

FIGUR

EN STRATEGI FOR TESTNING OG VURDERING AF HUDIRRITATION/-ÆTSNING

	Aktivitet	Fund	Konklusion
1	Foreliggende data fra mennesker og/eller dyr viser virkninger på hud eller slimhinder	Ætsende	Slutpunkt; anses for ætsende. Ingen testning nødvendig.
		Irriterende	Slutpunkt; anses for irriterende. Ingen testning nødvendig.
		Ikke ætsende / ikke irriterende	Slutpunkt; anses for ikke ætsende eller irriterende. Ingen testning nødvendig.
	↓ *Der foreligger ingen oplysninger, eller de foreliggende oplysninger er inkonklusive.* ↓		
2	Udfør struktur/aktivitet analyse vedrørende hudætsende/irriterende virkning	Svære hudskader må forventes	Anses for ætsende. Ingen testning nødvendig.
		Irritation af huden må forventes	Anses for irriterende. Ingen testning nødvendig.
	↓ *Der kan ikke angives nogen forventninger, eller forventningerne er inkonklusive eller negative* ↓		
3	pH måles (bufferkapacitet tages i betragtning, hvis det er relevant)	pH ≤ 2 eller ≥ 11,5 (med høj bufferkapacitet, hvis det er relevant)	Ætsningsfare bør antages. Ingen testning nødvendig.
	↓ *2<pH < 11,5, eller pH ≤2,0 eller ≥11,5 (ringe eller ingen bufferkapacitet, hvis det er relevant)* ↓		
4	Systemisk toksicitet ved dermal eksposition vurderes [1]	Meget toksisk	Ingen yderligere testning nødvendig.
		Ikke ætsende eller irriterende ved testning med en grænsedosis på 2000 mg/kg kropsvægt eller højere i kaniner.	Bør anses for ikke ætsende eller irriterende. Ingen yderligere testning nødvendig.
	↓ *Oplysninger herom foreligger ikke eller er inkonklusive.* ↓		
5	Der udføres valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test for hudætsende virkning	Ætsningsrespons	Bør antages for ætsende *in vivo*. Ingen yderligere testning nødvendig.
	↓ *Stoffet er ikke ætsende* ↓		
6	Der udføres validitet og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test for hudirriterende virkning	Irritationsrespons	Bør antages for at være irriterende *in vivo*. Ingen yderligere testning nødvendig.
	↓		

[1] kan tages i betragtning før trin 2 og 3.

	Validerede in vitro eller ex vivo *testningsmetoder for hudirritation foreligger endnu ikke, eller stoffet er ikke irriterende* ↓		
7	Der udføres en indledende *in vivo* kanintest i ét dyr	Svære hudskader	Anses for ætsende. Ingen yderligere testning nødvendig.
	↓ *Ingen svære skader* ↓		
8	Der udføres en verifikationstest i yderligere ét eller to dyr	Ætsende eller irriterende	Anses for ætsende eller irriterende. Ingen yderligere testning nødvendig
		Ikke ætsende eller irriterende	Anses for ikke ætsende eller irriterende. Ingen yderligere testning nødvendig.

BILAG 2E

B. 5. AKUT TOKSICITET, ØJENIRRITATION

1. METODE

Metoden er ækvivalent med OECD TG 405 (2002).

1.1 INDLEDNING

Ved udarbejdelse af denne ajourførte metode er der lagt særlig vægt på de forbedringer, som kan opnås ved at vurdere alle foreliggende oplysninger om teststoffet med henblik på at undgå unødvendige forsøg med laboratoriedyr og dermed komme betænkeligheder omkring dyrenes velfærd i møde. I metoden indgår en anbefaling om, at der før iværksættelse af den beskrevne *in vivo* test for akut øjenirritation/ætsning udføres en weight-of-the-evidence analyse (1) af foreliggende relevante data. Er de foreliggende data utilstrækkelige, anbefales det, at de suppleres ved sekventiel testning (2)(3). Den anbefalede testningsstrategi, som omfatter validerede og anerkendte *in vitro* tests, er givet som bilag til denne metodebeskrivelse. Derudover anbefales det at udføre en *in vivo* test for hudirritation/ætsning med henblik på at kunne forudsige ætsning af øjet, før en *in vivo* øjentest overvejes gennemført.

Både den videnskabelige kvalitet og dyrenes velfærd fremmes ved, at *in vivo* tests ikke udføres, før alle relevante data om stoffets potentielle øjenætsende eller -irriterende egenskaber er vurderet ved weight-of-the-evidence analyse. Sådanne data består af dokumentation fra foreliggende undersøgelser i mennesker og/eller laboratoriedyr, dokumentation for ætsende/irriterende virkning af et eller flere strukturelt beslægtede stoffer eller af blandinger af sådanne stoffer, data, som viser at stoffet er stærkt surt eller alkalisk (4)(5), og resultater af validerede og anerkendte *in vitro* eller *ex vivo* tests for hudætsning og -irritation (6)(6a). Undersøgelserne kan enten have været udført inden en weight-of-the-evidence analysis eller efterfølgende som resultat heraf.

For visse stoffer kan en sådan analyse vise, at der er behov for *in vivo* undersøgelser af stoffets potentiale for ætsning/irritation af øjnene. I alle sådanne tilfælde skal man, før en *in vivo* øjentest påtænkes, helst først udføre en undersøgelse af stoffets virkninger på hud *in vivo* og vurdere denne i henhold til forsøgsmetode B.4 (7). Anvendelse af weight-of-the-evidence analyse og sekventiel testningsstrategi skulle mindske behovet for *in vivo* testning for ætsende/irriterende virkning på øjet af stoffer, som allerede er tilstrækkelig undersøgt i andre undersøgelser. Kan stoffets potentiale for ætsning eller irritation af øjet ikke bestemmes ved den sekventielle testningsstrategi, selv efter udførelse af en *in vivo* undersøgelse af hudætsning og irritation, kan der udføres en *in vivo* test for ætsning/irritation af øjet.

En anbefalet testningsstrategi, som indebærer udførelse af validerede og anerkendte *in vitro* eller *ex vivo* tests for ætsning/irritation, er medtaget som bilag til denne metodebeskrivelse. Strategien blev udviklet på en OECD-workshop (8) og enstemmigt anbefalet af deltagerne heri, og den er vedtaget som anbefalet testningsstrategi i det globalt harmoniserede system for klassificering af kemiske stoffer (GHS) (9). Skønt sekventiel testning ikke indgår som en del af testmetode B.4, anbefales det at følge denne testningsstrategi, før *in vivo* forsøg iværksættes. For nye stoffer anbefales den trinvise testningsstrategi til at indhente videnskabeligt forsvarlige oplysninger om stoffets ætsende/irriterende virkning. For eksisterende stoffer, som ikke er tilstrækkelig undersøgt for øjenætsning/irritation, bør man følge denne strategi for at supplere de mangelfulde data. Anvendes en anden testningsstrategi eller -metode, eller beslutter man sig for ikke at følge den trinvise testningsstrategi, bør dette begrundes.

1.2 DEFINITIONER

Øjenirritation er frembringelse af forandringer i øjet, som opstår efter påføring af et teststof på øjets anteriore overflade, og som er fuldt reversible inden for 21 dage efter påføring.

Ætsning af øjet er frembringelse af vævsbeskadigelse i øjet eller alvorlig fysisk synsnedsættelse, som opstår efter påføring af et teststof på øjets anteriore overflade, og som ikke er fuldt reversibel inden for 21 dage efter påføring.

1.3 TESTMETODENS PRINCIP

En enkelt dosis af teststoffet påføres dyrets ene øje; det ubehandlede øje tjener som kontrol. Graden af øjenirritation/ætsning vurderes ved tildeling af score-værdier til læsionerne af conjunctiva, cornea og iris med bestemte intervaller. Andre virkninger på øjet og systemiske negative virkninger beskrives ligeledes, således at man har en fuldstændig bedømmelse af virkningerne. Undersøgelsen skal strække sig over tilstrækkelig lang tid til, at virkningernes reversibilitet eller irreversibilitet kan vurderes.

Dyr, som viser tegn på stærk lidelse og/eller smerte i nogen del af forsøget, aflives humant, og teststoffet vurderes tilsvarende. Kriterier for human aflivning af døende og stærkt lidende dyr kan findes i reference (10).

1.4 BESKRIVELSE AF TESTMETODEN

1.4.1 **Forberedelse til *in vivo* forsøget**

1.4.1.1 *Valg af art*

Det foretrukne forsøgsdyr er albino kaninen, og der anvendes raske unge kønsmodne dyr. Anvendes andre arter, skal der fremlægges begrundelse herfor.

1.4.1.2 *Forberedelse af dyrene*

På hvert af de foreløbigt udvalgte dyr undersøges begge øjne højst 24 timer før testen begynder. Dyr, som udviser øjenirritation eller øjendefekter, eller som i forvejen har beskadiget cornea, må ikke anvendes.

1.4.1.3 *Miljøbetingelser og fodring*

Dyrene holdes i hver sit bur. Temperaturen i forsøgslokalet skal være 20°C (± 3°C) for kaniner. Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og helst ikke være over 70 %, hvilket dog ikke gælder under rengøring af lokalet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder og fri adgang til drikkevand.

1.4.2 **Prøveprocedure**

1.4.2.1 *Applikation af teststoffet*

Teststoffet anbringes i conjunctivalsækken af det ene øje på hvert dyr, idet det nederste øjenlåg forsigtigt trækkes lidt ud fra øjeæblet. Derefter holdes øjenlågene sammen i ca. et sekund for at forhindre at noget af stoffet løber ud. Det ubehandlede øje fungerer som kontrol.

1.4.2.2 *Skylning*

I mindst 24 timer efter instillation af teststoffet må der ikke foretages skylning af forsøgsdyrenes øjne, bortset fra faststof (jf. punkt 1.4.2.3.2) eller i tilfælde af øjeblikkeligt indsættende ætsende eller irriterende virkning. Ved 24 timer kan øjet skylles, hvis det anses for hensigtsmæssigt.

Anvendelse af en satellitgruppe af dyr til undersøgelse af virkningen af skylningen kan ikke anbefales medmindre det er videnskabeligt begrundet. Er en satellitgruppe nødvendig, skal den bestå af to kaniner. Skylningsomstændighederne skal nøje dokumenteres, således skylningstidspunkt, skyllevæskens sammensætning og temperatur samt skylningens varighed, anvendt væskevolumen og -hastighed.

1.4.2.3 *Dosisniveau*

1.4.2.3.1 *Undersøgelse af væsker*

Ved undersøgelse af flydende stoffer anvendes 0,1 ml. Der må ikke anvendes pumpespray til direkte instillation af stoffet i øjet. I stedet sprøjtes væske ud af sprayflasken og opsamles i et kar, før der instilleres 0,1 ml i øjet.

1.4.2.3.2 *Undersøgelse af faste stoffer*

Ved undersøgelse af faste stoffer, pastaer og fintfordelte faste stoffer anvendes et volumen på 0,1 ml eller en vægtmængde på højst 100 mg. Prøvestoffet rives til finkornet støv. Partiklernes volumen måles efter let sammenpresning, f.eks. frembragt ved små slag på målekarret. Er det faste teststof ikke forsvundet fra dyrets øje ad naturlig vej på det første observationstidspunkt 1 time efter behandlingen, kan øjet skylles med saltvand eller destilleret vand.

1.4.2.3.3 *Undersøgelse af aerosoler*

Det anbefales at alle pumpesprayprodukter og aerosoler opsamles før instillation i øjet. Som eneste undtagelse gælder stoffer, som er under tryk i aerosolbeholder og ikke kan opsamles på grund af fordampning. I sådanne tilfælde holdes øjet åbent, og teststoffet administreres i øjet med et enkelt pust på ca. ét sekund fra en afstand af 10 cm direkte foran øjet. Afstanden kan variere afhængigt af trykket i aerosolbeholderen og dens indhold. Der må drages omsorg for at undgå skade på øjet som følge af trykket i spraydåsen. I visse tilfælde kan der være brug for at vurdere potentialet for "mekanisk" skade på øjet forårsaget af forstøvningens styrke.

Den afgivne dosis fra aerosolbeholderen kan vurderes ved at simulere prøven på følgende måde: stoffet sprøjtes på vejepapir gennem en åbning af størrelse som et kaninøje placeret umiddelbart foran papiret. Papirets vægtforøgelse anvendes som omtrentligt mål for den mængde, der tilføres øjet ved forstøvning. For flygtige stoffer kan dosis vurderes ved vejning af den modtagende beholder før og efter udtagning af teststof.

1.4.2.4 *Indledende test (in vivo øjenirritations-/ætsningstest i ét dyr)*

Som nævnt i den sekventielle teststrategi (se bilag 1), anbefales det stærkt, at *in vivo* testen indledende udføres i kun ét dyr.

Viser denne test, at stoffet virker ætsende eller stærkt irriterende på øjet ved brug af den beskrevne fremgangsmåde, bør der ikke udføres yderligere tests for øjenirritation.

1.4.2.5 *Lokalanæstetika*

Der kan anvendes lokalanæstetika efter stillingtagen i hvert enkelt tilfælde. Hvis weight-of-the-evidence analysen viser, at stoffet har smertevoldende potentiale, eller hvis den indledende testning viser, at der vil komme en smertefuld reaktion, kan der bruges et lokalanæstetikum før instillation af teststoffet. Art, koncentration og dosering af lokalanæstetikum bør vælges omhyggeligt med henblik på at sikre, at dets anvendelse ikke medfører forskelle i reaktionen på teststoffet. Kontroløjet lokalbedøves på tilsvarende måde.

1.4.2.6 *Verifikationstest (in vivo øjenirritationstest i yderligere dyr)*

Har det indledende forsøg ikke vist ætsende virkning, bør det irriterende eller negative respons verificeres i indtil to yderligere dyr. Iagttages der i det indledende forsøg en svær irriterende virkning, som tyder på, at der måske kan forventes en stærk (irreversibel) virkning i verifikationsforsøget, anbefales det at udføre dette sekventielt i ét dyr ad gangen fremfor at eksponere yderligere to dyr samtidig. Udviser det andet dyr ætsning eller svær irritation, standses forsøget. Til verifikation af en svag eller moderat irritationsrespons kan det være nødvendigt at anvende yderligere dyr.

1.4.2.7 *Observationsperiode*

Iagttagelsesperioden skal være tilstrækkelig lang til, at de iagttagne virkningers omfang og reversibilitet kan vurderes fuldt ud. Forsøget skal dog afsluttes når som helst dyrene viser vedvarende tegn på stærk smerte eller lidelser (9). For at bestemme reversibiliteten af virkningerne skal dyrene sædvanligvis iagttages indtil 21 dage efter administration af teststoffet. Iagttages reversibilitet inden 21 dage, afsluttes forsøget på dette tidspunkt.

1.4.2.7.1 *Kliniske iagttagelser og klassificering af øjenreaktioner*

Øjnene undersøges 1, 24, 48 og 72 timer efter påføring af teststoffet. Dyrene skal ikke forblive længere i forsøget, end indtil dette har har givet definitive oplysninger. Dyr, som viser tegn på stærk lidelse og/eller smerte i nogen del af forsøget, skal omgående aflives humant, og teststoffet vurderes tilsvarende. Når følgende øjenlæsioner optræder efter instillation af teststoffet, skal dyret aflives humant: perforation af cornea eller nævneværdig ulceration af cornea, herunder staphylom; blod i forreste øjenkammer; uklarhed af cornea af grad 4, persisterende i 48 timer; manglende reaktion på lys (irisrespons grad 2) persisterende i 72 timer; ulceration af conjunctivaslimhinden; nekrose af conjunctivae eller blinkhinde; rynker i cornea. Begrundelsen herfor er, at sådanne læsioner sædvanligvis er irreversible

For dyr, som ikke udvikler øjenlæsioner, kan forsøget afsluttes tidligst 3 dage efter instillation. Dyr med lette til moderate læsioner observeres, indtil læsionerne forsvinder, eller i 21 dage, på hvilket tidspunkt forsøget afsluttes. På dag 7, 14 og 21 foretages observation til bestemmelse af læsionernes status og reversibilitet eller irreversibilitet.

Graden af øjenreaktion (conjunctivae, cornea and iris) registreres ved hver undersøgelse (tabel I). Alle andre læsioner i øjet (f.eks. pannus, farvning) og systemiske negative virkning skal ligeledes rapporteres.

Undersøgelse af reaktionerne kan lettes ved brug af lup-briller, håndspaltelampe, binokulært mikroskop eller andre hensigtsmæssige hjælpemidler. Efter registrering af observationerne i 24 timer kan øjnene undersøges yderligere med fluorescein.

Klassificeringen af øjenrespons er nødvendigvis subjektiv. For at give en mere ensartet klassificering af øjenresponset og for at bistå prøvningslaboratorierne og dem, som foretager og fortolker iagttagelserne, må iagttagelserne foretages af personer, som er tilstrækkeligt fortrolige med det anvendte score-system. Klassificeringen af øjenrespons foretages blindt.

2. **DATA**

2.2 VURDERING AF RESULTATER

Score-værdierne for øjenirritation vurderes i tilknytning til læsionernes art, sværhedsgrad og reversibilitet eller manglende reversibilitet. De enkelte score-værdier repræsenterer ikke en absolut standard for et stofs irritationsfremkaldende egenskaber, da de også omfatter andre virkninger af teststoffet. I stedet må de enkelte score-værdier betragtes som vejledende værdier, som kun er meningsfulde, når de støttes af en fuldstændig beskrivelse og evaluering af alle observationer.

3. RAPPORTERING

3.1 FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

Rationale for *in vivo* testning: weight-of-the-evidence analyse af allerede foreliggende testdata, herunder resultater af den sekventielle testningsstrategi

- beskrivelse af relevante oplysninger fra foreliggende tidligere forsøg;
- oplysninger afledt af de enkelte trin i testningsstrategien;
- beskrivelse af udførte *in vitro* tests med detaljeret beskrivelse af de anvendte metoder og resultater opnået med prøve- og referencestof;
- beskrivelse af den udførte *in vivo* undersøgelse af hudirritation/ætsning med angivelse af opnåede resultater;
- weight-of-the-evidence analyse med henblik på udførelse af *in vivo* undersøgelse

Prøvestof:

- identifikationsoplysninger (f.eks. CAS-nummer, oprindelse, renhed, kendte urenheder, batch-nummer);
- fysisk tilstand og fysisk-kemiske egenskaber (f.eks. pH, flygtighed, opløselighed, stabilitet, reaktion med vand);
- for blandinger, sammensætning og relativ procentdel af bestanddelene;
- hvis et lokalanæstetikum benyttes, identifikation, renhed, art, dosis og potentiel interaktion med teststoffet.

Vehikel:

- identifikation, koncentration (i givet fald), anvendt volumen;
- begrundelse for valg af vehikel.

For forsøgsdyrene:

- anvendt art/stamme, rationale for anvendelse af andre dyr end albino-kaniner;
- hvert dyrs alder ved forsøgets begyndelse;
- antal dyr af hvert køn i testgruppe og kontrolgruppe (hvis nødvendigt);
- de enkelte dyrs vægt ved forsøgets begyndelse og slutning;
- oprindelse, miljøbetingelser, kost osv.,

Resultater:

- beskrivelse af den anvendte metode til fastlæggelse af irritationsscore på hvert observationstidspunkt (f.eks. håndspaltelampe, binokulært mikroskop, fluorescein);
- angivelse i tabelform af irritations-/ætsningsresponsdata for hvert dyr på hvert observationstidspunkt, indtil dyret ophører med forsøget;
- forklarende beskrivelse af grad og art af den iagttagne irritation eller ætsning;
- beskrivelse af alle andre iagttagne læsioner i øjet (f.eks. karindvækst, pannusdannelse, adhæsion, farvning);
- beskrivelse af ikke-okulære lokale og systemiske negative virkninger og eventuelle histopatologiske fund.

Diskussion af resultater.

3.2 FORTOLKNING AF RESULTATER

Resultaterne af øjenirritationsundersøgelser i laboratoriedyr kan kun i begrænset omfang overføres til mennesker. I mange tilfælde er albino kaniner mere følsomme end mennesker for øjenirriterende eller -ætsende stoffer.

Fortolkning af data skal ske med forbehold, så man undgår at medtage irritation forårsaget af sekundær infektion.

4. **HENVISNINGER**

1) Barratt, M.D., Castell, J.V., Chamberlain, M., Combes, R.D., Dearden, J.C., Fentem, J.H., Gerner, I., Giuliani, A., Gray, T.J.B., Livingston, D.J., Provan, W.M., Rutten, F.A.J.J.L., Verhaar, H.J.M., Zbinden, P. (1995) The Integrated Use of Alternative Approaches for Predicting Toxic Hazard. ECVAM Workshop Report 8. ATLA 23, 410 - 429.

2) de Silva, O., Cottin, M., Dami, N., Roguet, R., Catroux, P., Toufic, A., Sicard, C., Dossou, K.G., Gerner, I., Schlede, E., Spielmann, H., Gupta, K.C., Hill, R.N. (1997) Evaluation of Eye Irritation Potential: Statistical Analysis and Tier Testing Strategies. Food Chem. Toxicol 35, 159 - 164.

3) Worth A.P. and Fentem J.H. (1999) A general approach for evaluating stepwise testing strategies ATLA 27, 161-177

(4) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth W.M.H. (1988) Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals. Toxicol. *In Vitro*, 2, 19 - 26.

(5) Neun, D.J. (1993) Effects of Alkalinity on the Eye Irritation Potential of Solutions Prepared at a Single pH. J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol. 12, 227 - 231.

(6) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsaile, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998) The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, s. 483 – 524.

(6a) Forsøgsmetode B.40 Hudætsning.

(7) Forsøgsmetode B.4. Akut toksicitet: Hudirritation/ætsning.

(8) OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Afholdt i Solna, Sverige, den 22. – 24. januar 1996 (http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm).

(9) OECD (1998) "Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances" som vedtaget på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier, november 1998 (http://www.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

(10) OECD (2000) Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. OECD Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 19 (http://www.oecd.org/ehs/test/monos.htm).

TABEL I: KLASSIFICERING AF ØJENSKADER

Cornea

Uklarhed: graden af uklarhed aflæses i det tætteste område*

Ingen ulceration eller uklarhed	0
Spredte eller diffuse uklare områder (ikke bestående i en let mattering af den normale glans); detaljer i iris klart synlige	1
Let skelneligt halvgennemsigtigt område; detaljerne i iris let slørede	2
Område med perlemorsglans; ingen detaljer i iris synlige; pupilstørrelse kun knapt skelnes	3
Cornea uklar; iris ikke skelnelig gennem uklarheden	4

Maksimum: 4

* Området med corneauklarhed skal angives

Iris

Normal	0
Markant fordybede rugae, kongestion, hævelse, moderat hyperæmi omkring cornea; eller injektion; iris reagerer på lys (træg lysreaktion anses for en virkning)	1
Blødning, massiv ødelæggelse, eller ingen reaktion på lys	2

Maksimum: 2

Conjunctivae

Rødme (af conjunctiva palpebrae og conjunctiva bulbi; bortset fra cornea og iris) Normal.	0
Nogle blodkar hyperæmiske (injektion)	1
Diffus, blodrød farve; de enkelte kar ikke let skelnelige	2
Diffus oksekødsfarvet	3

Maksimum: 3

Chemosis

Hævelse (om øjenlåg og/eller blinkhinder)

Normal	0
Nogen unormal hævelse	1
Tydelig hævelse med delvis udkrængning af øjenlåg	2
Hævelse med øjenlåg omtrent halvt lukket	3
Hævelse med øjenlåg mere end halvt lukket	4

Maksimum: 4

BILAG

Sekventiel testningsstrategi for øjenirritation og ætsning

GENERELLE OVERVEJELSER

Såvel hensynet til den videnskabelige kvalitet som til dyrenes velfærd taler for at undgå unødvendig brug af dyr og at minimere alle forsøg, som kan forventes at fremkalde svære reaktioner i dyr. Alle oplysninger om et stofs potentielle øjenætsende og irriterende egenskaber skal vurderes, før *in vivo* testning overvejes. Der foreligger muligvis allerede tilstrækkelige vidnesbyrd til, at teststoffets potentiale for ætsning eller irritation af øjnene kan klassificeres, uden at der behøves laboratorieforsøg udført med dyr. Ved hjælp af weight-of-the-evidence analyse og en sekventiel testningsstrategi kan behovet for *in vivo* testning således nedsættes til et minimum, navnlig når stoffet forventes at fremkalde svære reaktioner.

Det anbefales, at de foreliggende oplysninger om stoffers øjenirriterende og ætsende egenskaber vurderes ved weight-of-the-evidence analyse for at afgøre, om der ud over *in vivo* øjenundersøgelser bør udføres supplerende undersøgelser til nærmere karakterisering af et sådant potentiale. Når yderligere undersøgelser er nødvendige, anbefales det at benytte den sekventielle testningsstrategi til fastlæggelse af de relevante forsøgsdata. For ikke tidligere testede stoffer anvendes den sekventielle testningsstrategi til at fastlægge det sæt data, som er nødvendigt til vurdering af stoffets potentiale for øjenirritation/ætsning. Den i dette bilag beskrevne testningsstrategi er udviklet på en OECD-workshop (1). Den er senere blevet bekræftet og udvidet i form af Harmonised Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, som vedtoges på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier i november 1998 (2).

Skønt denne sekventielle testning ikke indgår som en del af testmetode B.5, er det den anbefalede strategi til bestemmelse af øjenirritation/ætsning. Strategien repræsenterer både bedste praksis og en etisk standard for *in vivo* testning af øjenirritation/ætsning. Testmetoden giver vejledning i udførelse af *in vivo* forsøg og sammenfatter de faktorer, som bør tages i betragtning før et sådant forsøg påbegyndes. Strategien tilvejebringer en metode til evaluering af foreliggende oplysninger om teststoffets øjenirriterende og ætsende egenskaber og en trinvis fremgangsmåde til at generere relevante data om stoffer, som har behov for yderligere undersøgelse eller ikke er blevet undersøgt. Strategien indebærer, at der først udføres validerede og anerkendte *in vitro* eller *ex vivo* tests, og derefter forsøgsmetode B.4, hudirritation/ætsning, alt efter omstændighederne (3)(4).

BESKRIVELSE AF DEN TRINVISE TESTNINGSSTRATEGI

Før man iværksætter tests som led i den sekventielle testningsstrategi (vist i figuren), skal alle foreliggende oplysninger vurderes for at afgøre nødvendigheden af *in vivo* øjentests. Skønt vurdering af enkeltparametre (f.eks ekstremt pH) i sig selv kan tænkes at give væsentlige oplysninger, må alle de foreliggende oplysninger betragtes under ét. Som grundlag for en afgørelse baseret på weight-of-the-evidence må alle relevante oplysninger om virkningerne af det pågældende stof og af analoge stoffer evalueres, og et rationale for afgørelsen fremlægges. Primært må foreliggende oplysninger om stoffets virkning på dyr og mennesker tillægges vægt, efterfulgt af resultaterne af *in vitro* eller *ex vivo* testning. Når det på nogen måde er muligt, bør *in vivo* undersøgelser af ætsende stoffer undgås. I testningsstrategien bør følgende faktorer tages i betragtning:

Vurdering af foreliggende data fra mennesker og dyr (trin 1). Foreliggende data fra mennesker, f.eks. kliniske undersøgelser eller arbejdsmiljøundersøgelser, case-undersøgelser og/eller data fra dyreforsøg fra f.eks. øjenstudier skal primært tages i betragtning, da de giver oplysninger direkte vedrørende virkninger på øjnene. Derefter vurderes foreliggende data fra undersøgelser af hudætsning/irritation i mennesker og/eller dyr. Stoffer med kendt ætsende eller irriterende virkning på øjet bør ikke instilleres i øjenene på dyr, hvilket ligeledes gælder stoffer, som virker ætsende eller irriterende på huden, da disse må anses for at virke ætsende og/eller irriterende også på øjnene. Stoffer, for hvilke der foreligger tilstrækkelig dokumentation for manglende ætsende og irriterende virkning fra tidligere øjenstudier, bør heller ikke testes i *in vivo* øjenstudier.

Analyse af struktur/aktivitet relationer (trin 2). Resultater fra eventuelle undersøgelser af strukturelt beslægtede stoffer skal tages i betragtning. Når der for strukturelt beslægtede stoffer eller blandinger af sådanne stoffer foreligger tilstrækkelige data fra mennesker og/eller dyr til at bestemme deres potentiale for ætsning/irritation af øjnene, kan teststoffet antages at ville frembringe samme responser. I sådanne tilfælde behøver teststoffet ikke nødvendigvis testes. Negative data fra undersøgelser af strukturelt beslægtede stoffer eller blandinger af sådanne stoffer udgør ikke tilstrækkeligt bevis for fravær af ætsende eller irriterende egenskaber af et stof i den sekventielle testningsstrategi. Potentialet for ætsende og og irriterende virkning på både hud og øje bør fastlægges ved validerede og anerkendte metoder til analyse af struktur/aktivitet relationer.

Fysisk-kemiske egenskaber og kemisk reaktivitet (trin 3). Stoffer, som udviser ekstremt pH som ≤2,0 eller ≥11,5, kan have stærke lokal virkninger. Hvis et ekstremt pH er grundlaget for at udpege et stof som ætsende eller irriterende for øjnene, kan også dets syre/basereserve (eller bufferkapacitet) tages i betragtning (5)(6). Tyder stoffets bufferkapacitet på, at det muligvis ikke virker ætsende på øjnene, bør dette bekræftes ved videre testning, fortrinsvis med brug af en valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test (jf. trin 5 og 6).

Hensyntagen til andre foreliggende oplysninger (trin 4). Alle foreliggende oplysninger om systemisk toksicitet ved påføring på huden vurderes på dette trin. Teststoffets akutte toksicitet ved optagelse gennem huden skal ligeledes tages i betragtning. Er teststoffet påvist at være meget toksisk ved optagelse gennem huden, behøver det ikke nødvendigvis testes i øjenene. Skønt der ikke nødvendigvis er sammenhæng mellem akut toksicitet ved optagelse gennem huden og øjenirritation/ætsning, kan man gå ud fra, at når et agens er meget toksisk ved optagelse gennem huden, vil det ligeledes vise sig meget toksisk ved instillation i øjet. Sådanne oplysninger kan ligeledes tages i betragtning mellem trin 2 og 3.

Resultater af in vitro eller ex vivo undersøgelser (trin 5 og 6). Stoffer, som har udvist ætsende eller stærkt irriterende egenskaber i en *in vitro* eller *ex vivo* undersøgelse (7)(8), som er valideret og anerkendt specielt til vurdering af ætsende/irriterende virkning på øjne eller hud, behøver ikke testes i dyreforsøg. Sådanne stoffer må antages at ville frembringe tilsvarende svære virkninger *in vivo*. Foreligger der ikke validerede og anerkendte *in vitro*/*ex vivo* tests, springes trin 5 og 6 over og fortsættes direkte med trin 7.

Vurdering af stoffets hudirriterende eller ætsende virkning in vivo (trin 7). Når ovennævnte undersøgelser ikke udgør tilstrækkelig dokumentation til at foretage en konklusiv weight-of-the-evidence analyse af et stofs potentielle irriterende/ætsende virkning på øjet, bestemmer man først dets potentiale for *in vivo* hudirritation/ætsning ved hjælp af forsøgsmetode B.4 (4) og det tilhørende bilag (9). Er stoffet påvist at forårsage ætsning eller svær hudirritation, bør det anses for øjenætsende, medmindre andre oplysninger taler for en anden konklusion. Der behøver således ikke foretages nogen *in vivo* øjentest. Er stoffet ikke ætsende eller ikke stærkt hudirriterende, udføres en *in vivo* øjentest.

In vivo test i kaniner (trin 8 and 9): *In vivo* øjentestning bør begynde med en indledende test i ét dyr. Viser stoffet sig i denne test ætsende eller stærkt irriterende på øjet, bør yderligere test ikke udføres. Viser testen ingen ætsende eller ingen stærkt irriterende virkninger, udføres en verifikationstest i yderligere to dyr.

HENVISNINGER

1) OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Afholdt i Solna, Sverige, den 22. – 24. januar 1996 (http://www1.oecd.org/ehs/test/background.htm).

2) OECD (1998) "Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances" som vedtaget på det 28. fælles møde mellem OECD's kemikalieudvalg og arbejdsgruppe vedrørende kemikalier, november 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

3) Worth, A.P. and Fentem J.H. (1999). A General Approach for Evaluating Stepwise Testing Strategies. ATLA 27, 161-177.

(4) Forsøgsmetode B.4. Akut toksicitet: hudirritation/ætsning.

(5) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth W.M.H. (1988) Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals. Toxicol. *In Vitro*, 2, 19 - 26.

(6) Neun, D.J. (1993) Effects of Alkalinity on the Eye Irritation Potential of Solutions Prepared at a Single pH. J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol. 12, 227 - 231.

(7) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsail, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998) The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, s. 483 – 524.

(8) Forsøgsmetode B.40 Hudætsning.

(9) Bilag til forsøgsmetode B.4: Sekventiel testningsstrategi for hudirritation og ætsning.

FIGUR

EN STRATEGI FOR TESTNING OG VURDERING AF ØJENIRRITATION/-ÆTSNING

	Aktivitet	Fund	Konklusion
1	Foreliggende data fra mennesker og/eller dyr viser virkning på øjnene	Svære øjenskader	Slutpunkt: bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
		Øjenirriterende	Slutpunkt: bør anses for at virke irriterende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
		Virker ikke ætsende/irriterende på øjnene	Slutpunkt: anses for ikke ætsende og ikke irriterende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
	Foreliggende data fra mennesker og/eller dyr viser ætsende virkning på huden	Hudætsende	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
	Foreliggende data fra mennesker og/eller dyr viser svært irriterende virkning på huden	Svært hudirriterende	Bør anses for øjenirriterende. Ingen testning nødvendig.
	↓ *Oplysninger foreligger ikke eller er inkonklusive* ↓		
2	Foretag analyse af struktur/aktivitet relationer for ætsende/irriterende virkning på øjnene	Svære øjenskader må forventes	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
		Irritation af øjnene må forventes	Bør anses for øjenirriterende. Ingen testning nødvendig.
	Foretag analyse af struktur/aktivitet relationer for hudirritation	Må forventes at være hudætsende	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
	↓ *Der kan ikke angives nogen forventninger, eller forventningerne er inkonklusive eller negative* ↓		
3	pH måles (bufferkapacitet, hvis det er relevant)	pH ≤ 2 eller ≥ 11,5 (med høj bufferkapacitet, hvis det er relevant)	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen testning nødvendig.
	↓ *2<pH < 11,5, eller pH≤2,0 eller ≥11,5 med ringe eller ingen bufferkapacitet, hvis det er relevant* ↓		
4	Systemisk toksicitet ved optagelse gennem huden vurderes	Stærkt toksisk ved de koncentrationer, som vil blive anvendt ved testning i øjet.	Stoffet for toksisk til at kunne testes. Ingen testning nødvendig.
	↓ *Oplysninger herom foreligger ikke, eller stoffet er ikke ret toksisk.* ↓		
5	Der udføres en valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test for ætsende virkning på øjnene	Ætsningsrespons	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen yderligere testning nødvendig.
	↓		

Stoffet er ikke ætsende, eller der foreligger endnu ikke validerede in vitro eller ex vivo *testmetoder for ætsende virkning på øjnene*

↓

6	Der udføres en valideret og anerkendt *in vitro* eller *ex vivo* test for øjenirritation	Irritationsrespons	Bør anses for øjenirriterende. Ingen yderligere testning nødvendig.

↓

Stoffet er ikke ætsende, eller der foreligger endnu ikke validerede in vitro eller ex vivo testmetoder for irriterende virkning på øjnene

↓

7	Potentialet for *in vivo* hudirritation/ætsning bestemmes eksperimentelt (se forsøgsmetode B.4 og tilhørende bilag)	Ætsnings- eller svær irritationsrespons	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen yderligere testning nødvendig.

↓

Stoffet virker ikke ætsende eller stærkt irriterende på huden

↓

8	Der udføres en indledende *in vivo* kaninøjentest i ét dyr	Svære øjenskader	Bør anses for at virke ætsende på øjnene. Ingen yderligere testning nødvendig.

↓

Ingen svær skade, eller ingen respons

↓

9	Der udføres en verifikationstest i yderligere ét eller to dyr	Ætsende eller irriterende	Bør anses for ætsende eller irriterende for øjnene. Ingen yderligere testning nødvendig
		Ikke ætsende eller irriterende	Bør anses for ikke irriterende og ikke ætsende for øjnene. Ingen yderligere testning nødvendig.

BILAG 2F

B.31. PRÆNATAL UDVIKLINGSTOKSICITETSUNDERSØGELSE

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG (2001).

1.1 INDLEDNING

Formålet med denne metode til udviklingstoksicitetsundersøgelse er at skaffe generel information om virkningerne af prænatal eksponering på det drægtige forsøgsdyr og på organismen, mens den udvikles in utero; heri kan også indgå en vurdering af maternel påvirkning såvel som død, strukturabnormiteter og ændret vækst af fosteret. Skønt funktionelle mangler er en vigtig del af udviklingen, indgår de ikke i denne forsøgsmetode. Funktionelle mangler kan i stedet undersøges i et særskilt forsøg eller ved at denne undersøgelse suppleres med anvendelse af metoden til undersøgelse af udviklingsneurotoksicitet. Til undersøgelse for funktionelle mangler og andre postnatale effekter kan anvendes metoderne fra reproduktionstoksicitetsundersøgelse i to generationer og udviklingsneurotoksicitetsundersøgelse.

Denne metode kan kræve individuel tilpasning på grundlag af konkret viden om f.eks. teststoffets fysisk-kemiske eller toksikologiske egenskaber. En sådan tilpasning kan godtages, når det på overbevisende måde videnskabeligt dokumenteres, at tilpasningen vil gøre forsøget mere informativt. I sådanne tilfælde skal denne videnskabelige dokumentation være nøje beskrevet i forsøgsrapporten.

1.2 DEFINITIONER

Udviklingstoksikologi: Undersøgelse af de ugunstige virkninger på organismens udvikling, som kan forårsages af eksposition før konceptionen, under den prænatale udvikling og postnatalt i tiden indtil kønsmodning. Hovedmanifestationerne af toksisk virkning på udviklingen er 1) organismens død, 2) strukturabnormiteter, 3) ændret vækst og 4) funktionelle mangler. Udviklingstoksikologi er tidligere hovedsagelig blevet betegnet teratologi.

Negativ virkning: Enhver sådan behandlingsrelateret afvigelse fra grundlinjen, som forringer en organismes overlevelsesevne, reproduktionsevne eller tilpasningsevne til omgivelserne. Udviklingstoksikologi omfatter i bredeste forstand enhver virkning, som interfererer med den normale udvikling af conceptus både før og efter fødslen.

Ændret vækst: Ændring i afkommets organ- eller kropsvægt eller -størrelse.

Forandringer (abnormiteter): Strukturelle forandringer i udviklingen, herunder både misdannelser og afvigelser (28).

Misdannelse/væsentlig abnormitet: Strukturforandring, som anses for skadelig for dyret (og kan være dødelig), og som sædvanligvis er sjælden.

Afvigelse/mindre abnormitet: Strukturændring, som anses for at have ingen eller ringe skadelig skadelig virkning for dyret; kan være forbigående og kan optræde forholdsvis hyppigt i kontrolpopulationen.

Conceptus: Det samlede produkt af et befrugtet æg på ethvert stadium af udviklingen fra befrugtning til fødsel, herunder ekstraembryonale membraner samt selve embryo eller føtus.

Implantation (nidation): Fasthæftning af blastocysten til det indvendige epitel i uterus, herunder penetration af uterusepitelet og indlejring i endometriet.

Embryo: Organismens tidlige stadium eller udviklingsstadium, specielt det fremvoksende produkt af æggets befrugtning efter at længdeaksen viser sig, og indtil alle hovedstrukturer er til stede.

Embryotoksisk: Skadelig for den normale struktur, udvikling, vækst og eller levedygtighed af et embryo.

Føtus: Det ufødte afkom i den postembryonale periode.

Føtotoksicitet: Skadevirkning på den normale struktur, udvikling, vækst og eller levedygtighed af et føtus.

Abort: Præmatur udstødelse fra uterus af konceptionsprodukter, dvs. af embryonet eller af et ikke levedygtigt føtus.

Resorption: Et conceptus, som efter at have være implanteret i uterus er dødt og er ved at blive resorberet eller er blevet det.

Tidlig resorption: Tegn på implantation uden genkendeligt embryo/føtus

Sen resorption: Et dødt embryo eller føtus med ydre degenerative forandringer

NOAEL: forkortelse for"no-observed-adverse-effect level", dvs. den højeste dosis eller det højeste eksponeringsniveau, hvor der ikke observeres behandlingsrelaterede negative virkninger.

1.3 REFERENCESTOF

Intet.

1.4 FORSØGSMETODENS PRINCIP

Teststoffet administreres normalt til drægtige dyr, i det mindste fra implantationsdagen til én dag før planlagt aflivning, som bør finde sted så kort som muligt før det forventede fødselstidspunkt, uden at der er risiko for tab af data som følge af for tidlig fødsel. Det er ikke hensigten, at metoden alene skal omhandle organogeneseperioden, (f.eks. dag 5-15 hos gnavere og dag 6-18 hos kaniner) men, når det er hensigtsmæssigt, også virkninger fra præimplantationsperioden gennem hele drægtighedsperioden indtil dagen før kejsersnit. Kort inden kejsersnittet aflives hundyrene, uterusindholdet undersøges, og føtus bedømmes for synlige udvendige abnormiteter og bløddels- og skeletforandringer.

1.5 BESKRIVELSE AF FORSØGSMETODEN

1.5.1 **Valg af dyreart**

Det anbefales at forsøget udføres i den mest relevante dyreart, og at de anvendte laboratoriedyr er af arter og stammer, som sædvanligvis benyttes til teratogenicitetsforsøg. Den foretrukne art gnavere er rotter, og den foretrukne art ikke-gnavere er kaniner. Anvendes andre dyrearter, bør dette begrundes.

1.5.2 **Omgivende miljø og fodring af dyrene**

Temperaturen i forsøgslokalet skal være 22 °C (± 3°) for gnavere og 18°C (± 3°) for kaniner.Den relative luftfugtighed skal være mindst og 30 % og helst ikke over 70 % undtagen under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder med fri adgang til drikkevand.

Parring bør finde sted i bure egnede til formålet. Par bør fortrinsvis holdes for sig, men gruppevis anbringelse af få dyr kan også godtages.

1.5.3 **Forberedelse af dyrene**

Der anvendes raske dyr, som er akklimatiseret til laboratoriemiljøet i mindst 5 døgn og ikke tidligere er indgået i forsøg. Forsøgsdyrene skal være karakteriseret med hensyn til art, stamme, oprindelse, køn, vægt og/eller alder. Dyrene i alle forsøgsgrupper skal så vidt muligt være af ensartet vægt og alder. På hvert dosisniveau skal anvendes unge voksne hundyr, som ikke tidligere har født. Hunnerne parres med hanner af samme art og stamme, idet parring af søskendedyr undgås. For gnavere er drægtighedsperiodens dag 0 den dag, hvor der observeres en vaginal prop og/eller semen; for kaniner er dag 0 sædvanligvis dagen for coitus eller for kunstig insemination hvis denne teknik anvendes. De parrede hunner fordeles uden skævhed mellem kontrol- og behandlingsgrupperne. Burene arrangeres således, at eventuelle virkninger af burenes placering minimeres. Hvert dyr tilordnes et unikt identifikationsnummer. Parrede hunner fordeles uden skævhed mellem kontrol- og behandlingsgrupperne, og hvis hunnerne parres holdvis, skal dyrene i hvert hold fordeles ligeligt mellem grupperne. Tilsvarende skal hunner, som insemineres af samme han, fordeles jævnt mellem grupperne.

1.6 FREMGANGSMÅDE

1.6.1 **Dyrenes antal og køn**

I hver behandlings- og kontrolgruppe skal der være tilstrækkeligt med hunner til, at der ved obduktion fås ca. 20 hundyr med implantationssteder. Hvis der færre end 16 dyr med implantationssteder i en gruppe, kan det blive anset for utilstrækkeligt. Mortalitet af moderdyrene gør ikke nødvendigvis undersøgelsens resultater ugyldige, forudsat at den ikke er over ca. 10 %.

1.6.2 **Tilberedning af doser**

Anvendes et vehikel eller andet tilsætningsstof, skal følgende egenskaber tages i betragtning: Indvirkningen på teststoffets absorption, fordeling, metabolisme og retention eller udskillelse; eventuel sådan indvirkning på teststoffets kemiske egenskaber, som kan ændre dets toksiske egenskaber, samt indvirkningen på dyrenes føde- og vandindtagelse eller ernæringstilstand. Vehiklet må hverken være udviklingstoksisk eller påvirke reproduktionen.

1.6.3 **Dosering**

Normalt administreres teststoffet dagligt fra implantationstidspunktet (f.eks. dag 5 efter parring) til dagen inden det planlagte kejsersnit. Hvis eventuelle indledende undersøgelser ikke tyder på et stort potentiale for præimplantationstab, kan behandlingen udvides til at omfatte hele drægtighedsperioden fra parringen til dagen før den planlagte aflivning. Det er velkendt, at uhensigtsmæssig behandling eller stress i drægtighedsperioden kan medføre prænatalt tab. For at sikre mod prænatalt tab som følge af ikke-behandlingsrelaterede faktorer skal man undgå unødvendig håndtering af drægtige dyr samt stress forårsaget af ydre faktorer som støj.

Der skal være mindst tre dosisgrupper og en sideløbende kontrolgruppe. Raske dyr skal fordeles uden skævhed mellem kontrol- og behandlingsgrupperne. Dosisniveauerne bør vælges med sådanne intervaller, at der frembringes en gradueret toksisk effekt. Medmindre doseringen må begrænses pga. teststoffets fysisk-kemiske eller biologiske egenskaber, vælges den højeste dosering således, at den har en vis udviklingstoksisk effekt og/eller toksisk effekt på moderdyret (kliniske symptomer eller vægttab), men uden at den forårsager død eller alvorlige lidelser. Der skal være mindst ét mellemniveau, som fremkalder det laveste observerbare niveau af toksisk effekt. Den laveste dosering må hverken medføre tegn på maternel toksicitet eller udviklingstoksicitet. Der vælges en aftagende række dosisniveauer, som giver mulighed for at påvise en eventuel dosisafhængig respons samt det niveau, som ikke medfører tegn på skadelig effekt (NOAEL). Ved fastlæggelse af den aftagende række dosisniveauer svarer de optimale intervaller ofte til en faktor to til fire, og i mange tilfælde må tilføjelse af en fjerde behandlingsgruppe foretrækkes frem for meget store intervaller (f.eks. større end en faktor 10) mellem dosisniveaueerne. Skønt målet er at fastlægge en maternel NOAEL, kan undersøgelser, hvor en sådan dosis ikke fastlægges, også være acceptable (1).

Doseringen vælges under hensyntagen til eventuelle foreliggende toksicitetsdata samt supplerende oplysninger om metabolisme og toksikokinetik af teststof eller beslægtede stoffer. Sådanne oplysninger kan desuden være med til at godtgøre det hensigtsmæssige i den valgte dosering.

Der skal være en sideløbende kontrolgruppe. Kontrolgruppen skal være ubehandlet eller behandles med vehikel, hvis et sådant anvendes til administration af teststoffet. Alle grupper skal modtage samme volumen af enten teststof eller bærestof. Dyrene i kontrolgruppen (-grupperne) skal håndteres på samme måde som behandlingsgruppen. Kontrolgrupper på vehikel skal modtage dette i den største mængde, det anvendes i (som til behandlingsgruppen på laveste dosis).

1.6.4 **Grænseprøve**

Såfremt et oralt testdosisniveau på mindst 1000 mg/kg kropsvægt/døgn med de til dette forsøg beskrevne metoder ikke frembringer observerbar toksisk virkning i de drægtige dyr eller deres afkom, og såfremt foreliggende data (f.eks. fra strukturelt og/eller metabolisk beslægtede forbindelser) ikke giver anledning til at forvente nogen virkning, skal et komplet forsøg med tre dosisniveauer ikke absolut anses for nødvendigt. Den påregnede eksponering af mennesker kan tilsige, at der anvendes et højere oralt dosisniveau end det, der er anvendt i grænseforsøget. For andre administrationsmåder - f.eks. inhalation eller dermal applikation - kan teststoffets fysisk-kemiske egenskaber ofte være bestemmende for og begrænse det maksimale opnåelige ekspositionsniveau (f.eks. må dermal applikation ikke forårsage alvorlige lokale toksiske virkninger).

1.6.5 **Administration af doser**

Teststoffet administreres sædvanligvis oralt med sonde. Anvendes anden administrationsvej, skal forsøgslederen begrunde valget, og passende modifikationer kan være nødvendige (2)(3)(4). Teststoffet bør administreres på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Doseringen til det enkelte dyr bør normalt baseres på den seneste bestemmelse af dyrets vægt.I drægtighedsperiodens sidste trimester må justering af doseringen dog ske med varsomhed. Doseringen bør på grundlag af foreliggende data vælges, så man undgår kraftig maternel toksicitet. Konstateres der kraftig toksisk effekt i de behandlede moderdyr, skal disse aflives af humane grunde. Viser flere drægtige dyr tegn på stærk toksicitet, bør man overvejs at indstille forsøget for den pågældende dosisgruppe. Administreres stoffet med sonde, bør dette fortrinsvis ske som enkeltdosis ved hjælp af gastrisk sonde eller et passende intubationsrør. Den maksimale væskemængde, som kan administreres ad gangen, afhænger af forsøgsdyret størrelse. Dette volumen må højst være 1 ml/100 g kropsvægt, bortset fra vandige opløsninger, af hvilke der kan anvendes 2 ml/100 g kropsvægt. Anvendes majsolie som vehikel, må volumenet ikke overstige 0,4 ml/100 g kropsvægt. Variationer i testvolumen skal ved justering af koncentrationerne minimeres, så der sikres et konstant volumen for alle dosisgrupper.

1.6.6 **Iagttagelse af moderdyrene**

Klinisk observation skal foretages og registreres mindst én gang dagligt, fortrinsvis på samme tidspunkt(er) hver dag, idet man retter sig efter tidspunktet for den forventede maksimale effekt af indgivelsen. Dyrenes tilstand registreres, herunder dødelighed, moribund tilstand, væsentlige adfærdsændringer og alle tegn på åbenbar toksicitet.

1.6.7 **Kropsvægt og fødeindtagelse**

Dyrene vejes på drægtighedsperiodens dag 0 eller, for tidsparrede dyr leveret fra en ekstern opdrætter, på den første dag i doseringsperioden, og derefter mindst hver 3. dag i doseringsperioden samt på dagen for den planlagte aflivning.

Fødeindtagelsen registreres med tre dages mellemrum, hvilket skal falde sammen med kropsvægtbestemmelsen.

1.6.8 **Post-mortem undersøgelse**

Hunnerne aflives ét døgn for den forventede fødsel. Hunner, som inden den planlagte aflivning viser tegn på abort eller for tidlig fødsel, aflives og underkastes grundig makroskopisk undersøgelse.

Ved forsøgets slutning eller ved indtræden af død under forsøget undersøges moderdyret makroskopisk for eventuelle strukturabnormiteter eller patologiske forandringer. Vurderingen af hundyrene under kejsersnittet og de efterfølgende undersøgelser af føtus bør fortrinsvis ske uden kendskab til behandlingsgruppen for at minimere skævhed.

1.6.9 **Undersøgelse af uterusindholdet**

Umiddelbart efter undersøgelsens afslutning eller snarest muligt efter dødens indtræden udtages uterus, og dyrenes drægtighedsstatus fastslås. Uteri, som fremtræder ikke-gravide, undersøges nærmere (f.eks. med ammoniumsulfidfarvning til gnavere og Salewski-farvning som en velegnet alternativ metode til kaniner) med henblik på bekræftelse af den ikke-gravide status (5).

De gravide uteri inklusive cervix vejes. Vægten af den gravide uterus skal ikke bestemmes for dyr, som findes døde i løbet af undersøgelsen.

Antal corpora lutea hos drægtige dyr bestemmes.

Uterusindholdet undersøges for antal døde embryoner eller føtus samt levende fostre. Resorptionsgraden beskrives, for at det relative dødstidpunkt for conceptus skønsvis kan fastsættes (se punkt 1.2).

1.6.10 **Undersøgelse af føtus**

For hvert føtus bestemmes køn og kropsvægt.

Hvert føtus undersøges for ydre forandringer (6).

Føtus undersøges for skelet- og bløddelsforandringer (f.eks. variationer, misdannelser og abnormiteter) (7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24). Det må foretrækkes, at føtale forandringer kategoriseres, men dette er ikke et krav. Har kategorisering fundet sted, skal det klart angives, efter hvilke kriterier hver kategori er fastlagt. Særlig opmærksomhed skal udvises over for reproduktionssystemet, som skal undersøges for tegn på forandringer i udviklingen.

For gnavere skal ca. halvdelen af hvert kuld præpareres og undersøges for skeletforandringer. Den resterende del præpareres og undersøges for bløddelsforandringer med anerkendte eller egnede metoder til seriesnit eller omhyggelig makroskopisk dissektion.

For ikke-gnavere, f.eks. kaniner, skal alle fostre undersøges for både bløddels- og skeletforandringer. Disse fostre vurderes for bløddelsforandringer ved omhyggelig dissektion, herunder også metoder til nærmere vurdering af hjertets indvendige struktur (25).Hovedet på halvdelen af de således undersøgte fostre fjernes og præpareres til undersøgelse af bløddelsforandringer (herunder øjne, hjerne, næsesvælg og tunge), idet der anvendes sædvanlige seriesnitmetoder (26) eller en metode med tilsvarende følsomhed. Kroppen af disse fostre og de resterende intakte fostre behandles og undersøges for skeletforandringer med anvendelse af de samme metoder som beskrevet for gnavere.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Data rapporteres for hver enkelt moderdyr og dets afkom og sammenfattes i tabelform med angivelse, for hver forsøgsgruppe, af antal dyr ved forsøgets begyndelse, antal dyr, som er fundet døde under forsøget eller aflivet af humanitære grunde, tidspunkt for eventuel død eller humanitær aflivning, antal drægtige hundyr, antal dyr, som viser tegn på toksisk virkning, beskrivelse af iagttagne toksicitetstegn, herunder begyndelsestidspunkt, varighed og sværhed af alle toksiske virkninger, arten af de fund, der er gjort på embryo/føtus, samt alle relevante data vedrørende afkommet.

Talresultaterne evalueres med en passende statistisk metode, hvor kuldet benyttes som enhed for dataanalysen. Der anvendes en almindelig anerkendt statistisk metode; valg af statistiske metoder skal indgå som en del af undersøgelsens design og skal begrundes. Data fra dyr, som ikke overlever indtil den planlagte aflivning, skal ligeledes rapporteres. Disse data kan, når det er relevant, indgå i gruppegennemsnittet. Relevansen af data for sådanne dyr og dermed om de skal indgå i et gruppegennemsnit eller ikke, skal begrundes og vurderes på individuel basis.

2.2 VURDERING AF RESULTATER

Fundene i den prænatale udviklingstoksikologiske undersøgelse skal vurderes med hensyn til de iagttagne effekter. I vurderingen skal indgå følgende oplysninger:

— maternelle og embryonale/føtale testresultater, herunder vurdering af sammenhæng, eller mangel herpå, mellem dyrenes udsættelse for teststoffet og forekomst og sværhedsgrad af alle fund;

— de anvendte kriterier for inddeling af føtale eksterne, bløddels- og skeletforandringer, såfremt inddeling er foretaget;

— når det er hensigtsmæssigt, historiske kontroldata, som kan være nyttige ved tolkning af undersøgelsesresultaterne;

— de tal, der ligger til grund for beregning af alle procenttal og indekser;

— når det er hensigtsmæssigt, fyldestgørende statistisk analyse af undersøgelsesresultaterne, med tilstrækkelige oplysninger om analysemetoden til, at en uafhængig rapportør/statistiker kan revurdere og eftergøre analysen.

I enhver undersøgelse, som viser fravær af toksiske virkninger, skal nødvendigheden af supplerende undersøgelser til bestemmelse af teststoffets absorption og biotilgængelighed diskuteres.

2.3 FORTOLKNING AF RESULTATER

En prænatal udviklingstoksicitetsundersøgelse giver oplysninger om virkningerne af gentagen eksponering for et stof på moderdyrene og på den intrauterine udvikling af afkommet. Undersøgelsens resultater skal fortolkes i sammenhæng med fundene fra subkroniske, reproduktions-, toksikokinetiske og andre undersøgelser. Da der lægges vægt både på almen toksisk respons i form af maternel toksicitet og på udviklingstoksikologiske endpoints, vil undersøgelsens resultater i nogen grad gøre det muligt at skelne mellem de udviklingsmæssige effekter, som ikke er ledsaget af en almen toksisk virkning, og dem, som kun påføres på niveauer, som også er toksiske for moderdyret (27).

3 **RAPPORTERING**

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende specifikke oplysninger:

For teststoffet:

— Fysisk form og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber;
— identifikation, herunder CAS-nummer, hvis dette kendes/findes;
— renhed.

For eventuelt vehikel:

— Begrundelse for valg af vehikel, hvis dette ikke er vand.

For forsøgsdyrene:

— Den anvendte art og stamme,
— antal dyr og deres alder,
— oprindelse, miljøbetingelser, kost osv.,
— de enkelte dyrs vægt ved forsøgets begyndelse.

For forsøgsbetingelserne:

— Rationale for valg af dosisniveau,
— oplysninger om vedrørende formuleringen af teststof/fodertilberedning, opnået koncentration, tilberedningens stabilitet og homogenitet,
— oplysninger om administration af teststoffet;
— i givet fald, omregning fra teststofkoncentration i foder/drikkevand (ppm) til faktisk dosis (mg/kg kropsvægt/døgn),
— miljøbetingelser,
— oplysninger om foderets og vandets kvalitet.

Resultater:

Data vedrørende maternel toksisk respons for hver dosisgruppe, inklusive, men ikke begrænset til:

— antal dyr som indgår ved forsøgets start, antal overlevende dyr, antal drægtige, antal aborterende, antal dyr som føder for tidligt;
— dato for dødens indtræden under forsøget eller hvorvidt dyrene overlevede til slutningen;
— data fra dyr, som ikke overlever indtil den planlagte aflivning, skal rapporteres, men skal ikke indgå i den statistiske gruppesammenligning;
— dag for iagttagelse af hvert abnormt klinisk symptom og dets efterfølgende forløb;
— kropsvægt, kropsvægtændring og vægten af den gravide uterus, herunder kropsvægtændring korrigeret for vægten af den gravide uterus (ikke obligatorisk);
— fødeindtagelse og (hvis den måles) vandindtagelse;
— obduktionsfund, herunder vægt af uterus;
— NOAEL-niveau for maternel og udviklingsmæssig effekt skal rapporteres.

Udviklingsmæssige endpoints for kuld med implantater, herunder:

— antal corpora lutea;
— antal implantationer, antal og procentdel levende og døde fostre og resorptioner;
— antal og procentdel præ- og postimplantationstab.

Udviklingsmæssige endpoints for kuld med levende fostre, herunder:

— antal og procentdel levende afkom;
— kønsfordeling;
— føtal kropsvægt, helst for hvert køn og for begge køn samlet;
— udvendige, bløddels- og skeletmisdannelser og andre relevante forandringer;
— eventuelle inddelingskriterier,
— samlet antal og procentdel fostre og kuld med ydre, bløddels- eller skeletforandringer, samt type og incidens af enkeltabnormiteter og andre relevante forandringer.

Diskussion af resultaterne.

Konklusioner.

4 **HENVISNINGER**

(1) Kavlock R.J. et al. (1996) A Simulation Study of the Influence of Study Design on the Estimation of Benchmark Doses for Developmental Toxicity. *Risk Analysis* 16; 399-410.

(2) Kimmel, C.A. and Francis, E.Z. (1990) Proceedings of the Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies. *Fundamental and Applied Toxicology* 14; 386-398.

(3) Wong, B.A., et al. (1997) Developing Specialized Inhalation Exposure Systems to Address Toxicological Problems. *CIIT Activities* 17; 1-8.

(4) US Environmental Protection Agency (1985) Subpart E-Specific Organ/Tissue Toxicity, 40 CFR 798.4350: Inhalation Developmental Toxicity Study.

(5) Salewski, E. (1964) Faerbermethode zum Makroskopischen Nachweis von Implantations Stellen am Uterusder Ratte. *Naunyn-Schmeidebergs Archiv fur Pharmakologie und Experimentelle Pathologie* 247:367.

(6) Edwards, J.A. (1968) The external Development of the Rabbit and Rat Embryo. In *Advances in Teratology*. D.H.M. Woolam (ed.) Vol. 3. Academic Press, NY.

(7) Inouye, M. (1976) Differential Staining of Cartilage and Bone in Fetal Mouse Skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. *Congenital Anomalies* 16; 171-173.

(8) Igarashi, E. et al. (1992) Frequency Of Spontaneous Axial Skeletal Variations Detected by the Double Staining Techniquefor Ossified and Cartilaginous Skeleton in Rat Foetuses. *Congenital Anomalies* 32; :381-391.

(9) Kimmel, C.A. et al. (1993) Skeletal Development Following Heat Exposure in the Rat. *Teratology* 47:229-242.

(10) Marr, M.C. et al. (1988) Comparison of Single and Double Staining for Evaluation of Skeletal Development: The Effects of Ethylene Glycol (EG) in CD Rats. *Teratology* 37; 476.

(11) Barrow, M.V. and Taylor, W.J. (1969) A Rapid Method for Detecting Malformations in Rat Foetuses. *Journal of Morphology* 127:291-306.

(12) Fritz, H. (1974) Prenatal Ossification in Rabbits ss Indicative of Foetal Maturity. *Teratology* 11; 313-320.

(13) Gibson, J.P. et al. (1966) Use of the Rabbit in Teratogenicity Studies. *Toxicology and Applied Pharmacology* 9; :398-408.

(14) Kimmel, C.A. and Wilson, J.G. (1973) Skeletal Deviation in Rats: Malformations or Variations? *Teratology* 8; 309-316.

(15) Marr, M.C. et al. (1992) Developmental Stages of the CD (Sprague-Dawley) Rat Skeleton after Maternal Exposure to Ethylene Glycol. *Teratology* 46; 169-181.

(16) Monie, I.W. et al. (1965) Dissection Procedures for Rat Foetuses Permitting Alizarin Red Staining of Skeleton and Histological Study of Viscera. *Supplement to Teratology Workshop Manual*, pp. 163-173.

(17) Spark, C. and Dawson, A.B. (1928) The Order and Time of appearance of Centers of Ossification in the Fore and Hind Limbs of the Albino Rat, with Special Reference to the Possible Influence of the Sex Factor. *American Journal of Anatomy* 41; 411-445.

(18) Staples, R.E. and Schnell, V.L. (1964) Refinements in Rapid Clearing Technique in the KOH-Alizarin Red S Method for Fetal Bone. *Stain Technology* 39; 61-63.

(19) Strong, R.M. (1928) The Order Time and Rate of Ossification of the Albino Rat (Mus Norvegicus Albinus) Skeleton. *American Journal of Anatomy* 36; 313-355.

(20) Stuckhardt, J.L. and Poppe, S.M. (1984) Fresh Visceral Examination of Rat and Rabbit Foetuses Used in Teratogenicity Testing. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 4; 181-188.

(21) Walker, D.G. and Wirtschafter, Z.T. (1957) *The Genesis of the Rat Skeleton*. Thomas, Springfield, IL.

(22) Wilson, J.G. (1965) Embryological Considerations in Teratology. In *Teratology: Principles and Techniques,* Wilson J.G. and Warkany J. (eds). University of Chicago, Chicago, IL, pp 251-277.

(23) Wilson, J.G. and Fraser, F.C. (eds). (1977) *Handbook of Teratology*, Vol. 4. Plenum, NY.

(24) Varnagy, L. (1980) Use of Recent Fetal Bone Staining Techniques in the Evaluation of Pesticide Teratogenicity. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* 28; 233-239.

(25) Staples, R.E. (1974) Detection of visceral Alterations in Mammalian Foetuses. *Teratology* 9; 37-38.

(26) Van Julsingha, E.B. and C.G. Bennett (1977) A Dissecting Procedure for the Detection of Anomalies in the Rabbit Foetal Head. In: *Methods in Prenatal Toxicology* Neubert, D., Merker, H.J. and Kwasigroch, T.E. (eds.). University of Chicago, Chicago, IL, pp. 126-144.

(27) US Environmental Protection Agency (1991) Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. *Federal Register* 56; 63798-63826.

(28) Wise, D.L. et al. (1997) Terminology of Developmental Abnormalities in Common Laboratory Mammals (Version 1) Teratology 55; 249-292.

BILAG 2G

B.35. REPRODUKTIONSTOKSICITETSUNDERSØGELSE I TO GENERATIONER

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG 416 (2001).

1.1 INDLEDNING

Formålet med denne metode til reproduktionsundersøgelse i to generationer er at skaffe generelle oplysninger om et teststofs effekter på forplantningssystemets integritet og funktion hos han- og hundyr, herunder gonadefunktion, brunstcyklus, parringsadfærd, konception, drægtighed, fødsel, laktation og fravænning samt afkommets vækst og udvikling. Undersøgelsen kan desuden give oplysninger om teststoffets effekter på den neonatale morbiditet og mortalitet samt foreløbige data om præ- og postnatal udviklingstoksicitet, foruden at tjene som vejledning for efterfølgende forsøg. Ud over at undersøge F1-generationens vækst og udvikling har metoden til formål at vurdere forplantningssystemets integritet og funktion hos han- og hundyr samt vækst og udvikling i F2-generationen. For at skaffe supplerende viden om udviklingstoksicitet og funktionelle mangler kan man enten supplere denne protokol med forsøgsafsnit, som alt efter behov er baseret på metoder til undersøgelse af udviklingstoksicitet og/eller udviklingsneurotoksicitet, eller gøre disse endpoints til genstand for særskilte forsøg med egnede forsøgsmetoder.

1.2 FORSØGSMETODENS PRINCIP

Teststoffet administreres i graduerede doseringer til flere grupper hanner og hunner. Hannerne i P-generationen modtager stoffet i vækstperioden og i mindst én hel spermatogenesecyklus (ca. 56 døgn hos mus og 70 døgn hos rotter) for at fremkalde eventuelle negative virkninger på spermatogenesen. Effekterne på sperma bestemmes ved en række spermaparametre (f.eks. spermiemorfologi og -motilitet) og ved fremstilling af vævspræparater til detaljeret histopatologisk undersøgelse. Hvis der foreligger data vedrørende spermatogenesen fra et tidligere forsøg med gentagen dosering af tilstrækkelig varighed, f.eks. et 90-dages forsøg, behøver hannerne i P-generationen ikke indgå i vurderingen. Det anbefales dog at opbevare prøver eller digitale optagelser af spermier fra P-generationen med henblik på senere vurdering. Hunner i P-generationen doseres i vækstperioden og gennem flere hele brunstcykluser for at bestemme eventuelle negative virkninger af teststoffet på den normale brunstcyklus. Teststoffet administreres til forældredyrene (P) i parringsperioden, gennem den resulterende drægtighedsperiode og gennem fravænningsperioden af afkommet F1. Fra fravænningstidspunktet administreres stoffet til F1-afkommet under dettes opvækst og ind i voksenalderen, parringsperioden og frembringelse af en F2-generation, indtil F2-generationen er fravænnet.

Alle dyr iagttages klinisk og undersøges patologisk for tegn på toksicitet med særlig vægt på integritet og funktion af forplantningssystemet hos han- og hundyr samt afkommets vækst og udvikling.

1.3 BESKRIVELSE AF FORSØGSMETODEN

1.3.1. **Valg af dyreart**

Rotten er den foretrukne art til forsøget. Anvendes andre arter, bør dette begrundes, og passende modifikationer vil være nødvendige. Der bør ikke anvendes stammer med ringe frugtbarhed eller kendt høj forekomst af udviklingsdefekter. Ved forsøgets begyndelse skal vægtvariationen mellem de anvendte dyr være mindst mulig og for hvert køn ikke over 20 % af gennemsnitsvægten.

1.3.2 **Miljøbetingelser og fodring**

Temperaturen i forsøgsdyrrummet skal være 22°C (± 3°). Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og bør ikke overstige 70 % bortset fra under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder og fri adgang til drikkevand. Valget af foder kan afhænge af nødvendigheden af at sikre passende iblanding af teststoffet, når denne administrationsmåde anvendes.

Dyrene kan enten anbringes enkeltvis eller i bure med små grupper af samme køn. Parring bør finde sted i bure egnede til formålet. Efter tegn på kopulation anbringes de parrede hunner enkeltvis i fødebure eller yngelbure. De parrede rotter kan også holdes i små grupper og adskilles en eller to dage for fødslen. Parrede dyr skal forsynes med egnet og nærmere bestemt redemateriale, når fødselstidspunktet nærmer sig.

1.3.3 **Forberedelse af dyrene**

Der anvendes raske unge dyr, som er akklimatiseret til laboratoriemiljøet i mindst 5 døgn og ikke tidligere er indgået i forsøg. Forsøgsdyrene skal være karakteriseret med hensyn til art, stamme, oprindelse, køn, vægt og/eller alder. Eventuelle søskenderelationer mellem dyrene skal være kendt, så parring af søskende undgås. Dyrene fordeles randomiseret i forsøgs- og kontrolgrupper (stratificering efter kropsvægt anbefales). Burene skal arrangeres således, at eventuelle virkninger af burenes placering er mindst mulig. Hvert dyr tilordnes et unikt identifikationsnummer. For P-generationen skal dette ske inden doseringen begynder. For F1-generationen skal dette ske ved fravænningen for dyr, som udvælges til parring. For alle udvalgte F1-dyr registreres, hvilket kuld de er fra. Når det overvejes at benytte individuel vejning af unger eller foretage funktionstests, anbefales, at ungerne identificeres individuelt snarest efter fødslen.

Forældredyr (P) skal være 5 til 9 uger gamle når doseringen påbegyndes. Dyrene i alle forsøgsgrupper skal så vidt muligt være af ensartet vægt og alder.

1.4 FREMGANGSMÅDE

1.4.1 **Dyrenes antal og køn**

I hver behandlings- og kontrolgruppe skal der være tilstrækkeligt med dyr til, at gruppen ved eller nær fødselstidspunktet består af helst mindst 20 drægtige hunner. For stoffer, som er årsag til uønskede behandlingsrelaterede virkninger (f.eks. sterilitet, stærk toksicitet i den høje dosering), kan dette eventuelt være umuligt. Formålet er at producere tilstrækkeligt med afkom til at sikre en meningsfuld vurdering af teststoffets potentiale for påvirkning af fertilitet, drægtighed og moderdyrenes adfærd og diegivning, F1-afkommets vækst og udvikling fra undfangelsen til fuld kønsmodning, og udviklingen af dettes afkom (F2), frem til dyrene er vænnet fra. Hvis det ikke er lykkedes at frembringe det ønskede antal drægtige dyr (dvs. 20) er undersøgelsen ikke dermed nødvendigvis ugyldig, og der bør finde en konkret vurdering sted i det enkelte tilfælde.

1.4.2 **Tilberedning af doser**

Det anbefales at teststoffet administreres oralt (i foderet, i drikkevandet eller med sonde), medmindre en anden administrationsvej (f.eks. dermal applikation eller inhalation) anses for bedre velegnet.

Om nødvendigt opløses eller opslæmmes teststoffet i et egnet vehikel. Det anbefales, at man som første valg vurderer muligheden af at benytte en vandig opløsning/suspension, derefter en opløsning/suspension i olie (f.eks majsolie), og først derefter eventuel opløsning i andre vehikler. For andre vehikler end vand må vehiklets toksiske egenskaber være kendt. Teststoffets stabilitet i vehiklet skal bestemmes.

1.4.3 **Dosering**

Der skal være mindst tre dosisgrupper og en sideløbende kontrolgruppe. Medmindre der optræder begrænsninger som følge af teststoffets fysisk-kemiske natur eller biologiske egenskaber, skal den højeste dosering vælges således, at den giver toksisk effekt, men ikke død eller alvorlige lidelser. I tilfælde af uventet dødelighed er forsøg med en dødelighed på under ca. 10 % i forældregenerationen (P) normalt stadig acceptable. Der vælges en aftagende række dosisniveauer, som giver mulighed for at påvise en eventuel dosisafhængig respons samt det niveau, hvor ingen skadelig effekt iagttages (NOAEL). Ved fastlæggelse af en sådan aftagende række dosisniveauer vil det optimale interval ofte svare til en faktor to til fire, og i mange tilfælde må det foretrækkes at tilføje en fjerde behandlingsgruppe frem for at operere med meget store intervaller (f.eks. større end en faktor 10) mellem dosisniveauerne. I undersøgelser med indgift i foderet bør dosisintervallet ikke være større end svarende til en faktor 3. Doseringen vælges under hensyntagen til eventuelle foreliggende toksicitetsdata, især resultaterne af forsøg med gentagen dosering. Eventuelle foreliggende oplysninger om metabolisme og kinetik af teststoffet eller beslægtede stoffer skal ligeledes tages i betragtning. Sådanne oplysninger kan desuden være med til at godtgøre det hensigtsmæssige i den valgte dosering.
Kontrolgruppen skal være ubehandlet eller behandles med vehikel, hvis et sådant anvendes til administration af teststoffet. Bortset fra behandling med teststof skal dyrene i kontrolgruppen (-grupperne) håndteres på samme måde som behandlingsgruppen. Anvendes vehikel, skal dyrene i kontrolgruppen modtage vehiklet i det største anvendte volumen. Hvis et teststof administreret i foderet medfører reduceret fødeindtagelse eller -udnyttelse, kan parvis fodring sammen med kontrolgruppen være nødvendig. I stedet for parvis fodring sammen med kontrolgruppen kan anvendes data fra kontrollerede undersøgelser, som er udformet til vurdering af virkningerne af nedsat fødeindtagelse på reproduktionsparametrene.

For vehiklet og andre tilsætningsstoffer skal følgende egenskaber tages i betragtning: Dets effekt på teststoffets absorption, fordeling, metabolisme og retention, dets eventuelle indvirkning på teststoffets kemiske egenskaber med deraf følgende ændring af dettes toksiske egenskaber, og dets indvirkning på dyrenes føde- og vandindtagelse og ernæringstilstand.

1.4.4 **Grænsetest**

Såfremt et oralt enkeltdosisniveau på mindst 1000 mg/kg kropsvægt/døgn eller en ækvivalent procentdel tilsat foderet eller drikkevandet med de til dette forsøg beskrevne metoder hverken frembringer observerbar toksisk virkning i forældredyrene eller deres afkom, og såfremt foreliggende data fra strukturelt og/eller metabolisk beslægtede forbindelser ikke giver anledning til at forvente nogen virkning, er et komplet forsøg med flere dosisniveauer ikke nødvendigvis påkrævet. Grænsetesten skal være gældende, medmindre den påregnede udsættelse af mennesker tilsiger, at der anvendes et højere oralt dosisniveau. For andre administrationsmåder - f.eks. inhalation eller dermal applikation - kan teststoffets fysisk-kemiske egenskaber, f.eks. opløseligheden, ofte være bestemmende for og begrænsende for det maksimale opnåelige ekspositionsniveau.

1.4.5 **Administration af doser**

Dyrene modtager teststoffet 7 dage om ugen. Oral administration (foder, drikkevand eller sonde) er at foretrække. Anvendes anden administrationsvej, bør valget begrundes, og passende modifikationer kan være nødvendige. Alle dyr skal modtage stoffet på samme måde i den pågældende forsøgsperiode. Administreres teststoffet med sonde, skal en gastrisk sonde anvendes. Der må ikke på én gang gives et væskevolumen over 1 ml/100 g kropsvægt (for majsolie ikke over 0,4 ml/100 g kropsvægt), bortset fra vandige opløsninger, som kan gives i mængder på 2 ml/100 g kropsvægt. Hvis der ikke er tale om lokalirriterende eller ætsende stoffer, hvis effekt sædvanligvis er værre ved højere koncentration, skal variabiliteten af testvolumenet minimeres gennem justering af koncentrationen, således at der sikres et konstant volumen ved alle dosisniveauer. I forsøg med indgift gennem sonde vil ungerne normalt kun få teststoffet indirekte gennem mælken, indtil den direkte dosering begynder ved fravænning. I forsøg med indgift gennem foder eller drikkevand vil ungerne desuden modtage teststoffet direkte, når de begynder selv at æde i den sidste del af laktationsperioden.

For stoffer administreret i foderet eller drikkevandet er det vigtigt at sikre, at det pågældende teststof i den anvendte mængde ikke griber ind i den normale ernærings- eller vandbalance. Ved indgift af teststoffet i foderet kan stoffet enten gives ved konstant koncentration i foderet (ppm) eller ved et konstant dosisniveau i forhold til dyrets kropsvægt; det skal angives, hvilken mulighed der er valgt. Ved indgift med sonde skal dosis gives på tilsvarende tidspunkt hver dag og skal justeres mindst en gang om ugen, så dosisniveauet holdes konstant i forhold til kropsvægten. Ved justering af doseringen via sonde på grundlag af vægten skal kendskabet til fordelingsforholdene i placenta skal tages betragtning.

1.4.6 **Forsøgsplaner**

Den daglige indgift til hanner og hunner i forældregenerationen (P) begynder, når dyrene er 5 til 9 uger gamle. Den daglige dosering af hanner og hunner i F1-generationen begynder ved fravænningen; man bør have for øje, at ved administration af teststoffet i foder eller drikkevand kan ungerne i F1 gruppen blive direkte eksponeret for teststoffet allerede i laktationsperioden. For begge køn (P og F1) skal doseringen fortsætte i mindst 10 uger før parringsperioden. Doseringen fortsætter hos begge køn i den to uger lange parringsperiode. Når der ikke længere er brug for handyrene til vurdering af reproduktionstoksiske virkninger, aflives de af humane grunde og undersøges. For hunner i forældregenerationen (P) fortsætter doseringen gennem hele drægtighedsperioden og indtil fravænning af afkommet i F1-generationen. Ændringer i doseringsplanen må overvejes ud fra de foreliggende oplysninger om teststoffet, herunder foreliggende toksicitetsdata, induktion af metabolisering samt bioakkumulering. Doseringen til det enkelte dyr bør normalt baseres på den seneste individuelle bestemmelse af dyrets vægt. I drægtighedsperiodens sidste trimester må dog udvises forsigtighed med justering af doseringen. Behandlingen af hanner i P- og F1-generationen skal fortsætte til forsøgets afslutning. Af human grunde aflives alle voksne hanner og hunner i P- og F1-generationen, når der ikke længere er brug for dem til vurdering af reproduktionstoksiske virkninger. Af humane grunde aflives de dyr i F1 generationen, som ikke udvælges til parring, og alle dyr i F2-generationen.

1.4.7 **Parringsmetode**

1.4.7.1 *Parring af forældregenerationen (P)*

Til hver parring anbringes hver hun sammen med én han på samme dosisniveau (1:1 parring), indtil kopulation finder sted eller der er gået 2 uger. Hunnerne undersøges hver dag for tilstedeværelse af sperma eller vaginalprop. Drægtighedsperiodens dag 0 er den dag, hvor der findes en vaginalprop eller sperma. Lykkes parring ikke kan fornyet parring af hunnerne med afprøvede hanner fra samme gruppe overvejes. De parrede dyr skal være tydeligt identificeret i data. Parring af søskende skal undgås.

1.4.7.2 *Parring af F1*

Til parring af F1 afkommet vælges mindst én han og én hun fra hvert kuld ved afvænningen til parring med andre unger på samme dosisniveau, men fra et andet kuld, med henblik på frembringelse af F2-generationen. Valg af unger fra hvert kuld skal ske tilfældigt, når der ikke iagttages væsentlige forskelle i kropsvægt eller udseende mellem magerne fra kuldene. Iagttages sådanne forskelle, vælges den bedste repræsentant for hver kuld. Det mest pragmatiske er at dette sker på vægtbasis, men det kan være mere hensigtsmæssigt at lade det ske på basis af udseendet. F1-afkommet må ikke parres, før de er fuldt kønsmodne.

Par uden afkom vurderes med henblik på bestemmelse af den tilsyneladende årsag til steriliteten. Dette kan bestå i at give mulighed for en ekstra parring med afprøvede fædre eller mødre, makroskopisk undersøgelse af kønsorganerne og undersøgelse af brunstcyklus eller spermatogenese.

1.4.7.3 *Anden parring*

I visse tilfælde, således ved behandlingsrelaterede ændringer i kuldstørrelse eller tvivlsom effekt af første parring, anbefales det, at de voksne dyr i P- eller F1-generationen parres igen, så de får endnu et kuld unger. Det anbefales, at de hanner eller hunner, som ikke har frembragt afkom, parres igen med påvist yngledygtige dyr af det modsatte køn. Hvis det skønnes nødvendigt at producere et ekstra kuld i nogen af generationerne, skal dyrene parres igen ca. en uge efter fravænning af sidste kuld.

1.4.7.4 *Kuldstørrelse*

Dyrene skal yngle på normal måde og pleje afkommet indtil fravænning. Standardisering af kuldstørrelserne er frivillig. Anvendes standardisering, skal metoden beskrives i detaljer.

1.5 OBSERVATIONER

1.5.1 **Klinisk observation**

Dyrene observeres dagligt klinisk, og ved sondeindgift foretages denne observation under hensyntagen til tidspunktet for den forventede maksimale virkning efter administrationen. Adfærdsændringer, tegn på vanskelig eller langstrakt fødsel og alle tegn på toksicitet registreres. En yderligere, mere detaljeret undersøgelse af hvert dyr foretages mindst en gang ugentligt, hvilket passende kan ske i forbindelse med vejning af dyret. Alle dyr iagttages to gange dagligt for morbiditet og mortalitet, i weekenden én gang dagligt når det er hensigtsmæssigt.

1.5.2 **Forældredyrenes kropsvægt og føde- og vandindtagelse.**

Forældredyrene (P og Fl) vejes den første dag de modtager stoffet og derefter mindst en gang om ugen. Hunnerne i forældregenerationerne (P og F1) vejes som minimum på dag 0, 7, 14, og 20 eller 21 i drægtighedsperioden, i laktationsperioden på de dage, hvor kuldene vejes, samt på aflivningsdagen. Disse iagttagelser rapporteres individuelt for hvert voksent dyr. I tiden før parring og i drægtighedsperioden skal fødeindtagelsen måles mindst en gang om ugen. Vandindtagelsen skal måles mindst en gang om ugen, hvis teststoffet gives i vandet.

1.5.3 **Brunstcyklus**

Hos hunnerne i P- og F1-generationen vurderes brunstcyklusens længde og normale forløb med vaginalt smear før parring samt ikke obligatorisk i parringsperioden, indtil der findes tegn på parring. Udtagning af celleprøve fra vagina/cervix skal ske forsigtigt for at undgå forstyrrelse af slimhinden med efterfølgende induktion af pseudodrægtighed (1).

1.5.4 **Spermaparametre**

For alle hanner i P- og F1 generationen registreres vægten af testes og epididymides ved forsøgets slutning, og det ene af hvert organ udtages til histopatologisk undersøgelse (se punkt 1.5.7, 1.5.8.1). Fra en delmængde bestående af mindst 10 hanner af hver gruppe hanner i P- og F1-generationen anvendes de øvrige testes og epididymides til tælling af henholdsvis homogeniseringsresistente spermatider og spermiebeholdning i cauda epididymidis. For samme delmængde af hanner opsamles sperma fra cauda epididymidis eller vas deferens til undersøgelse af spermiemotilitet og spermiemorfologi. Hvis der iagttages behandlingsrelaterede virkninger eller der i andre undersøgelser er fundet tegn på en mulig påvirkning af spermatogenesen, skal spermaundersøgelse finde sted hos alle hanner i hver dosisgruppe; ellers kan optællingen indskrænkes til kontrolgruppen og hannerne i højdosisgrupperne i P og F1.

Det samlede antal homogeniseringsresistente testikulære spermatider og spermier i cauda epididymidis opgøres (2)(3). Spermiebeholdningen i cauda kan beregnes af spermiekoncentration og -volumen i den suspension, der benyttes til den kvalitative vurdering og antallet af spermier, som opsamles ved findeling og/eller homogenisering af det øvrige caudavæv. Optællingen på den valgte delmængde af hanner af alle dosisgrupper foretages straks efter aflivning af dyrene, medmindre prøverne fryses og analyseres senere. I disse tilfælde kan kontroldyrene og højdosisgruppen analyseres først. Hvis der ikke optræder behandlingsrelaterede virkninger (på f.eks. spermietal, -motilitet og -morfologi), behøver de andre dosisgrupper ikke analyseres. Findes der behandlingsrelaterede virkninger i højdosisgruppen, skal grupperne på lavere dosis også analyseres.

Motiliteten af spermier i epididymis (eller ductus deferens) bedømmes eller optages på videobånd straks efter aflivning. Udtagning af af spermier skal ske på en måde, så skaden er mindst muligt, og spermierne fortyndes med henblik på motilitetsanalyse med acceptable metoder (4). Procentdelen af fremadbevægelige (progressivt motile) spermier bestemmes enten subjektivt eller objektivt. Foretages der computerassisteret motilitetsanalyse (5)(6)(7)(8)(9)(10) er beregningen af progressiv motilitet baseret på brugerdefinerede tærskelværdier for gennemsnitsvejlængde, hastighed og retlinjethed (lineært indeks). Hvis der optages videobånd af prøverne (11) eller billederne på anden måde registreres på obduktionstidspunktet, kan den efterfølgende analyse af handyr i P- og F1-generationen indskrænkes til kontrol- og højdosisgrupppen, medmindre der konstateres behandlingsrelaterede virkninger, i hvilket tilfælde også grupperne på de lavere doseringer skal bedømmes. I mangel af videooptagelse eller digitalt billede skal alle prøver fra alle behandlingsgrupper analyseres ved obduktionen.

Der foretages en morfologisk bedømmelse af en spermaprøve fra epididymis (eller vas deferens). Spermier (mindst 200 i hver prøve) undersøges som fikserede, våde præparater (12) og klassificeres som enten normale eller anormale. Som eksempel på morfologiske spermieabnormiteter kan nævnes sammensmeltning, isoleret hoved og misdannet hoved og/eller hale. Optællingen finder sted på den udvalgte delmængde af hanner fra af alle grupper enten straks efter aflivning af dyrene eller senere baseret på videobånd og digitale optagelser. Smears kan, når først de er fikseret, undersøges senere. I disse tilfælde kan kontroldyrene og højdosisgruppen analyseres først. Hvis der ikke optræder behandlingsrelaterede virkninger (f.eks. virkninger på spermiemorfologien), behøver de andre dosisgrupper ikke analyseres. Når der konstateres behandlingsrelaterede virkninger i højdosisgruppen, skal grupperne på lavere dosering også analyseres.

Hvis nogen af ovennævnte parametre for spermieevaluering allerede er undersøgt som led i en systemisk toksicitetsundersøgelse af mindst 90 dages varighed, behøver de ikke nødvendigvis gentages i to generationers forsøget. Det anbefales dog, at prøver eller digitale optagelser af spermier fra P-generationen opbevares for at give mulighed for senere vurdering, hvis dette viser sig nødvendigt.

1.5.5 **Afkom**

Hvert kuld undersøges hurtigst muligt efter fødslen (dag 0 i laktationsperioden) til bestemmelse af ungernes antal og køn, dødfødte, levendefødte og tilstedeværelse af alvorlige abnormiteter. Unger, som findes døde på dag 0 bør, hvis de ikke er opløst, helst undersøges for eventuelle defekter og dødsårsag og præserveres. Levende unger tælles og vejes enkeltvis ved fødslen (dag 0 i laktationsperioden) eller på dag 1, og derefter på de regelmæssige vejningsdage, dvs. på dag 4, 7, 14 og 21 i laktationsperioden. Fysiske eller adfærdsmæssige abnormiteter iagttaget hos moderdyr eller afkom skal registreres.

Afkommets fysiske udvikling skal registreres, hovedsagelig som stigning i kropsvægt. Andre fysiske parametre (f.eks åbning af ører og øjne, tandfrembrud, hårvækst) kan give supplerende oplysninger, men evalueringen deraf bør fortrinsvis finde sted sammen med data vedrørende kønsmodning (f.eks. alder og kropsvægt på tidspunktet for åbning af vagina eller for den balano-præputiale separation) (13). Det anbefales at udføre funktionelle undersøgelser (f.eks udvikling i motorisk aktivitet, sansefunktioner, reflekser) på F1-generationen før og/eller efter afvænning, medmindre sådanne undersøgelser indgår i særskilte forsøg; især gælder dette undersøgelser relateret til kønsmodningen. For de fravænnede unger i F1-generationen, som er udvalgt til parring, bestemmes alderen på tidspunktet for åbning af vagina og separation af præputium. På ungerne i F2-generationen måles den anogenitale afstand ved dag 0 efter fødslen, når dette tilsiges af forandringer i F1-generationens kønssammensætning eller tidspunktet for kønsmodning.

Funktionsundersøgelser kan udelades for grupper, som på anden måde viser tydelige tegn på negative påvirkninger (f.eks. væsentligt nedsat tilvækst osv.). Foretages der funktionsundersøgelser, skal disse ikke omfatte de unger, der er udvalgt til parring.

1.5.6 **Makroskopisk undersøgelse ved obduktion**

Ved forsøgets slutning eller ved indtræden af død under undersøgelsen undersøges alle forældredyr (P og F1), alle unger med ydre abnormiteter eller kliniske symptomer samt en (et) tilfældigt udvalgt unge/køn/kuld fra både F1- og F2-generationen makroskopisk for eventuelle strukturabnormiteter og patologiske forandringer. Særligt kønsorganerne skal undersøges. Unger, som aflives af humane grunde i moribund tilstand samt døde unger, når de ikke er opløst, undersøges for eventuelle defekter og/eller dødsårsag og præserveres.

På alle førstegangsfødende hunner undersøges uterus på en måde, som ikke vanskeliggør histopatologisk bedømmelse, for tilstedeværelse af og antal implantationssteder.

1.5.7 **Organvægt**

Ved forsøgets afslutning bestemmes kropsvægt og vægten af følgende organer på alle forældredyr i P-generationen og F1-generationen (parrede organer vejes enkeltvis):

— Uterus, ovarier;
— Testes, epididymides (total og cauda);
— Prostata;
— Vesiculae seminales med prostata anterior (coagulating glands) og disses væskeindhold samt prostata (som én samlet enhed);
— Hjerne, lever, nyrer, milt, hypofysen, skjoldbruskkirtel og binyrer samt kendte målorganer.

Kropsvægten ved forsøgets slutning bestemmes for unger i F1- og F2-generationen, som udvælges til obduktion, og følgende organer fra den (det) ene tilfældigt udvalgte unge/køn/kuld (se punkt 1.5.6) vejes: Hjerne, milt og thymus.

Resultaterne af den makroskopiske obduktion og organvejningen sammenholdes, når det er praktisk muligt, med observationer fra andre forsøg med gentagen dosering.

1.5.8 **Histopatologi**

1.5.8.1 *Forældredyr*

Følgende organer og væv fra forældredyr (P og F1) eller repræsentative prøver deraf fikseres og opbevares i et passende medium til histopatologisk undersøgelse.

— Vagina, uterus med cervix, og ovarier (præserveret i hensigtsmæssigt fiksativ);
— En testis (præserveret i Bouin's fiksativ eller tilsvarende), én epididymis, vesiculae seminales, prostata og prostata anterior ("coagulating gland");
— Tidligere udpegede målorgan(er) fra alle de dyr i P- og F1-generationen, som er udvalgt til parring.

Af ovennævnte præserverede organer og væv foretages fuldstændig histopatologisk undersøgelse for alle de dyr i højdosis- og kontrolgrupperne i P- og F1-generationen, som er udvalgt til parring. Undersøgelse af ovarierne fra dyrene i P-generationen er ikke obligatorisk. De organer fra lav- og mellemdosisgrupperne, som udviser behandlingsrelaterede forandringer, skal ligeledes undersøges som led i fastsættelsen af NOAEL. Derudover skal den histopatologiske undersøgelse omfatte kønsorganerne fra de dyr i lav- og mellemdosisgruppen, som mistænkes for nedsat fertilitet, fordi de f.eks. ikke har været i stand til at parre sig, undfange, besvangre eller føde raskt afkom, eller hvis brunstcyklus, spermietal, -motilitet eller -morfologi var påvirket. Alle makroskopiske forandringer som atrofi eller tumorer undersøges.

Detaljeret histopatologisk undersøgelse af testes (f.eks. med Bouin's fiksativ, paraffinfiksering og tværsnit af 4-5µ mm tykkelse) skal foretages til påvisning af behandlingsrelaterede effekter som manglende frigivelse af spermatider, manglende kimcellelag eller -typer, multinukleære kæmpeceller eller vandring af spermatogene celler ind i lumen (14). Undersøgelse af den intakte epididymis skal omfatte caput, corpus og cauda, hvilket kan ske ved vurdering af et længdesnit. Epididymis skal gennemgås med henblik på leukocytinfiltration, ændret forekomst af celletyper, afvigende celletyper, og fagocytose af spermier. Til undersøgelse af handyrenes kønsorganer kan anvendes PAS- og hæmatoxylinfarvning.

Ovariet i postlaktationsperioden skal indeholde primordial- og voksende follikler foruden de store corpora lutea fra laktationsperioden. Den histopatologiske undersøgelse skal kunne påvise en eventuel kvalitativ forringelse af bestanden af primordialfollikler. For hundyr i F1-generationen foretages en kvantitativ vurdering af primordialfolliklerne; antal dyr, valg af ovariesnit og størrelsen af prøvesnit skal være statistisk tilpasset den anvendte vurderingsmetode. Undersøgelsen skal omfatte en optælling af primordialfollikler, hvilket kan kombineres med optælling af små voksende follikler, med henblik på sammenligning af ovarierne i behandlingsgruppe og kontrolgruppe (15)(16)(17)(18)(19).

1.5.8.2 *Fravænnede unger*

Makroskopisk abnormt væv og målorganer fra alle unger med ydre abnormiteter eller kliniske symptomer samt fra den/det ene tilfældigt udvalgte unge/køn/kuld fra både F1- og F2-generationen, som ikke er udvalgt til parring, fikseres og opbevares i et passende medium til histopatologisk undersøgelse. Det præserverede væv skal gennemgå fuld histopatologisk karakterisering med særlig vægt på kønsorganerne.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Data rapporteres for hver forsøgsgruppe og generation og sammenfattes i tabelform med angivelse, for hver forsøgsgruppe og hver generation, af antal dyr ved forsøgets begyndelse, antal dyr, som er fundet døde under forsøget eller aflivet af humanitære grunde, tidspunkt for eventuel død eller humanitær aflivning, antal fertile dyr, antal drægtige hundyr, antal dyr, som viser tegn på toksisk virkning, beskrivelse af iagttagne toksicitetstegn, herunder begyndelsestidspunkt, varighed og sværhed af alle toksiske virkninger, arten af de fund, der er gjort på forældredyr og afkom, arten af de histopatologiske forandringer, og alle relevante data om kuldene.

Til bedømmelse af talmateriale anvendes en hensigtsmæssig, almindelig anerkendt statistisk metode; valg af statistiske metoder skal indgå som en del af undersøgelsens design og skal begrundes. Statistiske modeller for dosis-respons sammenhæng kan være nyttige til dataanalyse. Rapporten skal indeholde tilstrækkelige oplysninger om analysemetoden til, at en uafhængig rapportør/statistiker kan revurdere og gentage analysen.

2.2 VURDERING AF RESULTATER

Fundene i denne reproduktionsundersøgelse i to generationer vurderes med hensyn til de iagttagne effekter, herunder obduktionsfund og mikroskopiske fund. Vurderingen skal omfatte sammenhæng, eller mangel herpå, mellem dyrenes udsættelse for teststoffet og tilstedeværelse eller fravær, incidens og sværhedsgrad af abnormiteter, herunder makroskopiske forandringer, identificerede målorganer, påvirkning af fertiliteten, unormale kliniske fund, påvirkning af reproduktions- og ynglepræstationer, kropsvægtforandringer, indvirkning på mortaliteten og eventuelle toksiske effekter. Prøvestoffets fysisk-kemiske egenskaber og eventuelle foreliggende toksikokinetiske data skal indgå i vurderingen af forsøgets resultater.

En korrekt udført reproduktionstoksicitetsundersøgelse skal give et tilfredsstillende skøn over nulvirkningsniveauet og indsigt i negative virkninger på reproduktion, fødsel, laktation og postnatal udvikling, herunder vækst og kønsmodning.

2. FORTOLKNING AF RESULTATER

En reproduktionstoksicitetsundersøgelse i to generationer giver oplysninger om virkningerne af gentagen eksponering for et stof i alle faser af reproduktionscyklusen. Navnlig giver undersøgelsen oplysninger om reproduktionsparametre og om afkommets udvikling, vækst, kønsmodning og overlevelse. Undersøgelsens resultater skal fortolkes i sammenhæng med fundene i forsøgene vedrørende subkronisk toksicitet, prænatal udviklingstoksicitet, toksikokinetik og andre foreliggende undersøgelser. Undersøgelsens resultater kan anvendes til at vurdere behovet for yderligere undersøgelse af et kemisk stof. Undersøgelsens resultater kan i begrænset omfang overføres til mennesker. Resultaterne kan bedst anvendes til at give oplysninger om nulvirkningsniveau og tilladelig eksponering af mennesker (20)(21)(22)(23).

3 **RAPPORTERING**

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

For teststoffet:

— Fysisk form og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber,
— identifikationsdata,
— renhed.

For eventuelt vehikel:

— Begrundelse for valg af vehikel, hvis dette ikke er vand.

For forsøgsdyrene:

— Den anvendte art/stamme,
— dyrenes antal, alder og køn,
— oprindelse, miljøbetingelser, kost, redematerialer osv.,
— de enkelte dyrs vægt ved forsøgets begyndelse.

For forsøgsbetingelserne:

— Rationale for valg af dosisniveau;
— oplysninger om formuleringen af teststof/fodertilberedning, opnået koncentration,
— tilberedningens stabilitet og homogenitet,
— oplysninger om administration af teststoffet;
— i givet fald, omregning fra teststofkoncentration i foder/drikkevand (ppm) til opnået dosis (mg/kg kropsvægt/døgn),
— oplysninger om foderets og vandets kvalitet.

For resultaterne:

— Fødeindtagelse og vandforbrug, hvis disse foreligger, foderudnyttelse (kropsvægtforøgelse pr. gram indtaget foder), og forbrug af forsøgsmateriale for P- og F1 dyrene, bortset fra perioden hvor dyrene har været sammen og for mindst den sidste tredjedel af laktationsperioden,
— absorptionsdata (hvis de foreligger),
— kropsvægtdata for dyrene i P- og F1-generationen udvalgt til parring,
— vægtdata for kuld og unger;
— kropsvægt ved aflivning og absolut og relativ organvægt for forældredyrene;
— art, sværhedsgrad og varighed af kliniske symptomer (hvad enten disse er reversible eller ikke),
— tidspunktet for dødens indtræden under forsøget eller hvorvidt dyrene overlevede til forsøgets afslutning;
— toksisk respons fordelt på køn og dosering, med angivelse af indekstal for parring, fertilitet, drægtighed, fødsel, levedygtighed og laktation; rapporten skal angive de tal, der er benyttet til beregning af sådanne indekser,
— toksisk effekt eller andre effekter på reproduktion, afkom, postnatal vækst osv.,
— obduktionsfund,
— detaljeret beskrivelse af alle histopatologiske fund,
— antal hunner i P- og F1-generationen med normal brunstcyklus, og cyklusens længde,
— totalt antal spermier i cauda epididymis, procentdel progressivt motile spermier, procentdel morfologisk normale spermier, og procentdel spermier med hver af de fundne abnormiteter,
— tid indtil parring, inkl. antal døgn indtil parring finder sted,
— drægtighedsperiodens længde,
— antal implantationer, corpora lutea, kuldstørrelse,
— antal levendefødte og postimplantationstab;
— antal unger med makroskopisk synlige abnormiteter, antal små uudviklede unger skal angives, hvis de er optalt;
— data vedrørende fysiske kendetegn hos unger, og andre data vedrørende den postnatale udvikling; det skal begrundes, hvilke fysiske kendetegn der er evalueret,
— i det omfang det er relevant, data vedrørende iagttagelser af funktioner hos unger og voksne,
— når det er hensigtsmæssigt, statistisk behandling af resultaterne.

Diskussion af resultater.

Konklusioner, herunder NOAEL (højeste niveau uden tegn på skadelig effekt) for moderdyr og afkom.

4 **HENVISNINGER**

(1) Sadleir, R.M.F.S. (1979). Cycles and Seasons, In: *Reproduction in Mammals:* I. Germ Cells and Fertilization, C.R. Auston and R.V. Short (eds.), Cambridge, New York.

(2) Gray, L.E. et al., (1989). A Dose-Response Analysis of Methoxychlor-Induced Alterations of Reproductive Development and Function in the Rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 12:92-108.

(3) Robb, G.W. et al., (1978). Daily Sperm Production and Epididymal Sperm Reserves of Pubertal and Adult Rats. *Journal of Reproduction and Fertility* 54:103-107.

(4) Klinefelter, G.R. et al., (1991). The Method of Sperm Collection Significantly Influences Sperm Motion Parameters Following Ethane Dimethanesulfonate Administration in the Rat. *Reproductive Toxicology* 5:39 44

(5) Seed, J. et al. (1996). Methods for Assessing Sperm Motility, Morphology, and Counts in the Rat, Rabbit, and Dog: a Consensus Report. *Reproductive Toxicology* 10(3):237- 244.

(6) Chapin, R.E. et al., (1992).Methods for Assessing Rat Sperm Motility. *Reproductive Toxicology* 6:267-273

(7) Klinefelter, G.R. et al., (1992). Direct Effects of Ethane Dimethanesulphonate on Epididymal Function in Adult Rats: an *In Vitro* Demonstration. *Journal of Andrology* 13:409-421.

(8) Slott, V.L. et al., (1991). Rat Sperm Motility Analysis: Methodologic Considerations. *Reproductive Toxicology* 5:449-458.

(9) Slott, V.L. and Perreault, S.D., (1993). Computer-Assisted Sperm Analysis of Rodent Epididymal Sperm Motility Using the Hamilton-Thorn Motility Analyzer. In: *Methods in Toxicology,* Part A., Academic, Orlando, Florida. pp. 319-333.

(10) Toth, G.P. et al. (1989). The Automated Analysis of Rat Sperm Motility Following Subchronic Epichlorhydrin Administration: Methodologic and Statistical Considerations. Journal of Andrology 10: 401-415.

(11) Working, P.K. and M. Hurtt, (1987). Computerized Videomicrographic Analysis of Rat Sperm Motility. Journal of Andrology 8:330-337.

(12) Linder, R.E. et al., (1992). Endpoints of Spermatoxicity in the Rat After Short Duration Exposures to Fourteen Reproductive Toxicants. Reproductive Toxicology 6:491-505.

(13) Korenbrot, C.C. et al., (1977). Preputial Separation as an External Sign of Pubertal Development in the Male Rat. Biological Reproduction 17:298303.

(14) Russell, L.D. et al., (1990). Histological and Histopathological Evaluation of the Testis, Cache River Press, Clearwater, Florida.

(15) Heindel, J.J. and R.E. Chapin, (eds.) (1993). Part B. Female Reproductive Systems, Methods in Toxicology, Academic, Orlando, Florida.

(16) Heindel, J.J. et al., (1989) Histological Assessment of Ovarian Follicle Number in Mice As a Screen of Ovarian Toxicity. In: Growth Factors and the Ovary, A.N. Hirshfield (ed.), Plenum, New York, pp. 421-426.

(17) Manson, J.M. and Y.J. Kang, (1989). Test Methods for Assessing Female Reproductive and Developmental Toxicology. In: Principles and Methods of Toxicology, A.W. Hayes (ed.), Raven, New York.

(18) Smith, B.J. et al,. (1991). Comparison of Random and Serial Sections in Assessment of Ovarian Toxicity. Reproductive Toxicology 5:379-383.

(19) Heindel, J.J. (1999). Oocyte Quantitation and Ovarian Histology. In: An Evaluation and Interpretation of Reproductive Endpoints for Human Health Risk Assessment, G. Daston,. and C.A. Kimmel, (eds.), ILSI Press, Washington, DC.

(20) Thomas, J. A. (1991). Toxic Responses of the Reproductive System. In: Casarett and Doull's Toxicology, M.O. Amdur, J. Doull, and C.D. Klaassen (eds.), Pergamon, New York.

(21) Zenick, H. and E.D. Clegg, (1989). Assessment of Male Reproductive Toxicity: A Risk Assessment Approach. In: Principles and Methods of Toxicology, A.W. Hayes (ed.), Raven Press, New York.

(22) Palmer, A.K. (1981). In: Developmental Toxicology, Kimmel, C.A. and J. Buelke-Sam (eds.), Raven Press, New York.

(23) Palmer, A.K. (1978). In Handbook of Teratology, Vol. 4, J.G. Wilson and F.C. Fraser (eds.), Plenum Press, New York.

BILAG 2H

B.42. HUDSENSIBILISERING: ASSAY PÅ LOKALE LYMFEKNUDER

1. METODE

Denne forsøgsmetode er ækvivalent med OECD TG 429 (2002)

1.1 INDLEDNING

Assay på lokale lymfeknuder (LLNA) er tilstrækkeligt valideret og anerkendt til, at det berettiger, at den indføres som ny metode (1)(2)(3). Der er tale om endnu en metode til vurdering af kemiske stoffers potentiale for hudsensibilisering i dyr. I den anden metode (B.6) anvendes marsvin, specielt bør nævnes Maksimeringstest på marsvin (Guinea Pig Maximization Test – GPMT) og Buehler testen (4).

LLNA er en alternativ metode til at udpege hudsensibiliserende kemiske stoffer og til at fastslå, om et kemisk stof er uden nævneværdigt hudsensibiliserende potentiale. Dette indebærer ikke, at LLNA i alle tilfælde bør benyttes i stedet for marsvinetesten, men snarere, at dette assay er lige så nyttigt og kan anvendes som et alternativ, for hvilket det gælder, at positive og negative resultater sædvanligvis ikke kræver yderligere bekræftelse.

LLNA har visse fordele, både i videnskabelig henseende og hvad angår dyrs velfærd. Metoden består i undersøgelse af induktionsfasen i hudsensibilisering og giver kvantitative data, som er velegnede til at vurdere dosis/respons forholdet. En validering af LLNA og en oversigt over det tilknyttede arbejde findes i litteraturen (5)(6)(7)(8). Det skal endvidere bemærkes, at de let til moderat sensibiliserende stoffer, der anbefales som velegnede positive kontrolstoffer ved marsvineforsøg, også er egnede til brug i forbindelse med LLNA (6)(8)(9).

LLNA en en *in vivo* metode og eliminerer således ikke brugen af dyr til vurdering af kontaktsensibiliserende aktivitet. Den giver imidlertid mulighed for at mindske det nødvendige antal dyr til dette formål. Desuden repræsenterer LLNA en væsentligt mere sofistikeret måde at anvende dyr til kontaktsensibiliseringstests på. LLNA er baseret på immunologiske hændelser, som udløses af kemiske stoffer i induktionsfasen af sensibiliseringen. I modsætning til marsvinetests kræver LLNA ikke, at der fremkaldes challenge-inducerede dermale hypersensivitetsreaktioner. Desuden kræver LLNA ikke anvendelse af et adjuvans, således som det er tilfældet for Maksimeringstesten på marsvin. LLNA mindsker således dyrenes lidelser. Trods LLNA's fordele fremfor traditionelle marsvinetests må man have for øje, at metoden har visse begrænsninger, som kan gøre traditionelle marsvinetests nødvendige (således forekommer falske negative fund i LLNA for visse metaller og falske positive fund for visse hudirriterende stoffer) (10).

Der henvises desuden til indledningens del B.

1.2 METODENS PRINCIP

Det tilgrundliggende princip for LLNA består i, at det sensibiliserende agens inducerer en primær lymfocytproliferation i den lymfeknude, som dræner påføringsstedet for det kemiske stof. Denne proliferation er proportional med den påførte dosis (og med allergenets styrke) og gør det let at få et objektivt, kvantitativt mål for sensibiliseringen. I LLNA-testen vurderes denne proliferation som en dosis-respons forhold, hvor proliferationen i forsøgsgrupperne sammenholdes med proliferationen i en kontrolgruppe, der er behandlet med vehiklet. Forholdet mellem proliferation i behandlingsgrupperne og proliferationen i kontrolgruppen kaldes stimulationsindekset og skal være mindst tre, før et prøvestof kan vurderes nærmere som et potentielt hudsensibiliserende agens. De her beskrevne metoder bygger på anvendelse af radioaktiv mærkning til måling af celleproliferationen. Andre endepunkter til bedømmelse af proliferationen kan imidlertid anvendes, forudsat at dette begrundes og dokumenteres videnskabeligt forsvarligt med fuldstændige litteraturhenvisninger og beskrivelse af metoden.

1.3 BESKRIVELSE AF TESTMETODEN

1.3.1 **Forberedelser**

1.3.1.1 *Miljøbetingelser og fodring*

Dyrene holdes i hver sit bur. Temperaturen i forsøgsdyrenes rum skal være 22°C (±3°C). Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og bør ikke være over 70 % bortset fra under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder og fri adgang til drikkevand.

1.3.1.2 *Forberedelse af dyrene*

Dyrene udtages på tilfældig måde, mærkes, så hvert dyr kan identificeres (dog ikke ved nogen form for mærkning af øret) og holdes i deres bure i mindst 5 døgn forud for doseringen for at de kan akklimatisere sig til forsøgsbetingelserne. Før behandlingen påbegyndes undersøges alle dyr for at sikre, at de er uden observerbare hudlæsioner.

1.3.2 **Forsøgsbetingelser**

1.3.2.1 *Forsøgsdyr*

Mus må foretrækkes til denne test. Der anvendes unge voksne hunmus af stamme CBA/Ca eller CBA/J, som ikke har født og ikke er drægtige. Ved forsøgets begyndelse skal dyrene være 8-12 uger gamle, og vægtvariationen mellem de anvendte dyr være mindst mulig og må ikke overstige 20 % af gennemsnitsvægten. Andre stammer og handyr kan anvendes, når der er genereret tilstrækkelige data til at dokumentere, at der ikke er væsentlige stamme- og/eller kønsspecifikke forskelle i LLNA-respons.

1.3.2.2 *Pålidelighedskontrol*

I forsøget anvendes positive kontroller til at godtgøre, at assayets præstationer og laboratoriets kompetence er tilstrækkelige til at assayet bliver vellykket. Den positive kontrol skal fremkalde en positiv LLNA-respons ved det eksponeringsniveau, som forventes at give en stigning i stimulationsindekset (SI) som er mere end >3 større end i den negative kontrolgruppe. Dosis til den positive kontrol skal vælges således, at der er tydelig, men ikke overdreven induktion. De foretrukne stoffer hertil er hexylkanelaldehyd (CAS nr. 101-86-0, EINECS nr. 202-983-3) og mercaptobenzothiazol (CAS nr. 149-30-4, EINECS nr. 205-736-8). Der kan forekomme omstændigheder, hvor man kan anvende andre kontrolstoffer, som opfylder ovenstående kriterier, forudsat at dette er velbegrundet. Sædvanligvis vil en positiv kontrolgruppe i hvert assay være nødvendig, men undertiden råder prøvningslaboratorierne over historiske positive kontroldata, som viser ensartet tilfredsstillende respons gennem en seks måneders periode eller længere. Under sådanne omstændigheder kan mindre hyppig testning med positive kontroller være på sin plads med intervaller på højst 6 måneder. Skønt det positive kontrolstof bør afprøves i et vehikel, som vides at fremkalde ensartet respons (f.eks. acetone: olivenolie), kan det i visse godkendelsessituationer desuden være nødvendigt med testning i andre vehikler end standardvehiklet (med en klinisk-kemisk relevant formulering). I sådanne tilfælde bør en mulig interaktion mellem et positivt kontrolstof og det pågældende ukonventionelle vehikel undersøges.

1.3.2.3 *Antal dyr, dosisniveauer og valg af vehikel.*

Der anvendes mindst fire dyr i hver dosisgruppe, mindst tre forskellige koncentrationer af prøvestoffet, en negativ kontrolgruppe, som udelukkende behandles med det til prøvestoffet anvendte vehikel, samt, når det er hensigtsmæssigt, en positiv kontrolgruppe. Når data skal indsamles fra de enkelte dyr, anvendes mindst fem dyr i hver dosisgruppe. Bortset fra behandlingen med prøvestof behandles dyrene i kontrolgrupperne på samme måde som dyrene i behandlingsgrupperne.

Dosering og valg af vehikel baseres på anbefalingerne i reference (1). Dosisniveauerne vælges af koncentrationsserier på 100 %, 50 %, 25 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 % osv. Foreliggende data vedrørende akut toksicitet og hudirritation tages i betragtning, således at der vælges tre på hinanden følgende koncentrationer, hvoraf den højeste er den, der giver størst mulig eksponering uden systemisk toksicitet eller for stærk hudirritation (2)(11).

Vehiklet vælges således, at testkoncentrationer og opløselighed maksimeres, samtidig med at den fremstillede opløsning/suspension er egnet til påføring af prøvestoffet. De anbefalede vehikler er i prioriteret rækkefølge acetone/olivenolie (4:1 v/v), dimethylformamid, methylethylketon, propylenglycol og dimethylsulphoxid (2)(10), men andre kan anvendes, hvis der fremlægges et fyldestgørende videnskabeligt rationale derfor. I visse situationer kan det som yderligere kontrol være nødvendigt med et klinisk relevant opløsningsmiddel eller den formulering, hvori prøvestoffet markedsføres. Man må specielt være opmærksom på, at vehikelsystemet bør indeholde hydrofile stoffer, som befugter huden og ikke straks løber af. Vehikler kun bestående af vand bør således undgås.

1.3.3 **Forsøgets udførelse**

1.3.3.1 *Forsøgsplan*

Forsøgsplanen for assayet er følgende:

- *Dag 1:*
  Hvert dyrs vægt bestemmes og registreres. Dorsum af hvert øre påføres åbent 25 µl af den pågældende prøvestofkoncentration, af vehiklet alene eller af det positive kontrolstof.

- *Dag 2 og 3:*
  Påføringen fra dag 1 gentages.

- *Dag 4 og 5* :
  Ingen behandling.

- *Dag 6* :
  Hvert dyrs vægt registreres. 250 µl saltvand med phosphatbuffer indeholdende 20 µCi (7,4e + 8 Bq) ^{3}H-methylthymidin injiceres i alle testdyr og kontroldyr gennem halevenen. Alternativt injiceres 250 µL saltvand med phosphatbuffer indeholdende 2 µCi (7,4e + 7 Bq) ^{125}I-ioddeoxyuridin og 10^{-5} M fluordeoxyuridin i alle dyr gennem halevenen.

  Fem timer senere aflives dyrene. De drænende aurikulære lymfeknuder fra hvert øre eksciseres og pooles i saltvand med phosphatbuffer for hver forsøgsgruppe (metode med poolet behandlingsgruppe); alternativt kan hvert par lymfeknuder fra hvert enkelt dyr eksciseres og pooles i saltvand med phosphatbuffer for hvert dyr (enkeltdyrs metode). Detaljer og diagrammer vedrørende identifikation og dissektion af lymfeknuder findes i bilag I til reference 10.

1.3.3.2 *Fremstilling af cellesuspensioner*

En enkeltcellesuspension af lymfeknudeceller (LNC) enten fra de poolede behandlingsgrupper eller bilateralt fra de enkelte dyr fremstilles ved forsigtig mekanisk disaggregering gennem 200 µm trådnet af rustfrit stål. Lymfeknudecellerne vaskes to gange med overskud af saltvand med phosphatbuffer og fældes med 5 % trichloreddikesyre (TCA) ved 4 °C i 18 timer (1). De dannede pellets genopslæmmes enten i 1 ml TCA og overføres til scintillationsglas indeholdende 10 ml scintillatorvæsken til ^{3}H-tælling, eller overføres direkte i gamma-tælleglas til tælling af ^{125}I.

1.3.3.3 *Bestemmelse af den* celleproliferationen *(optagne radioaktivitet)*

Optagelsen af ^{3}H-methylthymidin måles ved β-scintillationstælling som antal disintegrationer pr. minut (DPM). Optagelsen af ^{125}I-ioddeoxyuridin måles ved ^{125} I-tælling og angives også som DPM. Afhængigt af den valgte metode angives optagelsen som DPM/behandlingsgruppe (poolet metode) eller DPM/dyr (individuel metode).

1.3.3.4 *Bemærkninger*

1.3.3.4.1 *Klinisk observation*

Dyrene observeres en gang dagligt for alle kliniske tegn på lokalirritation på påføringsstedet og systemisk toksicitet. Alle observationer registreres systematisk i enkeltjournaler for hvert dyr.

1.3.3.4.2 *Kropsvægt*

Som angivet i nr. 1.3.3.1 måles kropsvægten af hvert dyr ved forsøgets begyndelse og ved den planmæssige aflivning af dyrene.

1.3.4 **Beregning af resultater**

Resultaterne angives som stimulationsindeks (SI). Ved den poolede metode fås SI ved division af den poolede optagelse af radioaktivitet for hver behandlingsgruppe med den poolede optagelse for kontrolgruppen på vehikel; resultatet er den gennemsnitlige SI-værdi. Ved enkeltdyrsmetoden fås SI-værdien ved at dividere den gennemsnitlige DPM/dyr fra hver stof test gruppe og den positive kontrolgruppe med den gennemsnitlige DPM/dyr fra oplosningsmiddel/vehikel kontrolgruppen. Gennemsnitsværdien for de vehikelbehandlede kontroldyr er således 1.

Ved at bruge enkeltdyrsmetoden til beregning af SI får man mulighed for en statistisk analyse af data. Ved valg af statistisk analysemetode bør undersøgeren være opmærksom på mulige forskelle i varians eller andre tilknyttede problemer, som kan kræve transformation af data eller anvendelse af ikke-parametrisk statistisk analyse. En hensigtsmæssig metode til fortolkning af data er at vurdere alle individuelle data for behandlede dyr og kontroldyr på vehikel og på grundlag heraf optegne den bedst tilpassede dosis-responskurve, idet der tages hensyn til konfidensgrænserne (8)(12)(13). Undersøgeren må dog være på vagt over for mulige "vildskud" i form af responsværdier for enkeltdyr, som falder uden for gruppen og kan gøre det nødvendigt at benytte et alternativt mål for responsen (f.eks. medianværdi i stedet for gennemsnit) eller frasortering af vildskuddet.

Afgørelsen vedrørende en positiv respons omfatter et stimulationsindeks ≥3 foruden en gennemgang af dosis-respons og, når det er hensigtsmæssigt, statistisk signifikans (3)(6)(8)(12)(14).

Hvis det er nødvendigt at klargøre de opnåede resultater, bør forskellige egenskaber af prøvestoffet tages i betragtning, herunder om det er strukturelt beslægtet med kendte hudsensibiliserende stoffer, om det medfører kraftig hudirritation og arten af den iagttagne dosis-respons. Disse og andre overvejelser er der mere indgående redegjort for andetsteds (7).

2 **DATA**

Data sammenfattes i tabelform med angivelse af gennemsnitlige og individuelle DPM-værdier og stimulationsindeks for hver dosisgruppe (herunder også kontrolgruppen på vehikel).

3 **RAPPORTERING**

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

Prøvestof:

— identifikationsoplysninger (f.eks. CAS-nummer, hvis det findes, oprindelse, renhed, kendte urenheder, batch-nummer);
— fysisk tilstand og fysisk-kemiske egenskaber (f.eks. flygtighed, stabilitet, opløselighed);
— for blandinger, sammensætning og relativt indhold af bestanddelene.

Vehikel:

— identifikationsoplysninger [renhed, koncentration (i givet fald); anvendt volumen]
— Begrundelse for valg af vehikel.

For forsøgsdyrene:

— den anvendte musestamme;
— dyrenes mikrobiologiske status, hvis den kendes;
— dyrenes antal, alder og køn,
— dyrenes oprindelse, miljøbetingelser, kost osv.,

Omstændigheder ved forsøget:

— enkeltheder vedrørende præparation og påføring af prøvestoffet;
— begrundelse af den valgte dosis, herunder resultaterne af dosistitreringsundersøgelsen, hvis en sådan er udført; anvendte koncentrationer af vehikel og prøvestof, og samlet mængde påført stof
— oplysninger om foderets og vandets kvalitet (herunder fødens art/oprindelse, vandets oprindelse).

Pålidelighedskontrol:

— sammenfatning af resultaterne af den seneste pålidelighedskontrol, herunder oplysninger om stoffet og anvendt koncentration og vehikel.
— sideløbende og/eller historiske data for positive og negative kontroller fra prøvelaboratoriet

Resultater:

— de enkelte dyrs vægt ved doseringens begyndelse og ved den planmæssige aflivning.
— en tabel med gennemsnitlige (poolet metode) eller individuelle (enkeltdyrsmetode) DPM-værdier samt variationen af værdier for begge metoder og stimulationsindeks for hver dosisgruppe (herunder også kontrolgruppen på vehikel).
— statistisk analyse, når det er hensigtsmæssigt
— tidspunkt for indtræden af og tegnene på toksicitet, herunder eventuel hudirritation på administrationsstedet for hvert dyr.

Behandling af resultater:

— Kortfattet kommentar til resultaterne, dosis-responsanalyse og i givet fald statistisk analyse, med en konklusion mht. til om det undersøgte stof må anses for hudirriterende.

4 **HENVISNINGER**

1 Kimber, I. and Basketter, D.A. (1992). The murine local lymph node assay; collaborative studies and new directions: A commentary. Food and Chemical Toxicology 30, 165-169.

2 Kimber, I, Derman, R.J., Scholes E.W, and Basketter, D.A. (1994). The local lymph node assay: developments and applications. Toxicology, 93, 13-31.

3 Kimber, I., Hilton, J., Dearman, R.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Basketter, D.A., Lea, L., House, R.V., Ladies, G.S., Loveless, S.E., Hastings, K.L. (1998). Assessment of the skin sensitisation potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory exercise. Journal of Toxicology and Environmental Health, 53, 563-79.

4 Testing Method B.6.

2 Chamberlain, M. and Basketter, D.A. (1996). The local lymph node assay: status of validation. Food and Chemical Toxicology, 34, 999-1002.

6 Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Kimber, I. and Loveless, S.E (1996). The local lymph node assay- A viable alternative to currently accepted skin sensitisation tests. Food and Chemical Toxicology, 34, 985-997.

7. Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998). Strategies for identifying false positive responses in predictive sensitisation tests. Food and Chemical Toxicology. 36, 327-33.

8 Van Och, F.M.M, Slob, W., De Jong, W.H., Vandebriel, R.J., Van Loveren, H. (2000). A quantitative method for assessing the sensitising potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employement of a regression method that includes determination of uncertainty margins. Toxicology, 146, 49-59.

9 Dearman, R.J., Hilton, J., Evans, P., Harvey, P., Basketter, D.A. and Kimber, I. (1998). Temporal stability of local lymph node assay responses to hexyl cinnamic aldehyde. Journal of Applied Toxicology, 18, 281-4.

10 National Institute of Environmental Health Sciences (1999). The Murine Local Lymph Node Assay: A Test Method for Assessing the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals/Compounds: The Results of an Independent Peer Review Evaluation Coordinated by the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICETAM). NIH Publication No: 99-4494, Research Triangle Park, N.C. (http://iccvam.niehs.nih.gov).

11 Testing method B.4.

12 Basketter, D.A., Selbie, E., Scholes, E.W. Lees, D. Kimber, I. and Botham, P.A. (1993) Results with OECD recommended positive control sensitisers in the maximisation, Buehler and local lymph node assays. Food and Chemical Toxicology, 31, 63-67.

13 Basketter D.A., Lea L.J., Dickens A., Briggs D., Pate I., Dearman R.J., Kimber I. (1999). A comparison of statistical approaches to the derivation of EC_3 values from local lymph node assay dose responses. J. Appl. Toxicology, 19, 261-266.

14 Basketter DA, Blaikie L, Derman RJ, Kimber I, Ryan CA, Gerberick GF, Harvey P, Evans P, White IR and Rycroft RTG (2000). Use of local lymph node assay for the estimation of relative contact allergenic potency. Contact Dermatitis 42 ,344-48.

B.43. NEUROTOKSICITETSUNDERSØGELSE I GNAVERE

1. METODE

Metoden svarer til OECD TG 424 (1997).

Denne forsøgsmetode har til formål at give den nødvendige information for at kunne bekræfte eller nærmere karakterisere af den potentielle neurotoksicitet af kemiske stoffer i voksne dyr. Den kan enten kombineres med eksisterende metoder til toksicitetsundersøgelse ved gentagen indgift eller kan udføres som en separat undersøgelse. Det anbefales at konsultere OECD Guidance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Methods (1) med henblik på design af undersøgelser baseret på denne testmetode. Navnlig er dette vigtigt, hvis man overvejer at ændre på de observationer og testprocedurer, som anbefales til rutinemæssig brug af metoden. Det nævnte Guidance Document er udarbejdet med henblik på at lette valget af andre testprocedurer til brug under givne omstændigheder.
Vurdering af udviklingsneurotoksicitet er ikke omfatte af denne metode.

1.1 INDLEDNING

Ved vurdering af kemiske stoffers toksiske egenskaber er det vigtigt, at potentialet for neurotoksiske virkninger tages i betragtning. I metoden til systemisk toksicitetsundersøgelse med gentagen indgift indgår allerede screening for neurotoksisk potentiale. Metoden kan benyttes til at fastlægge design for en undersøgelse, der supplerer eller bekræfter de neurotoksiske virkninger, som er set i undersøgelserne for systemisk toksicitet ved gentagen indgift. Når man betragter det neurotoksiske potentiale af visse kategorier af kemiske stoffer, kan disse tænkes at ville blive vurderet mere korrekt, hvis denne metode anvendes, uden at man på forhånd har fået nogen indikation af stoffernes neurotoksiske potentiale fra forsøg med systemisk toksicitet ved gentagen indgift. Sådanne betragtninger kan f.eks. bestå i:

- observation af neurologiske symptomer eller neuropatologiske forandringer i andre toksicitetsundersøgelser end forsøg med gentagen indgift, eller
- strukturelt slægtskab eller andre oplysninger, der kæder stofferne sammen med kendte neurotoksiske stoffer.

Derudover kan det i andre tilfælde være hensigtsmæssig at benytte denne metode; for nærmere enkeltheder henvises til (1).

Denne metode er udviklet således, at den kan tilpasses med henblik på at bekræfte givne histopatologiske og adfærdsmæssige neurotoksiske egenskaber ved et kemisk stof foruden at karakterisere og kvantificere den neurotoksiske respons.

Tidligere blev neurotoksicitet anset for at være ensbetydende med neuropati ledsaget af neuropatologiske forandringer eller af neurologisk dysfunktion, som f.eks. kramper, lammelse eller tremor. Skønt neuropati er en vigtig manifestation af neurotoksicitet, er det nu klart, at der er mange symptomer på toksisk effekt på nervesystemet (f.eks. nedsat motorisk koordination, nedsat sansefunktion, indlærings- og hukommelsesdysfunktion), som ikke nødvendigvis afspejler sig i neuropati eller i andre typer forsøg.

Denne neurotoksicitets-forsøgsmetode er udformet med henblik på at finde væsentlige neuroadfærdsmæssige og neuropatologiske virkninger i voksne gnavere. Skønt adfærdspåvirkninger, også uden morfologiske forandringer, kan afspejle en negativ påvirkning af organismen, er det ikke alle adfærdsændringer, der er specifikke for nervesystemet. Derfor bør eventuelle observerede forandringer vurderes i sammenhæng med sideløbende histopatologiske, hæmatologiske og biokemiske data foruden data vedrørende andre former for systemisk toksicitet. I de tests, der anvendes i denne metode til karakterisering og kvantificering af neurotoksisk respons, indgår specifikke histopatologiske og adfærdsmæssige metoder, som yderligere kan understøttes gennem elektrofysiologiske og/eller biokemiske undersøgelser (1)(2)(3)(4).

Neurotoksiske stoffer kan virke på en række steder i nervesystemet og ved forskellige mekanismer. Da der ikke findes nogen enkelt række tests, der giver mulighed for tilbundsgående vurdering af det neurotoksiske potentiale af alle stoffer, kan det være nødvendigt at anvende andre *in vivo* eller *in vitro* tests, som er specifikt rettet mod den observerede eller forventede form for neurotoksisk virkning.

Denne testmetode kan desuden, i forbindelse med den vejledning, der gives i OECD's Guidance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Methods (1), anvendes til nærmere karakterisering eller forbedring af følsomheden af kvantificeringen af dosis-responsforholdet med henblik på at kunne opstille et bedre skøn over No Observed Adverse Effect Level (NOAL), eller på at underbygge kendte eller formodede farer ved det kemiske stof. For eksempel kan der udformes undersøgelser til fastlæggelse og vurdering af neurotoksiske mekanismer eller supplering af de oplysninger, der allerede kan fås ved hjælp af grundlæggende neuro-adfærdsmæssige og neuropatologiske observationsmetoder. Sådanne undersøgelser behøver ikke dublere de data, der fås ved brug af de i denne metode anbefalede standardmetoder, når sådanne data allerede foreligger og ikke anses for nødvendige til fortolkning af undersøgelsens resultater.

Denne neurotoksikologiske undersøgelse, anvendt alene eller i kombination, giver oplysninger, som kan:

- fastslå, om nervesystemet påvirkes permanent eller reversibelt af det testede kemiske stof;
- bidrage til karakterisering af de nervesystemforandringer, der er forbundet med udsættelse for det kemiske stof, og til forståelsen af den underliggende mekanisme.
- fastlægge dosis- og tids-respons forholdet med henblik på bestemmelse af et skønnet niveau, der er uden observerede sundhedsmæssigt uønskede effekter, (og som kan danne grundlag for fastsættelse af sikkerhedsniveau for det kemiske stof).

I metoden administreres teststoffet oralt. Andre administrationsveje (f.eks. ved dermal applikation eller inhalation) kan være mere velegnede og kan kræve tilpasning af den anbefalede fremgangsmåde. Overvejelser vedrørende valg af administrationsvej bygger på stoffets profil med hensyn til eksponering af mennesker og på foreliggende toksikologiske og kinetiske oplysninger.

1.2 DEFINITIONER

Sundhedsmæssigt uønsket **virkning**, enhver sådan behandlingsrelateret afvigelse fra den normale variation, som forringer en organismes overlevelsesevne, reproduktionsevne eller tilpasningsevne til omgivelserne.

Dosis, den mængde teststof, som indgives. Dosis angives som vægtmængde (g, mg) teststof pr. vægtenhed forsøgsdyr (f.eks. mg/kg), eller som fast koncentration i føden (ppm).

Dosering, et generelt udtryk, som indbefatter dosis, doseringens hyppighed og anvendelsens varighed.

Neurotoksicitet, en negativ ændring i nervesystemets struktur eller funktion som følge af udsættelse for et kemisk, biologisk eller fysisk agens.

Neurotoksisk agens, ethvert kemisk, biologisk eller fysisk agens med potentiale til at fremkalde neurotoksicitet.

NOAEL forkortelse for "no-observed-adverse-effect level", dvs. det højeste dosisniveau, hvor der ikke observeres behandlingsrelaterede uønskede virkninger.

1.3 PRINCIP FOR TESTMETODEN

Teststoffet administreres oralt ved forskellige doser til forskellige grupper af gnavere. Normalt kræves gentagen dosering, og dosisregimet kan være 28 dages indgift, subkronisk (90 dage) eller kronisk (1 år eller længere). Procedurerne i denne testmetode kan ligeledes anvendes til et forsøg for akut neurotoksicitet. Dyrene testes, således at man kan påvise og karakterisere anomalier af adfærdsmæssig eller neurologisk art. I hver observationsperiode vurderes adfærden på en række punkter, som kan tænkes påvirket af neurotoksiske stoffer. Ved testens slutning bliver en undergruppe af dyr af hvert køn fra hver gruppe perfunderet *in situ*, og af hjerne, rygmarv og perifere nerver fremstilles snit, som undersøges.

Når undersøgelsen fungerer som enkeltstående undersøgelse til screening for neurotoksicitet eller til karakterisering af neurotoksiske virkninger, kan de dyr i hver gruppe, som ikke er anvendt til perfusion og efterfølgende histopatologisk undersøgelse (se tabel 1), anvendes til specifikke neuroadfærdsmæssige, neuropatologiske, neurokemiske eller elektrofysiologiske procedurer, som kan supplere de data, man har fået ved hjælp af standardundersøgelserne i denne metode (1). Sådanne supplerende procedurer kan være særlig nyttige, når empiriske observationer eller forventede virkninger peger på neurotoksicitet af specifik art eller med et specifikt mål. Alternativt kan de tilbageværende dyr anvendes til vurderinger som f.eks. dem, der foreskrives i metoder til toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift i gnavere.

Når procedurerne i denne forsøgsmetode kombineres med procedurerne i andre forsøgsmetoder, skal antallet af dyr være tilstrækkeligt til at opfylde kravene om observationer i begge undersøgelser.

1.4 BESKRIVELSE AF FORSØGSMETODEN

1.4.1 Valg af dyreart

Den foretrukne gnaverart er rotter, men en anden gnaverart kan anvendes, når begrundelse herfor gives. Der anvendes unge raske dyr af sædvanligt benyttede laboratoriestammer. Hundyrene må ikke have født og må ikke være drægtige. Doseringen skal normalt begynde snarest muligt efter fravænning, fortrinsvis senest ved seks ugers alderen, og under alle omstændigheder før ni ugers alderen. Når denne undersøgelse kombineres med andre undersøgelser, kan det dog være nødvendigt at tilpasse dette alderskrav. Ved forsøgets begyndelse må vægtvariationen mellem de anvendte dyr ikke være over 20 % af gennemsnitsvægten for hvert køn. Når en kortvarig toksicitetsundersøgelse med gentagen dosering udføres som indledning til en langvarig undersøgelse, skal de anvendte dyr i de to undersøgelser være af samme stamme og oprindelse .

1.4.2 Opstaldning og fodring

Temperaturen i forsøgsdyrrummet skal være 22°C (± 3°C). Den relative luftfugtighed skal være mindst 30 % og ikke over 70 % bortset fra under rengøring af rummet, men 50-60 % bør tilstræbes. Belysningen skal være kunstig bestående af 12 timers lys og 12 timers mørke. Høj intermitterende støj skal holdes på et minimum. Som foder kan anvendes sædvanligt laboratoriefoder med fri adgang til drikkevand. Ved valg af foder kan der tages hensyn til nødvendigheden af at sikre passende iblanding af teststoffet, når denne administrationsmåde anvendes. Dyrene kan enten anbringes enkeltvis eller i bure med små grupper af samme køn.

1.4.3 Klargoring af dyrene

Unge raske dyr tilordnes behandlings- og kontrolgrupper på tilfældig måde. Burene arrangeres, så at eventuelle virkninger af burenes placering minimeres. Dyrene mærkes entydigt, så de enkelte dyr kan identificeres, og holdes i burene i mindst 5 døgn forud for doseringen, så de kan akklimatisere sig til forsøgsbetingelserne.

1.4.4 Indgiftsvej og fremstilling af doserne

Metoden vedrører specifikt oral indgift af teststoffet. Oral indgift kan ske ved gavage, tilsætning til foder eller drikkevand, eller gennem kapsler. Der kan anvendes andre administrationsveje (f.eks. dermal applikation eller inhalation), men i så fald kan det blive nødvendigt at tilpasse den anbefalede fremgangsmåde. I overvejelser vedrørende valg af administrationsvej indgår stoffets profil med hensyn til eksponering af mennesker og foreliggende toksikologiske og kinetiske oplysninger. Den valgte administrationsvej og deraf følgende ændringer af procedurerne i denne forsøgsmetode skal begrundes.

Om nødvendigt opløses eller opslæmmes teststoffet i et egnet vehikel. Det anbefales, at man som første valg vurderer muligheden af at benytte en vandig opløsning/suspension, efterfulgt af en opløsning/suspension i olie (f.eks majsolie), og derefter eventuel opløsning i andre vehikler. Vehiklets toksiske egenskaber skal være kendt. Derudover skal følgende egenskaber ved vehiklet tages i betragtning: Dets effekt på teststoffets absorption, fordeling, metabolisme og retention med deraf følgende eventuel ændring af dettes toksiske egenskaber, og dets indvirkning på dyrenes føde- og vandindtagelse og ernæringstilstand.

1.5 PROCEDURER

1.5.1 **Dyrenes antal og køn**

Når undersøgelsen udføres som enkeltstående undersøgelse, skal der anvendes mindst 20 dyr (10 hunner og 10 hanner) i hver dosis- og kontrolgruppe til detaljeret klinisk og funktionsmæssig observation. Af disse 10 hanner og 10 hunner udvælges mindst fem hanner og fem hunner, som perfunderes *in situ* og gennemgår detaljeret neurohistopatologisk undersøgelse ved forsøgets afslutning. Når kun et begrænset antal dyr i en given dosisgruppe observeres for tegn på neurotoksiske virkninger, skal det overvejes at lade de pågældende dyr indgå blandt dem, der udvælges til perfusion. Når undersøgelsen udføres i kombination med en toksicitetsundersøgelse med gentagen dosering, skal antallet af dyr være tilstrækkeligt til at opfylde målene i begge undersøgelser. Det minimale antal dyr i hver gruppe ved forskellige kombinationer af undersøgelser er givet i tabel 1. Hvis der planlægges interims aflivninger eller restitutionsgrupper til observation for toksiske virkningers reversibilitet, persistens eller forsinkede indtræden efter behandling, eller hvis supplerende observationer overvejes, skal antal dyr øges, så der er tilstrækkeligt med dyr til rådighed for observation og histopatologisk undersøgelse.

1.5.2 **Behandlings- og kontrolgruppe**

Sædvanligvis skal der være mindst tre dosisgrupper og en kontrolgruppe, men hvis andre data ikke giver anledning til at forvente virkning af en gentagen dosis på 1000 mg/kg kropsvægt/dag, kan en grænsetest udføres. Foreligger der ikke egnede data, kan der udføres et dosititreringsforsøg for at lette fastlæggelsen af de doser, der skal anvendes. Bortset fra behandling med teststof skal dyrene i kontrolgruppen håndteres på samme måde som dyrene i behandlingsgruppen. Anvendes vehikel til administration af teststoffet, skal dyrene i kontrolgruppen modtage vehiklet i det største anvendte volumen.

1.5.3 **Kvalitetskontrol**

Det laboratorium, som udfører undersøgelsen, skal fremlægge data, som godtgør laboratoriets egnethed til at udføre undersøgelsen og følsomheden af de anvendte metoder. Sådanne data skal dokumentere evnen til at påvise og, når det er hensigtsmæssigt, kvantificere ændringer i de forskellige effrktparametre, som anbefales observeret, således autonome symptomer, sensorisk reaktionsformåen, gribestyrke af lemmerne og motorisk aktivitet. Oplysninger om kemiske stoffer, som fremkalder forskellige former for neurotoksisk respons og kan anvendes som positive kontrolstoffer, findes i reference 2 til 9. Historiske data kan anvendes, hvis den eksperimentelle metode i alt væsentligt er den samme. Jævnlig ajourføring af historiske data anbefales. Når forsøgslaboratoriet på væsentlige punkter ændrer udførelsen af forsøget eller procedurerne, skal der forelægges nye data, som godtgør metodernes fortsatte følsomhed.

1.5.4 **Valg af dosis**

Dosisniveauet vælges under hensyntagen til eventuelle foreliggende toksicitets- og kinetikdata for teststoffet og beslægtede stoffer. Det højeste dosisniveau vælges med henblik på at fremkalde neurotoksisk effekt eller tydelig systemisk toksisk effekt. Derefter vælges en aftagende række dosisniveauer, som giver mulighed for at påvise en eventuel dosisafhængig respons, og som laveste dosisniveau et niveau, hvor ingen skadelig effekt iagttages (NOAEL). I princippet skal dosisniveauerne fastsættes således, at de primære toksiske virkninger på nervesystemet kan skelnes fra virkninger knyttet til den systemiske toksicitet. I mange tilfælde vil to til tre intervaller være optimalt, og ofte må det foretrækkes at tilføje en fjerde behandlingsgruppe frem for at operere med meget store intervaller (f.eks. større end en faktor 10) mellem dosisniveauerne. Når der foreligger et rimeligt skøn over den humane eksponering, må også dette tages i betragtning.

1.5.5 **Grænsetest**

Når et dosisniveau på mindst 1000 mg/kg kropsvægt/døgn med de beskrevne metoder ikke fremkalder observerbar neurotoksisk virkning, og når heller ikke foreliggende data fra strukturelt og/eller metabolisk beslægtede forbindelser giver anledning til at forvente nogen virkning, er et komplet forsøg med tre dosisniveauer ikke nødvendigvis påkrævet. Den forventede eksponering af mennesker kan betyde, at der anvendes et højere oralt dosisniveau i grænseforsøget. For andre indgiftsmåder - f.eks. inhalation eller dermal applikation - kan teststoffets fysisk-kemiske egenskaber ofte være bestemmende for det maksimale opnåelige eksponeringsniveau. Til brug for en oral akut undersøgelse bør dosis ved grænsetesten være mindst 2000 mg/kg.

1.5.6 **Administration af doserne**

Dyrene doseres med teststoffet dagligt syv dage om ugen i en periode af mindst 28 dage; bruges fem-dages dosisregime eller kortere eksponeringstid, skal dette begrundes. Administreres teststoffet ved gavage, skal det ske som enkeltdosis med gastrisk sonde eller et passende intubationsrør. Den maksimale væskemængde, som kan indgives ad gangen, afhænger af forsøgsdyret størrelse. Dette volumen må højst være 1 ml/100 g kropsvægt. Ved vandige opløsninger kan det dog overvejes at anvende indtil 2 ml/100 g kropsvægt. Bortset fra lokalirriterende eller ætsende stoffer, hvis effekt sædvanligvis forstærkes ved højere koncentration, skal variation af testvolumenet minimeres ved at justere koncentrationen, så volumenet er konstant ved alle dosisniveauer.

For teststoffer, som administreres i foderet eller drikkevandet, er det vigtigt at sikre, at det pågældende stof i den anvendte mængde ikke griber ind i den normale ernærings- eller vandbalance. Ved indgift af teststoffet i foderet kan stoffet enten gives ved konstant koncentration i foderet (ppm) eller ved et konstant dosisniveau i forhold til dyrets kropsvægt; den anvendte mulighed skal specificeres. Ved indgift med sonde skal dosis gives på tilsvarende tidspunkt hver dag og efter behov justeres, så dosisniveauet holdes konstant i forhold til kropsvægten. Når der som indledning til en langtidsundersøgelse udføres et korttids-toksicitetsforsøg med gentagen dosering, skal der i de to undersøgelser anvendes ensartet foder. Når det i et akut toksicitetsforsøg ikke er muligt at indgive den pågældende stofmængde som en enkelt dosis, kan den undtagelsesvis administreres delt inden for en periode af højst 24 timer.

1.6 OBSERVATION

1.6.1 **Hyppighed af observationer og tests**

I forsøg med gentagen dosering skal observationsperioden omfatte doseringsperioden. I akutte undersøgelser skal iagttages en 14 dages efterbehandlingsperiode. For dyr i satellitgrupper, som holdes uden eksponering i en efterbehandlingsperiode, skal observationerne ligeledes omfatte denne periode.

Observationerne skal finde sted tilstrækkelig hyppigt til at maksimere sandsynligheden for at påvise eventuelle adfærdsmæssige og/eller neurologiske anomalier. Observationerne skal fortrinsvis finde sted på samme tidspunkt hver dag, idet man retter sig efter tidspunktet for den forventede maksimale effekt af indgiften. I tabel 2 vises hyppigheden af de kliniske observationer og funktionsprøver. Hvis kinetiske eller andre data fra tidligere undersøgelser viser, at der bør benyttes andre tidspunkter til observationer, tests eller post-observationsperioder, skal der benyttes en alternativ plan med henblik på at skaffe flest mulige oplysninger. Eventuelle ændringer af planen skal begrundes.

1.6.1.1 Observationer af almindelig sundhedstilstand og mortalitet/morbiditet

Alle dyr observeres nøje mindst en gang dagligt med hensyn til dets almindelige helbredstilstand og to gange dagligt for mobiditet og mortalitet.

1.6.1.2 Detaljerede kliniske observationer

Der foretages detaljerede kliniske observationer af alle dyr, som er udvalgt til dette formål (se tabel 1) én gang inden første eksponering (for at sammenligne gentagne observationer af samme individ) og derefter med forskellige intervaller, alt efter undersøgelsens varighed (se tabel 2). Ved restitutionsperiodens slutning foretages detaljerede kliniske observationer af satellit-restitutionsgrupperne. Detaljerede kliniske observationer finder sted uden for opholdsburet på en "open field". Observationerne registreres nøje med brug af bedømmelsessystemer, der omfatter kriterier eller bedømmelsesskalaer for hver af de til observationerne hørende målinger. De anvendte kriterier eller skalaer skal være tydeligt fastlagt af testlaboratoriet. Der skal drages omsorg for at sikre, at variationerne i forsøgsbetingelserne er mindst mulige (ikke systematisk behandlingsrelaterede) og at observationerne foretages af faguddannede observatører, som er uden viden om den pågældende behandling.

Det anbefales, at observationerne udføres på struktureret måde, således at veldefinerede kriterier (herunder definition af "normalområdet") systematisk finder anvendelse på hvert dyr på hvert observationstidspunkt. "Normalområdet" skal være veldokumenteret. Alle observerede tegn skal registreres. Også størrelsesordenen af de observerede tegn registreres, når det er muligt. De kliniske observationer skal omfatte, men er ikke begrænset til, ændringer i hud, skin, øjne, slimhinder, optræden af sekretion og ekskretion samt autonom aktivitet (f.eks. tåreflåd, pilorektion, pupilstørrelse, usædvanligt respirationsmønster og/eller mundrespiration, eventuelle symptomer vedrørende vandladning eller defækation, samt farveforandringer af urinen).

Eventuel usædvanlig respons med hensyn til kropsstilling, aktivitetsniveau (f.eks nedsat eller øget udforskning af "open field") og koordinering af bevægelser registreres ligeledes. Ændringer i gangen (f.eks vralten, ataksi), stilling (f.eks. pukkelrygged) og reaktion på håndtering samt optræden af kloniske eller toniske bevægelser, kramper eller tremor, stereotypier (f.eks. overdreven pleje af pels, usædvanlige bevægelser af hovedet, gentagne cirkelbevægelser) eller bizar adfærd (bidning eller overdreven slikning, selvmutilering, baglæns gang, vokalisation) eller aggression protokolleres.

1.6.1.3 Funktionsprøver

I lighed med de detaljerede kliniske observationer skal funktionsprøver udføres én gang før eksponering og derefter hyppigt for alle dyr, der er udvalgt til dette formål (se tabel 1). Hyppigheden af funktionsprøverne fastsættes ligeledes i henhold til undersøgelsens varighed (se tabel 2). Ud over de i tabel 2 angivne observationsperioder foretages observation af satellit-restitutionsgrupper så tæt som muligt på tidspunktet for den afsluttende aflivning. Funktionsprøverne skal omfatte sensorisk reaktionsformåen på forskellige stimuli [f.eks auditive, visuelle og proprioceptive (5)(6)(7)], bedømmelse af lemmernes gribestyrke (8) samt bedømmelse af motorisk aktivitet (9). Den motoriske aktivitet måles med en automatiseret anordning, som kan registrere både fald og stigning i aktivitet. Anvendes et andet system, skal dette være kvantitativt, og dets følsomhed og pålidelighed skal være godtgjort. Hver anordning skal afprøves for at sikre varig pålidelighed af og overensstemmelse mellem anordningerne. Nærmere detaljer om de fremgangsmåder, der kan benyttes, er givet i de pågældende litteraturhenvisninger. Hvis der ikke er data, som peger på potentielle neurotoksiske virkninger (f.eks. vedrørende struktur-aktivitet, epidemiologiske data, andre toksikologiundersøgelser), må man overveje mere specialiserede tests af sensoriske og motoriske funktioner eller indlæring og hukommelse for at undersøge disse mulige virkninger i nærmere detaljer. Nærmere oplysninger om specialiserede tests og deres anvendelse er givet i (1).

Undtagelsesvis kan man i den pågældende test udelade dyr, som viser tegn på toksicitet af et omfang, som vil forstyrre funktionstesten væsentligt. Elimination af dyr fra en funktionstest skal begrundes.

1.6.2 **Kropsvægt og foder-/vandindtagelse**

I undersøgelser af indtil 90 dages varighed skal alle dyr vejes mindst en gang om ugen, og ligeledes mindst én gang om ugen måles foderindtagelsen (vandindtagelsen, når teststoffet administreres i vandet). I langtidsundersøgelser vejes alle dyr mindst én gang om ugen i de første 13 uger, derefter mindst én gang hver 4. uge. Foderindtagelsen (vandindtagelsen, når teststoffet indgives i vandet) måles mindst én gang om ugen de første 13 uger, derefter ca. hver 3. måned, medmindre dyrenes sundhedstilstand eller ændringer i kropsvægt tilsiger noget andet.

1.6.3 **Oftalmologi**

I undersøgelser af længere varighed end 28 dage foretages oftalmologisk undersøgelse med oftalmoskop eller tilsvarende egnet instrument inden indgift af teststoffet og ved undersøgelsens slutning, helst på alle dyr, men i det mindste på dyr i højdosis- og kontrolgrupperne. Hvis der findes øjenforandringer eller de kliniske symptomer viser, at der er behov derfor, skal alle dyr undersøges. I langtidsundersøgelser skal der endvidere foretages en oftalmologisk undersøgelse ved 13 uger. Oftalmologisk undersøgelse behøver ikke udføres, når sådanne data allerede foreligger fra andre undersøgelser med tilsvarende varighed og dosisniveau.

1.6.4 **Hæmatologiske og klinisk-biokemiske prøver**

Når neurotoksicitetsundersøgelsen udføres i kombination med en systemisk toksicitetsundersøgelse med gentagen dosering, foretages hæmatologisk undersøgelse og klinisk-biokemiske bestemmelser som angivet i den pågældende metode til systemiske toksicitetsforsøg. Prøvetagning skal ske således, at en eventuel påvirkning af neuroadfærd bliver mindst mulig.

1.6.5 **Histopatologi**

Den neuropatologiske undersøgelse skal være udformet, så den supplerer og udvider de observationer, der er gjort i undersøgelsens *in vivo* fase. Væv fra mindst 5 dyr/køn/gruppe (se tabel 1 og neste paragraf) fikseres *in situ* med almindeligt anerkendte perfusions- og fiksationsteknikker (se henvisning 3, kapitel 5, og henvisning 4, kapitel 50). Alle makroskopiske forandringer protokolleres. Når undersøgelsen udføres som enkeltstående screening for neurotoksicitet eller til karakterisering af neurotoksiske virkninger, kan de resterende dyr enten bruges til specifikke neuro-adfærdsmæssige (10)(11), neuropatologiske (10)(11)(12)(13), neurokemiske (10)(11)(14)(15) eller elektrofysiologiske (10)(11)(16)(17) procedurer, som kan supplere de her beskrevne procedurer og undersøgelser, eller til at øge det antal dyr, som undersøges histopatologisk. Sådanne supplerende procedurer kan være særligt nyttige, når empiriske observationer eller forventede virkninger peger på neurotoksicitet af specifik art eller med specifikt målorgan (2)(3). Alternativt kan de resterende dyr også bruges til rutinemæssig patologisk bedømmelse som beskrevet i metoden til undersøgelser med gentagen dosering.

Alle paraffinindstøbte vævsprøver farves med en all-round farvemetode som hematoxylin-eosin og undersøges mikroskopisk. Hvis der observeres eller formodes at være tegn på perifer neuropati, skal plastindstøbte prøver af perifert nervevæv undersøges. Kliniske symptomer kan også give anledning til, at der vælges supplerende prøvetagningssteder eller benyttes specialfarvning. Vejledning om supplerende prøvetagningssteder kan findes i (3)(4). Passende specialfarvning til påvisning af bestemte typer patologiske forandringer kan ligeledes være nyttig (18).

Repræsentative snit af centralnervesystem og det perifere nervesystem undersøges histologisk (se henvisning 3, kapitel 5 og henvisning 4, kapitel 50). De undersøgte områder skal normalt omfatte forhjerne, den centrale del af cerebrum, herunder et snit gennem hippocampus, midterhjernen, cerebellum, pons, medulla oblongata, øjet med nervus opticus og retina, rygmarven med intumescentia cervicalis og lumbalis, de dorsale rodganglier, fibre fra de dorsale og ventrale rødder, den proksimale del af nervus sciaticus, den proksimale del af nervus tibialis (ved knæene) og lægmuskelgrenene af nervus tibialis. Der skal være både tværsnit og længdesnit af rygmarv og perifere nerver. Man skal være opmærksom på nervesystemets kar. En prøve af skeletmuskel, helst lægmusklen, skal ligeledes undersøges. Især skal man være opmærksom på celle- og fiberstruktur i de dele af centralnervesystem og det perifere nervesystem, der særligt påvirkes af neurotoksiske stoffer.

Vejledning i de neuropatologiske forandringer, der typisk resulterer af toksisk påvirkning, findes i henvisning (3)(4). Trinvis undersøgelse af vævsprøverne anbefales, således at snittene fra højdosisgrupperne først sammenlignes med dem fra kontrolgrupperne. Ses ingen neuropatologiske forandringer i prøverne fra disse grupper, er efterfølgende analyse unødvendig. Er der neuropatologiske forandringer i højdosisgruppen, skal prøver fra hvert af de potentielt berørte væv fra mellem- og lavdosisgrupperne kodes og undersøges sekventielt.

Findes der ved den kvalitative undersøgelse tegn på neuropatologiske forandringer, udføres endnu en undersøgelse af alle de dele af nervesystemet, som udviser sådanne forandringer. Snit fra alle dosisgrupper fra hver af de potentielt berørte regioner kodes og undersøges vilkårligt uden kendskab til koden. For hver forandring registreres dens frekvens og sværhed. Når alle regioner fra alle dosisgrupper er blevet bedømt, kan koden brydes og statistisk analyse foretages til bedømmelse af dosis-respons forholdet. For hver forandring skal der gives eksempler på beskrivelse af forskellige sværhedsgrader.

De neuropatologiske fund bedømmes i sammenhæng med de adfærdsmæssige observationer og målinger samt øvrige data fra forudgående og sideløbende toksicitetsundersøgelser af teststoffet.

2 **DATA**

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Der skal forefindes data for de enkelte dyr. Derudover sammenfattes alle data i tabelform med angivelse, for hver forsøgs- og kontrolgruppe, af antal dyr ved forsøgets begyndelse, antal dyr, som er fundet døde under forsøget eller aflivet af humanitære grunde, tidspunkt for eventuel død eller humanitær aflivning, antal dyr, som viser tegn på toksisk virkning, beskrivelse af de observerede toksicitetstegn, herunder begyndelsestidspunkt, varighed, art og sværhed af alle toksiske virkninger, antal dyr, som udviser forandringer, herunder forandringernes art og sværhed.

2.2 EVALUERING OG FORTOLKNING AF RESULTATER

Undersøgelsens fund bedømmes med hensyn til forekomst, sværhed og korrelation mellem neuro-adfærdsmæssige og neuropatologiske virkninger (foruden neurokemiske og elektrofysiologiske virkninger, når supplerende undersøgelser indgår) samt eventuelle andre observerede negative virkninger. Når det er muligt, bedømmes resultaterne ved en egnet og almindeligt anerkendt statistisk metode. Valg af statistisk metode skal finde sted i forbindelse med fastlæggelsen af undersøgelsens design.

3 **RAPPORTERING**

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

For teststoffet:

- fysisk beskaffenhed (herunder isomeri, renhed og fysisk-kemisk egenskaber);
- identifikationsdata

For eventuelt vehikel:

- begrundelse for valg af vehikel.

For forsøgsdyrene:

- den anvendte art/stamme,
- dyrenes antal, alder og køn,
- oprindelse, opstaldning, foder, osv.,
- de enkelte dyrs vægt ved forsøgets begyndelse.

For forsøgsbetingelserne:

- oplysninger om formuleringen af teststof/fodertilberedning, opnået koncentration, tilberedningens stabilitet og homogenitet,
- specifikation af de indgivne doser, herunder enkeltheder vedrørende vehiklet, volumen og fysisk tilstand af det indgivne materiale,
- oplysninger om administration af teststoffet,
- begrundelse for de valgte dosisniveauer,
- begrundelse for administrationsvej og eksponeringens varighed,
- i givet fald, omregning fra teststofkoncentration i foder/drikkevand (ppm) til opnået dosis (mg/kg kropsvægt/døgn),
- enkeltheder vedrørende foderets og vandets kvalitet.

For observationer og testprocedurer:

- enkeltheder vedrørende tilordningen af dyrene i hver gruppe til perfusions-undergrupper,
- enkeltheder vedrørende bedømmelsessystemet, herunder kriterier og bedømmelsesskalaer for hver i de til de detaljerede kliniske observationer hørende målinger,
- detaljeret beskrivelse af funktionstests af sensorisk reaktionsformåen på forskellige stimuli (f.eks auditive, visuelle og proprioceptive), til bedømmelse af lemmernes gribestyrke, til vurdering af motorisk aktivitet (herunder enkeltheder vedrørende automatiserede anordninger til detektion af aktivitet), samt eventuelle andre procedurer, som anvendes,
- detaljeret beskrivelse af oftalmologiske undersøgelser og, i givet fald, hæmatologiske og kliniskbiokemiske undersøgelser med relevante normalværdier,
- detaljeret beskrivelse af de enkelte neuro-adfærdsmæssige, neuropatologiske, neurokemiske og elektrofysiologiske procedurer.

Resultater:

- kropsvægt/kropsvægtændringer, herunder kropsvægt ved aflivning,
- fødeindtagelse og vandindtagelse, når det er relevant,
- data vedrørende toksisk respons for hvert køn og dosisniveau, herunder toksicitetstegn og dødelighed,
- art, sværhedsgrad og varighed (indsætten og efterfølgende forløb) af detaljerede kliniske observationer (hvad enten disse er reversible eller ikke);
- detaljeret beskrivelse af resultaterne af alle funktionstests;
- obduktionsfund,
- detaljeret beskrivelse af resultaterne af alle neuro-adfærdsmæssige, neuropatologiske og neurokemiske eller elektrofysiologiske fund, hvis de foreligger,
- data vedrørende absorption og metabolisme, hvis de foreligger,
- når det er hensigtsmæssigt, statistisk behandling af resultaterne.

Diskussion af resultaterne:

- oplysninger vedrørende dosis-respons forhold,
- eventuelle andre toksiske virkningers sammenhæng med en konklusion vedrørende teststoffets neurotoksiske potentiale,
- Angivelse af NOAEL.

Konklusioner:

- det anbefales, at der afgives en konkret erklæring om den samlede neurotoksicitet af teststoffet.

4 LITTERATURHENVISNINGER

1. OECD Giudance Document on Neorutoxicity Testing Strategies and Test Methods. OECD, Paris, In Preparation.

2. Test Guidline for a Developmental Neurotoxicitu Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In preparation.

3. World Health Organization (WHO) (1986). Environmental Health Criteria document 60: Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity associated with Exposure to Chemicals.

4. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. (1980). Experimental and Clinical Neurotoxicology. Eds. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. eds. Williams and Wilkins, Baltimore/ London.

5. Tupper, D.E. and Wallace, R.B. (1980). Utility of the Neurological Examination in Rats. Acta Neurobiol. Exp., 40, 999-1003.

6. Gad, S.C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J. Toxicol. Environ. Health, 9, 691-704.

7. Moser, V.C., McDaniel, K.M. and Phillips, P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of amitraz. Toxic. Appl. Pharmacol., 108, 267-283.

8. Meyer, O.A., Tilson, H.A., Byrd, W.C. and Riley, M.T. (1979). A Method for the Routine Assessment of Fore- and Hind- limb Grip Strength of Rats and Mice. Neurobehav. Toxicol., 1, 233-236.

9. Crofton, K.M., Haward, J.L., Moser, V.C., Gill, M.W., Reirer, L.W., Tilson, H.A. and MacPhail, R.C. (1991) Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. Neurotoxicol. Teratol., 13, 599-609.

10. Tilson, H.A., and Mitchell, C.L. eds. (1992). Neurotoxicology Target Organ Toxicology Series. Raven Press, New York.

11. Chang, L.W., ed. (1995). Principles of Neurotoxicology. Marcel Dekker, New York.

12. Broxup, B. (1991). Neuopathology as a screen for Neurotoxicity Assessment. J. Amer. Coll. Toxicol., 10, 689-695.

13. Moser, V.C., Anthony, D.C., Sette, W.F. and MacPhail, R.C. (1992). Comparison of Subchronic Neurotoxicity of 2-Hydroxyethyl Acrylate and Acrylamide in Rats. Fund. Appl.Toxicol., 18, 343-352.

14. O'Callaghan, J.P. (1988). Neurotypic and Gliotypic Proteins as Biochemical Markers of Neurotoxicity. Eurotoxicol. Teratol., 10, 445-452.

15. O'Callaghan J.P. and Miller, D.B. (1988). Acute Exposure of the Neonatal Rat to Triethyltin Results in Persistent Changes in Neurotypic and Gliotypic Proteins. J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 368-378.

16. Fox. D.A., Lowndes, H.E. and Birkamper, G.G. (1982). Electrophysiological Techniques in Neurotoxicology. In: Nervous System Toxicology. Mitchell, C.L. ed. Raven Press, New York, pp 299-335.

17. Johnson, B.L. (1980). Electrophysiological Methods in neurotoxicity Testing. In: Experimental and Clinical Neurotoxicology. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. eds., Williams and Wilkins Co.,. Baltimore/London, pp. 726-742.

18. Bancroft, J.D. and Steven A. (1990). Theory and Pratice of Histological Techniques. Chapter 17, Neuropathological Techniques. Lowe, James and Cox, Gordon eds. Churchill Livingstone.

Tabel 1:

Mindste antal dyr pr. gruppe, når neurotoksicitetsundersøgelsen udføres separat eller i kombination med andre undersøgelser

	NEUROTOKSICITETSUNDERSØGELSE UDFØRT SOM:			
	Separat undersøgelse	**Kombineret med 28-dages forsøg**	**Kombineret med 90-dages forsøg**	**Kombineret med det kroniske toksicitetsforsøg**
Samlet antal dyr pr. gruppe	10 hanner og 10 hunner	10 hanner og 10 hunner	15 hanner og 15 hunner	25 hanner og 25 hunner
Antal dyr udvalgt til funktionstestning, herunder detaljerede kliniske observationer	10 hanner og 10 hunner	10 hanner og 10 hunner	10 hanner og 10 hunner	10 hanner og 10 hunner
Antal dyr udvalgt til perfusion *in situ* og neurohistopatologisk undersøgelse	5 hanner og 5 hunner	5 hanner og 5 hunner	5 hanner og 5 hunner	5 hanner og 5 hunner
Antal dyr udvalgt til observation af toksicitet ved gentagen dosering/subkronisk/kronisk forsøg, hæmatologisk undersøgelse, klinisk-biokemisk undersøgelse, histopatologisk undersøgelse osv. som angivet i de respektive *Guidelines*		5 hanner og 5 hunner	10 hanner † og 10 hunner †	20 hanner † og 20 hunner †
Eventuelle supplerende observationer	5 hanner og 5 hunner			

† - Heri indgår fem dyr, som er udvalgt til funktionstestning og detaljerede kliniske observationer som led i neurotoksicitetsundersøgelsen

Tabel 2 :

Hyppighed af kliniske observationer og funktionstests

Type observationer		Undersøgelsens varighed			
		Akut	**28-dages**	**90-dages**	**Kronisk**
I alle dyr	**Generel sundhedstilstand**	dagligt	dagligt	dagligt	dagligt
	Mortalitet/morbiditet	To gange dagligt	To gange dagligt	To gange dagligt	To gange dagligt
I dyr, som er udvalgt til observation af funktioner	**Detaljerede kliniske observationer**	- inden første eksponering - senest 8 timer efter dosering ved det skønnede tidspunkt for maksimal effekt - på dag 7 og 14 efter dosering	- inden første eksponering - derefter en gang om ugen	- inden første eksponering - én gang under den første eller anden uges eksponering - derefter en gang om måneden	- inden første eksponering - én gang efter den første måneds eksponering - derefter hver tredje måned
	Funktionsprøver	- inden første eksponering - senest 8 timer efter dosering det skønnede tidspunkt for maksimal effekt - på dag 7 og 14 efter dosering	- inden første eksponering - under den fjerde uges behandling så nær eksponeringsperiodens slutning som muligt	- inden første eksponering - én gang under den første eller anden uges eksponering - derefter en gang om måneden	- inden første eksponering - én gang efter den første måneds eksponering - derefter hver tredje måned

BILAG 2I

C.21. JORDMIKROORGANISMER: KVÆLSTOFOMDANNELSESTEST

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG 216 (2000).

1.1 INDLEDNING

Den beskrevne metode er en laboratoriemetode til undersøgelse af langtidsvirkningerne på jordmikroorganismers kvælstofomdannende aktivitet af enkeltstående eksponering for kemiske stoffer. Metoden er hovedsagelig baseret på anbefalinger fra Plantebeskyttelsesorganisationen for Europa og Middelhavsområderne (1). Der er endvidere taget hensyn til guidelines fra den tyske Biologische Bundesanstalt (2), den amerikanske miljøstyrelse (3), SETAC (4) og Den Internationale Standardiseringsorganisation (5). På en OECD-workshop om valg af jord-/sedimenttype, som blev holdt i Belgirate, Italien, i 1995 (6), enedes man om antal og art af de jordtyper, som skal anvendes i denne test. Anbefalingerne for indsamling, håndtering og opbevaring af jordprøver er baseret på en ISO-vejledning (7) og på anbefalingerne fra workshoppen i Belgirate. Ved vurdering af prøvestoffers toksiske egenskaber kan det være nødvendigt at bestemme virkningerne på den mikrobielle aktivitet i jord, f.eks. når der kræves oplysninger om plantebeskyttelsesmidlers potentielle bivirkninger på mikrofloraen i jorden, eller når jordmikroorganismer forventes udsat for andre kemiske stoffer end plantebeskyttelsesmidler. Kvælstofomdannelsesprøven udføres for at bestemme virkningerne af sådanne kemiske stoffer på mikrofloraen i jorden. Ved test af landbrugskemikalier (f.eks. plantebeskyttelsesmidler, kunstgødning og skovbrugskemikalier) udføres både kvælstofomdannelses- og kulstofomdannelsestest. For andre kemiske stoffer end landbrugskemikalier er kvælstofomdannelsestesten tilstrækkelig. Viser sådanne kemiske stoffer sig imidlertid i kvælstofomdannelsestesten at have en EC_{50}-værdi i samme område som gængse nitrifikationsinhibitorer (f.eks. nitrapyrin), kan en kulstofomdannelsestest udføres for at skaffe yderligere oplysninger.

Jord består af levende og ikke levende komponenter, som er til stede i komplekse og heterogene blandinger. Mikroorganismer spiller en vigtig rolle i nedbrydning og omdannelse af det organiske stof i frugtbar jord, og mange arter bidrager til flere forskellige aspekter af jordens frugtbarhed. Hvis der gennem længere tid gribes ind i disse biokemiske processer, kan det gribe ind i næringsstofcyklusen, således at jordens frugtbarhed ændrer sig. Kulstof- og kvælstofomdannelse finder sted i al frugtbar jord. Skønt det alt efter jordtypen er forskellige mikrobielle samfund, som er ansvarlige for disse processer, følger omdannelsen i det væsentlige altid samme vej.

Den her beskrevne forsøgsmetode anvendes til bestemmelse af stoffers langsigtede skadevirkning på kvælstofomdannelsesprocessen i jordens aerobe dæklag. Metoden giver desuden mulighed for at bedømme stoffernes indvirkning på den mikrobielle kulstofomdannelse i jorden. Efter nedbrydning af bindingerne mellem kulstof og kvælstof dannes nitrat. Finder man lige stor nitratproduktion i den behandlede jord og i kontroljord, er de vigtigste kulstofnedbrydningsveje derfor højst sandsynligt intakte og funktionsdygtige. Det ved testen anvendte substrat (finmalet lucernemel) har et gunstigt kulstof-/kvælstofforhold (sædvanligvis mellem 12/1 og 16/1). Dette mindsker kulstofmanglen under testen, og hvis de mikrobielle samfund beskadiges af et kemikalie, kan de muligvis komme på fode inden for 100 dage.

De tests, som metoden oprindeligt er baseret på, er hovedsagelig udviklet til stoffer, for hvilke den til jorden tilførte mængde er kendt på forhånd. Det er f.eks. tilfældet for plantebeskyttelsesmidler, hvor spredemængden i marken kendes. For landbrugskemikalier er det tilstrækkeligt at teste to doser, som er relevante for den forventede eller forudsete spredemængde. Landbrugskemikalier kan enten testes som aktivt indholdsstof eller som færdigformuleret produkt. Testen er dog ikke begrænset til landbrugskemikalier. Ved at ændre dels den tilførte mængde teststof til jorden, dels metoden til vurdering af data kan man desuden anvende testen på kemiske stoffer, hvor man ikke kender den mængde, som vil nå jorden. For andre kemiske stoffer end landbrugskemikalier bestemmes virkningen af en række koncentrationer på kvælstofomdannelsen. Data fra disse forsøg anvendes til at opstille en dosis-responskurve og beregne værdier af EC_x, hvor x er den definerede virkning i %.

1.2 DEFINITIONER

Kvælstofomdannelse: den fuldstændige mikrobielle nedbrydning af kvælstofholdigt organisk stof via ammonifikations- og nitrifikationprocesser til det pågældende uorganiske nitrat som slutprodukt.

EC_x (effektiv koncentration): den koncentration af prøvestoffet i jord, som medfører en hæmning på x procent af kvælstofomdannelsen til nitrat.

EC_{50} (effektiv mediankoncentration): den koncentration af prøvestoffet i jord, som medfører en 50 % hæmning af kvælstoffets omdannelse til nitrat.

1.3 REFERENCESTOFFER

Ingen.

1.4 FORSØGSMETODENS PRINCIP

Siet jord forbedres med finmalet plantemel og behandles enten med prøvestoffet eller lades ubehandlet (kontrol). Til test af landbrugskemikalier anbefales mindst to prøvekoncentrationer, som vælges i henhold til den højeste forventede koncentration i marken. Efter 0, 7, 14 og 28 døgns inkubation ekstraheres prøver af behandlet jord og kontroljord med et passende opløsningsmiddel, og nitratmængden i ekstrakterne bestemmes. Nitratomdannelsen i de behandlede prøver sammenholdes med omdannelsen i kontrolprøverne, og den procentuelle afvigelse af de behandlede prøver fra kontrolprøverne beregnes. Alle forsøg løber over mindst 28 døgn. Er forskellen mellem behandlet og ubehandlet jord 25 % eller derover på dag 28, fortsættes målingerne indtil højst 100 dage. Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier tilsættes en række koncentrationer af prøvestoffet til jordprøverne, og den dannede mængde kvælstof i behandlede prøver og kontrolprøver måles efter 28 døgns inkubation. Resultaterne af forsøg med flere koncentrationer analyseres efter en regressionsmodel, og EC_x-værdierne beregnes (dvs. EC_{50}, EC_{25} og/eller EC_{10}). Jf. definitionerne.

1.5 FORSØGETS VALIDITET

Vurdering af forsøgsresultater med landbrugskemikalier bygger på nogle forholdsvis små forskelle (gennemsnitligt ± 25 %) mellem nitratkoncentrationen i kontrolprøver og i behandlet jord, hvorfor store variationer i kontrolprøverne kan give forkerte resultater. Afvigelsen mellem gentagne kontrolprøver skal derfor være mindre end ± 15 %.

1.6 BESKRIVELSE AF FORSØGSMETODEN

1.6.1 APPARATUR

Prøvebeholderne skal være udført i kemisk inaktivt materiale. De skal have passende kapacitet svarende til den metode, der anvendes til inkubation af jordprøverne, dvs. inkubation af den samlede mængde eller som en række individuelle jordprøver (jf. punkt 1.7.1.2). Der skal være draget omsorg både for at vandtabet minimeres og at gasser kan udveksles under prøven (f.eks. kan prøvebeholderne tildækkes med perforeret polyethylenfolie). Ved test af flygtige stoffer skal anvendes forseglede og gastætte beholdere. Beholderne skal have en størrelse, så deres rumfang er ca. en fjerdedel udfyldt af jordprøven.

Der anvendes standardlaboratorieudstyr, herunder følgende:

— til omrystning: mekanisk rystebord eller tilsvarende;

— centrifuge (3 000 g) eller filtreringsanordning (med nitratfrit filterpapir);

— instrument til nitratanalyse med tilstrækkelig følsomhed og reproducerbarhed.

1.6.2 **Jordtyper og antal heraf**

Der anvendes én enkelt jordtype. Følgende jordkarakteristika anbefales:

— sandindhold: mindst 50 % og ikke over 75 %;

— pH: 5,5 - 7,5;

— organisk kulstofindhold: 0,5 - 1,5 %;

— den mikrobielle biomasse skal måles (8)(9), og dens kulstofindhold skal udgøre mindst 1 % af jordens samlede organiske kulstofindhold.

I de fleste tilfælde vil en jord med sådanne egenskaber repræsentere den værst tænkelige situation, da prøvestoffets adsorption er minimal og dets tilgængelighed for mikrofloraen maksimal. Sædvanligvis behøver man derfor ikke udføre forsøg med andre jordtyper. Under visse omstændigheder, f.eks. når prøvestoffet hovedsagelig forventes anvendt i bestemte jordtyper som sur skovbundsjord eller når der er tale om elektrostatisk ladede kemiske stoffer, kan det være nødvendigt at anvende en yderligere jordtype.

1.6.3 **Indsamling og opbevaring af jordprøver**

1.6.3.1 *Indsamling*

Der skal foreligge detaljerede historiske oplysninger om det markareal, hvorfra prøvejorden er indsamlet. Disse oplysninger skal omfatte nøjagtig beliggenhed, plantedække, dato for behandlinger med plantebeskyttelsesmidler, behandlinger med organisk gødning og kunstgødning, tilførsler af biologisk materiale og uheldsbetingede forureningsepisoder. Til indsamling af jord skal vælges et areal, som kan anvendes gennem længere tid. Egnede er arealer med vedvarende græs, marker med årlig kornhøst (bortset fra majs) eller tæt tilsået grøngødskning. De valgte prøvetagningsarealer må ikke have været behandlet med plantebeskyttelsesmidler i mindst ét år forud for prøvetagningen. Endvidere må der ikke have været anvendt organisk gødning inden for de sidste seks måneder. Anvendelse af mineralsk gødning er kun acceptabel, når det sker i overensstemmelse med afgrødens behov, og når jordprøverne tidligst udtages tre måneder efter udbringning af gødningen. Jord, som har været behandlet med kunstgødning med kendt biocid virkning (f.eks calciumcyanamid) bør ikke anvendes.

Prøvetagning bør undgås under eller umiddelbart efter lange perioder (mere end 30 dage) med tørke eller oversvømmelse. Af pløjet jord tages prøver fra en dybde af 0 ned til 20 cm. For græsningsarealer eller andre jordtyper, hvor der ikke pløjes i længere perioder (mindst én vækstsæson), kan den maksimale prøvetagningsdybde være en smule mere end 20 cm (f.eks. ned til 25 cm).

Jordprøverne skal transporteres i sådanne beholdere og under sådanne temperaturforhold, at jordens oprindelige egenskaber med sikkerhed ikke ændrer sig nævneværdigt.

1.6.3.2 *Opbevaring*

Der bør fortrinsvis anvendes jord, som er frisk optaget fra marken. Er opbevaring i laboratoriet ikke til at undgå, kan jorden opbevares i mørke ved 4 ± 2°C i indtil tre måneder. Under opbevaringen skal aerobe forhold være sikret. Er jorden indsamlet fra områder, hvor den er frossen mindst tre måneder årligt, kan opbevaring i seks måneder ved minus 18°C til minus 22°C overvejes. Den mikrobielle biomasse af de opbevarede jordprøver måles før hvert forsøg, og biomassens kulstofindhold skal udgøre mindst 1 % af jordens samlede organiske kulstofindhold (se punkt 1.6.2).

1.6.4 **Håndtering og klargøring af jordprøver til forsøget**

1.6.4.1 *Præinkubering*

Har jorden været opbevaret (jf. punkt 1.6.3.2), anbefales præinkubering i et tidsrum på mellem 2 og 28 døgn. Under præinkuberingen skal jordens temperatur- og fugtindhold svare til forsøgsbetingelserne (se punkt 1.6.4.2 og 1.7.1.3).

1.6.4.2 *Fysisk-kemiske egenskaber*

Jorden befries manuelt for store genstande (f.eks. sten, plantedele osv.) og sies derefter våd uden for megen udtørring til en partikelstørrelse på højst 2 mm. Jordprøvens fugtindhold justeres ved hjælp af destilleret eller demineraliseret vand til en værdi mellem 40 % og 60 % af den maksimale vandholdende evne.

1.6.4.3 *Forbedring med organisk substrat*

Jorden skal forbedres med et passende organisk substrat, f.eks. finmalet lucernegræs-grønmel (hovedkomponent: *Medicago sativa)* med etC/N-forhold mellem 12/1 og 16/1. Det anbefalede lucerne-jord forhold er 5 g lucerne pr. kilogram jord (tør vægt).

1.6.5 **Klargøring af prøvestoffet til tilføring til jorden**

Prøvestoffet tilføres normalt ved hjælp af et bærestof. Bærestoffet kan være vand (til vandopløselige stoffer) eller et inaktivt fast stof som finkornet kvartssand (partikelstørrelse: 0,1-0,5 mm). Man bør undgå andre flydende bærestoffer end vand (f.eks organiske opløsningsmidler som acetone eller chloroform), da de kan skade mikrofloraen. Anvendes sand som bærestof, kan det coates med prøvestof, som er opløst eller opslæmmet i et passende opløsningsmiddel. I så fald skal opløsningsmidlet fjernes ved fordampning før opblanding med jorden. For at få den bedst mulige fordeling af prøvestoffet i jorden anbefales et forhold på 10 g sand pr. kilogram jord (tør vægt). Kontrolprøver behandles kun med den tilsvarende mængde vand og/eller kvartssand.

Ved test af flygtige kemiske stoffer må tab under behandlingen så vidt muligt undgås, og det må tilstræbes at sikre ensartet fordeling i jorden (f.eks. bør prøvestoffet sprøjtes i jorden i flere punkter).

1.6.6 **Prøvekoncentrationer**

Af landbrugskemikalier skal anvendes mindst to koncentrationer. Den lave koncentration skal afspejle mindst den maksimale mængde, som under praktiske forhold forventes at nå jorden, og den høje koncentration skal være et multiplum af den lave koncentration. Ved beregning af den tilsatte prøvestofkoncentration til jorden forudsættes homogen tilsætning til en dybde af 5 cm og en bulkdensitet af jorden på 1,5. For landbrugskemikalier, som tilføres jorden direkte, og for kemiske stoffer, for hvilke det kan forudsiges, i hvilken mængde, de når jorden, anbefales som prøvekoncentrationer den maksimale forventede eksponeringskoncentration (Predicted Environmental Concentration, PEC) samt fem gange denne koncentration. Stoffer, som forventes tilført jorden flere gange i løbet af én sæson, skal testes ved koncentrationer, som fås ved at gange eksponeringskoncentrationen med det maksimale forventede antal tilførsler. De højeste testede koncentration må dog ikke svare til mere end ti gange den maksimale mængde ved én tilførsel. Afprøves andre stoffer end landbrugskemikalier, skal der anvendes mindst fem koncentrationer, som danner en kvotientrække. De afprøvede koncentrationer skal dække det område, der er nødvendigt for at fastlægge EC_x-værdierne.

1.7 UDFØRELSE AF FORSØGET

1.7.1 **Eksponeringsbetingelser**

1.7.1.1 *Behandlingsprøver og kontrolprøver*

Ved test af landbrugskemikalier deles jorden i tre portioner med samme vægt. To portioner blandes med bærestof indeholdende produktet, den tredje med bærestof uden produkt (kontrol). Det anbefales at benytte mindst tre gentagelser for både behandlet og ubehandlet jord. Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier deles jorden i seks portioner med samme vægt. Fem af prøverne blandes med bærestof indeholdende prøvestof, og den sjette blandes med bærestof uden prøvestof. Der anbefales tre gentagelser for både behandlings- og kontrolgruppe. Der drages omsorg for at sikre ensartet fordeling af prøvestoffet i de behandlede jordprøver. Under blandingen bør komprimering og kugledannelse af jorden undgås.

1.7.1.2 *Inkubering af jordprøver*

Inkubering af jordprøver kan ske på to måder: som bulkprøve af behandlet og ubehandlet jord eller som en række lige store delprøver af hver behandlet og ubehandlet jord. Ved test af flygtige prøvestoffer må forsøget dog kun udføres med en række særskilte delprøver. Når jorden inkuberes som bulkprøve, tilberedes store mængder af hver behandlet og ubehandlet jord, og under forsøget udtages efter behov delprøver til analyse. Hvor stor en mængde, som fra begyndelsen skal klargøres til hver behandlings- og kontrolprøve, afhænger af antal delprøver, antal gentagelser af analyserne og det forventede maksimale antal prøvetagningstidspunkter. Når jorden inkuberes som bulkprøve, skal den blandes grundigt før udtagning af delprøver. Når jorden inkuberes som en række særskilte jordprøver, skal hver behandlet og ubehandlet bulkjord deles i det nødvendige antal delprøver, og disse anvendes efter behov. Forventes flere end to prøvetagningstidspunkter i forsøget, tilberedes så mange delprøver, at de rækker til alle gentagelser og alle prøvetagningstidspunkter. Der inkuberes mindst tredobbelte prøver af prøvejorden under aerobe betingelser (se punkt 1.7.1.1). Til alle forsøg skal anvendes passende beholdere med tilstrækkeligt headspace til at undgå opståen af anaerobe betingelser. Ved test af flygtige prøvestoffer udføres forsøget kun med en række særskilte delprøver.

1.7.1.3 *Prøvningsbetingelser og forsøgsvarighed*

Forsøget udføres i mørke ved en rumtemperatur på 20±2°C. Under forsøget holdes prøvens fugtindhold på en værdi svarende til mellem 40 % og 60 % af jordens maksimale vandholdende evne (se punkt 1.6.4.2) med en variation på ± 5 %. Efter behov kan tilsættes destilleret, demineraliseret vand.

Forsøgenes mindste varighed er 28 døgn. Ved test af landbrugskemikalier sammenholdes nitratdannelsen i behandlede prøver og kontrolprøver. Hvis forskellen mellem dem på dag 28 er over 25 %, fortsættes forsøget, indtil forskellen mellem dem er 25 % eller derunder, dog højst i 100 dage. For andre stoffer end landbrugskemikalier ophører forsøget efter 28 dage. På dag 28 bestemmes nitratmængden i behandlede prøver og kontrolprøver, og EC_x-værdierne beregnes.

1.7.2 **Prøvetagning og analyse af jord**

1.7.2.1 *Prøvetagningsplan for jordprøver*

Ved test af landbrugskemikalier analyseres jordprøverne for nitrat på dag 0, 7, 14 og 28. Er det nødvendigt at forlænge forsøget, fortsættes målingerne efter dag 28 med 14 dages mellemrum.

Testes andre stoffer end landbrugskemikalier, skal der anvendes mindst fem koncentrationer, og jordprøverne analyseres for nitrat ved eksponeringsperiodens start (dag 0) og slutning (dag 28). En mellemliggende måling, f.eks. dag 7, kan foretages hvis det anses for nødvendigt. Data registreret på dag 28 anvendes til bestemmelse af stoffets EC_x-værdi. Om ønsket kan værdierne for kontrolprøverne på dag 0 anvendes som jordens startindhold af nitrat.

1.7.2.2 *Analyse af jordprøver*

Nitratmængden i hver gentagelse for behandlede prøver og kontrolprøver bestemmes ved hvert prøvetagningstidspunkt. Nitratindholdet i jorden ekstraheres ved udrystning med en passende ekstraktionsvæske, f.eks. en 0,1 M kaliumchloridopløsning. Det tilrådes at anvende en mængde KCl-opløsning på 5 ml pr. gram tør jord. For at optimere ekstraktionen bør beholderne med jord og ekstraktionsvæske ikke være mere end halvt fyldte. Blandingerne omrystes ved 150 o./min. i 60 minutter. Blandingerne centrifugeres eller filtreres, og væskefaserne analyseres for nitrat. Partikelfri væskeformige ekstrakter kan opbevares ved 20±5°C i indtil seks måneder.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Ved test af landbrugskemikalier skal den dannede nitratmængde i hver gentagelse af jordprøven registreres, og gennemsnitsværdien for alle gentagelser angives i tabelform. Kvælstofomdannelsen bedømmes ved egnede og almindeligt anerkendte statistiske metoder (f.eks F-test, 5 % signifikansniveau). Den dannede mængde nitrat angives som mg nitrat/kg tør jord/døgn. Nitratdannelsen ved hver behandling sammenholdes med kontrolprøvens, og den procentuelle afvigelse fra kontrolprøven beregnes.

Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier bestemmes den dannede mængde nitrat for hver gentagelse, og der opstilles en dosis-responskurve til bestemmelse af EC_x-værdierne. Den nitratmængde (dvs. mg nitrat/kg tør jord), som er fundet i de behandlede prøver efter 28 døgn, sammenholdes med den, der er bestemt i kontrolprøverne. Af disse data beregnes for hver prøvestofkoncentration hæmningen i procent. Disse procentværdier afsættes mod koncentrationen, og EC_x-værdierne beregnes. Desuden bestemmes konfidensgrænser ($p = 0,95$) for de beregnede EC_x-værdier ved hjælp af standardmetoder (10)(11)(12).

Prøvestoffer med højt kvælstofindhold kan bidrage til den mængde nitrat, som dannes under forsøget. Hvis disse stoffer testes i høj koncentration (f.eks. stoffer som forventes anvendt til gentagen påførsel), skal passende kontrolprøver indgå i forsøget (dvs. jord med prøvestof, men uden plantemel). Data fra disse kontrolprøver skal indgå i beregningerne af EC_x.

2.2 FORTOLKNING AF RESULTATER

Når man ved test af landbrugskemikalier finder, at forskellen mellem kvælstofdannelsen i prøver, som er behandlet med den laveste mængde (dvs. den forventede maksimale koncentration), og i kontrolprøven ikke er over 25 % på noget prøvetagningstidspunkt efter dag 28, kan produktet anses for at være uden langtidsvirkning på kvælstofomdannelsen i jord. Ved vurdering af forsøg med andre stoffer end landbrugskemikalier anvendes EC_{50}, EC_{25} og/eller EC_{10}-værdier.

3 RAPPORTERING

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

fuldstændig identifikation af den anvendte jord, med angivelse af:

— stedsbestemmelse for lokaliteten (geografisk bredde og længde);

— historiske oplysninger om arealet (dvs. plantedække, behandling med plantebeskyttelsesmidler, behandling med kunstgødning, uheldsbetinget forurening osv.);

— anvendelsesmønster (f.eks. landbrugsjord, skov osv.);

— prøvetagningsdybde (cm);

— indhold af sand/silt/ler (tør vægt %);

— pH (i vand);

— organisk kulstofindhold (tør vægt %);

— kvælstofindhold (tør vægt %);

— startkoncentration af nitrat (mg nitrat/kg tør vægt);

— kationbytningskapacitet (mmol/kg);

— mikrobiel biomasse, angivet som procent af samlet mængde organisk kulstof;

— henvisninger, som angiver de metoder, der er anvendt til bestemmelse af hver parameter;

— udtømmende oplysninger om indsamling og opbevaring af jordprøver;

— nærmere oplysning om eventuel præinkubering af jorden.

Prøvestof:

— fysisk form og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber;

— når det er relevant, data til kemisk identifikation, herunder strukturformel, renhed (dvs., for plantebeskyttelsesprodukter, procentdel aktivt indholdsstof), kvælstofindhold.

Substrat:

— substratets oprindelse;

— sammensætning (dvs. lucernemel, lucernegræs-grønmel);

— kulstofindhold, kvælstofindhold (tør vægt %);

— kornstørrelse (mm).

Forsøgsbetingelser:

— enkeltheder vedrørende forbedring af jorden med organisk substrat;

— det anvendte antal koncentrationer af prøvestoffet og, når det er hensigtsmæssigt, begrundelse for de valgte koncentrationer;

— enkeltheder vedrørende tilsætning af prøvestoffet til jorden;

— inkubationstemperatur;

— jordens vandindhold ved forsøgets start og under forsøget;

— metode anvendt ved inkubation af jorden (dvs. som bulk eller som en række særskilte delprøver);

— antal gentagelser;

— prøvetagningstidspunkter;

— metode anvendt til ekstraktion af nitrat af jorden;

Resultater:

— anvendt analysemetode og udstyr til nitratanalyse;

— data i tabelform, bestående af enkeltværdier og gennemsnit for nitratmålingerne;

— variation mellem gentagelserne for behandlede prøver og kontrolprøver;

— forklaring af eventuelle korrektioner foretaget i beregningerne;

— den procentuelle variation i kvælstofdannelsen ved hvert prøvetagningstidspunkt eller, hvis det er hensigtsmæssigt, EC_{50}-værdi med 95 % konfidensgrænse, anden EC-værdi (dvs. EC_{25} eller EC_{10}) med konfidensintervaller, og grafisk fremstilling af dosis-responskurve;

— statistisk behandling af resultaterne;

— alle oplysninger og bemærkninger, som kan være til hjælp ved fortolkning af resultaterne.

4 **HENVISNINGER**

(1) EPPO (1994). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Chemicals. Chapter 7: Soil Microflora. EPPO Bulletin 24: 1-16, 1994.

(2) BBA (1990). Effects on the Activity of the Soil Microflora. BBA Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, VI, 1-1 (2. udg., 1990).

(3) EPA (1987). Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule. 28. september 1987.

(4) SETAC-Europe (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides, Ed. M.R. Lynch, Pub. SETAC-Europe, Bruxelles.

(5) ISO/DIS 14238 (1995). Soil Quality - Determination of Nitrogen Mineralisation and Nitrification in Soils and the Influence of Chemicals on these Processes. Technical Committee ISO/TC 190/SC 4: *Soil Quality - Biological Methods*.

(6) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italien, 18.-20. januar 1995.

(7) ISO 10381-6 (1993). Soil quality - Sampling. Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.

(8) ISO 14240-1 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 1: Substrate-induced respiration method.

(9) ISO 14240-2 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.

(10) Litchfield, J.T. and Wilcoxon F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.

(11) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3. udg., Cambridge, London og New York.

(12) Finney, D.J. (1978). Statistical Methods in biological Assay. Griffin, Weycombe, UK.

C.22. JORDMIKROORGANISMER: KULSTOFOMDANNELSESTEST

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG 217 (2000).

1.1 INDLEDNING

Den beskrevne metode er en laboratoriemetode til undersøgelse af langtidsvirkningerne på jordmikroorganismers kulstofomdannende aktivitet af enkeltstående eksponering for plantebeskyttelsesmidler og eventuelt også andre kemiske stoffer. Metoden er hovedsagelig baseret på anbefalinger fra Plantebeskyttelsesorganisationen for Europa og Middelhavsområderne (1). Der er endvidere taget hensyn til guidelines fra den tyske Biologische Bundesanstalt (2), den amerikanske miljøstyrelse (3), og SETAC (4). På en OECD-workshop om valg af jord-/sedimenttype, som blev holdt i Belgirate, Italien, i 1995 (5), enedes man om antal og art af de jordtyper, som skal anvendes i denne test. Anbefalingerne for indsamling, håndtering og opbevaring af jordprøver er baseret på en ISO-vejledning (6) og på anbefalingerne fra workshoppen i Belgirate.

Ved vurdering af prøvestoffers toksiske egenskaber kan det være nødvendigt at bestemme virkningerne på den mikrobielle aktivitet i jord, f.eks. når der kræves oplysninger om plantebeskyttelsesmidlers potentielle bivirkninger på mikrofloraen i jorden, eller når jordmikroorganismer forventes udsat for andre kemiske stoffer end plantebeskyttelsesmidler. Kulstofomdannelsestesten udføres for at bestemme virkningerne af sådanne kemiske stoffer på mikrofloraen i jorden. Ved test af landbrugskemikalier (f.eks. plantebeskyttelsesmidler, kunstgødning og skovbrugskemikalier) udføres både kulstofomdannelses- og kvælstofomdannelsestest. For andre kemiske stoffer end landbrugskemikalier er kvælstofomdannelsestesten tilstrækkelig. Viser sådanne kemiske stoffer sig imidlertid i kvælstofomdannelsestesten at have en EC_{50}-værdi i samme område som gængse nitrifikationsinhibitorer (f.eks. nitrapyrin), kan en kulstofomdannelsestest udføres for at skaffe yderligere oplysninger.

Jord består af levende og ikke levende komponenter, som er til stede i komplekse og heterogene blandinger. Mikroorganismer spiller en vigtig rolle i nedbrydning og omdannelse af det organiske stof i frugtbar jord, og mange arter bidrager til flere forskellige aspekter af jordens frugtbarhed. Hvis der gennem længere tid gribes ind i disse biokemiske processer, kan det gribe ind i næringsstofcyklusen, således at jordens frugtbarhed ændrer sig. Kulstof- og kvælstofomdannelse finder sted i al frugtbar jord. Skønt det alt efter jordtypen er forskellige mikrobielle samfund, som er ansvarlige for disse processer, følger omdannelsen i det væsentlige altid samme vej.

Den her beskrevne forsøgsmetode anvendes til bestemmelse af stoffers langsigtede skadevirkning på kulstofomdannelsesprocessen i jordens aerobe dæklag. Metoden er følsom for ændringer i størrelse og aktivitet af de mikrobielle samfund, som er ansvarlige for kulstofomdannelsen, da den udsætter disse samfund for både kemisk stress og kulstofmangel. Der anvendes en sandet jord med lavt indhold af organisk stof. Jorden behandles med prøvestoffet og inkuberes under betingelser, som giver mulighed for et hurtigt mikrobielt stofskifte. Under disse betingelser udtømmes kilderne til umiddelbart tilgængeligt kulstof i jorden hurtigt. Derved opstår der kulstofmangel, som både forårsager celledød og inducerer dvaletilstand og/eller sporedannelse. Hvis forsøget løber over mere end 28 dage, kan man i kontrolprøver (med ubehandlet jord) følge disse reaktioner som et gradvist tab i metabolisk aktiv mikrobiel biomasse (7). Hvis biomassen i jord, som er udsat for kulstofmangel, under prøvebetingelserne påvirkes af tilstedeværelse af et kemisk stof, vil den ikke nødvendigvis vende tilbage til samme niveau som kontrolprøvens. Forstyrrelser, som på et vilkårligt tidspunkt under prøven er fremkaldt af prøvestoffet, vil således ofte vare ved indtil forsøgets slutning.

De tests, som metoden oprindeligt er baseret på, er hovedsagelig udviklet til stoffer, for hvilke den til jorden tilførte mængde er kendt på forhånd. Det er f.eks. tilfældet for plantebeskyttelsesmidler, hvor spredemængden i marken kendes. For landbrugskemikalier er det tilstrækkeligt at teste to doser, som er relevante for den forventede eller forudsete spredemængde. Landbrugskemikalier kan enten testes som aktivt indholdsstof eller som færdigformuleret produkt. Testen er dog ikke begrænset til kemiske stoffer med forudsigelig miljøkoncentration. Ved at ændre dels den tilførte mængde prøvestof til jorden, dels metoden til vurdering af data kan man desuden anvende testen på kemiske stoffer, hvor man ikke kender den mængde, som vil nå jorden. For andre kemiske stoffer end landbrugskemikalier bestemmes virkningen af en række koncentrationer på kulstofomdannelsen. Data fra disse forsøg anvendes til at opstille en dosis-responskurve og beregne værdier af EC_x, hvor x er den definerede virkning i %.

1.2 DEFINITIONER

Kulstofomdannelse, mikrobiel nedbrydning af organisk stof til kuldioxid som uorganisk slutprodukt.

EC_x (effektiv koncentration), den koncentration af prøvestoffet i jord, som medfører en x % hæmning af kulstoffets omdannelse til kuldioxid.

EC_{50} (effektiv mediankoncentration), den koncentration af prøvestoffet i jord, som medfører en 50 % hæmning af kulstoffets omdannelse til kuldioxid.

1.3 REFERENCESTOFFER

Ingen.

1.4 FORSØGSMETODENS PRINCIP

Siet jord behandles enten med prøvestoffet eller lades ubehandlet (kontrol). Til test af landbrugskemikalier anbefales mindst to prøvekoncentrationer, som vælges i henhold til den højeste forventede koncentration i marken. Efter inkubation i 0, 7, 14 og 28 døgn blandes prøver af behandlet jord og kontroljord med glucose, og den glucoseinducerede respiration måles gennem 12 timer uden afbrydelse. Respirationshastigheden angives enten som kuldioxidproduktionshastighed (mg kuldioxid/kg tør jord/h) eller som iltforbrugshastighed (mg ilt/kg jord/h). Den gennemsnitlige respirationshastighed i de behandlede jordprøver sammenholdes med kontrolprøvernes, og den procentuelle afvigelse af de behandlede prøver fra kontrolprøverne beregnes. Alle forsøg løber over mindst 28 døgn. Hvis der på dag 28 er mere end 25 % forskel mellem behandlet og ubehandlet jord, fortsættes målingerne med 14 dages intervaller indtil højst 100 dage. Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier tilsættes prøvestoffet i en række koncentrationer til jordprøverne, og den glucoseinducerede respirationshastighed (dvs. den gennemsnitlig kuldioxiddannelse eller det gennemsnitlige iltforbrug) måles efter 28 døgn. Resultaterne af forsøg med flere koncentrationer analyseres efter en regressionsmodel, og EC_x-værdierne beregnes (dvs. EC_{50}, EC_{25} og/eller EC_{10}). Jf. definitionerne.

1.5 FORSØGETS VALIDITET

Vurdering af forsøgsresultater med landbrugskemikalier bygger på nogle forholdsvis små forskelle (gennemsnitligt ± 25 %) mellem kuldioxidafgivelse eller iltforbrug i kontrolprøver og i behandlede jordprøver, hvorfor store variationer i kontrolprøverne kan give forkerte resultater. Afvigelsen mellem gentagne kontrolprøver skal derfor være mindre end ± 15 %.

1.6 BESKRIVELSE AF FORSØGSMETODEN

1.6.1 **Apparatur**

Prøvebeholderne skal være udført i kemisk inaktivt materiale. De skal have passende kapacitet svarende til den metode, der anvendes til inkubation af jordprøverne, dvs. inkubation af den samlede mængde eller som en række særskilte jordprøver (jf. punkt 1.7.1.2). Der skal være draget omsorg både for minimering af vandtabet og udveksling af gasser under forsøget (f.eks. kan prøvebeholderne tildækkes med perforeret polyethylenfolie). Ved test af flygtige stoffer skal anvendes forseglede og gastætte beholdere. Beholderne skal have en størrelse, så jordprøven udfylder ca. en fjerdedel af deres rumfang.

Til bestemmelse af glucoseinduceret respiration skal anvendes inkubationssystemer og apparatur til måling af kuldioxidproduktion eller iltforbrug. Eksempler på sådanne systemer og apparatur findes i litteraturen (8) (9) (10) (11).

1.6.2 **Jordtyper og antal heraf**

Der anvendes én enkelt jordtype. Følgende jordkarakteristika anbefales:

— sandindhold: mindst 50 % og ikke over 75 %;

— pH: 5,5 - 7,5;

— organisk kulstofindhold: 0,5 - 1,5 %;

— den mikrobielle biomasse skal måles (12)(13), og dens kulstofindhold skal udgøre mindst 1 % af jordens samlede organiske kulstofindhold.

I de fleste tilfælde vil en jord med sådanne egenskaber repræsentere den værst tænkelige situation, da prøvestoffets adsorption er minimeret og dets tilgængelighed for mikrofloraen maksimal. Sædvanligvis behøver man derfor ikke udføre forsøg med andre jordtyper. Under visse omstændigheder, f.eks. når prøvestoffet hovedsagelig forventes anvendt i bestemte jordtyper som sur skovbundsjord eller når der er tale om elektrostatisk ladede kemiske stoffer, kan det være nødvendigt at anvende en yderligere jordtype.

1.6.3 **Indsamling og opbevaring af jordprøver**

1.6.3.1 *Indsamling*

Der skal foreligge detaljerede historiske oplysninger om det markareal, hvorfra prøvejorden er indsamlet. Disse oplysninger skal omfatte nøjagtig beliggenhed, plantedække, dato for behandlinger med plantebeskyttelsesmidler, behandlinger med organisk gødning og kunstgødning, tilførsler af biologisk materiale og uheldsbetingede forureningsepisoder. Til indsamling af jord skal vælges et areal, som kan anvendes gennem længere tid. Egnede er arealer med vedvarende græs, marker med årlig kornhøst (bortset fra majs) eller tæt tilsået grøngødskning. De valgte prøvetagningsarealer må ikke have været behandlet med plantebeskyttelsesmidler i mindst ét år forud for prøvetagningen. Endvidere må der ikke have været anvendt organisk gødning inden for de sidste seks måneder. Anvendelse af mineralsk gødning er kun acceptabel, når det sker i overensstemmelse med afgrødens behov, og når jordprøverne tidligst udtages tre måneder efter udbringning af gødningen. Jord, som har været behandlet med kunstgødning med kendt biocid virkning (f.eks calciumcyanamid) bør ikke anvendes.

Prøvetagning bør undgås under eller umiddelbart efter lange perioder (mere end 30 dage) med tørke eller oversvømmelse. Af pløjet jord tages prøver fra en dybde af 0 ned til 20 cm. For græsningsarealer eller andre jordtyper, hvor der ikke pløjes i længere perioder (mindst én vækstsæson), kan den maksimale prøvetagningsdybde være en smule mere end 20 cm (f.eks. ned til 25 cm). Jordprøverne skal transporteres i sådanne beholdere og under sådanne temperaturforhold, at jordens oprindelige egenskaber med sikkerhed ikke ændrer sig nævneværdigt.

1.6.3.2 *Opbevaring*

Der bør fortrinsvis anvendes jord, som er frisk optaget fra marken. Er opbevaring i laboratoriet ikke til at undgå, kan jorden opbevares i mørke ved 4 ± 2°C i indtil tre måneder. Under opbevaringen skal aerobe forhold være sikret. Er jorden indsamlet fra områder, hvor den er frossen mindst tre måneder årligt, kan opbevaring i seks måneder ved minus 18°C overvejes. Den mikrobielle biomasse af de opbevarede jordprøver måles før hvert forsøg, og biomassens kulstofindhold skal udgøre mindst 1 % af jordens samlede organiske kulstofindhold (se punkt 1.6.2).

1.6.4 **Håndtering og klargøring af jordprøver til forsøget**

1.6.4.1 *Præinkubering*

Har jorden været opbevaret (jf. punkt 1.6.4.2 og 1.7.1.3), anbefales præinkubering i et tidsrum på mellem 2 og 28 døgn. Under præinkuberingen skal jordens temperatur- og fugtindhold svare til forsøgsbetingelserne (se punkt 1.6.4.2 og 1.7.1.3).

1.6.4.2 *Fysisk-kemiske egenskaber*

Jorden befries manuelt for store genstande (f.eks. sten, plantedele osv.) og sies derefter våd uden for megen udtørring til en partikelstørrelse på højst 2 mm. Jordprøvens fugtindhold justeres ved hjælp af destilleret eller demineraliseret vand til en værdi mellem 40 % og 60 % af den maksimale vandholdende evne.

1.6.5 **Klargøring af prøvestoffet til tilføring til jorden**

Prøvestoffet tilføres normalt ved hjælp af et bærestof. Bærestoffet kan være vand (til vandopløselige stoffer) eller et inaktivt fast stof som finkornet kvartssand (partikelstørrelse: 0,1-0,5 mm). Man bør undgå andre flydende bærestoffer end vand (f.eks organiske opløsningsmidler som acetone eller chloroform), da de kan skade mikrofloraen. Anvendes sand som bærestof, kan det coates med prøvestof, som er opløst eller opslæmmet i et passende opløsningsmiddel. I så fald skal opløsningsmidlet fjernes ved fordampning før opblanding med jorden. For at få den bedst mulige fordeling af prøvestoffet i jorden anbefales et forhold på 10 g sand pr. kilogram jord (tør vægt). Kontrolprøver behandles kun med den tilsvarende mængde vand og/eller kvartssand.

Ved test af flygtige kemiske stoffer må tab under behandlingen undgås, og det må tilstræbes at sikre ensartet fordeling i jorden (f.eks. bør prøvestoffet sprøjtes i jorden i flere punkter).

1.6.6 **Prøvekoncentrationer**

Af landbrugskemikalier og andre kemiske stoffer med forudsigelig eksponeringskoncentration testes mindst to koncentrationer. Den lave koncentration skal afspejle mindst den maksimale mængde, som under praktiske forhold forventes at nå jorden, og den høje koncentration skal være et multiplum af den lave koncentration. Ved beregning af den tilsatte prøvestofkoncentration til jorden forudsættes homogen tilsætning til en dybde af 5 cm og en bulkdensitet af jorden på 1,5. For landbrugskemikalier, som tilføres jorden direkte, og for kemiske stoffer, for hvilke det kan forudsiges, i hvilken mængde, de vil nå jorden, anbefales som prøvekoncentrationer den forventede eksponeringskoncentration (Predicted Environmental Concentration, PEC) samt fem gange denne koncentration. Stoffer, som forventes tilført jorden flere gange i løbet af én sæson, skal testes ved koncentrationer, som fås ved at gange eksponeringskoncentrationen med det maksimale forventede antal tilførsler. De højeste testede koncentration må dog ikke svare til mere end ti gange den maksimale mængde ved én tilførsel.

Afprøves andre stoffer end landbrugskemikalier, skal der anvendes mindst fem koncentrationer, som danner en kvotientrække. De afprøvede koncentrationer skal dække det område, der er nødvendigt for at fastlægge EC_x-værdierne.

1.7 UDFØRELSE AF FORSØGET

1.7.1 **Eksponeringsbetingelser**

1.7.1.1 *Behandlingsprøver og kontrolprøver*

Ved test af landbrugskemikalier deles jorden i tre portioner med samme vægt. To portioner blandes med bærestof indeholdende produktet, den tredje med bærestof uden produkt (kontrol). Det anbefales at benytte mindst tre gentagelser for både behandlet og ubehandlet jord. Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier deles jorden i seks portioner med samme vægt. Fem af prøverne blandes med bærestof indeholdende prøvestof, den sjette med bærestof uden prøvestof. Der anbefales tre gentagelser for både behandlings- og kontrolgruppe. Der drages omsorg for at sikre ensartet fordeling af prøvestoffet i de behandlede jordprøver. Under blandingen bør komprimering og kugledannelse af jorden undgås.

1.7.1.2 *Inkubering af jordprøver*

Inkubering af jordprøver kan ske på to måder: som bulkprøve af behandlet og ubehandlet jord eller som en række lige store delprøver af hver behandlet og ubehandlet jord. Ved test af flygtige prøvestoffer må forsøget dog kun udføres med en række særskilte delprøver. Når jorden inkuberes som bulkprøve, tilberedes store mængder af hver behandlet og ubehandlet jord, og under forsøget udtages efter behov delprøver til analyse. Hvor stor en mængde, som fra begyndelsen skal klargøres til hver behandlings- og kontrolprøve, afhænger af antal delprøver, antal gentagelser af analyserne og det forventede maksimale antal prøvetagningstidspunkter. Når jorden inkuberes som bulkprøve, skal den blandes grundigt før udtagning af delprøver. Når jorden inkuberes som en række særskilte jordprøver, skal hver behandlet og ubehandlet bulkjord deles i det nødvendige antal delprøver, og disse anvendes efter behov. Forventes flere end to prøvetagningstidspunkter i forsøget, tilberedes så mange delprøver, at de rækker til alle gentagelser og alle prøvetagningstidspunkter. Der inkuberes mindst tredobbelte prøver af prøvejorden under aerobe betingelser (se punkt 1.7.1.1). Til alle forsøg skal anvendes passende beholdere med tilstrækkeligt headspace til at undgå opståen af anaerobe betingelser. Ved test af flygtige prøvestoffer udføres forsøget kun med en række særskilte delprøver.

1.7.1.3 *Prøvningsbetingelser og forsøgsvarighed*

Forsøget udføres i mørke ved en rumtemperatur på 20±2°C. Under forsøget holdes prøvens fugtindhold på en værdi svarende til mellem 40 % og 60 % af jordens maksimale vandholdende evne (se punkt 1.6.4.2) med en variation på ±5 %. Efter behov kan tilsættes destilleret, demineraliseret vand.

Forsøgenes mindste varighed er 28 døgn. Ved test af landbrugskemikalier sammenholdes kuldioxidafgivelse eller iltforbrug i behandlede prøver og kontrolprøver. Hvis forskellen mellem dem på dag 28 er over 25 %, fortsættes forsøget, indtil forskellen mellem dem er 25 % eller derunder, dog højst i i 100 dage. For andre stoffer end landbrugskemikalier ophører forsøget efter 28 dage. På dag 28 bestemmes kuldioxidafgivelse eller iltforbrug i behandlede prøver og kontrolprøver, og EC_x-værdierne beregnes.

1.7.2 **Prøvetagning og analyse af jord**

1.7.2.1 *Prøvetagningsplan for jordprøver*

Ved test af landbrugskemikalier analyseres jordprøverne for glucoseinduceret respirationshastighed på dag 0, 7, 14 og 28. Er det nødvendigt at forlænge forsøget, fortsættes målingerne efter dag 28 med 14 dages mellemrum.

Testes andre stoffer end landbrugskemikalier, skal der anvendes mindst fem koncentrationer, og jordprøverne analyseres for glucoseinduceret respirationshastighed ved eksponeringsperiodens start (dag 0) og slutning (dag 28). En mellemliggende måling, f.eks. på dag 7, kan foretages hvis det anses for nødvendigt. Data registreret på dag 28 anvendes til bestemmelse af stoffets EC_x-værdi. Om ønsket kan dag 0-værdierne for kontrolprøverne anvendes som startværdier for mængden af metabolisk aktiv biomasse i jorden (12).

1.7.2.2 *Måling af glucoseinduceret respirationshastighed*

Den glucoseinducerede respirationshastighed i hver gentagelse for behandlede prøver og kontrolprøver bestemmes ved hvert prøvetagningstidspunkt. Jordprøverne blandes med en tilstrækkelig mængde glucose til at udløse øjeblikkelig maksimal respiratorisk respons. De nødvendige mængde glucose til fremkaldelse af maksimal respiratorisk respons fra en given jord kan bestemmes i en indledende test, hvor der bruges en række glucosekoncentrationer (14). For sandjord med 0,5-1,5 % organisk kulstof er 2000 mg til 4000 mg glucose pr. kg tør jord dog sædvanligvis tilstrækkeligt. Glucosen kan finmales med rent kvartssand (10 g sand/kg tør jord) og iblandes homogent i jorden.

De glucoseforbedrede jordprøver inkuberes i et passende apparat med henblik på måling af respirationshastighed enten kontinuerligt, hver time eller hver anden time (se punkt 1.6.1) ved 20 ± 2°C. Den afgivne kuldioxid eller den forbrugte ilt måles i 12 timer uden afbrydelse, og målingen begynder snarest muligt, dvs. inden for 1 til to timer efter glucosetilsætningen. Den samlede kuldioxidproduktion eller det samlede iltforbrug i løbet af de 12 timer måles, og den gennemsnitlige respirationshastighed bestemmes.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Ved test af landbrugskemikalier registreres kuldioxidafgivelse eller iltforbrug i hver gentagelse af jordprøven, og gennemsnitsværdien for alle gentagelser angives i tabelform. Resultaterne bedømmes ved egnede og almindeligt anerkendte statistiske metoder (f.eks F-test, 5 % signifikansniveau). Den glucoseinducerede respirationshastighed angives i mg kuldioxid/kg tør jord/h eller mig ilt/kg tør jord/h. Den gennemsnitlige kuldioxidproduktionshastighed eller iltforbrugshastighed for hver behandling sammenholdes med kontrolprøvens, og den procentuelle afvigelse fra kontrolprøven beregnes.

Ved test af andre stoffer end landbrugskemikalier bestemmes kuldioxidproduktion eller iltforbrug for hver gentagelse, og der opstilles en dosis-responskurve til bestemmelse af EC_x-værdierne. Den glucoseinducerede respirationshastighed (dvs. mg kuldioxid/kg tør jord/h eller mg ilt/kg tør jord/h), som findes i de behandlede prøver efter 28 dage, sammenholdes med kontrolprøvernes. Af disse data beregnes hæmningen i procent for hver prøvestofkoncentration. Disse procentværdier afsættes mod koncentrationen, og EC_x-værdierne beregnes ved hjælp af statistiske metoder. Desuden bestemmes konfidensgrænser ($p = 0,95$) for de beregnede EC_x-værdier ved hjælp af standardmetoder (15)(16)(17).

2.2 FORTOLKNING AF RESULTATER

Når man ved test af landbrugskemikalier finder, at forskellen mellem respirationshastigheden i prøver behandlet med den laveste mængde (dvs. den forventede maksimale koncentration) og i kontrolprøve ikke er over 25 % på noget prøvetagningstidspunkt efter dag 28, kan produktet anses for at være uden langtidsvirkning på kulstofomdannelsen i jord. Ved vurdering af forsøg med andre stoffer end landbrugskemikalier anvendes EC_{50}, EC_{25} og/eller EC_{10}-værdier.

3 **RAPPORTERING**

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende oplysninger:

fuldstændig identifikation af den anvendte jord, med angivelse af:

— stedsbestemmelse for lokaliteten (geografisk bredde og længde);

— historiske oplysninger om arealet (dvs. plantedække, behandlinger med plantebeskyttelsesmidler, behandlinger med kunstgødning, uheldsbetinget forurening osv.)

— anvendelsesmønster (f.eks. landbrugsjord, skov osv.).)

— prøvetagningsdybde (cm);

— indhold af sand/silt/ler (tør vægt %);

— pH (i vand);

— organisk kulstofindhold (tør vægt %);

— kvælstofindhold (tør vægt %);

— kationbytningskapacitet (mmol/kg);

— mikrobiel biomasse, angivet som procent af samlet mængde organisk kulstof;

— henvisninger, som angiver de metoder, der er anvendt til bestemmelse af hver parameter;

— udtømmende oplysninger om indsamling og opbevaring af jordprøver;

— nærmere oplysning om eventuel præinkubering af jorden.

Prøvestof:

— fysisk form og, når det er relevant, fysisk-kemiske egenskaber;

— når det er relevant, data til kemisk identifikation, herunder strukturformel, renhed (dvs., for plantebeskyttelsesprodukter, procentdel aktivt indholdsstof), kvælstofindhold.

Forsøgsbetingelser:

— enkeltheder vedrørende forbedring af jorden med organisk substrat;

— det anvendte antal koncentrationer af prøvestoffet og, når det er hensigtsmæssigt, begrundelse for de valgte koncentrationer;

— enkeltheder vedrørende tilsætning af prøvestoffet til jorden;

— inkubationstemperatur;

— jordens vandindhold ved forsøgets start og under forsøget;

— metode anvendt ved inkubation af jorden (dvs. som bulk eller som en række særskilte delprøver);

— antal gentagelser;

— prøvetagningstidspunkter.

Resultater:

— metode og udstyr anvendt til måling af respirationshastighed;

— data opstillet som tabeller over enkeltværdier og gennemsnit af kuldioxid- eller oxygenmængden;

— variation mellem gentagelserne for behandlede prøver og kontrolprøver;

— forklaring af eventuelle korrektioner foretaget i beregningerne;

— den procentuelle variation i den glucoseinducerede respirationshastighed ved hvert prøvetagningstidspunkt eller, i givet fald, EC_{50}-værdi med 95 % konfidensgrænse, anden EC_x-værdi (dvs. EC_{25}eller EC_{10}) med konfidensintervaller, og grafisk fremstilling af dosis-responskurve;

— når det er hensigtsmæssigt, statistisk behandling af resultaterne;

— alle oplysninger og bemærkninger, som kan være til hjælp ved fortolkning af resultaterne.

4 **HENVISNINGER**

(1) EPPO (1994). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Chemicals. Chapter 7: Soil Microflora. EPPO Bulletin 24: 1-16, 1994.

(2) BBA (1990). Effects on the Activity of the Soil Microflora. BBA Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, VI, 1-1 (2. udg., 1990).

(3) EPA (1987). Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule. 28. september 1987.

(4) SETAC-Europe (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides, Ed. M.R. Lynch, Pub. SETAC-Europe, Bruxelles.

(5) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italien, 18.-20. januar 1995.

(6) ISO 10381-6 (1993). Soil quality - Sampling. Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.

(7) Anderson, J.P.E. (1987). Handling and Storage of Soils for Pesticide Experiments, in "Pesticide Effects on Soil Microflora". Eds. L. Somerville and M.P. Greaves, Kap. 3: 45-60.

(8) Anderson, J.P.E. (1982). Soil Respiration, in "Methods of Soil Analysis - Part 2: Chemical and Microbiological Properties". Agronomy Monograph N° 9. Eds. A.L. Page, R.H. Miller and D.R. Keeney. 41: 831- 871.

(9) ISO 11266-1. (1993). Soil Quality - Guidance on Laboratory Tests for Biodegradation in Soil: Part 1. Aerobic Conditions.

(10) ISO 14239 (1997E). Soil Quality - Laboratory incubation systems for measuring the mineralization of organic chemicals in soil under aerobic conditions.

(11) Heinemeye,r O., Insam, H., Kaiser, E.A, and Walenzik, G. (1989). Soil microbial biomass and respiration measurements; an automated technique based on infrared gas analyses. Plant and Soil, 116: 77-81.

(12) ISO 14240-1 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 1: Substrate-induced respiration method.

(13) ISO 14240-2 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.

(14) Malkomes, H.-P. (1986). Einfluß von Glukosemenge auf die Reaktion der Kurzzeit-Atmung im Boden Gegenüber Pflanzenschutzmitteln, Dargestellt am Beispiel eines Herbizide. (Influence of the Amount of Glucose Added to the Soil on the Effect of Pesticides in Short-Term Respiration, using a Herbicide as an Example). Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd., Braunschweig, 38: 113-120.

(15) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.

(16) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3. udg., Cambridge, London og New York.

(17) Finney D.J. (1978). Statistical Methods in biological Assay. Griffin, Weycombe, UK.

C.23. AEROB OG ANAEROB OMDANNELSE I JORD

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG 307 (2002)

1.1 INDLEDNING

Denne forsøgsmetode er baseret på eksisterende guidelines (1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9). Den her beskrevne metode er til brug ved undersøgelse af kemiske stoffers aerobe og anaerobe omdannelse i jord. Ved forsøgene bestemmes (i) prøvestoffets omdannelseshastighed og (ii) art, dannelseshastighed og nedbrydningshastighed af de omdannelsesprodukter, som planter og jordorganismer kan blive udsat for. Sådanne undersøgelser er nødvendige for kemiske stoffer, som tilføres jorden direkte eller må forventes at nå frem til jordmiljøet. Resultaterne af sådanne laboratorieforsøg kan desuden anvendes til at opstille protokoller for prøvetagning og analyse i tilknyttede markundersøgelser.

Til vurdering af omdannelsesveje er aerobe og anaerobe forsøg med én jordtype sædvanligvis tilstrækkelige (8)(10)(11). Omdannelseshastigheden skal bestemmes i mindst tre yderligere jordtyper (8)(10).

På en OECD-workshop om valg af jord-/sedimenttype i Belgirate, Italien, i 1995 (10) enedes man specielt om antal og art af de jordtyper, som skal anvendes i dette forsøg. De testede jordtyper skal være repræsentative for de miljøforhold, hvor stoffet skal anvendes eller vil blive udledt. For eksempel skal kemiske stoffer, som kan blive udledt i subtropisk til tropisk klima, testes med Ferrasoler eller Nitosoler (FAO-systemet). Workshoppen resulterede desuden i anbefalinger for indsamling, håndtering og opbevaring af jordprøver, baseret på ISO-vejledningen (15). Anvendelse af overrislet jord (til risdyrkning) er ligeledes tilgodeset i metoden.

1.2 DEFINITIONER

Prøvestof: et vilkårligt stof, som enten er moderstof eller et relevant omdannelsesprodukt.

Omdannelsesprodukter: alle stoffer, som dannes ved biotisk eller abiotisk omdannelse af prøvestoffet, herunder CO_2 og stoffer, som er til stede i bundne rester.

Bundne rester: "Bundne rester" repræsenterer de stoffer i jord, planter eller dyr, som efter ekstraktion bliver tilbage i den pågældende matrix, enten som moderstof eller som metabolitter/omdannelsesprodukter. Ekstraktionsmetoden må ikke bevirke væsentlige ændringer af selve stofferne eller af matrixens struktur. Bindingens art kan delvis klarlægges gennem matrixomdannende ekstraktionsmetoder og avancerede analyseteknikker. Indtil nu har man på denne måde identificeret kovalente bindinger, ionbindinger og sorptionsbindinger foruden indlejring. Sædvanligvis vil dannelse af bundne rester indebære væsentligt nedsat fysiologisk opløselighed (bioaccessibility) og biotilgængelighed (bioavailability) (12) [ændret efter IUPAC 1984 (13)].

Aerob omdannelse: reaktioner, som finder sted i tilstedeværelse af molekylært oxygen (14).

Anaerob omdannelse: reaktioner, som finder sted i fravær af molekylært oxygen (14).

Jord: en blanding af mineralske og organisk-kemiske bestanddele, hvoraf sidstnævnte indeholder højmolekylære forbindelser med stort kulstof- og kvælstofindhold og bebos af små organismer (hovedsagelig mikroskopiske). Jord kan håndteres i to tilstande:

(a) uforstyrret, som den har udviklet sig med tiden, i karakteristiske lag af forskellige jordtyper;
(b) forstyrret, således som den sædvanligvis findes i agerjord eller når der opgraves prøver til anvendelse i denne forsøgsmetode (14).

Mineralisering: fuldstændig nedbrydning af en organisk forbindelse til CO_2 og H_2O under aerobe betingelser, og til CH_4, CO_2 og H_2O under anaerobe betingelser. Når der i denne forsøgsmetode anvendes ^{14}C-mærkede forbindelser, forstås ved mineralisering en omfattende nedbrydning, hvorunder et mærket kulstofatom oxideres under frigivelse af den pågældende mængde $^{14}CO_2$ (14).

Halveringstid: $t_{0,5}$ er den tid, der forløber, til et prøvestof er 50 % omdannet, når omdannelsen kan beskrives ved 1. ordens kinetik; den er koncentrationsuafhængig.

DT_{50} (Disappearance Time 50): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 50 %; følger omdannelsen ikke 1. ordens kinetik, er DT_{50} forskellig fra halveringstiden $t_{0,5}$.

DT_{75} (Disappearance Time 75): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 75 %.

DT_{90} (Disappearance Time 90): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 90 %.

1.3 REFERENCESTOFFER

Der skal anvendes referencestoffer til karakterisering og/eller identifikation af omdannelsesprodukter med spektroskopiske og/eller kromatografiske metoder.

1.4 FORSØGSMETODENS ANVENDELIGHED

Forsøgsmetoden kan anvendes på alle kemiske stoffer (umærkede eller radioaktivt mærkede), for hvilke man råder over en tilstrækkelig nøjagtig og følsom analysemetode. Metoden er anvendelig på tungflygtige, ikke-flygtige, vandopløselige og vanduopløselige forbindelser. Metoden bør ikke anvendes på kemikalier, som er letflygtige fra jord (f.eks. rygningsmidler eller organiske opløsningsmidler) og således ikke vil forblive i jorden under de her beskrevne forsøgsbetingelser.

1.5 OPLYSNINGER OM PRØVESTOFFET

Til måling af omdannelseshastigheden kan anvendes mærket eller umærket prøvestof. Til undersøgelse af omdannelsesveje og opstilling af massebalance skal anvendes mærket stof. ^{14}C-mærkning anbefales, men andre isotoper, f.eks. ^{13}C, ^{15}N, ^{3}H og ^{32}P kan også anvendes. Mærket skal så vidt muligt placeres i molekylets mest stabile del(e)[1]. Prøvestoffets renhed skal være mindst 95 %.

Før man foretager forsøg med aerob og anaerob omdannelse i jord, skal der foreligge følgende oplysninger om prøvestoffet:

(a) vandopløselighed (metode A.6);
(b) opløselighed i organiske opløsningsmidler;
(c) damptryk (metode A.4) og Henry's konstant;
(d) n-oktanol/vand fordelingskoefficient (metode A.8);
(e) kemisk stabilitet i mørke (hydrolyse) (metode C.7);
(f) pK_a, hvis molekylet er tilbøjeligt til at protoneres eller deprotoneres [OECD Guideline 112] (16).

Af andre nyttige oplysninger kan nævnes data vedrørende prøvestoffet toksicitet over for jordmikroorganismer [prøvemetode C.21 og C.22] (16).

Der skal foreligge analysemetoder (herunder metoder til ekstraktion og oprensning) til kvantificering og identifikation af prøvestoffet og dets omdannelsesprodukter.

[1] Indeholder prøvestoffet f.eks. én ring, skal denne ring være mærket; indeholder prøvestoffet to eller flere ringe, kan separate forsøg være påkrævet for at undersøge, hvad der sker med de enkelte mærkede ringe, og for at skaffe anvendelige oplysninger om dannelse af omdannelsesprodukter.

1.6 METODENS PRINCIP

Jordprøverne behandles med prøvestoffet og inkuberes i mørke i biometer-kolber eller i gennemstrømningssystemer under kontrollerede laboratoriebetingelser (ved konstant temperatur og jordfugtighed). Efter passende tidsintervaller ekstraheres jordprøverne og analyseres for moderstof og omdannelsesprodukter. Flygtige produkter indsamles ligeledes til analyse ved hjælp af passende adsorptionsanordninger. Ved at benytte ^{14}C-mærket stof kan de forskellige mineraliseringshastigheder af prøvestoffet måles gennem opsamling af den udviklede $^{14}CO_2$ og opstilling af en massebalance indbefattende dannelse af jordbundne rester.

1.7 KVALITETSKRITERIER

1.7.1 **Genfindingsgrad**

Ved ekstraktion og analyse af i det mindste dobbelte jordprøver umiddelbart efter tilsætning af prøvestoffet fås et første fingerpeg om analysemetodens repeterbarhed og om, hvor homogent prøvestoffet er blevet tilført. Genfindingsgraden for senere forsøgsstadier fås af de respektive massebalancer. Genfindingsgraden skal være mellem 90 % og 110 % for mærkede kemiske stoffer (8) og mellem 70 % og 110 % for umærkede stoffer (3).

1.7.2 **Analysemetodens repeterbarhed og følsomhed**

Repeterbarheden af analysemetoden (heri ikke medregnet udvindingsgraden ved den indledende ekstraktion) til kvantitativ bestemmelse af prøvestof og omdannelsesprodukter kan kontrolleres ved dobbelt analyse på den samme ekstrakt af jord, som er inkuberet tilstrækkelig længe til at dannelse af omdannelsesprodukter har fundet sted.

Analysemetodens detektionsgrænse for prøvestoffet og for omdannelsesprodukterne må ikke være over 0,01 $mg \cdot kg^{-1}$ jord (som prøvestof), og ikke over 1 % af den tilsatte mængde. Grænsen for kvantitativ bestemmelse skal ligeledes angives.

1.7.3 **Nøjagtighed af omdannelsesdata**

Gennem regressionsanalyse på bestemmelserne af prøvestoffets koncentration som funktion af tiden fås de nødvendige oplysninger om omdannelseskurvens pålidelighed og mulighed for at bestemme konfidensgrænser for halveringstiderne (for pseudo 1. ordens kinetik) eller DT_{50}-værdier og, i givet fald, DT_{75}- og DT_{90}-værdier.

1.8 BESKRIVELSE AF PRØVEMETODEN

1.8.1 **Udstyr og kemiske reagenser**

Som inkuberingssystem anvendes statiske lukkede systemer eller egnede gennemstrømningssystemer (7)(17). Eksempler på egnede gennemstrømningsapparater til jordinkubering og biometerkolber er vist i hhv. fig. 1 og 2. Hver type inkuberingssystem har sine fordele og begrænsninger (7)(17).

Der kræves standardlaboratorieudstyr, specielt følgende:

— Apparater til GLC, HPLC og TLC med passende detektionssystemer til analyse af radioaktivt mærkede eller umærkede stoffer eller til omvendt isotopfortyndingsmetode;
— Instrumenter til identifikation (f.eks. MS, GC-MS, HPLC-MS, NMR osv.);
— Væskescintillationstæller;
— Ovn til forbrænding af radioaktivt materiale;
— Centrifuge;
— Ekstraktionsapparat (f.eks. centrifugeglas til kold ekstraktion og Soxhlet-apparat til kontinuerlig ekstraktion med recirkulation);

— Udstyr til koncentrering af opløsninger og ekstrakter (f.eks. rotationsfordamper);
— Vandbad;
— Mekanisk blandemaskine (f.eks. ældemaskine, rotationsmixer).

Anvendte kemiske reagenser kan f.eks. omfatte:

— NaOH, analytisk kvalitet, 2 mol · dm^{-3}, eller anden egnet base (f.eks. KOH, ethanolamin);
— H_2SO_4, analytisk kvalitet, 0,05 mol · dm^{-3};
— Ethylenglycol, analytisk kvalitet;
— Faste absorbenter som natronkalk og polyurethancylindre;
— Organiske opløsningsmidler af analytisk kvalitet, f.eks. acetone, methanol osv.;
— Scintillationsvæske.

1.8.2 **Tilsætning af prøvestof**

Med henblik på tilsætning til jorden og fordeling heri kan prøvestoffet opløses i vand (demineraliseret eller destilleret) eller, når det er nødvendigt, i mindst mulige mængder acetone eller andre organiske opløsningsmidler (6), hvori prøvestoffet er tilstrækkelig opløseligt og stabilt. Det valgte opløsningsmiddel må imidlertid i den anvendte mængde ikke have væsentlig indflydelse på den mikrobielle aktivitet i jorden (jf. afsnit 1.5 og 1.9.2-1.9.3). Man bør undgå opløsningsmidler som virker hæmmende på den mikrobiologiske aktivitet, således chloroform, dichlormethan og andre halogenerede opløsningsmidler.

Prøvestoffet kan også tilsættes i fast form, f.eks. blandet i kvartssand (6) eller i en lille delprøve af prøvejorden, som er lufttørret og steriliseret. Tilsættes prøvestoffet ved hjælp af et opløsningsmiddel, skal man lade opløsningsmidlet fordampe før tilsætning af den spikede delprøve til den oprindelige usterile jordprøve.

For sædvanlige kemikalier, hvis hovedtilførselsvej til jord er gennem kloakslam/landbrug, tilsætter man først prøvestoffet til slammet, som derefter tilsættes til jordprøven. (jf. punkt 1.9.2 og 1.9.3)

Det kan ikke anbefales at bruge formulerede produkter rutinemæssigt. For prøvestoffer med ringe opløselighed kan anvendelse af det formulerede stof dog være et hensigtsmæssigt alternativ.

1.8.3 **Jordtyper**

1.8.3.1 *Valg af jordtype*

Til fastlæggelse af omdannelsesvejen kan anvendes en repræsentativ jordtype; en sandblandet lerjord (sandy loam), siltblandet lerjord (silty loam), lerjord (loam) eller en lerblandet sandjord (loamy sand) [i henhold til FAO's og USDA's klassifikation (18)] med pH 5,5-8,0, organisk kulstofindhold 0,5-2,5 % og en mikrobiel biomasse på mindst 1 % af det totale organiske kulstofindhold anbefales (10).

Til undersøgelser af omdannelseshastigheden skal anvendes mindst tre yderligere jordtyper, som repræsenterer et udsnit af relevante jordtyper. Jordtyperne skal være forskellige hvad angår organisk kulstofindhold, pH, lerindhold og mikrobiel biomasse (10).

Alle jordtyper skal i det mindste være karakteriseret med hensyn til tekstur (% sand, % silt, % ler) [i henhold til FAO's og USDA's klassifikation (18)], pH, kationbytterkapacitet, organisk kulstofindhold, bulkdensitet og vandretentionsegenskaber[2] og mikrobiel biomasse (kun ved aerobe undersøgelser). Til fortolkning af resultaterne kan nærmere oplysninger om jordens egenskaber være nyttige. Til bestemmelse af jordegenskaber kan anvendes de metoder, som anbefales i ref. (19)(20)(21)(22)(23). Til bestemmelse af mikrobiel biomasse anvendes SIR-metoden (substratinduceret respiration) (25)(26) eller alternative metoder (20).

[2] En jordtypes vandretentionsegenskaber kan måles som markkapacitet, vandkapacitet eller vandets sugetension (pF-værdi). Forklaringer findes i bilag 1. I prøverapporten angives, om jordtypernes vandretentionsegenskaber og bulkdensitet er bestemt i uforstyrrede markprøver eller i forstyrrede (behandlede) prøver.

1.8.3.2 *Indsamling, håndtering og opbevaring af jord*

Der skal foreligge detaljerede historiske oplysninger om det markareal, hvorfra prøvejorden er indsamlet. Disse oplysninger skal omfatte nøjagtig beliggenhed, plantedække, behandling med kemiske stoffer, behandling med organisk gødning og kunstgødning, tilførsel af biologisk materiale og anden forurening. Har jorden inden for de foregående fire år været behandlet med prøvestoffet eller stoffer strukturelt beslægtet hermed, må den ikke anvendes til omdannelsesundersøgelserne (10)(15).

Jorden skal være frisk indsamlet fra marken (fra A-horisonten eller det øverste 20 cm lag) med et indhold af jordvand, som letter sigtning. For andre jordtyper end jord fra overrislede marker bør man undgå prøvetagning under eller umiddelbart efter lange perioder (> 30 dage) med tørke, frysning eller oversvømmelse (14). Prøverne skal transporteres på en måde, som bevirker mindst mulig ændring i vandindholdet og skal opbevares mørkt med så fri adgang for luften som muligt. Hertil er en løst snøret polyethylenpose sædvanligvis velegnet.

Jorden skal behandles snarest muligt efter prøveindsamlingen. Vegetation, større jordfaunadele og sten fjernes, før jorden sigtes gennem en 2 mm si, som fjerner småsten, fauna- og planterester. Omfattende tørring og formaling af jorden før sigtning bør undgås (15).

Når prøvetagning i marken er vanskelig (jorden frossen eller snedækket), kan prøven tages fra jord, som opbevares i drivhus under plantedække (f.eks. græs eller græs/kløver). Undersøgelser med frisk indsamlet jord fra marken må stærkt foretrækkes, men skal den indsamlede og behandlede jord opbevares før forsøget påbegyndes, må det ske under passende betingelser og i begrænset tidsrum (4 ± 2°C i højst 3 måneder) for at bevare den mikrobielle aktivitet[3]. Detaljerede anvisninger for indsamling, håndtering og opbevaring af jord til anvendelse i bioomdannelsesforsøg kan findes i (8)(10)(15)(26)(27).

Før den behandlede jord anvendes til dette forsøg, skal den præinkuberes for at kimene kan bringes til spiring og fjernes, og for at ligevægten i den mikrobielle metabolisme kan genetableres efter skiftet fra prøvetagnings- eller opbevaringsbetingelser til inkubationsbetingelser. Sædvanligvis vil en præinkubationsperiode på mellem 2 og 28 døgn under tilnærmelsesvis samme temperatur- og fugtighedsbetingelser som under det faktiske forsøg være tilstrækkelig (15). Opbevarings- og præinkubationsperioden må tilsammen ikke være over tre måneder.

1.9 UDFØRELSE AF FORSØGET

1.9.1 **Forsøgsbetingelser**

1.9.1.1 *Forsøgstemperatur*

I hele forsøgsperioden skal jordprøverne inkuberes i mørke ved en konstant temperatur, som er repræsentativ for de klimabetingelser, hvorunder benyttelse eller udledning vil finde sted. En temperatur på 20 ± 2°C anbefales for alle prøvestoffer, som kan tilføres jorden i tempereret klima. Temperaturen skal kontrolleres.

For kemikalier, som tilføres eller udledes under koldere klimaforhold (f.eks. i nordlige lande og i efterårs- og vinterperioden) bør yderligere jordprøver desuden inkuberes ved lavere temperatur (f.eks. 10 ± 2°C).

[3] Nyere forskningsresultater viser, at jord fra tempererede zoner ligeledes kan opbevares ved –20°C i over tre måneder (28)(29) uden nævneværdigt tab i mikrobiel aktivitet.

1.9.1.2 *Fugtindhold*

Ved omdannelsesforsøg under aerobe forhold skal jordens fugtindhold[4] justeres til og holdes på en pF-værdi mellem 2,0 og 2,5 (3). Jordens fugtindhold angives som masseenheder vand pr. masseenhed tør jord og bør regelmæssigt kontrolleres (f.eks. med 2 ugers mellemrum) ved vejning af inkubationskolberne, og vandtabet kompenseres ved tilsætning af vand (helst sterilfiltreret ledningsvand). Ved tilsætning af vand bør vises omhu, så man undgår eller minimerer tab af prøvestof og/eller omdannelsesprodukter ved fordampning og/eller eventuel fotodegradering.

Til omdannelsesforsøg under anaerobe forhold og under betingelser svarende til overrislet mark skal jorden vandmættes ved overrisling.

1.9.1.3 *Aerobe inkubationsbetingelser*

I gennemstrømningssystemer opretholdes aerobe betingelser ved periodisk skylning eller ved kontinuerlig ventilation med befugtet luft. I biometerkolber opretholdes luftskiftet ved diffusion.

1.9.1.4 *Sterile aerobe betingelser*

For at skaffe viden om eventuel abiotisk omdannelse af prøvestoffet kan jordprøverne steriliseres (vedr. sterilisationsmetoder henvises til ref. 16 og 29), behandles med sterilt prøvestof (f.eks. med en opløsning tilsat gennem et sterilfilter) og beluftes med befugtet steril luft som beskrevet i punkt 1.9.1.3. For jord fra overrislet mark skal jord og vand steriliseres, og inkubation skal finde sted som beskrevet i punkt 1.9.1.6.

1.9.1.5 *Anaerobe inkubationsbetingelser*

For at etablere og opretholde anaerobe betingelser skal jorden - efter behandling med prøvestoffet og inkubation under aerobe betingelser i 30 døgn, dog højst én halveringstid eller DT_{50} - vandmættes (et vandlag på 1-3 cm), og inkubationssystemet skylles med en inaktiv gas (f.eks. kvælstof eller argon).[5]. Forsøgsopstillingen skal gøre det muligt at måle f.eks. pH, oxygenkoncentration og redoxpotentiale og skal omfatte anordninger til indsamling af flygtige produkter. Systemer af biometertypen skal være lukkede for at undgå luftindtrængen ved diffusion.

1.9.1.6 *Inkubationsbetingelser svarende til overrislet mark*

For at undersøge omdannelsen i overrislede rismarker oversvømmes jorden med et vandlag på 1-5 cm, og prøvestoffet tilsættes vandfasen (9). En jorddybde på mindst 5 cm anbefales. Systemet ventileres med luft under aerobe betingelser. Den vandige fases pH, oxygenkoncentration og redoxpotentiale overvåges og registreres. Der kræves en præ-inkubationsperiode på mindst to uger, før omdannelsesundersøgelserne påbegyndes (se punkt 1.8.3.2).

---

[4] Jorden må hverken være for våd eller for tør til at opretholde tilstrækkelig luft- og næringsstoftilførsel til jordens mikroflora. Til optimal mikrobiel vækst anbefales et fugtindhold på mellem 40 og 60 % vandholdende evne (WHC) eller fra 0,1 til 0,33 bar (6). Sidstnævnte område svarer til et pF-område på 2,0 – 2,5. Det typiske fugtindhold i forskellige jordtyper er angivet i bilag 2.

[5] Aerobe betingelser er fremherskende i overjord og endda i den underliggende jord, som påvist i et EU-finansieret forskningsprojekt [K. Takagi et al. (1992). Microbial diversity and activity in subsoils: Methods, field site, seasonal variation in subsoil temperatures and oxygen contents. Proc. Internat. Symp. Environm. Aspects Pesticides Microbiol., 270-277, 17-21 August 1992, Sigtuna, Sverige]. Anaerobe betingelser kan lejlighedsvis optræde, når jorden er oversvømmet efter kraftig nedbør eller når rismarker overrisles.

1.9.1.7 *Forsøgets varighed*

Undersøgelserne af omdannelseshastighed og -vej bør normalt ikke strække sig over mere end 120 dage[6] (3)(6)(8), da der herefter må forventes at indtræffe et fald i den mikrobiologiske aktivitet med tiden i et kunstigt laboratoriesystem, som er afskåret fra naturlig fornyelse. Forsøgene kan fortsætte i længere perioder (f.eks. 6 eller 12 måneder), når det er nødvendigt for at beskrive nedbrydning af prøvestof og dannelse og nedbrydning af hovedomdannelsesprodukter (8). Eventuelle længere inkubationsperioder skal begrundes i forsøgsrapporten og skal være ledsaget af målinger af biomasse under og ved slutningen af sådanne perioder.

1.9.2 **Forsøgets udførelse**

50 til 200 g jord (på tør vægtbasis) anbringes i hver inkubationskolbe (se. fig. 1 og 2 i bilag 3), og jorden behandles med prøvestoffet efter en af de i punkt 1.8.2. beskrevne metoder. Når der anvendes organiske opløsningsmidler til påføring af prøvestoffet, fjernes disse fra jorden ved fordampning. Jorden blandes derefter grundigt med spatel og/eller ved omrystning af kolben. Finder forsøget sted under betingelser svarende til overrislet mark, skal jord og vand blandes grundigt efter tilsætning af prøvestoffet. Små alikvoter (f.eks. 1 g) af den behandlede jord analyseres for prøvestoffet til kontrol af, at fordelingen er ensartet. En alternativ metode er beskrevet nedenfor.

Behandlingsmængden skal svare til den højeste i brugsanvisningen anbefalede spredemængde af et planteskyttelsesmiddel, idet dette iblandes homogent til en passende dybde i marken (f.eks. de øverste 10 cm[7] jord). For kemiske stoffer, der tilføres ved bladgødskning eller påføres jorden uden iblanding, vil den mest passende dybde til beregning af den mængde kemisk stof, der skal tilsættes hver kolbe, være 2,5 cm. For kemiske stoffer, som iblandes jorden, er den mest passende dybde den iblandingsdybde, som foreskrives i brugsanvisningen. Generelt gælder, at den den mængde, der skal tilføres af et kemisk stof, bestemmes på grundlag af den mest relevante tilførselsvej; er den vigtigste tilførselsvej således gennem kloakslam, skal stoffet tilsættes slammet i en koncentration, som afspejler den forventede koncentration i slammet, og den til jorden tilsatte mængde slam skal afspejle den normale mængde slam, som landbrugsjord belastes med. Er denne koncentration ikke høj nok til, at hovedomdannelsesprodukterne kan identificeres, kan inkubation af separate jordprøver med en større tilsætningsmængde være nyttig, men man bør undgå mængder så store, at de påvirker jordens mikrobielle funktioner (jf. punkt 1.5 og 1.8.2).

Alternativt kan en større portion (dvs. 1 til 2 kg) jord behandles med prøvestoffet, blandes grundigt i en passende blandemaskine og derefter overføres til inkubationskolberne i små portioner på 50 til 200 g (f.eks. ved hjælp af prøvedelere). Små alikvoter (f.eks. 1 g) af den behandlede jordportion analyseres for prøvestoffet til kontrol af, at fordelingen er ensartet. Denne fremgangsmåde må foretrækkes, da den giver en mere ensartet fordeling af prøvestoffet i jorden.

Desuden skal der inkuberes ubehandlede jordprøver ved samme betingelser (aerobe) som prøver behandlet med prøvestof. Disse prøver anvendes til måling af biomasse under og efter afslutning af forsøgene.

---

6 Aerobe undersøgelser kan afsluttes længe inden 120 døgn, forudsat at omdannelse og mineralisering er løbet fuldstændig til ende på det pågældende tidspunkt. Afslutning af forsøget er mulig efter 120 dage eller når mindst 90 % af prøvestoffet er omdannet, men kun hvis der er dannet mindst 5 % CO_2.

7 Begyndelseskoncentrationen på arealbasis beregnes af følgende udtryk:

$$C_{soil}[mg/kg_{soil}] = \frac{A[kg/ha] \cdot 10^6[mg/kg]}{l[m] \cdot 10^4[m^2/ha] \cdot d[kg_{soil}/m^3]}$$

C_{soil} = Begyndelseskoncentrationen i jord $[mg \cdot kg^{-1}]$
A = Spredemængde $[kg \cdot ha^{-1}]$; l = tykkelse af markjordlaget [m]; d = tør bulkdensitet af jorden $[kg \cdot m^{-3}]$.
Som tommelfingerregel resulterer en spredemængde på 1 $kg \cdot ha^{-1}$ i en jordkoncentration på ca. 1 $mg \cdot kg^{-1}$ i et 10 cm tykt lag (idet bulkdensiteten er sat til 1 $g \cdot cm^{-3}$)

Når prøvestoffet tilføres jorden opløst i et eller flere organiske opløsningsmidler, skal jordprøverne inkuberes med samme mængde opløsningsmiddel (-midler) og ved samme betingelser (aerobe) som prøver behandlet med prøvestof. Disse prøver anvendes til måling af biomasse før, under og efter afslutning af forsøgene for at kontrollere, om opløsningsmidlerne har indvirkning på den mikrobielle biomasse.

Kolberne med behandlet jord tilsluttes enten det i fig. 1 beskrevne gennemstrømningssystem eller lukkes med den i fig. 2 viste absorptionskolonne (se bilag 3).

1.9.3 **Prøvetagning og måling**

Ved de respektive tidsintervaller udtages et par inkubationskolber, og jordprøverne ekstraheres med passende opløsningsmidler af forskellig polaritet og analyseres for prøvestof og/eller omdannelsesprodukter. I en veltilrettelagt undersøgelse er der tilstrækkeligt med kolber til, at der kan bruges to kolber ved hver prøvetagning. Endvidere udtages absorptionsopløsninger eller faste absorbenter med forskellige tidsintervaller (i den første måned med 7-døgns intervaller, efter én måned med 17-døgns intervaller) under og efter inkubationen af hver jordprøve og analyseres for flygtige produkter. Derudover skal der indgå jordprøver udtaget direkte efter tilsætning (0-dages prøve) i mindst 5 forskellige prøvetagningspunkter. Tidsintervallerne vælges sådan, at mønsteret for nedbrydning af prøvestoffet og for omdannelsesprodukternes dannelse og nedbrydning kan fastlægges (f.eks. ved 0, 1, 3, 7 dage; 2, 3 uger; 1, 2, 3 måneder osv.).

Når der bruges ^{14}C-mærket prøvestof, bliver den ikke-ekstraherbare radioaktivitet kvantificeret ved forbrænding, og der opstilles en massebalance for hvert prøvetagningsinterval.

Ved inkubation under anaerobe forhold og med overrisling af jorden kan jord- og vandfasen enten sammen analyseres for prøvestof og omdannelsesprodukter, eller faserne kan adskilles ved filtrering eller centrifugering før ekstraktion og analyse.

1.9.4 **Frivillige prøver**

Det kan være nyttigt at foretage yderligere forsøg under aerobe, ikke-sterile betingelser ved andre temperaturer og jordfugtigheder for at belyse temperaturens og jordfugtighedens indflydelse på omdannelseshastigheden af et prøvestof og/eller dets omdannelsesprodukter i jord.

Yderligere karakterisering af ikke-ekstraherbar radioaktivitet kan søges foretaget f.eks. med superkritisk væskeekstraktion.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

Mængden af prøvestof, omdannelsesprodukter, flygtige stoffer (kun i %) og ikke ekstraherbart stof angives i % af den tilførte begyndelseskoncentration og, i givet fald, i $mg \cdot kg^{-1}$ jord (på tør vægtbasis) for hvert prøvetagningsinterval. For hvert prøvetagningsinterval opstilles en massebalance i procent af den tilførte begyndelseskoncentration. En grafisk fremstilling af prøvestoffets koncentration mod tiden giver mulighed for bestemmelse af dets omdannelseshalveringstid eller DT_{50}.De vigtigste omdannelsesprodukter skal identificeres og deres koncentration ligeledes afbildes grafisk mod tiden for at vise deres dannelses- og nedbrydningshastighed. Ved "vigtigste omdannelsesprodukter" forstås dem, der på noget tidspunkt i løbet af undersøgelsen repræsenterer ≥ 10 % af den tilførte mængde.

De opsamlede flygtige produkter giver et vist fingerpeg om prøvestoffets og omdannelsesprodukterne potentielle flygtighed fra jord.

Der foretages en mere præcis bestemmelse af halveringstider eller DT_{50}-værdier og, i givet fald, DT_{75}- og DT_{90}-værdier, ved beregning med passende kinetiske modeller. I rapporten angives værdierne af halveringstider og DT_{50} sammen med beskrivelsen af den anvendte model, reaktionsordenen og determinationskoefficienten (r^2). Første ordens kinetik antages at være gældende, medmindre $r^2 < 0.7$. Når det er hensigtsmæssigt, anvendes beregningerne også på hovedomdannelsesprodukterne. Eksempler på passende modeller er beskrevet i ref. 31 til 35.

For kinetikforsøg ved forskellige temperaturer beskrives omdannelseshastighederne som funktion af temperaturen inden for det eksperimentelle temperaturområde med brug af Arrhenius' ligning i formen:

$$k = A \cdot e^{-B/T} \quad \text{or} \quad \ln k = \ln A - \frac{B}{T},$$

hvor ln A og B er regressionskonstanter givet ved henholdsvis skæringspunkt og hældning af den bedst tilnærmede linje dannet ved lineær regression af ln k mod 1/T, idet k er hastighedskonstanten og T temperaturen i Kelvin. Man må være opmærksom på, at Arrhenius-ligningen kun er gyldig inden for et begrænset temperaturområde, når omdannelsen sker ved mikrobiel aktivitet.

2.2 EVALUERING OG FORTOLKNING AF RESULTATER

Skønt forsøgene finder sted i et kunstigt laboratoriesystem, kan man ved hjælp af resultaterne bestemme både prøvestoffets omdannelseshastighed og den hastighed, hvormed omdannelsesprodukterne dannes og nedbrydes under feltbetingelser (36)(37).

Ved at undersøge omdannelsesvejen for et prøvestof får man oplysninger om, hvordan det tilførte stof undergår strukturændringer i jorden gennem kemiske og mikrobielle reaktioner.

3 RAPPORTERING

FORSØGSRAPPORT

Forsøgsrapporten skal indeholde følgende:

Prøvestof:

- generisk navn, kemisk navn, CAS-nummer, strukturformel (med angivelse af placeringen af det mærkede atom, når radioaktivt mærket stof anvendes) og relevante fysisk-kemiske egenskaber (se punkt 1.5);
- renhed (urenheder) af prøvestoffet;
- det mærkede kemiske stofs radiokemiske renhed og, når det er hensigtsmæssigt, specifikke aktivitet;

Referencestoffer:

- kemisk navn og struktur for de referencestoffer, som er anvendt til karakterisering og/eller identifikation af omdannelsesprodukter;

Prøvejordtyper;

- enkeltheder vedrørende indsamlingsstedet;
- dato og fremgangsmåde for udtagelse af jordprøven;
- jordtypernes egenskaber, således pH, organisk kulstofindhold, tekstur, (% sand, % silt, % ler), kationbytterkapacitet, bulkdensitet, vandretentionsegenskaber og mikrobiel biomasse;
- opbevaringsvarighed og -betingelser (hvis jorden har været opbevaret);

Omstændigheder ved forsøget

— dato for forsøgenes udførelse;
— mængde prøvestof tilført;
— anvendte opløsningsmidler og metoden, med hvilken prøvestoffet er tilført;
— vægtmængde jord, som indledende er behandlet og hvoraf der er udtaget prøver til analyse med de fastlagte intervaller;
— beskrivelse af det anvendte inkubationssystem;
— luftgennemstrømningshastigheder (kun for gennemstrømningssystemer);
— temperatur af forsøgsopstillingen;
— jordens fugtindhold under inkuberingen;
— mikrobiel biomasse før, under og efter aerobe forsøg;
— pH, oxygenkoncentration og redoxpotentiale før, under og efter forsøg under anaerobe forhold og med overrislet jord;
— ekstraktionsmetode(r);
— metoder til kvantificering og identifikation af prøvestoffet og dets hovedomdannelsesprodukter i jord og absorbenter;
— antal gentagelser og antal kontroller.

Resultater

— resultat af bestemmelse af mikrobiel aktivitet;
— repeterbarhed og følsomhed af de anvendte analysemetoder;
— genfindingsgrad (% værdier for en gyldig undersøgelse er angivet i punkt 1.7.1);
— tabeller over resultater, angivet som % af den tilførte begyndelsesdosis, og, i givet fald, som mg· kg^{-1} jord (på tør vægtbasis);
— massebalance før, under og efter forsøgene;
— beskrivelse af ikke-ekstraherbar (bunden) radioaktivitet eller rester i jord;
— kvantificering af udledt CO_2 og andre flygtige forbindelser;
— kurver over koncentrationen i jord som funktion af tiden, dels for prøvestoffet, dels, i givet fald, for de vigtigste omdannelsesprodukter;
— halveringstid eller DT_{50}, DT_{75} og DT_{90}, dels for prøvestoffet, dels, i givet fald, for de vigtigste omdannelsesprodukter, med angivelse af konfidensgrænser;
— bestemmelse af den abiotiske nedbrydningshastighed under sterile betingelser;
— en vurdering af omdannelseskinetikken for prøvestoffet og, i givet fald, hovedomdannelsesprodukterne;
— formodede omdannelsesveje, når det er relevant;
— diskussion og fortolkning af resultaterne;
— rådata (dvs. eksempler på kromatogrammer, eksempler på beregning af omdannelseshastigheder, og anvendte metoder til identifikation af omdannelsesprodukter).

4 HENVISNINGER

(1) US- Environmental Protection Agency (1982). Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision N. Chemistry: Environmental Fate.

(2) Agriculture Canada (1987). Environmental Chemistry and Fate. Guidelines for registration of pesticides in Canada.

(3) European Union (EU) (1995). Commission Directive 95/36/EC of 14 July 1995 amending Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Annex II, Part A and Annex III, Part A: Fate and Behaviour in the Environment.

(4) Dutch Commission for Registration of Pesticides (1995). Application for registration of a pesticide. Section G: Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air.

(5) BBA (1986). Richtlinie für die amtliche Prüfung von Pflanzenschutzmitteln, Teil IV, 4-1. Verbleib von Pflanzenschutzmitteln im Boden - Abbau, Umwandlung und Metabolismus.

(6) ISO/DIS 11266-1 (1994). Soil Quality -Guidance on laboratory tests for biodegradation of organic chemicals in soil - Part 1 : Aerobic conditions.

(7) ISO 14239 (1997). Soil Quality – Laboratory incubation systems for measuring the mineralization of organic chemicals in soil under aerobic conditions.

(8) SETAC (1995). Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides. Mark R. Lynch, Ed.

(9) MAFF - Japan 2000 - Draft Guidelines for transformation studies of pesticides in soil - Aerobic metabolism study in soil under paddy field conditions (flooded).

(10) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments. Belgirate, Italy, 18-20 January 1995.

(11) Guth, J.A. (1980). The study of transformations. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 123-157.

(12) DFG: Pesticide Bound Residues in Soil. Wiley – VCH (1998).

(13) T.R. Roberts: Non-extractable pesticide residue in soils and plants. Pure Appl. Chem. 56, 945-956 (IUPAC 1984)

(14) OECD Test Guideline 304 A: Inherent Biodegradability in Soil (adopted 12 May 1981)

(15) ISO 10381-6 (1993). Soil Quality - Sampling - Part 6: Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.

(16) Annex V to Dir. 67/548/EEC

(17) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry. D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds. J. Wiley & Sons. Vol 1, 85-114.

(18) Soil Texture Classification (US and FAO systems): Weed Science, 33, Suppl. 1 (1985) and Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 26:305 (1962).

(19) Methods of Soil Analysis (1986). Part 1, Physical and Mineralogical Methods. A. Klute, Ed.) Agronomy Series No 9, 2nd Edition.

(20) Methods of Soil Analysis (1982). Part 2, Chemical and Microbiological Properties. A.L. Page, R.H. Miller and D.R. Kelney, Eds. Agronomy Series No 9, 2nd Edition.

(21) ISO Standard Compendium Environment (1994). Soil Quality - General aspects; chemical and physical methods of analysis; biological methods of analysis. First Edition.

(22) Mückenhausen, E. (1975). Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen. DLG-Verlag, Frankfurt, Main.

(23) Scheffer, F., Schachtschabel, P. (1975). Lehrbuch der Bodenkunde. F. Enke Verlag, Stuttgart.

(24) Anderson, J.P.E., Domsch, K.H. (1978) A physiological method for the quantitative measurement of microbial biomass in soils. Soil Biol. Biochem. 10, 215-221.

(25) ISO 14240-1 and 2 (1997). Soil Quality - Determination of soil microbial biomass - Part 1: Substrate-induced respiration method. Part 2: fumigation-extraction method.

(26) Anderson, J.P.E. (1987). Handling and storage of soils for pesticide experiments. In Pesticide Effects on Soil Microflora. L. Somerville, M.P. Greaves, Eds. Taylor & Francis, 45-60.

(27) Kato, Yasuhiro. (1998). Mechanism of pesticide transformation in the environment: Aerobic and bio-transformation of pesticides in aqueous environment. Proceedings of the 16th Symposium on Environmental Science of Pesticide, 105-120.

(28) Keuken O., Anderson J.P.E. (1996). Influence of storage on biochemical processes in soil. In Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality, 59-63 (SETAC-Europe).

(29) Stenberg B., Johansson M., Pell M., Sjödahl-Svensson K., Stenström J., Torstensson L. (1996). Effect of freeze and cold storage of soil on microbial activities and biomass. In Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality, 68-69 (SETAC-Europe).

(30) Gennari, M., Negre, M., Ambrosoli, R. (1987). Effects of ethylene oxide on soil microbial content and some chemical characteristics. Plant and Soil 102, 197-200.

(31) Anderson, J.P.E. (1975). Einfluss von Temperatur und Feuchte auf Verdampfung, Abbau und Festlegung von Diallat im Boden. Z. PflKrankh Pflschutz, Sonderheft VII, 141-146.

(32) Hamaker, J.W. (1976). The application of mathematical modelling to the soil persistence and accumulation of pesticides. Proc. BCPC Symposium: Persistence of Insecticides and Herbicides, 181-199.

(33) Goring, C.A.I., Laskowski, D.A., Hamaker, J.W., Meikle, R.W. (1975). Principles of pesticide degradation in soil. In "Environmental Dynamics of Pesticides". R. Haque and V.H. Freed, Eds., 135-172.

(34) Timme, G., Frehse, H., Laska, V. (1986). Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues. II. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer 39, 188-204.

(35) Timme, G., Frehse, H. (1980). Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues. I. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer 33, 47-60.

(36) Gustafson D.I., Holden L.R. (1990). Non-linear pesticide dissipation in soil; a new model based on spatial variability. Environm. Sci. Technol. 24, 1032-1041.

(37) Hurle K., Walker A. (1980). Persistence and its prediction. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 83-122.

BILAG 1

VANDTENSION, MARKKAPACITET OG VANDHOLDENDE EVNE (1)

Højde af vandsøjle [cm]	pF[a]	bar[b]	Bemærkninger
10^7	7	10^4	Tør jord
$1{,}6 \cdot 10^4$	4,2	16	Visnegrænse
10^4	4	10	
10^3	3	1	
$6 \cdot 10^2$	2,8	0,6	
$3{,}3 \cdot 10^2$	2,5	0,33[c]	
10^2	2	0,1	Område for
19	1,8	0,06	Markkapacitet[d]
33	1,5	0,033	
10	1	0,01	Vandholdende evne (tilnærmet)
1	0	0,001	Vandmættet jord

(a) pF = logaritmisk angivelse af cm vandsøjle.
(b) 1 bar = 10^5 Pa.
(c) Svarende til et omtrentligt vandindhold på 10 % i sand, 35 % i lerjord og 45 % i ler.
(d) Markkapaciteten er ikke konstant, men varierer alt efter jordtypen mellem pF 1,5 og 2,5.

Vandpotentialet måles i cm vandsøjle eller i bar. På grund af sugetensionens store variationsområde angives denne simpelthen som pF-værdien, som svarer til logaritmen til værdien i cm vandsøjle.

Markkapaciteten er den mængde vand, som en naturlig jord kan tilbageholde mod tyngdekraften 2 døgn efter længerevarende regn eller efter tilstrækkelig kunstvanding. Den bestemmes i uforstyrret jord in situ i marken. Målingen er således ikke anvendelig på laboratorieprøver af forstyrret jord. Markkapaciteten bestemt i forstyrret jord kan udvise store systematiske afvigelser.

Den vandholdende evne (WHC) bestemmes i laboratoriet med uforstyrret og forstyrret jord ved at mætte en jordsøjle med vand ved kapillartransport. Den er specielt nyttig til forstyrret jord og kan være indtil 30 % større end markkapaciteten (1). Den er endvidere lettere at bestemme eksperimentelt end pålidelige værdier af markkapaciteten.

(1) Mückenhausen, E. (1975). Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen. DLG-Verlag, Frankfurt, Main.

BILAG 2

FUGTINDHOLD I JORD (g vand pr. 100 g tør jord) FOR FORSKELLIGE JORDTYPER FRA FORSKELLIGE LANDE

Jordtype	Land	Fugtindhold i jord ved		
		Vandholdende evne (WHC)[1]	pF = 1,8	pF = 2,5
Sand	Tyskland	28,7	8,8	3,9
Lerblandet sand	Tyskland	50,4	17,9	12,1
Lerblandet sand	Schweiz	44,0	35,3	9,2
Siltler	Schweiz	72,8	56,6	28,4
Lerjord	Brasilien	69,7	38,4	27,3
Lerjord	Japan	74,4	57,8	31,4
Sandblandet lerjord	Japan	82,4	59,2	36,0
Siltler	USA	47,2	33,2	18,8
Sandblandet lerjord	USA	40,4	25,2	13,3

[1] Vandholdende evne

BILAG 3

Figur 1

Eksempel på gennemstrømningsapparat til undersøgelser af omdannelsen af kemikalier i jord (1)(2)

1: nåleventil

2: gasvaskeflaske indeholdende vand

3: ultramembran (kun sterile betingelser), porestørrelse 0,2 µ m

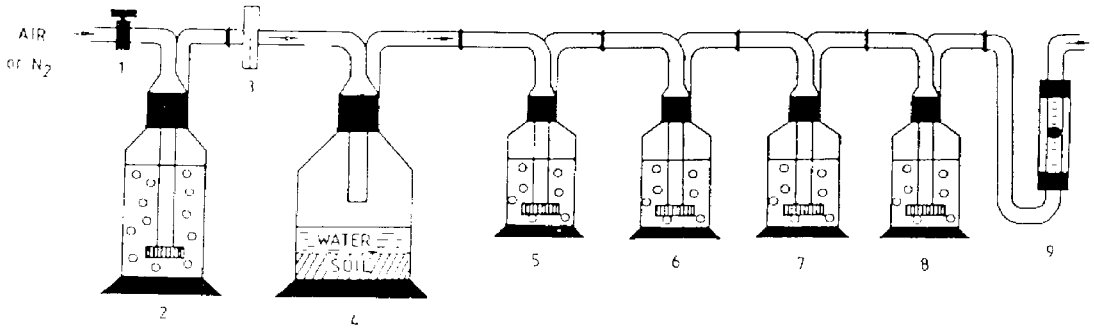
4: kolbe til undersøgelse af jordens metabolisme (kun vandfyldt under anaerobe forhold og i overrislet jord;)

5: udskiller med ethylenglycol til flygtige organiske forbindelser

6: udskiller med svovlsyre til flygtige alkaliske forbindelser

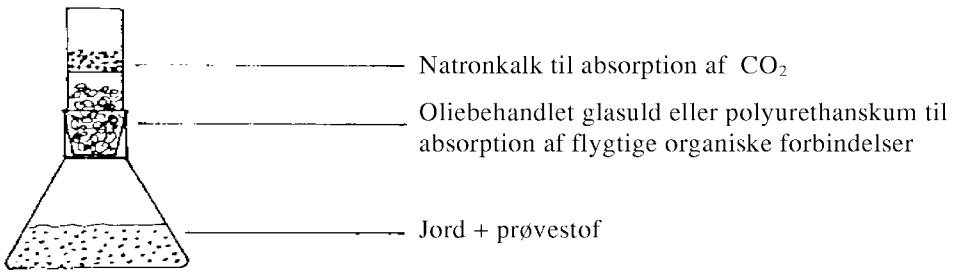
7, 8: udskiller med natriumhydroxid til CO_2 & andre flygtige sure stoffer

9: flowmeter.



Figur 2

eksempel på kolbe af biometertypen til undersøgelse af omdannelsen af kemiske stoffer i jord (3)



(1) Guth, J.A. (1980). The study of transformations. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 123-157.

(2) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry. D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds. J. Wiley & Sons. Vol 1, 85-114.

(3) Anderson, J.P.E. (1975). Einfluss von Temperatur und Feuchte auf Verdampfung, Abbau und Festlegung von Diallat im Boden. Z. PflKrankh Pflschutz, Sonderheft VII, 141-146.

C.24. AEROB OG ANAEROB OMDANNELSE I AKVATISKE SEDIMENTSYSTEMER

1. METODE

Metoden er gengivet efter OECD TG 308 (2002).

1.1. INDLEDNIN

Kemiske stoffer kan blive tilført lave eller dybe overfladevande gennem direkte tilledning, spredning af aerosoler, afstrømning, afløb, affaldsbortskaffelse, spildevand fra industri, husholdning eller landbrug samt atmosfærisk deposition. Den her beskrevne laboratoriemetode er bestemt til vurdering af aerob og anaerob omdannelse af organisk-kemiske stoffer i akvatiske sedimentsystemer. Den er baseret på eksisterende Guidelines (1)(2)(3)(4)(5)(6). På en OECD-workshop om valg af jord-/sedimenttype i Belgirate, Italien, i 1995 (7) enedes man specielt om antal og art af de sedimenter, som skal anvendes i dette forsøg. Workshoppen udsendte desuden anbefalinger for indsamling, håndtering og opbevaring af sedimentprøver, baseret på ISO-vejledningen (8). Sådanne undersøgelser er nødvendige for kemiske stoffer, som anvendes direkte i vandmiljøet eller som må påregnes at nå frem til vandmiljøet ad ovennævnte veje.

I naturlige akvatiske sedimentsystemer hersker der ofte aerobe forhold i den øvre vandfase. Det overfladiske sedimentlag kan enten være aerobt eller anaerobt, mens den dybere del af sedimentet sædvanligvis er anaerob. For at tage alle disse muligheder i betragtning beskrives i dette dokument både aerobe og anaerobe forsøg. Det aerobe forsøg simulerer en aerob vandsøjle over et aerobt sedimentlag, som befinder sig over en anaerob gradient. Det anaerobe forsøg simulerer et fuldstændig anaerobt vand-sediment system. Hvis omstændighederne gør det nødvendigt at afvige væsentligt fra disse anbefalinger, f.eks. ved at bruge intakte sedimentkerner eller sedimenter, som kan have været udsat for prøvestoffet, foreligger der andre metoder til dette formål (9).

1.2 DEFINITIONER

Der skal i alle tilfælde anvendes SI-enheder.

Prøvestof: et vilkårligt stof, hvad enten det er moderstof eller et relevant omdannelsesprodukt.

Omdannelsesprodukter: alle stoffer, som dannes ved biotisk eller abiotisk omdannelse af prøvestoffet, herunder CO_2 og bundne rester.

Bundne rester: "Bundne rester" repræsenterer de stoffer i jord, planter eller dyr, som efter ekstraktion persisterer i den pågældende matrix, enten som moderstof eller som metabolitter/omdannelsesprodukter. Ekstraktionsmetoden må ikke bevirke væsentlige ændringer af selve stofferne eller af matrixens struktur. Bindingens art kan delvis klarlægges gennem matrixomdannende ekstraktionsmetoder og avancerede analyseteknikker. Indtil nu er der på denne måde identificeret kovalente bindinger, ionbindinger og sorptionsbindinger foruden indlejring. Sædvanligvis vil dannelse af bundne rester medføre væsentligt nedsat fysiologisk opløselighed (bioaccessibility) og biotilgængelighed (bioavailability) (10) [ændret efter IUPAC 1984 (11)].

Aerob omdannelse: (oxiderende): reaktioner, som finder sted i tilstedeværelse af molekylært oxygen (12).

Anaerob omdannelse: reaktioner, som finder sted i fravær af molekylært oxygen (12).

Naturligt vand: overfladevande udtaget fra damme, floder, vandløb osv.

Sediment: en blanding af mineralske og organisk-kemiske bestanddele, hvoraf sidstnævnte indeholder højmolekylære forbindelser med stort kulstof- og kvælstofindhold. Det afsættes af naturligt vand og danner grænseflade til dette vand.

Mineralisering: fuldstændig nedbrydning af en organisk forbindelse til CO_2 og H_2O under aerobe betingelser, og til CH_4, CO_2 og H_2O under anaerobe betingelser. Når der i forbindelse med denne forsøgsmetode anvendes radioaktivt mærkede forbindelser, forstås ved mineralisering en vidtgående nedbrydning af molekylet, hvorunder et mærket kulstofatom oxideres eller reduceres under frigivelse af den pågældende mængde af henholdsvis $^{14}CO_2$ og $^{14}CH_4$.

Halveringstid: $t_{0,5}$ er den tid, der forløber, til et prøvestof er 50 % omdannet, når omdannelsen kan beskrives ved 1. ordens kinetik; den er uafhængig af begyndelseskoncentrationen.

DT_{50} (Disappearance Time 50): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 50 %.

DT_{75} (Disappearance Time 75): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 75 %.

DT_{90} (Disappearance Time 90): den tid, der forløber, til koncentrationen af prøvestoffet er aftaget med 90 %.

1.3 REFERENCESTOFFER

Til identifikation og kvantitativ bestemmelse af omdannelsesprodukter med spektroskopiske og kromatografiske metoder skal anvendes referencestoffer.

1.4 OPLYSNINGER OM PRØVESTOFFET

Til måling af omdannelseshastigheden kan anvendes umærket eller isotopmærket prøvestof, men radioaktivt mærket stof må foretrækkes. Til undersøgelse af omdannelsesveje og opstilling af massebalance skal anvendes mærket stof. ^{14}C-mærkning anbefales, men andre isotoper, f.eks. ^{13}C, ^{15}N, ^{3}H og ^{32}P, kan også anvendes. Mærket skal så vidt muligt placeres i molekylets mest stabile del(e)[1]. Prøvestoffets kemiske og/eller radiokemiske renhed skal være mindst 95 %.

Før man udfører et forsøg, skal der foreligge følgende oplysninger om prøvestoffet:

(a) vandopløselighed (metode A.6);

(b) opløselighed i organiske opløsningsmidler;

(c) damptryk (metode A.4) og Henry's konstant;

(d) n-oktanol/vand fordelingskoefficient (metode A.8);

(e) adsorptionskoefficient (K_d, $K_f$eller, i givet fald, K_{oc} (metode C.18);

(f) hydrolyse (metode C.7);

(g) syredissociationskonstant (pK_a) [OECD Guideline 112] (13);

(h) prøvestoffets kemiske struktur og placeringen af eventuel isotopmærkning.

Bemærkning: Den temperatur, ved hvilken disse målinger har fundet sted, skal angives.

Af andre nyttige oplysninger kan nævnes data vedrørende prøvestoffet toksicitet over for mikroorganismer, data vedrørende umiddelbar og/eller naturlig bionedbrydelighed og data vedrørende aerob og anaerob omdannelse i jord.

[1] Indeholder prøvestoffet f.eks. én ring, skal denne ring være mærket; indeholder prøvestoffet to eller flere ringe, kan separate forsøg være nødvendige for at undersøge de enkelte mærkede ringes skæbne og for at få anvendelige oplysninger om dannelse af omdannelsesprodukter

Der skal foreligge analysemetoder (herunder metoder til ekstraktion og oprensning) til identifikation og kvantitativ bestemmelse af prøvestoffet og dets omdannelsesprodukter i vand og i sediment (se punkt 1.7.2).

1.5 FORSØGSMETODENS PRINCIP

I den her beskrevne forsøgsmetode anvendes et aerobt og et anaerobt akvatisk sedimentsystem (se bilag 1), som giver mulighed for:

(i) måling af prøvestoffets omdannelseshastighed i et vand-sediment system,
(ii) måling af prøvestoffets omdannelseshastighed i sedimentet,
(iii) måling af mineraliseringshastigheden for prøvestoffet og/eller dets omdannelsesprodukter (når der anvendes ^{14}C-mærket prøvestof),
(iv) identifikation og kvantitativ bestemmelse af omdannelsesprodukter i vand- og sedimentfaser, herunder massebalance (når der anvendes mærket prøvestof),
(v) måling af fordelingen af prøvestoffet og dets omdannelsesprodukter mellem de to faser under inkubation i mørke (for at undgå f.eks. algevækst) ved konstant temperatur. Halveringstid, DT_{50}, DT_{75} og DT_{90} bestemmes, når data berettiger det, men bør ikke ekstrapoleres ud over forsøgsperioden (se punkt 1.2).

Til både aerobe og anaerobe forsøg kræves mindst to sedimenter og de tilhørende vande (7). I visse tilfælde kan det dog være nødvendigt at anvende flere end to akvatiske sedimenter, f.eks. når det kemiske stof kan optræde i ferskvands- og/eller marint miljø.

1.6 FORSØGSMETODENS ANVENDELIGHED

Forsøgsmetoden kan anvendes på alle kemiske stoffer (umærkede eller mærkede), til hvilke man råder over en tilstrækkelig nøjagtig og følsom analysemetode. Metoden kan anvendes på tungflygtige, ikke-flygtige, vandopløselige og tungtopløselige forbindelser. Metoden bør ikke anvendes på kemiske stoffer, som er letflygtige fra vand (f.eks. rygningsmidler eller organiske opløsningsmidler) og således ikke vil forblive i vand og/eller sediment under de her beskrevne forsøgsbetingelser.

Metoden er hidtil anvendt til undersøgelse af omdannelsen af kemiske stoffer i ferske vande og sedimenter, men kan i princippet også anvendes på flodmundingssystemer/marine systemer. Den er ikke egnet til simulering af betingelserne i strømmende vand (f.eks floder) eller i det åbne hav.

1.7 KVALITETSKRITERIER

1.7.1 **Genfindingsgrad**

Ved ekstraktion og analyse af i det mindste dobbelte vand- og sedimentprøver umiddelbart efter tilsætning af prøvestoffet fås et første fingerpeg om analysemetodens repeterbarhed og om, hvor homogent prøvestoffet er blevet tilført. Genfindingsgraden for senere forsøgsstadier fås af de respektive massebalancer (når der bruges mærket stof). Genfindingsgraden skal være mellem 90 % og 110 % for mærkede kemiske stoffer (6) og mellem 70 % og 110 % for umærkede stoffer.

1.7.2 **Analysemetodens repeterbarhed og følsomhed**

Repeterbarheden af analysemetoden (heri ikke medregnet udvindingsgraden ved den indledende ekstraktion) til kvantitativ bestemmelse af prøvestof og omdannelsesprodukter kan kontrolleres ved dobbelt analyse på den samme ekstrakt af vand- eller sedimentprøverne, efter at disse er inkuberet tilstrækkelig længe til at dannelse af omdannelsesprodukter har fundet sted.

Analysemetodens detektionsgrænse for prøvestoffet og for omdannelsesprodukterne må ikke være over 0,01 $mg \cdot kg^{-1}$ i vand eller sediment (som prøvestof), og ikke over 1 % af den startmængde, der er tilsat prøvesystemet. Grænsen for kvantitativ bestemmelse skal ligeledes angives.

1.7.3 **Nøjagtighed af omdannelsesdata**

Gennem regressionsanalyse på bestemmelserne af prøvestoffets koncentration som funktion af tiden fås relevante oplysninger om omdannelseskurvens nøjagtighed samt mulighed for at fastlægge konfidensgrænser for halveringstiderne (når der gælder pseudo 1. ordens kinetik) eller DT_{50}-værdier og, i givet fald, DT_{75}- og DT_{90}-værdier.

1.8 BESKRIVELSE AF METODEN

1.8.1 **Prøvesystem og apparatur**

Til forsøget skal anvendes glasbeholdere (f.eks flasker, centrifugeglas), medmindre de indledende data (således n-oktanol-vand fordelingskoefficient, sorptionsdata osv.) viser, at prøvestoffet kan adhærere til glas, i hvilket tilfælde det kan blive nødvendigt at benytte et alternativt materiale (som Teflon). Når prøvestoffet vides at adhærere til glas, kan problemet afhjælpes ved hjælp af en eller flere af følgende metoder:

— bestemmelse af den masse prøvestof og omdannelsesprodukter, som sorberes på glas;

— vask af alt glasapparatur med opløsningsmiddel ved forsøgets afslutning;

— anvendelse af formulerede produkter (se også punkt 1.9.2);

— brug af øget mængde co-solvent ved tilsætning af prøvestof til systemet; anvendes co-solvent, må det ikke bevirke solvolyse af prøvestoffet.

Eksempler på typiske prøveopstillinger, dvs. gennemstrømningssystemer og biometersystemer, er vist i hhv. bilag 2 og 3 (14). Andre anvendelige inkubationssystemer er beskrevet i ref. 15. Forsøgsopstillingen skal give mulighed for udskiftning af luft eller kvælstof og indsamling af flygtige produkter. Forsøgsopstillingen skal være dimensioneret således, at den opfylder de krav, der stilles af forsøget (jf. punkt 1.9.1). Udluftning kan enten ske ved let gennembobling eller ved at der ledes luft eller kvælstof hen over vandoverfladen. I sidstnævnte tilfælde kan forsigtig omrøring ovenfra være nødvendig for at opnå bedre fordeling af ilt eller kvælstof i vandet. Der må ikke anvendes CO_2-fri luft, da det kan medføre stigning i vandets pH. I begge tilfælde bør forstyrrelse af sedimentet så vidt muligt undgås. Tungflygtige kemiske stoffer skal testes i et biometer-system med forsigtig omrøring af vandoverfladen. Lukkede kar med headspace af enten atmosfærisk luft eller kvælstof og indvendige glas til opsamling af flygtige produkter kan ligeledes anvendes (16). Ved den aerobe prøve kræves regelmæssig udskiftning af headspace-gassen for at kompensere for biomassens iltforbrug.

Egnede udskillere til flygtige opsamlingsprodukter kan være, men er ikke begrænset til·en 1M opløsning af kaliumhydroxid eller natriumhydroxid til udskillelse af kuldioxid[2] og ethylenglycol, ethanolamin eller 2 % paraffin i xylen til organiske forbindelser. Flygtige stoffer, som dannes under anaerobe forhold, således methan, kan f.eks. opsamles med molekylsi. Sådanne flygtige stoffer kan f.eks. forbrændes til CO_2 ved at gassen ledes gennem et kvartsrør fyldt med CuO ved en temperatur på 900°C, og den dannede CO_2 opsamles i en absorber med alkali (17).

[2] Da sådanne alkaliske absorptionsvæsker også optager kuldioxiden i ventilationsluften og den, der er dannet ved respiration i aerobe forsøg, må de udskiftes regelmæssigt for at de ikke skal blive mættet og tabe absorptionsevnen.

Der kræves laboratorieudstyr til kemisk analyse af prøvestoffet og omdannelsesprodukter (f.eks. ved gas-væskekromatografi (GLC), high performance væskekromatografi (HPLC), tyndtlagskromatografi (TLC), massespektroskopi (MS), gaskromatografi-massespektroskopi (GC-MS), væskekromatografi-massespektroskopi (LC-MS), kernemagnetisk resonans (NMR) mv.), herunder detektionssystemer for radioaktivt mærkede eller umærkede kemiske stoffer. Når radioaktivt mærket stof anvendes, skal der desuden bruges en væskescintillationstæller og en forbrændingsovn (til forbrænding af sedimentprøve før analyse af radioaktivitet).

Herudover skal der efter behov bruges øvrigt standardlaboratorieudstyr til fysisk-kemisk og biologisk bestemmelse (se tabel 1, punkt 1.8.2.2), glasapparatur, kemikalier og reagenser.

1.8.2 **Type og antal akvatiske sedimenter**

Prøvetagningsstedet skal vælges i henhold til formålet med det pågældende forsøg. Ved valg af prøvetagningssted må der tages hensyn til oplysninger om eventuel tidligere tilførsel fra landbrug, industri eller husholdninger til vandene opstrøms for prøvearealet. Har sedimenterne inden for de foregående fire år været forurenet med prøvestoffet eller stoffer strukturelt beslægtet hermed, bør de ikke anvendes.

1.8.2.1 *Valg af sediment*

Til aerobe forsøg anvendes normalt to sedimenter (7). De to valgte sedimenter skal være forskellige med hensyn til organisk kulstofindhold og tekstur. Det ene sediment skal have højt organisk kulstofindhold (2,5-7,5 %) og fin tekstur, det andet skal have lavt organisk kulstofindhold (0,5-2,5 %) og grov tekstur. Forskellen i organisk kulstofindhold skal normalt være mindst 2 %. Ved "fin tekstur" forstås, at indholdet af [ler + silt][3] > 50 %, og ved "grov tekstur" forstås, at indholdet af [ler + silt] < 50 %. Forskellen i indholdet af [ler + silt] i de to sedimenter bør normalt være mindst 20 %. I tilfælde, hvor et kemisk stof også kan blive ført til marine vande, skal mindst det ene vand-sedimentsystem være af marin oprindelse.

Til det rent anaerobe forsøg tages to sedimentprøver (sammen med de tilhørende vande) fra det anaerobe område af overfladevandområderne (7). Der drages omsorg for, at ilten ikke får adgang til sediment- eller vandfasen under håndtering og transport.

Også andre parametre kan være vigtige ved valg af sedimenter og må tages i betragtning i de enkelte tilfælde. For eksempel vil sedimenternes pH-område være vigtig ved testning af stoffer, hvis omdannelse og/eller sorption kan være pH-afhængig. pH-afhængig sorption kan afspejle sig i prøvestoffets pK_a-værdi.

1.8.2.2 *Karakterisering af vand-sediment prøver*

I nedenstående tabel er angivet de nøgleparametre, der skal måles og rapporteres (med henvisning til den anvendte metode) for både vand og sediment, samt på hvilket trin i forsøget disse parametre skal bestemmes. Til orientering er metoder til bestemmelse af de pågældende parametre givet i ref. (18)(19)(20)(21).

Derudover kan der i det enkelte tilfælde være behov for måling og af andre parametre (f.eks. for ferskvand: partikler, alkalinitet, hårdhed, ledningsevne, NO_3/PO_4 (forhold og enkeltværdier); for sedimenter: kationbytterkapacitet, vandholdende evne, karbonat, total kvælstof og fosfor; og for marine systemer: salinitet). Analyse af sedimenter og vand for nitrat, sulfat, biotilgængeligt jern og eventuelle andre elektronacceptorer kan desuden være nyttig til vurdering af redoxforholdene, specielt i forbindelse med anaerob omdannelse.

[3] [Ler + silt] er den mineralfraktion af sedimentet, hvis partikelstørrelse er < 50 µm

Måling af parametre til karakterisering af vand-sediment prøver(7)(22)(23)

Parameter	Forsøgsfase					
	mark prøvetagning	efter håndtering	start på akklimatisering	start på forsøg	under forsøg	forsøgets slutning
Vand						
Oprindelse/kilde	x					
Temperatur	x					
pH	x		x	x	x	x
totalt organisk kulstof (TOC)			x	x		x
O_2-koncentration*	x		x	x	x	x
Redoxpotentiale*			x	x	x	x
Sediment						
Oprindelse/kilde	x					
Lagdybde	x					
pH		x	x	x	x	x
Partikelstørrelsesfordeling		x				
totalt organisk kulstof (TOC)		x	x	x		x
Mikrobiel biomasse**		x		x		x
Redoxpotentiale *	Observation (farve/lugt)		x	x	x	x

* Nyere forskning har vist, at målinger af vandets iltindhold og redoxpotentiale hverken har mekanistisk eller prædiktiv værdi med hensyn til mikrobielle populationers vækst og udvikling i overfladevande (24)(25). Bestemmelse af biokemisk iltforbrug (BOD, ved prøvetagning i marken, ved forsøgets start og slutning) og koncentrationen af mikro- og makronæringsstofferne Ca, Mg og Mn (ved forsøgets start og slutning) i vand samt måling af totalt kvælstof og totalt fosfor i sedimenter (ved prøvetagning i marken, ved forsøgets start og slutning) kan være mere velegnede som værktøjer til forståelse og vurdering aerobe biomdannelseshastigheder og -veje.

** Metoder baseret på mikrobiel respirationshastighed (26), rygning (27) eller kolonitælling (f.eks. bakterier, aktinomyceter, svampe og totalkolonier) til aerobe forsøg; methandannelseshastigheden ved anaerobe forsøg.

1.8.3 **Indsamling, håndtering og opbevaring**

1.8.3.1 *Indsamling*

Udtagning af prøver af sediment skal ske i overensstemmelse med udkastet til ISO-vejledningen for prøvetagning af bundsediment (8). Sedimentprøver skal tages fra hele den øverste 5 til 10 cm dybe del af sedimentlaget. Det tilhørende vand skal indsamles fra samme areal eller lokalitet og på samme tidspunkt som sedimentet. Til det anaerobe forsøg skal prøven af sedimentet og det tilhørende vand udtages og transporteres uden adgang af ilt (28) (jf. punkt 1.8.2.1). I litteraturen beskrives nogle prøvetagningsanordninger (8)(23).

1.8.3.2 *Håndtering*

Sedimentet adskilles fra vandet ved filtrering og vådsigtes gennem en 2 mm sigte med overskud af vand fra indsamlingsstedet, og det overskydende vand herfra kasseres. Derefter blandes kendte mængder sedimenter og vand i det ønskede forhold (jf. punkt 1.9.1) i inkubationsflasker og forberedes til akklimatiseringsperioden (jf. punkt 1.8.4). Til det anaerobe forsøg skal al håndtering ske under udelukkelse af ilt (29)(30)(31)(32)(33).

1.8.3.3 *Opbevaring*

Brug af frisk udtagede prøver af sediment og vand må stærkt anbefales, men er opbevaring nødvendig, skal sediment og vand sigtes som beskrevet ovenfor og opbevares sammen under vand (et 6-10 cm vandlag), i mørke ved 4 ± 2°C[4] i højst 4 uger (7)(8)(23). Prøver, som skal anvendes til aerobe forsøg, skal opbevares med fri luftadgang (f.eks i åbne beholdere), hvorimod prøver til anaerobe forsøg opbevares under udelukkelse af ilt. Under transport og opbevaring må ikke forekomme frysning af sediment og vand eller udtørring af sedimentet.

1.8.4 **Klargøring af prøverne af sediment/vand til forsøget**

Før prøvestoffet tilsættes, skal der hengå en akklimatiseringsperiode, hvor hver sediment/vandprøve er anbragt i den inkubationsbeholder, som skal bruges i hovedforsøget, og akklimatiseringen skal finde sted under nøjagtig samme betingelser som ved inkubationen under forsøget (se punkt 1.9.1). Akklimatiseringsperioden skal svare til den tid, systemet er om at nå en rimelig stabilitet, således som det ses af pH, oxygenkoncentrationen i vandet, redoxpotentiale af sediment og vand, og den makroskopiske adskillelse af faserne. Akklimatiseringen skal normalt vare mellem en og to uger og bør ikke overstige fire uger. Resultaterne af de bestemmelser, der er foretaget i denne periode, skal angives i rapporten.

1.9 UDFØRELSE AF FORSØGET

1.9.1 **Forsøgsbetingelser**

Forsøget udføres i inkubationsapparat (se punkt 1.8.1) med et vand : sediment volumenforhold mellem 3:1 og 4:1 og et sedimentslag 2,5 cm (± 0,5 cm).[1] Det anbefales at bruge mindst 50 g sediment (på tørvogtsbasis) per inkubationsbeholder.

Forsøget udføres i mørke ved konstant temperatur mellem 10 og 30°C. En temperatur på (20 ± 2)°C er passende. Når det er hensigtsmæssigt, kan man i de enkelte tilfælde overveje en yderligere lav temperatur (f.eks. 10°C), alt efter hvilke oplysninger forsøget skal give. Inkubationstemperaturen skal overvåges og rapporteres.

[4] Nyere undersøgelser har vist, at der ved opbevaring ved 4°C kan indtræde et fald i sedimentets organiske kulstofindhold, muligvis med nedsat mikrobiel aktivitet til følge (34)..

1.9.2 **Behandling og tilsætning af prøvestoffet**

Der anvendes én prøvekoncentration af det kemiske stof[5]. For plantebeskyttelsesmidler, som tilføres vandområderne direkte, anvendes som maksimal spredemængde den på mærkaten angivne maksimumdosering, beregnet på grundlag af overfladearealet af vandet i prøvekarret. I alle andre tilfælde beregnes den anvendte koncentration på grundlag af prognoser baseret på de udledte mængder. Der skal drages omsorg for at sikre, at den tilførte mængde prøvestof er tilstrækkelig til at give mulighed for at karakterisere dets omdannelsesvej og omdannelsesprodukternes dannelse og nedbrydning. Det kan være nødvendigt at tilsætte højere doser (f.eks 10 gange) i tilfælde, hvor stoffets koncentrationer ved forsøgets begyndelse er nær detektionsgrænsen og/eller hvis de vigtigste omdannelsesprodukter ikke let kan detekteres, når de optræder i en mængde på 10 % af den af prøvestoffet tilførte mængde. Anvendes højere testkoncentrationer, må disse dog ikke have nævneværdig ugunstig virkning på den mikrobielle aktivitet af vand-sediment systemet. For at opnå konstant prøvestofkoncentration i prøvekar af forskellige dimensioner vil det eventuelt blive fundet hensigtsmæssigt at korrigere den tilførte stofmængde på grundlag af dybden af vandsøjlen i karret i forhold til vanddybden i marken (som sættes til 100 cm, men andre dybder kan anvendes). Et eksempel på beregningsmåden er givet i bilag 4.

Ideelt skal prøvestoffet tilsættes prøvesystemets vandfase som vandig opløsning. Når det er uomgængelig nødvendigt, kan der bruges små mængder vandblandbare opløsningsmidler (som f.eks. acetone eller ethanol) til at tilføre og fordele prøvestoffet, men den tilsatte mængde må ikke udgøre over 1 % v/v eller have ugunstig virkning på den mikrobielle aktivitet af prøvesystemet. Den vandige opløsning af prøvestoffet skal fremstilles med omhu - det kan være hensigtsmæssigt at anvende en generatorsøjle og forblanding for at sikre fuldstændig homogenitet. Efter tilsætning af den vandige opløsning til prøvesystemet anbefales at vandfasen blandes forsigtigt, så sedimentet forstyrres mindst muligt.

Det kan normalt ikke anbefales at anvende det færdigformulerede produkt, da indholdsstofferne i formuleringen kan påvirke prøvestoffets og/eller omdannelsesprodukternes fordeling mellem vand- og sedimentfase. For prøvestoffer med ringe opløselighed i vand kan anvendelse af det formulerede stof dog være et hensigtsmæssigt alternativ.

Antallet af inkubationsbeholdere afhænger af antal prøvetagningstidspunkter (se punkt 1.9.3). Der skal indgå tilstrækkeligt mange prøvesystemer til, at der kan ofres to systemer for hvert prøvetagningstidspunkt. Anvendes der kontrolenheder med hvert akvatisk sedimentsystem, skal disse ikke behandles med prøvestof. Kontrolenhederne kan benyttes til at bestemme sedimentets mikrobielle biomasse og det totale organiske kulstofindhold i vand og sediment ved forsøgets slutning. To af kontrolenhederne (dvs. én kontrolenhed af hvert akvatisk sediment) kan anvendes til at overvåge de ønskede parametre i sediment og vand i akklimatiseringsperioden (se tabellen i punkt 1.8.2.2). Når prøvestoffet tilføres ved hjælp af et opløsningsmiddel, skal der indgå to ekstra kontrolenheder til bestemmemlse af ugunstig påvirkning af den mikrobielle aktivitet i prøvesystemet.

1.9.3 **Forsøgsvarighed og prøvetagning**

Forsøget bør normalt ikke strække sig over mere 100 dage (6) og skal løbe, indtil nedbrydningsvej og vand/sediment fordelingsmønster er klarlagt, eller indtil 90 % af prøvestoffet er spredt ved omdannelse og/eller fordampning. Antal prøvetagningstidspunkter skal være mindst seks (inklusive tidspunktet nul), idet en hensigtsmæssig prøvetagningsplan og forsøgets varighed fastlægges i en frivillig indledende undersøgelse (se punkt 1.9.4), medmindre der fra tidligere undersøgelser foreligger tilstrækkelige data om prøvestoffet. For hydrofobe prøvestoffer kan ekstra prøvetagningspunkter være nødvendige i den indledende del af forsøgsperioden for at bestemme fordelingsforholdet mellem vand- og sedimentfase.

[5] Prøvning med endnu en koncentration kan være nyttig for stoffer, som tilføres overfladevandene ad forskellige veje med deraf følgende forskelle i koncentration, når blot den laveste koncentration kan analyseres med tilstrækkelig nøjagtighed.

På passende prøvetagningstidspunkter udtages komplette (ens) inkubationsbeholdere til analyse. Sedimentet og det overliggende vand analyseres hver for sig[6]. Overfladevandet fjernes forsigtigt med mindst mulig forstyrrelse af sedimentet. Til ekstraktion og karakterisering af prøvestof og omdannelsesprodukter skal anvendes egnede analysemetoder. Der drages omsorg for at fjerne materiale, som kan være adsorberet til inkubationsbeholderen eller til de forbindelsesslanger, der anvendes til opsamling af flygtige stoffer.

1.9.4 **Frivillig forundersøgelse**

Kan forsøgsvarighed og prøvetagningsfrekvens ikke skønsmæssigt fastlægges ud fra andre relevante undersøgelser af prøvestoffet, vil en frivillig forundersøgelse eventuelt blive fundet hensigtsmæssig og skal i så fald udføres under de forsøgsbetingelser, som påtænkes for den endelige undersøgelse. Hvis en sådan forundersøgelse gennemføres, skal relevante forsøgsomstændigheder og resultater for denne kortfattet rapporteres.

1.9.5 **Målinger og analyse**

For hvert prøvetagningstidspunkt måles og rapporteres koncentrationen af prøvestof og omdannelsesprodukter i vand og sediment (som koncentration og som procent af tilført mængde). Normalt skal omdannelsesprodukter, som på noget prøvetagningstidspunkt er detekteret som ≥10 % af den mængde radioaktivitet, der er tilført det samlede vand-sediment system, identificeres, medmindre undladelse heraf med rimelighed kan begrundes. Også for omdannelsesprodukter med konstant stigende koncentration hen gennem forsøget må identifikation overvejes selv om deres koncentrationen ikke er over de nævnte grænser, da dette tyder på, at de er persistente. Der må ske en konkret vurdering heraf i det enkelte tilfælde, og begrundelser gives i rapporten.

Resultater fra opsamlingen af gasser/flygtige stoffer (CO_2 og andet, dvs. flygtige organiske forbindelser), rapporteres for hvert prøvetagningstidspunkt. Mineraliseringshastigheder skal ligeledes rapporteres. Ikke-ekstraherbare (bundne) rester i sediment rapporteres for hvert prøvetagningspunkt.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AF RESULTATER

For hvert prøvetagningstidspunkt beregnes en total massebalance eller genfindingsgrad (se punkt 1.7.1) for den tilsatte radioaktivitet. Resultaterne angives i procent af tilsat mængde radioaktivitet. For hvert prøvetagningstidspunkt skal fordelingen af radioaktivitet mellem vand og sediment angives som koncentration og som procentdel.

Halveringstiden, DT_{50} og, i givet fald, DT_{75} og DT_{90} for prøvestoffet beregnes med tilhørende konfidensgrænser (jf. punkt 1.7.3). Oplysninger om prøvestoffets spredning i vand og sediment kan opnås ved hjælp af passende evalueringsværktøjer. Disse kan række fra anvendelse af pseudo 1. ordens kinetik og empirisk kurvetilpasning med grafisk eller numerisk løsning til mere komplekse analyser, f.eks. baseret på en- eller flerkompartmentmodeller. Nærmere detaljer kan hentes i litteraturen (35)(36)(37).

[6] Hvis anaerobe omdannelsesprodukter let kan blive reoxideret, skal der opretholdes anaerobe betingelser under prøvetagning og analyse

Alle metoderne har stærke og svage sider og er meget forskellige i kompleksitet. Antagelse af 1. ordens kinetik kan være en oversimplificering af nedbrydnings- og fordelingsprocesserne, men når den er er mulig, resulterer den i et letforståeligt begreb (hastighedskonstanten eller halveringstiden), som er værdifuldt i simuleringsmodeller og beregninger af forventede koncentrationer i miljøet. Empiriske metoder eller lineær transformation kan give bedre tilpasning af kurver til data og dermed mulighed for bedre skøn over halveringstider, DT_{50}- og, i givet fald, DT_{75}- og DT_{90}-værdier. De afledte konstanter har imidlertid begrænset anvendelse. Af kompartment-modeller kan uddrages en række nyttige konstanter, som har værdi ved risikovurderinger og beskriver nedbrydningshastigheden i forskellige kompartments og det kemiske stofs fordeling. Desuden bør de anvendes ved bestemmelse af hastighedskonstanter for dannelse og nedbrydning af hovedomdannelsesprodukterne. I alle tilfælde skal valget af den anvendte metode begrundes, og eksperimentatoren skal grafisk og/eller statistisk påvise tilpasningsgraden.

3 RAPPORTERING

3.1 FORSØGSRAPPORT

Rapporten skal indeholde følgende oplysninger:

Prøvestof:

— generisk navn, kemisk navn, CAS-nummer, strukturformel (med angivelse af placeringen af det mærkede atom, når radioaktivt mærket stof anvendes) og relevante fysisk-kemiske egenskaber;

— renhed (urenheder) af prøvestoffet;

— i givet fald, det mærkede kemiske stofs radiokemiske renhed og molære aktivitet.

Referencestoffer:

— kemisk navn og struktur for de referencestoffer, som er anvendt til karakterisering og/eller identifikation af omdannelsesprodukter;

Testsedimenter og -vande:

— beliggenhed og beskrivelse af det eller de steder, hvor der er udtaget prøver af akvatisk sediment, herunder så vidt muligt oplysninger om tidligere forurening;

— udtømmende oplysninger om indsamling, eventuel opbevaring og akklimatisering af vand-sediment systemer;

— vand-sediment prøvernes karakteristika som angivet i tabellen i punkt 1.8.2.2.

Forsøgsbetingelser:

— det anvendte forsøgssystem (f.eks. gennemstrømning, biometer, ventilationsmåde, omrøringsmåde, vandvolumen, sedimentmasse, tykkelsen af både sediment- og vandlag, prøvekarrenes dimension osv.);

— tilførsel af prøvestoffet til systemet: anvendt testkoncentration, antal gentagelser og kontrolprøver, måden, hvorpå prøvestoffet tilføres (f.eks. brug af eventuelt opløsningsmiddel) osv.;

— inkubationstemperatur;

— prøvetagningstidspunkter;

— ekstraktionsmetoder og -udbytte samt analysemetoder og detektionsgrænser;

— metoder til karakterisering/identifikation af omdannelsesprodukter;

— afvigelser fra forsøgsprotokollen eller forsøgsbetingelserne under forsøget.

Resultater:

— rådata (talværdier) for repræsentative analyser (samtlige rådata skal opbevares i GLP-arkivet);

— repeterbarhed og følsomhed af de anvendte analysemetoder;

— genfindingsgrad (%-værdier for en gyldig undersøgelse er angivet i punkt 1.7.1);

— tabeller med resultater, angivet i % af den tilførte begyndelsesdosis og i $mg \cdot kg^{-1}$ i vand, sediment og det samlede system (kun som %) for prøvestoffet og, i givet fald, for omdannelsesprodukter og ikke-ekstraherbar radioaktivitet;

— massebalance før, under og efter forsøgene;

— grafisk fremstilling af omdannelsen i vand- og sedimentfraktionen og det samlede system (inklusive mineralisering);

— mineraliseringshastigheder;

— halveringstid, DT_{50} og, i givet fald, DT_{75} and DT_{90} for prøvestoffet og for eventuelle hovedomdannelsesprodukter i vand, sediment og det samlede system;

— en vurdering af omdannelseskinetikken af prøvestoffet og, i givet fald, hovedomdannelsesprodukterne;

— formodet omdannelsesvej, når det er relevant;

— diskussion af resultater.

4 HENVISNINGER

(1) BBA-Guidelines for the examination of plant protectors in the registration process. (1990). Part IV, Section 5-1: Degradability and fate of plant protectors in the water/sediment system. Germany.

(2) Commission for registration of pesticides: Application for registration of a pesticide. (1991). Part G. Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air, Section G.2.1 (a). The Netherlands.

(3) MAFF Pesticides Safety Directorate. (1992). Preliminary guideline for the conduct of biodegradability tests on pesticides in natural sediment/water systems. Ref No SC 9046. United-Kingdom.

(4) Agriculture Canada: Environmental chemistry and fate. (1987). Guidelines for registration of pesticides in Canada. Aquatic (Laboratory) - Anaerobic and aerobic. Canada. pp 35-37.

(5) US-EPA: Pesticide assessment guidelines, Subdivision N. Chemistry: Environmental fate (1982). Section 162-3, Anaerobic aquatic metabolism.

(6) SETAC-Europe publication. (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides. Ed. Dr Mark R. Lynch. SETAC-Europe, Brussels.

(7) OECD Test Guidelines Programme. (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/sediments, Belgirate, Italy, 18-20 January 1995.

(8) ISO/DIS 5667-12. (1994). Water quality - Sampling - Part 12: Guidance on sampling of bottom sediments.

(9) US-EPA (1998a). Sediment/water microcosm biodegradation test. Harmonised Test Guidelines (OPPTS 835.3180). EPA 712-C-98-080.

(10) DFG: Pesticide Bound Residues in Soil. Wiley-VCH (1998).

(11) T.R. Roberts: Non-extractable pesticide residues in soils and plants. Pure Appl. Chem. 56, 945-956 (IUPAC 1984).

(12) OECD Test Guideline 304A: Inherent Biodegradability in Soil (adopted 12 May 1981).

(13) OECD (1993): Guidelines for Testing of Chemicals. Paris. OECD (1994-2000): Addenda 6-11 to Guidelines for the Testing of Chemicals.

(14) Scholz, K., Fritz R., Anderson C. and Spiteller M. (1988) Degradation of pesticides in an aquatic model ecosystem. BCPC - Pests and Diseases, 3B-4, 149-158.

(15) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry (D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds.), Vol. 1, 85-114. J. Wiley & Sons.

(16) Madsen, T., Kristensen, P. (1997). Effects of bacterial inoculation and non-ionic surfactants on degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil. Environ. Toxicol. Chem. 16, 631-637.

(17) Steber, J., Wierich, P. (1987). The anaerobic degradation of detergent range fatty alcohol ethoxylates. Studies with ^{14}C-labelled model surfactants. Water Research 21, 661-667.

(18) Black, C.A. (1965). Methods of Soil Analysis. Agronomy Monograph No. 9. American Society of Agronomy, Madison.

(19) APHA (1989). Standard Methods for Examination of Water and Wastewater (17th edition). American Public Health Association, American Water Works Association and Water Pollution Control Federation, Washington D.C.

(20) Rowell, D.L. (1994). Soil Science Methods and Applications. Longman.

(21) Light, T.S. (1972). Standard solution for redox potential measurements. Anal. Chemistry 44, 1038-1039.

(22) SETAC-Europe publication (1991). Guidance document on testing procedures for pesticides in freshwater mesocosms. From the Workshop "A Meeting of Experts on Guidelines for Static Field Mesocosms Tests", 3-4 July 1991.

(23) SETAC-Europe publication. (1993). Guidance document on sediment toxicity tests and bioassays for freshwater and marine environments. From the Workshop On Sediment Toxicity Assessment (WOSTA), 8-10 November 1993. Eds.: I.R. Hill, P. Matthiessen and F. Heimbach.

(24) Vink, J.P.M., van der Zee, S.E.A.T.M. (1997). Pesticide biotransformation in surface waters: multivariate analyses of environmental factors at field sites. Water Research 31, 2858-2868.

(25) Vink, J.P.M., Schraa, G., van der Zee, S.E.A.T.M. (1999). Nutrient effects on microbial transformation of pesticides in nitrifying waters. Environ. Toxicol, 329-338.

(26) Anderson, T.H., Domsch, K.H. (1985). Maintenance carbon requirements of actively-metabolising microbial populations under *in-situ* conditions. Soil Biol. Biochem. 17, 197-203.

(27) ISO-14240-2. (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.

(28) Beelen, P. Van and F. Van Keulen. (1990), The Kinetics of the Degradation of Chloroform and Benzene in Anaerobic Sediment from the River Rhine. Hydrobiol. Bull. 24 (1), 13-21.

(29) Shelton, D.R. and Tiedje, J.M. (1984). General method for determining anaerobic biodegradation potential. App. Environ. Microbiol. 47, 850-857.

(30) Birch, R.R., Biver, C., Campagna, R., Gledhill, W.E., Pagga, U., Steber, J., Reust, H. and Bontinck, W.J. (1989). Screening of chemicals for anaerobic biodegradation. Chemosphere 19, 1527-1550.

(31) Pagga, U. and Beimborn, D.B. (1993). Anaerobic biodegradation tests for organic compounds. Chemoshpere 27, 1499-1509.

(32) Nuck, B.A. and Federle, T.W. (1986). A batch test for assessing the mineralisation of ^{14}C-radiolabelled compounds under realistic anaerobic conditions. Environ. Sci. Technol. 30, 3597-3603.

(33) US-EPA (1998b). Anaerobic biodegradability of organic chemicals. Harmonised Test Guidelines (OPPTS 835.3400). EPA 712-C-98-090.

(34) Sijm, Haller and Schrap (1997). Influence of storage on sediment characteristics and drying sediment on sorption coefficients of organic contaminants. Bulletin Environ. Contam. Toxicol. 58, 961-968.

(35) Timme, G., Frehse H. and Laska V. (1986) Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues II. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer, 39, 187 - 203.

(36) Timme, G., Frehse, H. (1980) Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues I. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer, 33, 47 - 60.

(37) Carlton, R.R. and Allen, R. (1994). The use of a compartment model for evaluating the fate of pesticides in sediment/water systems. Brighton Crop Protection Conference - Pest and Diseases, pp 1349-1354.

BILAG 1

VEJLEDNING I AEROBE OG ANAEROBE TESTSYSTEMER

Aerobt testsystem

Det her beskrevne aerobe testsystem består af et aerobt vandlag (typisk iltkoncentration fra 7 til 10 $mg \cdot l^{-1}$) og et sedimentlag, som er aerobt ved overfladen og anaerobt under overfladen (typisk gennemsnitligt redoxpotentiale (E_h) i sedimentlagets anaerobe zone: –80 til –190 mV). Der ledes befugtet luft hen over vandoverfladen i hver inkubationsenhed for at opretholde tilstrækkelig iltkoncentration i head space.

Anaerobt testsystem

Forsøgsmetoden med det anaerobe testsystem er i hovedsagen den samme som for det aerobe system, bortset fra at der ledes befugtet kvælstof over vandoverfladen for at opretholde et nitrogenfyldt headspace. Sediment og vand anses for anaerobt, når redoxpotentialet (E_h) er under –100 mV.

I det anaerobe forsøg omfatter bestemmelsen af mineraliseringen måling af den udviklede kuldioxid og methan.

BILAG 2

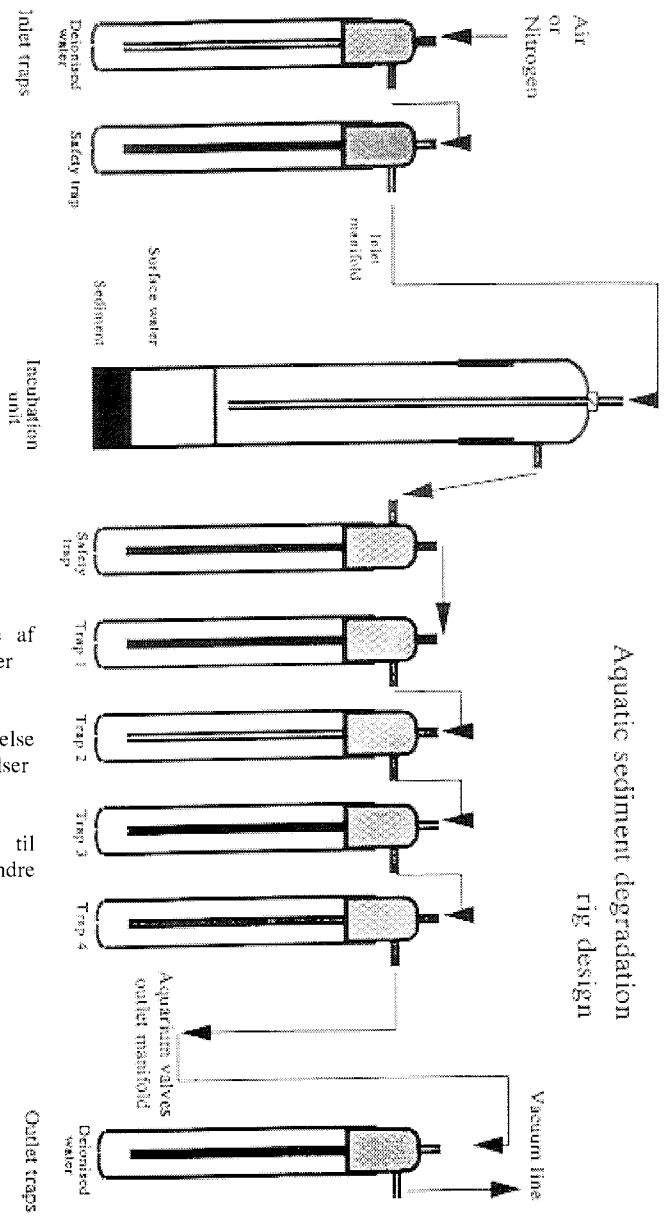
EKSEMPEL PÅ GENNEMSTRØMNINGSAPPARAT

Sikkerhedsudskiller, tom

Trap 1:
ethylenglycol til udskillelse af flygtige organiske forbindelser

Udskiller 2:
svovlsyre, 0,1 M, til udskillelse af flygtige alkaliske forbindelser

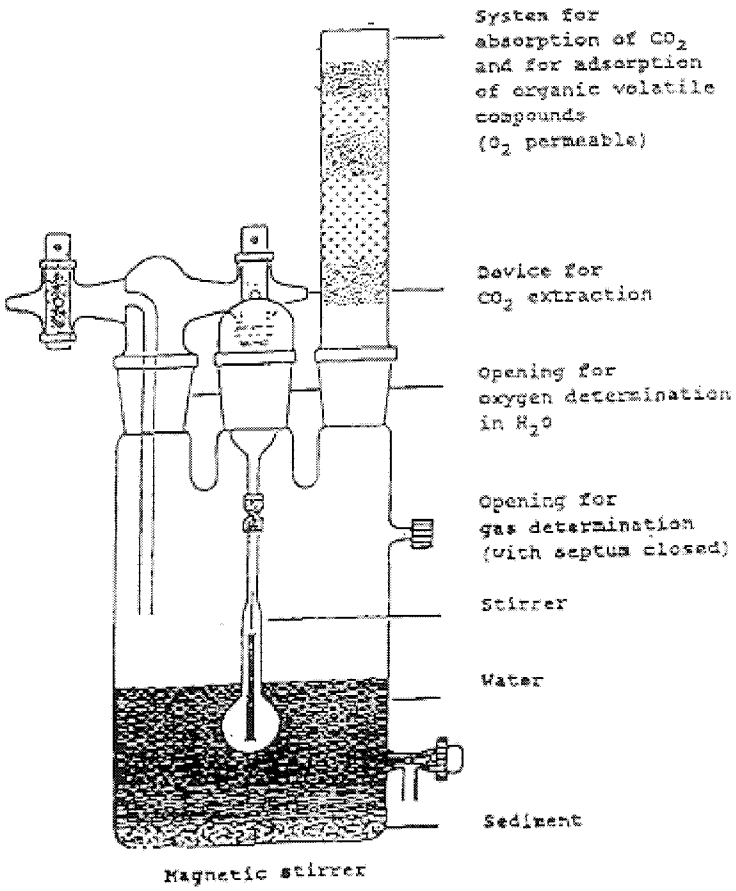
Udskiller 3 & 4:
natriumhydroxid, 2M, til udskillelse af CO_2 og andre flygtige sure forbindelser



Aquatic sediment degradation rig design = Prøveopstilling til bestemmelse af nedbrydning i akavatisk sediment	
Air or nitrogen = Luft eller kvælstof	Deionized water = Deioniseret vand
Inlet traps = Udskillere på indgang	Safety trap = Sikkerhedsudskille r
Inlet manifold = Indgangsgrenrør	Surface water = Overfladevand
Sediment = Sediment	Incubation unit = Inkubationsenhed
Trap 1 = Udskiller 1	Volatile traps = Udskiller for flygtige forbindelser
Aquarium valves outlet manifold = Udgangsgrenrør f. akvarieventiler	
Vacuum line = Vakuumtilslutning	Outlet traps = Udskillere på afgang

BILAG 3

EKSEMPEL PÅ APPARAT AF BIOMETERTYPEN



System for absorption of CO2 and for adsorption of organic volatile compounds ((CO_2-permeable) =
System til absorption af CO_2 og adsorption af flygtige organiske forbindelser (CO_2-permeabelt)
Device for CO_2-extraction = Anordning til ekstraktion af CO_2
Opening for oxygen determination in H_2O = Åbning til bestemmelse af iltindhold i H_2O

Opening for gas determination (with septum closed) = Åbning til gasbestemmelse (memebranen lukket)
Stirrer = Omrører
Water =Vand
Sediment = Sediment
Magnetic stirrer = Magnetomrører

BILAG 4

EKSEMPEL PÅ BEREGNING AF MÆNGDE TILSAT PRØVEBEHOLDERNE

Flaskens indvendige diameter:	= 8 cm
Dybde af vandsøjle, eksklusive sediment:	= 12 cm
Overfladeareal: 3,142 x 4^2	= 50,3 cm^2
Spredemængde: 500 g prøvestof/ha svarer til 5 µg/cm^2	
Total µg: 5 x 50,3	= 251,5 µg
Mængden korrigeres til en dybde på 100 cm: 12 x 251,5 : 100 = 30,18 µg	
Vandsøjlens rumfang: 50,3 x 12	= 603 ml
Koncentrationen i vand: 30,18 : 603	= 0,050 µg/ml eller 50 µg/l