Europeiska unionens

officiella tidning

ISSN 1725-2628

L 152

fyrtiosjunde årgången

30 april 2004

Svensk utgåva

Lagstiftning

Innehållsförteckning

I *Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk*

★ **Kommissionens direktiv 2004/73/EG av den 29 april 2004 om anpassning till tekniska framsteg för tjugonionde gången av rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen** ([1]) 1

Pris: 50 EUR

([1]) Text av betydelse för EES

SV

De rättsakter vilkas titlar är tryckta med fin stil är sådana rättsakter som har avseende på den löpande handläggningen av jordbrukspolitiska frågor. De har normalt begränsad giltighetstid.

Beträffande alla övriga rättsakter gäller att titlarna är tryckta med fet stil och föregås av en asterisk.

I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2004/73/EG

av den 29 april 2004

om anpassning till tekniska framsteg för tjugonionde gången av rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 67/548/EEG av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen[1], särskilt artikel 28 i detta, och

av följande skäl:

(1) Bilaga I till direktiv 67/548/EEG innehåller en förteckning över farliga ämnen samt uppgifter om klassificering och märkning av respektive ämne. Förteckningen behöver uppdateras genom införande av nya ämnen som anmälts och av fler ämnen som redan existerar. Vidare måste uppgifterna om de ämnen som redan är upptagna i förteckningen anpassas till de tekniska framstegen, bl.a. genom fastställande av övre gränser för koncentrationer av vissa ämnen i miljön. Det är också nödvändigt att ta bort poster med vissa ämnen eller grupper av ämnen. Andra poster behöver delas upp på flera, eftersom klassificeringen inte längre gäller för alla ämnen som nu är upptagna i samma post. Märkningen av ämnen som innehåller 1,3-butadien bör ändras med hänsyn till att detta ämne enligt föreliggande direktiv kommer att klassificeras som mutagent.

(2) I bilaga V till direktiv 67/548/EEG anges metoder för bestämning av fysikalisk-kemiska egenskaper, toxicitet och eko-toxicitet hos ämnen och preparat. Denna bilaga bör ändras så att antalet försöksdjur som används minskas så långt som möjligt, i enlighet med rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 (om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för

[1] EGT 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2001/59/EG (EGT L 225, 6.8.2001, s. 1).

försök och andra vetenskapliga ändamål)[2]. De metoder för subkronisk och oral toxicitet som beskrivs i avsnitten B.1, B.4, B.5, B.31 och B.35 bör revideras i enlighet med detta. Vidare bör bilaga V utökas med avsnitt B.42 så att det blir möjligt att använda en förfinad metod för test av subkronisk oral toxicitet. Slutligen bör bilaga V utökas med följande avsnitt: A.21 om fysikalisk-kemiska egenskaper, B.43 om subkronisk oral toxicitet samt C.21–C.24 om miljötoxicitet. Därigenom skulle det bli möjligt att bestämma egenskaper som ännu inte täcks på ett tillfredsställande sätt av metoderna i den nuvarande versionen av bilagan.

(3) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från Kommittén för anpassning till tekniska framsteg av direktiv som syftar till att undanröja tekniska handelshinder avseende farliga ämnen och preparat.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Direktiv 67/548/EEG ändras på följande sätt:

1) Bilaga I skall ändras på följande sätt:

a) Texten i anmärkning K i förordet skall ersättas med texten i bilaga 1 A till detta direktiv.

b) Texterna i de poster som motsvarar posterna i bilaga 1 B till detta direktiv skall ersättas med texterna i sistnämnda bilaga.

c) Posterna i bilaga 1 C till detta direktiv skall införas i bilaga I till direktiv 67/548/EEG och i enlighet med ordningsföljden som i sistnämnda bilaga.

d) Posterna med indexnummer 604-050-00-X, 607-050-00-8, 607-171-00-6 och 613-130-00-3 skall tas bort.

e) Posten med indexnummer 048-002-00-0 skall ersättas med posterna med indexnummer 048-002-00-0 och 048-011-00-X i bilaga 1 D till detta direktiv.

f) Posten med indexnummer 609-006-00-3 skall ersättas med posterna med indexnummer 609-006-00-3 och 609-065-00-5 i bilaga 1 D till detta direktiv.

g) Posten med indexnummer 612-039-00-6 skall ersättas med posterna med indexnummer 612-039-00-6 och 612-207-00-9 i bilaga 1 D till detta direktiv.

2) Bilaga V skall ändras på följande sätt:

a) Texten i bilaga 2 A till detta direktiv skall läggas till som avsnitt A.21.

b) Texten i avsnitt B.1 b skall ersättas med texten i bilaga 2 B till detta direktiv.

c) Texten i avsnitt B.1 c skall ersättas med texten i bilaga 2 C till detta direktiv.

[2] EGT L 358, 18.12.1986, s. 1. Direktivet senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/65/EG (EGT L 230, 16.9.2003, s. 32).

d) Texten i avsnitt B.4 skall ersättas med texten i bilaga 2 D till detta direktiv.

e) Texten i avsnitt B.5 skall ersättas med texten i bilaga 2 E till detta direktiv.

f) Texten i avsnitt B.31 skall ersättas med texten i bilaga 2 F till detta direktiv.

g) Texten i avsnitt B.35 skall ersättas med texten i bilaga 2 G till detta direktiv.

h) Texten i bilaga 2 H till detta direktiv skall läggas till som avsnitt B.42 och B.43.

i) Texten i bilaga 2 I till detta direktiv skall läggas till som avsnitt C.21–C.24.

Artikel 2

1. Medlemsstaterna skall senast den 31 oktober 2005 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser samt en jämförelsetabell över dem och bestämmelserna i detta direktiv. När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 3

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 29 april 2004.

På kommissionens vägnar
Margot WALLSTRÖM
Ledamot av kommissionen

BILAGA 1A

Anmärkning K:

Ämnet behöver inte klassificeras som cancerframkallande eller mutagent om det kan visas att det innehåller mindre än 0,1 viktprocent 1,3-butadien (Einecs-nr 203-450-8). Om ämnet inte klassificeras som cancerframkallande eller mutagent skall åtminstone S-fraserna (2-)9-16 användas. Denna anmärkning gäller endast vissa komplexa kol- och oljebaserade ämnen som anges i bilaga I.

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
006-005-00-4	tiram tetrametyltiuramdisulfid		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	cyanväte ...% vätecyanid ...%	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) zinkbis(*N*,*N*-dimetylditiokarbamat)		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-diklorfenyl)-1-metoxi-1-	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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	metylurea				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-isopropylfenyl)-1,1-dimetylurea		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	prosulfokarb *S*-benzyl-*N*,*N*-dipropyltiokarbamat		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	klordioxid		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	klordioxid . . . %	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, vattenfri		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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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-dimetylhydrazin	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-metylpentylidenimino)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	väteperoxidlösning... %	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 svaveloxifluorid		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	röd fosfor		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	tributylfosfat		204-800-2	126-73-8	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22	Xn R: 22-38-40		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					Xi; R38	S: (2-)36/37-46		
015-015-00-8	trikresylfosfat 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	trikresylfosfat 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	mevinfos (ISO) 2-metoxikarbonyl-1-metylvinyldimetylfosfat		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	triklorfon (ISO) dimetyl-2,2,2-triklor-1-hydroxietylfosfonat		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′*-tetraetylditiopyrofosfat		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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-032-00-0	protoat (ISO) *O,O*-dietylisopropylkarbamoylmetylditiofosfat *O,O*-dietylisopropylkarbamoylfosforaditioat		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	forat (ISO) *O,O*-dietyletyltiometylditiofosfat *O,O*-dietyletyltiometylfosforotioat		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	paration (ISO) *O,O*-dietyl-*O*-4-nitrofenyltiofosfat *O,O*-dietyl-*O*-4-nitrofenylfosforotioat		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	parationmetyl (ISO *O,O*-dimetyl-*O*-4-nitrofenyltiofosfat *O,O*-dimetyl-*O*-4-nitrofenylfosforotioat		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-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							23/25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-50-53 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	
015-041-00-X	malation (ISO) 1,2-bis(etoxikarbonyl)etyl-*O*,*O*-dimetylditiofosfat 1,2-bis(etoxikarbonyl)etyl-*O*,*O*-dimetylfosforotioat		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	klortion *O*-(3-klor-4-nitrofenyl)-*O*,*O*-dimetyltiofosfat *O*-(3-klor-4-nitrofenyl)-*O*,*O*-dimetylfosforotioat		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	etion (ISO) *O*,*O*,*O*′,*O*″-tetraetyl-*S*,*S*′-metylendi(ditiofosfat) *O*,*O*,*O*′,*O*′-tetraetyl-S,S'-metylendi(ditiofosfat) *O*,*O*,*O*′,*O*′-tetraetyl-*S*,*S*′-metylendi(fosforoditioat		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	fenklorfos (ISO) *O*,*O*-dimetyl-*O*-2,4,5-triklorfenyltiofosfat *O*,*O*-dimetyl-*O*-2,4,5-triklorfenylfosforotioat		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-dikloretyldimetylfosfat		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
015-063-00-X	dioxation (ISO) 1,4-dioxan-2,3-diyl-*O,O,O',O'*-tetrayldi(ditiofosfat) 1,4-dioxan-2,3-diyl-*O,O,O',O'*-tetraetyl di(fosforodithioat)		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; R21-23/25-50-53 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-etylsulfinyletyl-*O,O*-dimetylditiofosfat *S*-2-(etylsulfinyl)etyl-*O,O*-dimetylfosforoditioat		-	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*-dietyl-*O*-(4-metylkumar-7-yl)tiofosfat *O,O*-dietyl-*O*-(4-metylkumar-7-yl)fosforodioat		-	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*-metylsulfon *S*-2-etylsulfonetyldimetyltiofosfat *S*-2-(etylsulfonetyl)dimetylfosforotioat		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-fenylsulfonylaminoetylditiofosfat *O,O*-diisopropyl-2-fenylsulfonylaminoetylfosforoditioat		212-010-4	741-58-2	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24-36-60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
015-084-00-4	klorpyrifos (ISO) *O,O*-dietyl-*O*-(3,5,6-triklor-2-pyridyl)tiofosfat *O,O*-dietyl-*O*-(3,5,6-triklor-2-pyridyl)fosforotioat		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	
015-095-00-4	metamidofos (ISO) *O,S*-dimetylamidotiofosfat *O,S*-dimetylamidofosforotioat		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	oxidisulfoton (ISO) *O,O*-dietyl-*S*-2-etylsulfinyletylditiofosfat *O,O*-dietyl-*S*-2-etylsulfinyletylfosforoditioat		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	fentoat (ISO) etyl-2-dimetoxitiofosfinoyltio-2-fenylacetat etyl-2-dimetoxifosfinotioyltio-2-fenylacetat		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	foxim (ISO) α-(dietoxifosfinotioylimino)fenylacetonitril		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	fosmet (ISO) *O,O*-dimetylftalimidometylditiofosfat *O,O*-		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-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	dimetylftalimidometylfosforoditioat						53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-105-00-7	trifenylfosfit		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	
015-107-00-8	etoprofos (ISO) etyl-*S*,*S*-dipropylditiofosfat etyl-*S*,*S*-dipropylfosforoditioat		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	bromofos (ISO) *O*-(4-brom-2,5-diklorfenyl)-*O*,*O*-dimetyltiofosfat *O*-(4-brom-2,5-diklorfenyl)-*O*,*O*-dimetylfosforotioat		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	krotoxifos (ISO) 1-fenyletyl-3-(dimetoxifosfinyloxi)isokrotonat		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	cyanofenfos (ISO) *O*-4-cyanofenyl-*O*-etylfenyltiofosfonat *O*-4-cyanofenyl-*O*-etylfenylfosfonotioat		-	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	klormefos (ISO) *S*-klormetyl-*O*,*O*-dietylditiofosfat *S*-klormetyl-*O*,*O*-dietylfosforoditioat		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	klortiofos (ISO) *O*,*O*-dietyl-*O*-(2,5-diklor-4-metyltiofenyl)tiofosfat *O*,*O*-dietyl-*O*-(2,5-diklor-4-metyltiofenyl)fosforotioat		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	etrimfos *O*-6-etoxi-2-etylpyrimidin-4-yl-*O*,*O*-dimetyltiofosfat		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	O-6-etoxi-2-etylpyrimidin-4-yl-*O*,*O*-dimetylfosforotioat						0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
015-123-00-5	fenamifos (ISO) etyl-4-metyltio-*m*-tolyl-*N*-isopropylfosforamidat		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 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-126-00-1	heptenofos (ISO) 7-klorbicyklo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-yldimetylfosfat		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	iprobenfos *S*-benzyldiisopropyltiofosfat *S*-benzyldiisopropylfosforotioat		247-449-0	26087-47-8	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
015-128-00-2	IPSP *S*-etylsulfinylmetyl-*O*,*O*-diisopropylditiofosfat *S*-etylsulfinylmetyl-*O*,*O*-diisopropylfosforoditioat		-	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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
015-129-00-8	isofenfos (ISO) *O*-etyl-*O*-2-isopropoxikarbonylfenyl-*N*-isopropyltiofosforamidat *O*-etyl-*O*-2-isopropoxidarbonylfenyl-*N*-isopropylfosforotioamidat		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	isoxation (ISO) *O,O*-dietyl-*O*-5-fenylisoxazol-3-yltiofosfat *O,O*-dietyl-*O*-5-fenylisoxazol-3-ylfosforodioat		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	metylkarbofenation (4-klorfenyltiometyl)-*O,O*-dimetylditiofosfat S-(4-klorfenyltiometyl)-*O,O*-dimetylditiofosfat S-(4-klorfenyltiometyl)-*O,O*-dimetylditiofosfat *S*-(4-klorfenyltiometyl)-*O,O*-dimetylfosforoditioat		-	953-17-3	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 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	piperofos (ISO) *S*-2-metylpiperidinokarbonylmetyl-*O,O*-dipropylditiofosfat *S*-2-metylpiperidinokarbonylmetyl-*O,O*-dipropylfosforoditionat		-	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	pirimifosmetyl (ISO) *O*-(2-dietylamino-6-metylpyrimidin-4-yl)-*O,O*-dimetyltiofosfat *O*-(2-dietylamino-6-metylpyrimidin-4-yl)-*O,O*-dimetylfosforotioat		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-klorfenyl)-*O*-etyl-*S*-propyltiofosfat *O*-(4-brom-2-klorfenyl)-*O*-etyl-*S*-propylfosforotioat		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 %:	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							R52-53	
015-136-00-6	propetamfos (ISO) *O*-etyl-*O*-[(2-isopropoxikarbonyl)-1-metyl]vinyl(etylamido)tiofosfat *O*-etyl-*O*-[(2-isopropoxikarbonyl)-1-metyl]vinyl(etylamido)fosforotioat		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	kvinalfos (ISO) *O*,*O*-dietyl-*O*-kinoxalin-2-yltiofosfat *O*,*O*-dietyl-*O*-kinoxalin-2-ylfosforotioat		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	terbufos (ISO) *S*-*tert*-butyltiometyl-*O*,*O*-dietylditiofosfat *S*-*tert*-butyltiometyl-*O*,*O*-dietylfosforoditioat		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; 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-kloretylfosfonsyra etefon		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	kondensationsprodukt av: tetrakis(hydroximetyl)fosfoniumklorid, urea och destillerad vätebehandlad(*C*16-18)talgalkylamin		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	vätesulfid svavelväte		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 ammoniumpolysulfid		232-989-1	9080-17-5	R31 C; R34	C; N R: 31-34-50	C ≥ 25 %: C, N ; R31-34-50 5 % ≤ C < 25 %: C; R31-34	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	$((NH_4)_2(S_x))$				N; R50	S: (1/2-)26-45-61	1 % ≤ C < 5 %: Xi; R31-36/38	
016-012-00-4	disvaveldiklorid		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	svaveldiklorid		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	svaveltetraklorid		-	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	metantiol metylmerkaptan		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		
016-023-00-4	dimetylsulfat	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′*-tetrametylditiobis(etylen)diamindihydroklorid		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	bariumklorat		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
017-004-00-3	kaliumklorat		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	natriumklorat		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	natriumhypokloritlösning ... % aktivt klor	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	kalciumhypoklorit		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	kromtrioxid	E	215-607-8	1333-82-0	O; R9 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 T+; R26 T; R24/25-48/23 C; R35 R42/43 N; R50-53	O; T+; N R: 45-46-9-24/25-26-35-42/43-48/23-62-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24/25-26-35-42/43-45-46-48/23-50/53-62 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; 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	kaliumdikromat	E	231-906-6	7778-50-9	O; R8 Carc. Cat. 2: R45 Muta. Cat. 2; R46	T+; N; O R: 45-46-60-61-8-21-25-26-34-42/43-48/23-	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53	3

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; 50-53	50/53 S: 53-45-60-61	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	
024-003-00-1	ammoniumdikromat	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-	3

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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	
024-004-00-7	natriumdikromat, vattenfri	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 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
024-004-01-4	natriumdikromat, 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-	3

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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	
024-011-00-5	ammoniumbis[1-(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-3-(*N*-fenylkarbamoyl)-2-naftolato]kromat (1-)		400-110-2	-	F; R11 N; R50-53	F; N R: 11-50/53 S: (2-)33-60-61		
024-018-00-3	natriumkromat	E	231-889-5	7775-11-3	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 R: 45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 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

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
027-004-00-5	koboltdiklorid	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	koboltsulfat	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	koppar(I)oxid dikopparoxid		215-270-7	1317-39-1	Xn; R22 N; 50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)22-60-61		
030-001-00-1	zinkpulver-zinkdamm (ostabiliserat)		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-zinkdamm (stabiliserat)		231-175-3	7440-66-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-003-00-2	zinkklorid		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- och heptahydrat) [1] zinksulfat (vattenfri) [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	arsenik		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	arsenikföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen	A	-	-	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N;	1

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	nämnda					S: (1/2-)20/21-28-45-60-61	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	
042-002-00-4	tetrakis(dimetylditetradecylammonium)hexa-μ-oxotetra-μ3-oxodi-μ5-oxotetradekaoxooktamolybdat(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	kadmiumföreningar förutom kadmiumsulfoselenid (xCdS.yCdSe), blandning av kadmiumsulfid och zinksulfid (xCdS.yZnS), blandning av kadmiumsulfid och kvicksilversulfid (xCdS.yHgS), och sådana som specificeras på andra ställen i denna bilaga	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	kadmiumformiat		224-729-0	4464-23-7	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 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/22-33-52/53	
048-004-00-1	kadmiumcyanid		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	kadmiumhexafluorosilikat		241-084-0	17010-21-8	T; R23/25	T; N	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					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 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/22-33	
048-006-00-2	kadmiumfluorid	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 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	kadmiumjodid		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	kadmiumklorid	E	233-296-7	10108-64-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53	S: 53-45-60-61	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	kadmiumsulfat	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; R25 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	
048-010-00-4	kadmiumsulfid	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

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
050-001-00-5	tenntetraklorid		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	trimetyltennföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	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	trietyltennföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	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
050-007-00-8	tripropyltennföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	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	tributyltennföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	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	1

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R22-48/20/22-52/53	
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	trifenyltennföreningar förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	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 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-52/53	1
050-012-00-5	tetracyklohexylstannan [1] klortricyklohexylstannan [2] butyltricyklohexylstannan [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	trioktyltennföreningar utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan	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	antimonpentaklorid		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	antimonföreningar förutom	A	-	-	Xn; R20/22	Xn; N	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-	1

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	tetroxid (Sb_2O_4), pentoxid (Sb_2O_5), trisulfid (Sb_2S_3), pentasulfid (Sb_2S_5) och de som specifiseras på annat ställe i denna bilaga				N; R51-53	R: 20/22-51/53 S: (2-)61	51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22	
080-002-00-6	oorganiska föreningar av kvicksilver förutom kvicksilver(II)sulfid (cinnober) och de på andra ställen i förteckningen nämnda	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	organiska föreningar av kvicksilver förutom de på andra ställen i förteckningen nämnda	A	-	-	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-36-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+, N; 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	1
080-007-00-3	dimetylkvicksilver [1] dietylkvicksilver [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	blyföreningar utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan	AE	-	-	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33	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	1

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					N; R50-53		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	
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
601-010-00-3	eten etylen		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-metyl-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	cyklohexan		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	F; Xn R: 11-38-48/20-63-65-67 S: (2-)36/37-62-46		4, 6

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					R67			
601-025-00-5	mesitylen 1,3,5-trimetylbenzen		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-fenylpropen isopropenylbenzen		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-metylstyren o-metylstyren 1-etenyl-2-metylbenzen		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	benz|*def*|krysen benz|*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; R45-46-52-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
601-037-00-0	n-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*|antracen		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	krysen		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	naftalen		202-049-5	91-20-3	Carc. Cat.3; R40 Xn; R22	Xn; N R: 22-40-50/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					N; R50-53	S: (2-)36/37-46-60-61		
601-053-00-8	nonylfenol [1] 4-nonylfenol, grenad [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	dibrommetan metylenbromid		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	koltetraklorid tetraklormetan		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-dibrometan 1,2-etylendibromid	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 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-dikloretan etylidendiklorid		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-trikloretan		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-tetrakloretan		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
602-016-00-9	1,1,2,2-tetrabrometan		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	pentakloretan		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		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-dikloreten vinylidenklorid	D	200-864-0	75-35-4	F; R12 Carc.Cat.3; R40 Xn; R20	F+; Xn R: 12-20-40 S: (2-)7-16-29-36/37-46	C ≥ 12,5 %: Xn; R20-40 1 % ≤ C < 12,5 %: Xn; R40	
602-026-00-3	1,2-dikloretylen [1] *cis*-dikloretylen [2] *trans*-dikloretylen [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-klorpropen allylklorid	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	klorbenzen		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-diklorbenzen *o*-diklorbenzen		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-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
602-035-00-2	1,4-diklorbenzen *p*-diklorbenzen		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-klor-1,3-butadien kloropren	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	PCB polyklorerade bifenyler	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 (ISO) γ-1,2,3,4,5,6-hexaklorcyklohexan		200-401-2	58-89-9	T; R25 Xn; R20/21-48/22 R64 N; R50-53	T; N R: 20/21-25-48/22-64-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R20/21-25-48/22-64-50-53 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-triklorpropan	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-diklorbut-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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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	pentanoler utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan	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-metyl-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	bis(2-kloretyl)eter 2,2'-diklordietyleter		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-aminoetanol etanolamin		205-483-3	141-43-5	Xn; R20/21/22 C; R34	C R: 20/21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45	C ≥ 25 %: C; R20/21/22-34 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
603-031-00-3	1,2-dimetoxietan dimetylglykol¤¤etylenglykoldimetyleter		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	dibutyleter di-n-butyleter		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-epoxipropan-1-ol glycidol	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-epoxi-4-oxiranylcyklohexan 4-vinyl-1-cyklohexandiepoxid		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	fenylglycidyleter	E	204-557-2	122-60-1	Carc. Cat. 2; R45	T		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	1,2-epoxi-3-fenoxipropan				Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38 R43 R52-53	R: 45-20-37/38-43-68-52/53 S: 53-45-61		
603-070-00-6	2-amino-2-metylpropanol		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 av bisfenol A och epiklorhydrin med medelmolekylvikt ≤ 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 3 % ≤ C < 10 %: Xn; R20/22-43 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R43	
603-095-00-2	2-propoxietanol propylglykol		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	fenol fenylalkohol		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-trihydroxibenzen		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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-kloro-2-metyl fenol 4-kloro-*o*-kresol		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-tetraklorfenol		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 0,5 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: R52/53	
604-014-00-3	klorkresol 4-klor-3-metylfenol		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	hexaklorofen 2,2'-metylenbis(3,4,6-triklorfenol)		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-triklorfenol		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-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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	bisfenol A 4,4'-isopropylidendifenol		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 trioximetylen		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	safrol 5-allyl-1,3-benzodioxol 5-(2-propenyl)-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		
605-022-00-X	glutaraldehyd pentandial		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	kloracetaldehyd		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
606-037-00-4	triadimefon (ISO) 1-(4-klorfenoxi)-3,3-dimetyl-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'-metyl-6'-dipentylaminospiro(isobensofuran-1(1*H*),9'-xanten)-3-on		406-480-1	-	R53	R: 53 S: 61		
607-004-00-7	triklorättiksyra		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	metylklorformiat		201-187-3	79-22-1	F; R11 T+; R26 Xn; R21/22 C; R34	F; T+ R: 11-21/22-26-34 S: (1/2-)26-14-28-36/37-39-36/37/39-45-46-63		
607-049-00-2	mekoprop (ISO) [1] och dess salter 2-(4-klor-*o*-tolyloxi)propionsyra (*RS*)-2-(4-klor-*o*-tolyloxi)propionsyra [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-klor-o-tolyloxi)smörsyra		202-365-3	94-81-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-061-00-8	akrylsyra 2-propensyra	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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-064-00-4	benzylkloroformiat		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-hydroxietylakrylat	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	diallylftalat		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	trifluorättiksyra . . . %	B	200-929-3	76-05-1	Xn; R20 C; R35 R52-53	C R: 20-35-52/53 S: (1/2-)9-26-27-28-45-61	C ≥ 25 %: C; R20-35-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/38	
607-094-00-8	perättiksyra . . . %		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-etylhexylakrylat	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	isobutylmetakrylat	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	cyklohexylakrylat	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	alkyl-, aryl- eller alkylarylestrar av monoakrylsyra, utom sådana	A	-	-	Xi; R36/37/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-51/53	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	som är upptagna på annat ställe i bilagan					S: (2-)26-28-61	10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: R52/53	
607-151-00-7	propargit (ISO) 2-(4-*tert*-butylfenoxi)cyklohexylprop-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	trimetylendiamintetraättiksyra		400-400-9	1939-36-2	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2-)22-26-39-60-61		
607-244-00-2	isooktylakrylat		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*-butylakrylat 2-propensyra-*tert*-butylester	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	dodecylmetakrylat		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-metyl-1,2-etandiyl)bis[oxi(metyl-2,1-etandiyl)]diakrylat		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;	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	tripropylenglykoldiakrylat						R36/37/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43	
608-003-00-4	akrylnitril	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	bromoxinil (ISO) och dess salter 3,5-dibrom-4-hydroxibenzonitril		216-882-7	1689-84-5	Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R25 R43 N; R50-53	T+; N R: 25-26-43-63-50/53 S: (1/2-)27/28-36/37-45-63-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R25-26-43-63-50-53 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	ioxonil (ISO) och dess salter 4-hydroxi-3,5-dijodbenzonitril		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							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	metakrylnitril 2-metyl-2-propennitril	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	klortalonil (ISO) tetraklorisoftalonitril		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 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
608-017-00-0	bromoxiniloktanoat (ISO) 2,6-dibrom-4-cyanofenyloktanoat		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	ioxiniloktanoat (ISO) 4-cyano-2,6-dijodfenyloktanoat		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-021-00-2	3-[2-(diaminometylenamino)tiazol-4-ylmetyltio]propionitril		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 kvalitet [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	dinokap (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	kvintozen (ISO) pentaklornitrobenzen		201-435-0	82-68-8	R43 N; R50-53	Xi; N 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	T R: 45-23/24/25-48/22-62-68-52/53 S: 53-45-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					Xn; R48/22 R52-53			
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-nitroetanol		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	
610-005-00-5	1-klor-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	Blandning av: natrium-5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dikarboxylatofenylazo)-8-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ylamino]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ylazo]isoftalat;ammonium-5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dikarboxylatofenylazo)-8-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ylamino]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-		413-180-4	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	dimetylpiperazin-1-yl]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ylazo]isoftalat;5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dikarboxylatofenylazo)-8-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ylamino]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-yl]-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-6-hydroxi-1,3,5-triazin-2-ylamino]-1-hydroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ylazo]isoftalsyra							
611-063-00-4	trinatrium[4'-(8-acetylamino-3,6-disulfonato-2-naftylazo)-4"-(6-benzoylamino-3-sulfonato-2-naftylazo)bifenyl-1,3',3",1'"-tetraolato-*O*,*O*',*O*",*O*'"]koppar(II)		413-590-3	164058-22-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
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	anilin, salter	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	kloranilin (mono-, di- och tri-) -) utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan	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-naftylamin	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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
612-023-00-9	fenylhydrazin [1] fenylhydrazinmonohydroklorid [2] fenylhydrazinhydroklorid [3] fenylhydrazinsulfat (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, utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan aminometylnitrobenzen, utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan	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-metoxianilin *o*-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 1,1'-bifenyl-4,4'-diamin	E	202-199-1	92-87-5	Carc. Cat. 1; R45 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 45-22-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R45-22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R45-51/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %: T; R45	
612-051-00-1	4,4'-diaminodifenylmetan 4,4'-metylendianilin	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*-dietylanilin		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*-dimetyl-*p*-toluidin [1] *N*,*N*-dimetyl-*m*-toluidin [2] *N*,*N*-dimetyl-*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-diazaoktan-1,8-diamin		203-950-6	112-24-3	Xn; R21	C	C ≥ 25 %: C; R21-34-43-52/53	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	trietylentetramin				C; R34 R43 R52-53	R: 21-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	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-triazaundekan-1,11-diamin tetraetylenpentamin		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-tetraazatetradekan-1,14-diamin pentaetylenhexamin		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 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
612-065-00-8	polyetylenpolyaminer med undantag för de föreningar som är upptagna på annat ställe i bilagan		-	-	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	dicyklohexylamin		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-aminometyl-3,5,5-trimetylcycklohexylamino isoforondiamin		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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							1 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
612-077-00-3	dimetylnitrosamin *N*nitrosodimetylamin	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-xylyliminometyl)metylamin		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 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 N,N'''-(iminodi-8,1-oktandiyl)bisguanidin		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-klor-4-trifluormetyl)fenoxi-2-fluoranilin, hydroklorid		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, polyetylenpoly-: 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-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
							52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
612-136-00-3	*N*-isopropyl-*N*'-fenyl-*p*-fenylendiamin		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, teknisk produkt blanding av [2] och [3] toluendiamin [1] 4-metyl-*m*-fenylendiamin [2] 2-metyl-*m*-fenylendiamin [3]	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-triklor-1,3,5-triazin		203-614-9	108-77-0	T+; R26 Xn; R22 C; R34 R43 R14	T+; C R: 14-22-26-34-43 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-46-63	C ≥ 25 %: T+; R22-26-34-43 10 % ≤ C < 25 %: T+; R26-34-43 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-metylaziridin 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	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
613-040-00-4	azakonazol (ISO) 1-[[2-(2,4-diklorfenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]metyl]-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-(allyloxi)-2- (2,4-diklorfenyl)etyl]-1*H*-imidazoliumvätesulfat [1] (±)-1-[2-(allyloxi)-2- (2,4-diklorfenyl)etyl]-1H-imidazoliumvätesulfat [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	karbendazim (ISO) metylbenzimidazol-2-ylkarbamat		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) metyl-1-(butylkarbamoyl)benzimidazol-2-ylkarbamat		241-775-7	17804-35-2	Muta. Cat. 2; R46 Repr.Cat.2; R60-61 Xi; R37/38 R43 N; R50-53	T; N R: 46-60-61-37/38-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 20 %: T, N; R46-60-61-37/38-43-50-53 2,5 % ≤ C < 20 %: T, N; R46-60-61-43-50-53 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*-etyl-1-perhydroazepin-karbotioat		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	permetrin (ISO)		258-067-9	52645-53-1	Xn; R20/22	Xn; N	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-43-	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	3-fenoxibenzyl-3-(2,2-diklorvinyl-2-dimetylcyklopropankarbamatoxilat				R43 N; R50-53	R: 20/22-43-50/53 S: (2-)13-24-36/37/39-60-61	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-diklor-5-etyl-5-metylimidazolidin-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-benzisotiazol-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	
613-112-00-5	2-oktyl-2*H*-isotiazol-3-on		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	fenpropimorf cis-[4-[3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolin		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-metyl-6-fenyl-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-klor-2-metyl-2*H*-isotiazol-3-one [EG-nr 247-500-7] and 2-		-	55965-84-9	T; R23/24/25 C; R34	T; N R: 23/24/25-34-43-	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-34-43-50/53	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	metyl-2*H*-isotiazol-3-one [EG-nr 220-239-6] (3:1)				R43 N; R50-53	50/53 S: (2-)26-28-36/37/39-45-60-61	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-klorfenyl)-2-(4-fluorfenyl)-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]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	metylisocyanat		210-866-3	624-83-9	F+; R12 Repr.Cat.3; R63 T+; R26 T; R24/25 R42/43 Xi; R37/38-41	F+; T+ R: 12-24/25-26-37/38-41-42/43-63 S: (1/2-)26-27/28-36/37/39-45-63		
615-004-00-3	tiocyansyra, salter rodanider tiocyanater	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-metyl-*m*-fenylendiisocyanat toluen-2,4-diisocyanat [1] 4-metyl-*m*-fenyldiisocyanat toluen-2,6-diisocyanat [2] toluendiisocyanat *m*-tolylidendiisocyanat [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	isoforondiisocyanat 3-isocyanatometyl-3,5,5-trimetyl-cyklohexylisocyanat		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

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
615-015-00-3	isobornyltiocyanoacetat 1,7,7-trimetylbicyklo[2,2,1]hept-2-yltiocyanoacetat		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	alaklor (ISO) 2',6'-dietyl-2-klor-*N*-(metoximetyl)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-dimetyl-2,5-dioxooxazolidin-1-yl)-2'-klor-5'-[2-(2,4-di-tert-pentylfenoxi)butyramido]-4,4-dimetyl-3-oxovaleranilid		402-260-4	-	R53	R: 53 S: 61		
617-002-00-8	kumenväteperoxid		201-254-7	80-15-9	O; R7 T; R23 Xn; R21/22-48/20/22 C; R34 N; R51-53	O; T; N R: 7-21/22-23-34-48/20/22-51/53 S: (1/2-)3/7-14-36/37/39-45-50-61	C ≥ 25 %: T, N; R21/22-23-34-48/20/22-51/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-34-48/20/22-52/53 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-naftylhydroperoxid tetralinhydroperoxid		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	kreosotolja, acenaftenfraktion, acenaftenfri [Oljeåterstoder efter avlägsnande av acenaften genom kristallisation ur acenaftenolja från stenkolstjära. Består främst av naftalen och alkylnaftalener.]	H	292-606-9	90640-85-0	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-080-00-1	återstoder (stenkolstjära),	H	295-506-3	92061-93-3	Carc. Cat. 2; R45	T		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	kreosotoljedestillation [Återstoden från fraktionerad destillation av tvättolja, med ungefärligt kokpunktsintervall från 270 °C till 330 °C. Består främst av bicykliska aromatiska och heterocykliska kolväten.]					R: 45 S: 53-45		
648-098-00-X	kreosotolja, acenaftenfraktion [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av stenkolstjära, med ungefärligt kokpunktsintervall från 240 °C till 280 °C. Består främst av acenaften, naftalen och alkylnaftalener.]	H	292-605-3	90640-84-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-099-00-5	kreosotolja [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av stenkolstjära. Består främst av aromatiska kolväten och kan innehålla avsevärda mängder av tjärsyror och tjärbaser, med ungefärligt destillationsintervall från 200 °C till 325 °C.]	H	263-047-8	61789-28-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-100-00-9	kreosotolja, högkokande destillat [Den högkokande destillationsfraktionen från högtemperaturförkolning av bituminösa kol, som ytterligare raffineras för att avlägsna överskott av kristallina salter. Består främst av kreosotolja samt några av de normala polycykliska aromatiska salter som ingår i stenkolstjära. Kristallfri vid ungefär 5 °C.]	H	274-565-9	70321-79-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-101-00-4	kreosot [Destillat av stenkolstjära erhållen genom högtemperaturförkolning av bituminösa kol. Består främst av aromatiska kolväten, tjärsyror och tjärbaser.]	H	232-287-5	8001-58-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-102-00-X	extraktionsåterstoder (kol),	H	310-189-4	122384-77-4	Carc. Cat. 2; R45	T		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	kreosotolja, sura |Komplex blandning av kolväten från den basbefriade fraktionen från destillation av stenkolstjära, med ungefärligt kokpunktsintervall från 250 °C till 280 °C. Består främst av bifenyl och isomera dimetylnaftalener.|					R: 45 S: 53-45		
648-138-00-6	kreosotolja, lågkokande destillat |Den lågkokande destillationsfraktionen från högtemperaturförkolning av bituminösa kol, som ytterligare raffineras för att avlägsna överskott av kristallina salter. Består främst av kreosotolja från vilken några av de normala polycykliska aromatiska salter som ingår i stenkolstjäredestillat avlägsnats. Kristallfri vid ungefär 38 °C.|	H	274-566-4	70321-80-1	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-001-00-3	petroleum, lösningsmedelsextrakt av lätt nafteniskt destillat	H	265-102-1	64742-03-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-002-00-9	petroleum, lösningsmedelsextrakt av tungt paraffiniskt destillat	H	265-103-7	64742-04-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-003-00-4	petroleum, lösningsmedelsextrakt av lätt paraffiniskt destillat	H	265-104-2	64742-05-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-004-00-X	petroleum, lösningsmedelsextrakt av tungt nafteniskt destillat	H	265-111-0	64742-11-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-005-00-5	petroleum, lösningsmedelsextrakt av lätt vakumgasoljedestillat	H	295-341-7	91995-78-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-006-00-0	kolväten, C_{26-55}, aromatrika	H	307-753-7	97722-04-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-062-00-6	gaser (petroleum), katalytiskt krackade naftapropanavdrivartoppfraktioner, C_3-rika, syrafria |Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av	H K	270-755-0	68477-73-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	katalytiskt krackade kolväten och behndlade för att avlägsna sura föroreningar. Består av kolväten, C_2 till C_4, främst C_3.]							
649-063-00-1	gaser (petroleum), katalytisk kracker- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkterna från katalytisk krackning. Består främst av alifatiska kolväten, främst C_1 till C_6.]	H K	270-756-6	68477-74-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-064-00-7	gaser (petroleum), katalytisk kracker-, C_{1-5}-rika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkterna från katalytisk krackning. Består av alifatiska kolväten, C_1 till C_6, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), katalytiskt polymeriserad nafta, stabilizer-toppfraktion, C_{2-4}-rika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktioneringsstabilisering av katalytiskt polymeriserad nafta. Består av alifatiska kolväten, C_2 till C_6, främst C_2 till 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	gaser (petroleum), katalytisk reformer-, C_{1-4}-rika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkterna från katalytisk reformering. Består av kolväten, C_1 till C_6, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), C_{3-5}-olefiner ochparaffiner, alkyleringsmatnings- [Komplex blandning av olefin- och paraffinkolväten, C_3 till C_5, använd som råvara för alkylering. Omgivningstemperaturen är	H K	270-765-5	68477-83-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	normalt över dessa blandningars kritiska temperatur.]							
649-068-00-9	gaser (petroleum), C_4-rika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkterna från en katalytisk fraktioneringsprocess. Består av alifatiska kolväten, C_3 till C_5, främst 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	gaser (petroleum), etanavdrivartoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av gas- och bensinfraktionen från katalytisk krackning. Består främst av etan och eten.]	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	gaser (petroleum), isobutanavdrivartornstoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen genom atmosfärisk destillation av en butan-butenström. Består av alifatiska kolväten, främst C_3 till 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	gaser (petroleum), torra propanavdrivar-, propenrika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från gas- och bensinfraktionen från katalytisk krackning. Består främst av propen med något etan och 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	gaser (petroleum), propanavdrivartoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från gas- och bensinfraktionen från katalytisk krackning. Består av alifatiska kolväten, främst C_2 till C_4.]	H K	270-773-9	68477-91-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-073-00-6	gaser (petroleum),	H K	270-777-0	68477-94-1	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	gasåtervinningsanläggnings-, propanavdrivartoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av diverse kolväteströmmar. Består främst av kolväten, C_1 till C_4, främst propan.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-074-00-1	gaser (petroleum), Girbatolenhetsmatnings- [Komplex blandning av kolväten, använd till matning av Girbatolenhet för avlägsnande av vätesulfid. Består av alifatiska kolväten, främst C_2 till 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	gaser (petroleum), isomeriserad naftafraktionerar-, C_4-rika, vätesulfidfria	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 (petroleum), katalytiskt krackad klarad olja och termiskt krackade vakuumåterstoder, fraktionering, återflödesbehållare [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av katalytiskt krackad klarad olja och termiskt krackade vakuumåterstoder. Består främst av kolväten, främst C_1 till C_6.]	H K	270-802-5	68478-21-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-077-00-8	slutgas (petroleum), katalytiskt krackad nafta-stabiliseringsabsorber [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom stabilisering av katalytiskt krackad nafta. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), katalytisk kracker-, katalytisk reformer- och väteavsvavlad, kombinerad fraktionator- [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av produkterna från katalytisk krackning, katalytisk reformering	H K	270-804-6	68478-24-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	och väteavsvavling, behandlad för att avlägsna sura föroreningar. Består främst av kolväten, främst C_1 till C_5.]							
649-079-00-9	slutgas (petroleum), katalytiskt reformerad nafta-fraktioneringsstabilizer- [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktioneringsstabilisering av katalytiskt reformerad nafta. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), saturatgasanläggning, blandad ström, C_4-rik [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktioneringssabilisering av straight-run nafta, destillationsslutgas och katalytiskt reformerad naftastabilizerslutgas. Består av kolväten, C_3 till C_6, främst butan och isobutan.]	H K	270-813-5	68478-32-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-081-00-X	slutgas (petroleum), saturatgasåtervinningsanläggnings-, C_{1-2}-rik [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av destillatslutgas, straight-run nafta, katalytiskt reformerad naftastabilizerslutgas. Består främst av kolväten, C_1 till C_5, främst metan och etan.]	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 (petroleum), vakuumåterstoder termisk kracker- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom termisk krackning av vakuumåterstoder. Består av kolväten, främst C_1 till 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	kolväten, C_{3-4}-rika,	H K	270-990-9	68512-91-4	Carc. Cat. 1; R45	T		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	petroleumdestillat [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation och kondensation av råolja. Består av kolväten, C_3 till C_5, främst C_3 till C_4.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-084-00-6	gaser (petroleum), straight-run naftahexanavdrivaravgaser, brett destillationsområde [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av full-range straight-run nafta. Består av kolväten, främst C_2 till 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		
649-085-00-1	gaser (petroleum), hydrokrackningspropanavdrivara vgaser, kolväterika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkterna från hydrerkrackning. Består främst av kolväten, främst C_1 till C_4. Kan också innehålla små mängder väte och vätesulfid.]	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	gaser (petroleum), lätt straight-run naftastabilizer, avgaser [Komplex blandning av kolväten erhållen vid stabilisering av lätt straight-run nafta. Består av mättade, alifatiska kolväten, främst C_2 till 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	gaser (petroleum), alkyleringsseparationstorns-, C_4-rika [Sammansatta återstoder från destillation av strömmar från olika raffinaderiprocesser. Består av kolväten C_4 till C_5, främst butan, med ungefärligt kokpunktsintervall från -11,7 °C till 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	kolväten, C_{1-4} [Komplex blandning av kolväten	H K	271-032-2	68514-31-8	Carc. Cat 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	erhållen genom termiska kracknings- och absorberprocesser samt vid destillation av råolja. Består av kolväten, främst C_1 till C_4, med ungefärligt kokpunktsintervall från -164 °C till -0,5 °C.]					S: 53-45		
649-089-00-3	kolväten, C_{1-4}-, sweetened [Komplex blandning av kolväten erhållen genom att behandla kolvätgaser i en sweeteningprocess för att omvandla merkaptaner eller för att avlägsna sura föroreningar. Består av kolväten, främst C_1 till C_4, med ungefärligt kokpunktsintervall från -164 °C till -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	kolväten, C_{1-3}- [Komplex blandning av kolväten, främst C_1 till C_3, med ungefärligt kokpunktsintervall från -164 °C till -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	kolväten, C_{1-4}-, butanavdrivarfraktion	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	gaser (petroleum), C_{1-5}-, våta [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av råolja och/eller krackning av torngasolja. Består av kolväten, främst C_1 till 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	kolväten, C_{2-4}-	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	kolväten, C_3-	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	gaser (petroleum), alkyleringsmatnings- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom katalytisk krackning av gasolja. Består av kolväten, främst C_1 till 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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-096-00-1	gaser (petroleum), propanavdrivarbottenfraktion, fraktioneringsavgaser [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av propanavdrivarbottenfraktioner. Består främst av butan, isobutan och 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	gaser (petroleum), raffinaderiblandnings- [Komplex blandning från varierande raffinaderiprocesser. Består av väte, vätesulfid och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), katalytiskt krackade [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom destillation av produkter från en katalytisk krackningsprocess. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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	kolväten, C_{2-4}, sweetened [Komplex blandning av kolväten erhållen genom att behandla ett petroleumdestillat i en sweeteningprocess för att omvandla merkaptaner eller för att avlägsna sura föroreningar. Består främst av mättade och omättade kolväten, främst C_2 till C_4, med ungefärligt kokpunktsintervall från -51 °C till -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	gaser (petroleum), råoljefraktionering, avgaser [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av råolja. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till C_5.]	H K	272-871-7	68918-99-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-101-00-7	gaser (petroleum), hexanavdrivaravgaser	H K	272-872-2	68919-00-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	[Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av kombinerade naftaströmmar. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till C_5.]					S: 53-45		
649-102-00-2	gaser (petroleum), lätta straight-run bensin, fraktioneringsstabilizeravgaser [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av lätt straight-run bensin. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), naftaunifineravsvavling, stripperavgaser [Komplex blandning av kolväten, erhållen i en naftaunifineravsvavlingsprocess och strippad från naftaprodukten. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), straight-run nafta, katalytiskt reformering, avgaser [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom katalytiskt reformering av straight-run nafta och fraktionering av det totala utflödet. Består av metan, etan och propan.]	H K	272-882-7	68919-09-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-105-00-9	gaser (petroleum), fluidiserad katalytisk kracker-separationstorn, toppfraktioner [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av råvaran till C_3-C_4-separationstornet. Består främst av C_3-kolväten.]	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	gaser (petroleum), straight-run stabilizeravgaser [Komplex blandning av kolväten från fraktionering av vätskan från	H K	272-883-2	68919-10-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	det första tornet vid destillation av råolja. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till C_4.]							
649-107-00-X	gaser (petroleum), katalytiskt krackad nafta-butanavdrivar- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktionering av katalytiskt krackad nafta. Består av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), katalytiskt krackat destillat och naftastabilizer- [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom fraktionering av katalytiskt krackad nafta och destillat. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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		
649-109-00-0	slutgas (petroleum), termiskt krackat destillat, gasolja och naftaabsorber [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom separation av termiskt krackade destillat, nafta och gasolja. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), termiskt krackad kolvätefraktioneringsstabilizer, petroleumförkoksning [Komplex blandning av kolväten erhållen genom fraktioneringsstabilisering av termiskt krackade kolväten från petroleumförkoksning. Består av kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), lätta ångkrackade, butadienkoncentrat [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från en termisk krackningsprocess. Består av kolväten, främst 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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-112-00-7	gaser (petroleum), straight-run nafta katalytisk reformer-stabilizertoppfraktion [Komplex blandning av kolväten erhållen genom katalytisk reformering av straight-run nafta och fraktionering av det totala utflödet. Består av mättade alifatiska kolväten, främst C_2 till 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		
649-113-00-2	kolväten, C_4-	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-rika	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	gaser (petroleum), ångkracker, C_3-rika [Komplex blandning av kolväten, erhållen genom destillation av produkter från ångkrackning. Består främst av propen, med ungefärligt kokpunktsintervall från -70 °C till 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	kolväten, C_4-, ångkrackerdestillat [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från ångkrackning. Består främst av C_4-kolväten, främst 1-buten och 2-buten, och innehåller även butan och isobutan, med ungefärligt kokpunktsintervall från -12 °C till +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	petroleumgaser, flytande, sweetened, C_4-fraktion [Komplex blandning av kolväten erhållen genom att behandla en flytande petroleumgasblandning i en sweeteningprocess för att oxidera merkaptaner eller för att avlägsna sura föroreningar. Består främst av mättade och omättade C_4-kolväten.]	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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-119-00-5	raffinat (petroleum), ångkrackad C_4-fraktion, kopparammoniakacetatextraktion, C_{3-5}- och omättade C_{3-5}-, butadienfria	H K	307-769-4	97722-19-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-120-00-0	gaser (petroleum), aminsystemsatsnings- [Satsningsgas till aminsystemet för avlägsnande av vätesulfid. Består av väte. Kolmonoxid, koldioxid, vätesulfid och alifatiska kolväten, C_1 till C_5, kan också ingå.]	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	gaser (petroleum), bensenanläggnings-väteavsvavlingsavgaser [Avgaser från bensenanläggning. Består främst av väte. Kolmonoxid samt kolväten, främst C_1 till C_6, inbegripet bensen, kan också ingå.]	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	gaser (petroleum), bensenanläggnings-återcirkulations-, väterika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom att recirkulera gaserna från bensenanläggningen. Består främst av väte med olika små mängder av kolmonoxid och kolväten, C_1 till 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	gaser (petroleum), blandningsolje-, väte- och kväverika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av en blandningsolja. Består främst av väte och kväve med olika små mängder av kolmonoxid, koldioxid och alifatiska kolväten, främst C_1 till 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		
649-124-00-2	gaser (petroleum), katalytiskt reformerade	H K	270-759-2	68477-77-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	naftastrippertoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten från stabiliseringen av katalytiskt reformerad nafta. Består av väte och mättade, alifatiska kolväten, främst C_1 till C_4.]					S: 53-45		
649-125-00-8	gaser (petroleum), C_{6-8}-katalytisk reformer-återcirkulerings- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från katalytisk reformering av C_6-C_8-satsning, och återcirkulerad för att bevara väte. Består främst av väte. Kan också innehålla varierande små mängder av kolmonoxid, koldioxid, kväve och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), C_{6-8}-katalytisk reformer- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från katalytisk reformering av C_6-C_8-satsning. Består av kolväten, C_1 till C_5, och väte.]	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	gaser (petroleum), C_{6-8}-katalytisk reformer-återcirkulerings-, väterika	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	gaser (petroleum), C_2-returströms- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom extraktion av väte ur en gasström som främst består av väte med små mängder av kväve, kolmonoxid, metan, etan och eten. Består främst av kolväten, som metan, etan och eten, med små mängder väte, kväve och kolmonoxid.]	H K	270-766-0	68477-84-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-129-00-X	gaser (petroleum), torra sura, gaskoncentreringsenhetsavgaser [Komplex blandning av torra	H K	270-774-4	68477-92-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	gaser från en gaskoncentreringsenhet. Består av väte, vätesulfid och kolväten, främst C_1 till C_3.]							
649-130-00-5	gaser (petroleum), gaskoncentreringsreabsorber, destillations- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från blandade gasströmmar i en gaskoncentreringsreabsorber. Består främst av väte, kolmonoxid, koldioxid, kväve, vätesulfid och kolväten, C_1 till 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	gaser (petroleum), väteabsorberavgaser [Komplex blandning erhållen genom att absorbera väte från en väterik ström. Består av väte, kolmonoxid, kväve och metan med små mängder C_2-kolväten.]	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	gaser (petroleum), väterika [Komplex blandning separerad som gas från kolvätegaser vid avkylning. Består främst av väte med olika små mängder kolmonoxid, kväve, metan och C_2-kolväten.]	H K	270-780-7	68477-97-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-133-00-1	gaser (petroleum), vätebehandlade, blandningsoljeåtercirkulerings-, väte- och kväverika [Komplex blandning erhållen från återcirkulad vätebehandlad blandningsolja. Består främst av väte och kväve, med olika små mängder kolmonoxid, koldioxid och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), återcirkulerings-, väterika [Komplex blandning erhållen från	H K	270-783-3	68478-00-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	återcirkulade reaktorgaser. Består främst av väte och kväve, med olika små mängder kolmonoxid, koldioxid, kväve, vätesulfid och mättade alifatiska kolväten, C_1 till C_5.]							
649-135-00-2	gaser (petroleum), reformer-, väterika [Komplex blandning erhållen från reformerarna. Består främst av väte med olika små mängder kolmonoxid och alifatiska kolväten, C_1 till 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	gaser (petroleum), reformer-vätebehandlings- [Komplex blandning erhållen från reformeringsvätebehandling. Består främst av väte, metan och etan med olika små mängder vätesulfid och alifatiska kolväten, C_3 till C_5.]	H K	270-785-4	68478-02-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-137-00-3	gaser (petroleum), reformer-vätebehandlings-, väte- och metanrika [Komplex blandning erhållen från reformeringsvätebehandling. Består främst av väte och metan med olika små mängder kolmonoxid, koldioxid, kväve och mättade alifatiska kolväten, C_2 till 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	gaser (petroleum), reformer-vätebehandlings-, väterika [Komplex blandning erhållen från reformeringsvätebehandling. Består främst av väte med olika små mängder kolmonoxid och alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), termisk krackning-destillations- [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkter	H K	270-789-6	68478-05-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	från termisk krackning. Består av väte, vätesulfid, kolmonoxid, koldioxid och kolväten, främst C_1 till C_6.]							
649-140-00-X	slutgas (petroleum), katalytisk krackning-refraktioneringsabsorber- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom refraktionering av produkter från katalytisk krackning. Består av väte och kolväten, främst C_1 till C_3.]	H K	270-805-1	68478-25-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-141-00-5	slutgas (petroleum), katalytiskt reformerad naftaavskiljar- [Komplex blandning av kolväten erhållen vid katalytisk reformering av straight-run nafta. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), katalytiskt reformerad naftastabilizer- [Komplex blandning av kolväten erhållen vid stabilisering av katalytiskt reformad nafta. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), krackat destillat vätebehandlarseparator- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom att behandla krackade destillat med väte i närvaro av katalysator. Består av väte och mättade, alifatiska kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), väteavsvavlad straight-run naftaseparator- [Komplex blandning av kolväten erhållen vid väteavsvavling av straight-run nafta. Består av väte och mättade, alifatiska kolväten, främst C_1 till C_6.]	H K	270-810-9	68478-30-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-145-00-7	gaser (petroleum), katalytiskt reformerad straight-run naftastabilizer-toppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen vid katalytisk reformering av straight-run nafta, följt av fraktionering av det totala utflödet. Består av väte, metan, etan och 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	gaser (petroleum), reformerutlopps-, högtrycksflashkammaravgaser [Komplex blandning erhållen genom högtrycksflashning av utloppet från reformeringsreaktorn. Består främst av väte med olika små mängder metan, etan och 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	gaser (petroleum), reformerutflödeslågtrycksflashkammarav- [Komplex blandning erhållen genom lågtrycksflashning av utloppet från reformeringsreaktorn. Består främst av väte med olika små mängder metan, etan och 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	gaser (petroleum), oljeraffinaderigas, destillationsavgaser [Komplex blandning separerad vid destillation av en gasström innehållande väte, kolmonoxid, koldioxid och kolväten, C_1 till C_6, eller erhållen genom krackning av etan och propan. Består av kolväten, främst C_1 till C_2, väte, kväve och kolmonoxid.]	H K	271-258-1	68527-15-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-149-00-9	gaser (petroleum), bensenenhet vätebehandlare pentanavdrivar-toppfraktioner [Komplex blandning erhållen genom behandling av råvaran till bensenenheten med väte i närvaro av katalysator, följt av	H K	271-623-5	68602-82-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	depentanisering. Består främst av väte, etan och propan, med olika små mängder kväve, kolmonoxid, koldioxid och kolväten, främst C_1 till C_6. Kan innehålla spårmängder av bensen.]							
649-150-00-4	gaser (petroleum), sekundära absorberavgaser, fluidiserad katalytisk kracker-toppfraktioner fraktionerings- [Komplex blandning erhållen genom fraktionering av toppfraktionsprodukten från katalytisk krackning i fluidiserad katalytisk kracker. Består av väte, kväve och kolväten, främst C_1 till 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	petroleumprodukter, raffinaderigaser [Komplex blandning som främst består av väte med olika små mängder metan, etan och 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	gaser (petroleum), hydrokrackning lågtrycksseparator- [Komplex blandning erhållen genom vätske-ång-separationen av utloppet från hydrerkrackningsprocessreaktorn. Består främst av väte och mättade kolväten, främst C_1 till C_3.]	H K	272-182-1	68783-06-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-153-00-0	gaser (petroleum), raffinaderi [Komplex blandning erhållen från olika petroleumraffineringsoperationer. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), platformerprodukter separatoravgaser [Komplex blandning erhållen från kemisk reformering av naften till aromater. Består av väte och	H K	272-343-6	68814-90-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	mättade alifatiska kolväten, främst C_2 till C_3.]							
649-155-00-1	gaser (petroleum), vätebehandlade sura fotogenpentanavdrivar-stabilisatoravgaser [Komplex blandning erhållen från pentanavdrivarstabilisering av vätebehandlad fotogen. Består främst av väte, metan, etan och propan med olika små mängder kväve, vätesulfid, kolmonoxid och kolväten, främst C_4 till 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	gaser (petroleum), vätebehandlade sura fotogen flashkammar- [Komplex blandning erhållen från flashkammaren i enheten där sur fotogen behandlas med väte i närvaro av katalysator. Består främst av väte och metan med olika små mängder kväve, kolmonoxid och kolväten, främst C_2 till C_5.]	H K	272-776-0	68911-59-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-157-00-2	gaser (petroleum), destillat unifiner avsvavlingsstripper, avgaser [Komplex blandning strippad från vätskeprodukten från unifiner-avsvavlingsprocessen. Består av vätesulfid, metan, etan och 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	gaser (petroleum), fluidiserad katalytisk kracker, fraktioneringsavgaser [Komplex blandning erhållen från fraktionering av toppfraktionsprodukten från fluidiserad katalytisk kracker. Består av väte, vätesulfid, kväve och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), fluidiserad katalytisk kracker skrubber,	H K	272-875-9	68919-03-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	sekundära absorberavgaser [Komplex blandning erhållen genom att skrubbatoppfraktionen från en fluidiserad katalytisk kracker. Består av väte, kväve, metan, etan och propan.]					S: 53-45		
649-160-00-9	gaser (petroleum), tungt destillat, vätebehandlaravsvavlare stripperavgaser [Komplex blandning strippad från vätskeprodukter från det tunga destillatet från vätebehandlaravsvavlingsprocessen. Består av väte, svavelväte och mättade alifatiska kolväten, främst C_1 till C_5.]	H K	272-876-4	68919-04-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-161-00-4	gaser (petroleum), platformerstabilizer, avgaser, fraktionering av lätta produkter [Komplex blandning erhållen genom fraktionering av de lätta produkterna från platformenhetens platinareaktorer. Består av väte, metan, etan och 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	gaser (petroleum), preflashtorn, rådestillation [Komplex blandning från det första tornet vid destillation av råolja. Består av kväve och mättade, alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), tjärstripperavgaser [Komplex blandning erhållen genom fraktionering av reducerad råolja. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), unifiner stripperavgaser [Blandning av väte och metan från fraktionering av produkterna från unifiner-enheten.]	H K	272-885-3	68919-12-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-165-00-6	slutgas (petroleum), katalytisk väteavsvavlad naftaseparator- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom väteavsvavling av nafta. Består av väte, metan, etan och propan.]	H K	273-173-5	68952-79-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-166-00-1	slutgas (petroleum), straight-run nafta väteavsvavlar- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom väteavsvavling av nafta. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), svampabsorptionsfatsavgaser, topproduktfraktionering från fluidiserad katalytisk kracker och gasoljeavsvavlare [Komplex blandning erhållen genom fraktionering av produkterna från fluidiserad katalytisk kracker och gasoljeavsvavlare. Består av väte och kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), rådestillation och katalytisk krackning [Komplex blandning erhållen genom rådestillation och katalytisk krackning. Består av väte, svavelväte, kväve, kolmonoxid och paraffin- och olefinkolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), gasolja dietanolaminskrubberavgaser [Komplex blandning erhållen genom avsvavling av gasoljor med dietanolamin. Består främst av svavelväte, väte och alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), gasolja, väteavsvavlingsavgaser [Komplex blandning erhållen genom separering av vätskefasen	H K	295-398-8	92045-16-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	från hydreringsreaktionen. Består främst av väte, svavelväte och alifatiska kolväten, främst C_1 till C_3.]							
649-171-00-9	gaser (petroleum), gasoljeväteavsvavlingsutblås- [Komplex blandning av gaser från reformer och från urluftning av hydreringsreaktorn. Består främst av väte och alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), hydroingsreaktorsutflödesflashkammarav- [Komplex blandning av gaser från flashning av utloppen från hydreringsreaktionen. Består främst av väte och alifatiska kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), naftaångkrackning, högtrycksåterstoder [Komplex blandning erhållen genom blandning av den icke kondenserbara delen av produkten från naftaångkrackning samt återstodsgaser från bearbetning av efterföljande produkter. Består främst av väte samt paraffin- och olefinkolväten, främst C_1 till C_5, vilka kan vara blandade med naturgas.]	H K	295-401-2	92045-19-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-174-00-5	gaser (petroleum), avgasåterstoder från termisk krackning [Komplex blandning erhållen från viskositetsreduktion i ugn av återstoder. Består främst av svavelväte samt paraffin- och olefinkolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), C_{3-4} [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av	H K	268-629-5	68131-75-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	produkter från krackning av råolja. Består av kolväten, C_3 till C_4, främst propan och propen, med ungefärligt kokpunktsintervall från -51 °C till -1 °C.]							
649-178-00-7	slutgas (petroleum), fraktioneringsabsorber-katalytiskt krackade destillat och katalytiskt krackad nafta [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från katalytiskt krackade destillat och katalytiskt krackad nafta. Består främst av kolväten, C_1 till 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 (petroleum), katalytiskt polymeriseringsnafta fraktioneringsstabilizer- [Komplex blandning av kolväten från fraktioneringsstabiliseringsprodukter från polymerisering av nafta. Består främst av kolväten, C_1 till 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		
649-180-00-8	slutgas (petroleum), katalytiskt reformerad naftafraktioneringsstabilizer, vätesulfidfri [Komplex blandning av kolväten från fraktioneringsstabilisering av katalytiskt reformerad nafta från vilken vätesulfid avlägsnats genom aminbehandling. Består främst av kolväten, C_1 till 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 (petroleum), krackade destillat vätebehandlingsstripper- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom behandling av termiskt krackade destillat med väte i närvaro av katalysator. Består främst av mättade kolväten, C_1 till 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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-182-00-9	slutgas (petroleum), straight-run-destillat väteavsvavlar-, vätesulfidfri [Komplex blandning erhållen genom katalytiskt väteavsvavling av straight-run-destillat och från vilken vätesulfid avlägsnats genom aminbehandling. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), katalytisk gaskrackningsabsorber- [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkter från katalytisk krackning av gasolja. Består främst av kolväten, främst C_1 till C_5.]	H K	269-623-5	68308-03-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-184-00-X	slutgas (petroleum), gasåtervinningsanläggnings- [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkter från olika kolväteströmmar. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), gasåtervinningsanläggnings-, etanavdrivar- [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkter från olika kolväteströmmar. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), väteavsvavlad destillat- och väteavsvavlad naftafraktioneringskolonn-, syrafri [Komplex blandning erhållen genom fraktionering av väteavsvavlad nafta och destillatkolväteströmmar samt behandlad för att avlägsna sura föroreningar. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-187-00-6	slutgas (petroleum), väteavsvavlad vakuumgasoljestripper-, vätesulfidfri [Komplex blandning erhållen genom strippningsstabilisering av katalytiskt väteavsvavlad vakuumgasolja, och från vilken vätesulfid avlägsnats genom aminbehandling. Består främst av kolväten, C_1 till C_6.]	H K	269-627-7	68308-07-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-188-00-1	slutgas (petroleum), lätt straight-run naftastabilizer-, vätesulfidfri [Komplex blandning erhållen genom fraktioneringsstabilisering av straight-run nafta, och från vilken vätesulfid avlägsnats genom aminbehandling. Består främst av kolväten, C_1 till 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 (petroleum), propan-propenalkyleringsmatnings-, förbehandlingsetanavdrivar- [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkterna från reaktionen mellan propan och propen. Består av kolväten, främst C_1 till 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 (petroleum), vakuumgasolje-, vätesulfidfri [Komplex blandning erhållen genom katalytisk väteavsvavling av vakuumgasolja från vilken vätesulfid avlägsnats genom aminbehandling. Består främst av kolväten, främst C_1 till 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	gaser (petroleum), katalytiskt krackade toppfraktioner [Komplex blandning erhållen genom destillation av produkterna från katalytisk krackning. Består av kolväten, främst C_3 till C_5, med ungefärligt kokpunktsintervall från -48 °C till 32°C.]	H K	270-071-2	68409-99-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
649-193-00-9	alkaner, C_{1-2}-	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}-	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}-	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}-	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	bränngaser [Blandning av lätta gaser. Består främst av väte och/eller lågmolekylära kolväten.]	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	bränngaser, råoljedestillat [Komplex blandning av lätta gaser, erhållen genom destillation av råolja vid katalytisk reformering av nafta. Består av väte och kolväten, främst C_1 till C_4, med ungefärligt kokpunktsintervall från -217 °C till -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	kolväten, C_{3-4}-	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	kolväten, C_{4-5}-	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	kolväten, C_{2-4}-, C_3-rika	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	petroleumgaser, flytande [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av råolja. Består av kolväten, främst C_3 till C_7, med ungefärligt kokpunktsintervall från -40 °C till 80 °C.]	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		
649-203-00-1	petroleumgaser, flytande, sweetened [Komplex blandning av kolväten erhållen genom avsvavling av en	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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	flytande petroleumgasblandning för att omvandla merkaptaner eller avlägsna sura föroreningar. Består av kolväten, främst C_3 till C_7, med ungefärligt kokpunktsintervall från -40 °C till 80 °C.]							
649-204-00-7	gaser (petroleum), C_{3-4}-, isobutanrika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av mättade och omättade kolväten, oftast C_3 till C_6, främst butan och isobutan. Består av mättade och omättade kolväten, C_3 till C_4, främst 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	destillat (petroleum), C_{3-6}-, piperylenrika [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av mättade och omättade alifatiska kolväten, oftast C_3 till C_6. Består av mättade och omättade kolväten, C_3 till C_6, främst 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	gaser (petroleum), butanseparationstornstoppfraktioner [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av butanströmmen. Består av alifatiska kolväten, främst C_3 till C_4.]	H K	270-750-3	68477-69-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-207-00-3	gaser (petroleum), C_{2-3}- [Komplex blandning av kolväten erhållen genom destillation av produkter från en katalytisk fraktioneringsprocess. Består främst av etan, eten, propan och propen.]	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	gaser (petroleum), katalytiskt krackad gasolja propanavdrivarbottenfraktioner,	H K	270-752-4	68477-71-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	C_4-rika, syrafria [Komplex blandning av kolväten erhållen vid fraktionering av en katalytiskt krackad gasoljekolvätenström och behandlad för att avlägsna vätesulfid och andra sura komponenter. Består av kolväten, C_3 till C_5, främst C_4.]							
649-209-00-4	gaser (petroleum), katalytiskt krackad naftabutanavdrivar bottenfraktioner, C_{3-5}-rika [Komplex blandning av kolväten erhållen vid stabilisering av katalytiskt krackad nafta. Består av alifatiska kolväten, främst C_3 till 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 (petroleum), isomeriserad nafta fraktioneringsstabilizer- [Komplex blandning av kolväten erhållen ur produkter från fraktioneringsstabilisering av isomeriserad nafta. Består främst av kolväten, främst C_1 till C_4.]	H K	269-628-2	68308-08-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-224-00-6	bränslen, diesel [Komplex blandning erhållen genom destillation av råolja. Består av kolväten, främst C_9 till C_{20}, med ungefärligt kokpunktsintervall från 163 °C till 357 °C.]	H N	269-822-7	68334-30-5	Carc. Cat. 3; R40	Xn R: 40 S: (2-)36/37		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
005-009-00-3	tetrabutylammoniumbutyltrifenyl borat		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-dimetylaniliniumtetrakis(pentafluorofenyl)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	dietyl{4-[1,5,5-tris(4-dietylaminofenyl)penta-2,4-dienyliden]cyklohexa-2,5-dienyliden}ammoniumbutyltrifenylborat(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	propoxykarbazonnatrium		-	-	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(etyl)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	diklor-(3-(3-klor-4-fluorfenyl)propyl)metylsilan		407-180-3	-	C; R35	C R: 35 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
014-027-00-0	klor(3-(3-klor-4-fluorfenyl)propyl)dimetylsilan		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-oxipropyl]dimetoxisilyloxi-ω-[3-(1-oxoprop-2-enyl)-1-oxipropyl]dimetoxisilylpoly(dimetylsiloxan)		415-290-8	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
014-029-00-1	O,O'-(etenylmetylsilylen)di[(4-metylpentan-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	[(dimetylsilylen)bis((1,2,3,3a,7a-η)-1H-inden-1-yliden)dimetyl]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-metyletyl)dimetoxisilan		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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
014-032-00-8	dicyklopentyldimetoxisilan		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-metyl-1-(1-oxopropoxi)propoxi]-(4-fenylbutyl)fosfinyl]ättiksyra, (-)-kinkonidin (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	fosfin		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	glufosat, salter, utom sådana som är upptagna på annat ställe i bilagan		-	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
015-186-00-9	klorpyrifosmetyl O,O-dimetyl-O-(3,5,6-triklorpyridin-2-yl)fosforotioat		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	En blandning av: tetranatrium(((2-hydroxietyl)imino)bis(metylen))bisfosfonat, N-oxid; trinatrium((tetrahydro-2-hydroxi-4H-1,4,2-oxazafosforin-4-yl)metyl)fosfonat, 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	fenylbis(2,4,6-trimetylbenzoyl)fosfinoxid		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-dikloro-3-(3-(4-(2,5-disulfonatoanilino)-6-fluoro-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	Blandning av: tiobis(4,1-fenylen)-S,S,S',S'-tetrafenyldisulfoniumbishexafluorofosfat		403-490-8	74227-35-3	Xi; R36 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 36-43-50/53 S: (2-)24-26-37-60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	difenyl(4-fenyltiofenyl)sulfonium-hexafluorofosfat propylenkarbonat							
016-088-00-9	4-(bis(4-(dietylamino)fenyl)metyl)benzen-1,2-dimetansulfonsyra		407-280-7	71297-11-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
016-089-00-4	Blandning av estrar av 5,5',6,6',7,7'-hexahydroxi-3,3,3',3'-tetrametyl-1,1'-spirobiindan och 2-diazo-1,2-dihydro-1-oxo-5-sulfonaftalen		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-metyl-N-(metylsulfonyl)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-trimetylanilino)antracen-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	Blandning 2:1 av: 4-(7-hydroxi-2,4,4-trimetyl-2-kromanyl)resorcinol-4-yltris(6-diazo-5,6-dihydro-5-oxonaftalen-1-sulfonat) 4-(7-hydroxi-2,4,4-trimetyl-2-kromanyl)resorcinolbis (6-diazo-5,6-dihydro-5-oxonaftalen-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	Blandning av: reaktionsprodukt av 4,4'-metylenbis[2-(4-hydroxibenzyl)-3,6-dimetylfenol] och 6-diazo-5,6-dihydro-5-oxo-naftalensulfonat (1:2) Reaktionsprodukt av 4,4'-metylenbis[2-(4-hydroxibenzyl)-3,6-dimetylfenol] och 6-diazo-5,6-dihydro-5-oxo-naftalensulfonat (1:3)		417-980-4	-	F; R11 Carc.Cat.3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-)7-36/37		
016-096-00-2	tifensulfuronmetylmetyl-3-[[[[(4-metoxi-6-metyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]karbonyl]amino]sulfonyl]-2-tiofenkarboxilat		-	79277-27-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
017-015-00-3	(2-(aminometyl)fenyl)acetylkloridhydroklorid		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	metyltrifenylfosfoniumklorid		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-dokocenyl-N,N-bis(2-hydroxietyl)-N-metylammoniumklorid		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-trimetyl-2,3-bis(stearoyloxi)propylammoniumklorid		405-660-7	-	N;R51-53	N R: 51/53 S: 61		
017-019-00-5	(R)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-1-veratrylisokinolinhydroklorid		415-110-8	54417-53-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
017-020-00-0	etylpropoxialuminiumklorid		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	behenamidopropyldimetyl(dihydroxipropyl)ammoniumklorid		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	En blandning av: dikalcium(bis-(2-hydroxi-5-tetrapropenylfenylmetyl)metylamin)dihydroxid trikalcium(tri-(2-hydroxi-5-tetra-propenylfenylmetyl)metylamin)trihydroxid poly[kalcium ((2-hydroxi-5-tetrapropenylfenylmetyl)metylamin)hydroxid]		420-470-4	-	Xi; R36/38 R43	Xi R: 36/38-43 S: (2-)24-26-37		
024-019-00-9	Huvudbeståndsdel: acetättiksyraanilid / 3-amino-1-hydroxibenzen (ATAN-MAP): trinatrium[6-[(2 eller 3 eller 4)-amino-(4 eller 5 eller 6)-hydroxifenylazo]-5'-(fenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaftalen-2-azobenzen-		419-230-1	-	R 43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	1,2'-diolato}-{6"-[1-(fenylkarbamoyl)etylazo]-5"'-(fenylsulfamoyl)-3"-sulfonatonaftalen-2"-azobenzen-1",2"'-diolato}kromat(III) biprodukt 1: acetättiksyraanilid / acetättiksyraanilid (ATAN-ATAN): trinatriumbis{6-[1-(fenylkarbamoyl)etylazo]-5'-(fenylsulfonyl)-3-sulfonatonaftalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}kromat(III) biprodukt 2: 3-amino-1-hydroxibenzen / 3-amino-1-hydroxibenzen (MAP-MAP): trinatriumbis{6-[(2 eller 3 eller 4)-amino-(4 eller 5 eller 6)-hydroxifenylazo]-5'-(fenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaftalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}kromat(III)							
024-020-00-4	trinatriumbis[(3'-nitro-5'-sulfonato(6-amino-2-[4-(2-hydroxi-1-naftylazo)fenylsulfonylamino]pyrimidin-5-azo)benzen-2',4-diolat)]kromat(III)		418-220-4	-	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
025-005-00-5	En blandning av: trinatrium[29H,31H-ftalocyanin-C,C,C-trisulfonato-(6-)-N29,N30,N31,N32]manganat(3-) tetranatrium [29H,31H-ftalocyanin-C,C,C,C-tetrasulfonato(6-)-N29,N30,N31,N32]manganat(3-) pentanatrium [29H,31H-ftalocyanin-C,C,C,C,C-pentasulfonato(6-)-N29,N30,N31,N32]manganat(3-)		417-660-4	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
029-012-00-4	natrium((N-(3-trimetylammoniopropyl)sulfamoyl)metylsulfonatoftalocyaninato)koppar(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-klor-6-(2-(2-		407-580-8	130201-51-3	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	(vinylsulfonyl)etoxi)etylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-oxido-5-sulfonatofenylazo)benzylidenhydrazino)-4-sulfonatobenzoato)koppar(II)					S: (2-)24-37-61		
030-011-00-6	trizinkbis(ortofosfat) zinkfosfat		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-metyletyl)fenyl)-(4-metylfenyl)jodoniumtetrakis(pentafluorfenyl)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	Blandning av isomerer av: metyldifenylmetan dimetyldifenylmetan		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-dimetylamino)benzamido)propyl]dimetylammoniumtosylat		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-p-menten		417-870-6	-	Xi; R38 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)23-24-37-60-61		
601-059-00-0	metyl-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-sulfonaftalen-3-ylazo)-1-hydroxi-3,6-disulfo-8-aminonaftalen-7-ylazo)fenylamino}-1,3,5-triazin-2-ylamino]etannatrium:kaliumsalter (7,755:0,245)		417-610-1	155522-09-1	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
601-061-00-1	(etyl-1,2-etandiyl)]-2]]](2-		418-960-8	-	C; R34	C; N		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	hydroxietyl)metylamino]acetyl]propyl]ω-(nonylfenoxi)poly]oxi(metyl-1,2-etandiyl)				R 43 N; R51-53	R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
601-062-00-7	En blandning av: grenat triakontan grenat dotriakontan grenat tetratriakontan grenat hexatriakontan		417-030-9	151006-59-6	R 53	R: 53 S: 61		
601-063-00-2	Blandning av isomerer av grenad tetrakosan		417-060-2	151006-61-0	Xn; R20 R53	Xn R: 20-53 S: (2-)61		
601-064-00-8	grenat hexatriakontan		417-070-7	151006-62-1	R53	R: 53 S: 61		
601-065-00-3	En blandning av: (1'-α,3'-α,6'-α-2,2,3',7',7'-pentametylspiro (1,3-dioxan-5,2'-norkaran) (1'α,3'β,6'α)-2,2,3',7',7'-pentametylspiro (1,3-dioxan-5,2'-norkaran)		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-heptylcyklohexyl)fenyl)etan		426-820-2	78531-60-9	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
601-067-00-4	trietylarsenat		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-diacetoxibut-3-en		421-720-5	18085-02-4	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
601-069-00-5	2-etyl-1-(2-(1,3-dioxanyl)etyl)pyridiniumbromid		422-680-1	-	R52-53	R: 52/53 S: 61		
601-071-00-6	1-dimetoximetyl-2-nitrobenzen		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	En blandning av: 4-(2,2,3-trimetylcyklopent-3-en-1-yl)-1-		422-040-1	-	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	metyl-2-oxabicyklo[2.2.2]oktan 1-(2,2,3-trimetylcyklopent-3-en-1-yl)-5-metyl-6-oxabicyklo[3.2.1]oktan spiro[cyklohex-3-en-1-yl-[(4,5,6,6a-tetrahydro-3,6',6',6'a-tetrametyl)-1,3'(3'aH)-[2H]cyklopenta[b]furan] spiro[cyklohex-3-en-1-yl-[4,5,6,6a-tetrahydro-4,6',6',6'a-tetrametyl)-1,3'(3'aH)-[2H]cyklopenta[b]]furan]					S: (2-)26-37-61		
602-093-00-9	α,α,α,4-tetraklortoluen 4-klorbenzotriklorid	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	oktabromdifenyleter		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	C.I. Basic Green 4; Malakitgrönt [1] C.I. Basic Green 4, 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-pentafluorpentyltio)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-butyl)bifenyl-2,2'-diol		407-920-5	6390-69-8	R 53	R: 53 S: 61		
603-168-00-9	3-(2-etylhexyloxi)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		
603-169-00-4	(+/-)-trans-4-(4-fluorofenyl)-3-hydroximetyl-N-metylpiperidin		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	Blandning av: 2-metyl-1-(6-metylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)pent-1-en-3-ol 2-metyl-1-(1-metylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)pent-1-en-3-ol 2-metyl-1-(5-metylbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-		415-990-3	67739-11-1	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	yl)pent-1-en-3-ol							
603-171-00-5	5-tiazolylmetanol		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]tiazepin-11-yl)piperazinium-1-yl]etoxi)etanol-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-dimetyl-3,5,8-trioxabicyklo[5.1.0]oktan		421-750-9	57280-22-5	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2-)26-36/37		
603-174-00-1	4-cyklohexyl-2-metyl-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-(hexyloxi)etoxi]etanol dietylenglykolmonohexyleter		203-988-3	112-59-4	Xn; R21 Xi; R41	Xn R: 21-41 S: (2-)26-36/37-46		
603-176-00-2	trietylenglykoldimetyleter-2,5,8,11-tetraoxadodekan		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-etoxi-2-propanol [1] 1-etoxi-2-propylacetat [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-(hexyloxi)etanol etylenglykolmonohexyleter		203-951-1	112-25-4	Xn R21/22 C; R34	C R: 21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
603-179-00-9	ergokalciferol Vitamin D2		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	kolekalciferol Vitamin D3		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	metyl-*tert*-butyleter		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-butoxietoxi)etoxi]etanol trietylenglykolmonobutyleter		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-(hydroximetyl)-2-[[2-hydroxi-3-(isooktadecyloxi)propoxi]metyl]-1,3-propandiol		416-380-1	146925-83-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
603-185-00-1	2,4-diklor-3-etyl-6-nitrofenol		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-dimetyl-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-metylpyridinium-4-yl)vinyl)fenylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)(2-hydroxietyl)amino)etanoldiklorid		419-360-9	163661-77-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-189-00-3	Blandning av komplex av: titan, 2,2'-oxidietanol, ammoniumlaktat, nitrilotris(2-propanol) och etylenglykol		405-250-8	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-191-00-4	2-(4,6-bis(2,4-dimetylfenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-5-(3-((2-etylhexyl)oxi)-2-hydroxipropoxi)fenol		419-740-4	137658-79-8	R53	R: 53 S: 61		
603-195-00-6	2-[4-(4-metoxifenyl)-6-fenyl-1,3,5-triazin-2-yl]fenol		430-810-3	154825-62-4	R52-53	R: 52/53 S: 61		
603-196-00-1	2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)etanol		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-klorofenyl)-4,4-dimetyl-3-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)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-metylpropan-1-yl-3-yliden)tris(2-cyklohexyl-5-metylfenol)		407-460-5	111850-25-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
604-066-00-7	En blandning av: 6-(1,1-dimetyletyl)-4-tetrapropyl-2-[(2-hydroxi-5-		414-550-8	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	tetrapropylfenyl)metylfenol och 2,2'-bis-[6-(1,1-dimetyletyl)-1-hydroxi-4-tetrapropylfenyl]metan 2,6-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-tetrapropylfenol och 2-(1,1-dimetyletyl)-4-tetrapropylfenol 2,6-bis-[(6-(1,1-dimetyletyl)-1-hydroxi-4-tetrapropylfenyl)metyl]-4-(tetrapropyl)fenol och 2-[(6-(1,1-dimetyletyl)-1-hydroxi-4-tetrapropylfenylmetyl]-6-[1-hydroxi-4-tetrapropylfenyl)metyl]-4-(tetrapropyl)fenol							
604-067-00-2	En blandning av: 2,2'-[[(2-hydroxietyl)imino]bis(metylen)bis [4-dodecylfenol] formaldehyd, oligomer med 4-dodecylfenol och 2-aminoetanol (n = 2) formaldehyd, oligomer med 4-dodecylfenol och 2-aminoetanol (n = 3, 4 eller högre)		414-520-4	-	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2-)26-37/39-60-61		
604-068-00-8	(+/-)-4-[2-[[3-(4-hydroxifenyl)-1-metylpropyl]amino]-1-hydroxietyl]fenolhydroklorid		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-metylpropyl)-4-tert-butylfenol		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	triklosan		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	En blandning av: 2,2-dimetoxietanal (denna beståndsdel antas vara vattenfri när det gäller identitet, struktur och sammansättning. 2,2-dimetoxietanal kommer dock att		421-890-0	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	finnas i hydratiserad form. 60 % vattenfri form motsvarar 70,4% hydrat) vatten (inbegripet obundet vatten och vatten i hydratiserad 2,2-dimetoxietanal)							
606-062-00-0	tetrahydrotiopyran-3-karboxaldehyd		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-klorfenyl)-2-(4-fluorfenyl) 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(etylenketal)		407-450-0	7093-55-2	R 53	R: 53 S: 61		
606-065-00-7	1-(4-morfolinfenyl)butan-1-on		413-790-0	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-066-00-2	(E)-5-[(4-klorfenyl)metylen]-2,2-dimetylcyklopentanon		410-440-9	131984-21-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-067-00-8	Blandning av: 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-1,1-dimetyl-1H-benz(g)inden-4-yl)etanon 1-(2,3,5,6,7,8-hexahydro-1,1-dimetyl-1H-benz(f)inden-4-yl)etanon 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-1,1-dimetyl-1H-benz(g)inden-5-yl)etanon 1-(2,3,6,7,8,9-hexahydro-3,3-dimetyl-1H-benz(g)inden-5-yl)etanon		414-870-8	96792-67-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-068-00-3	2,7,11-trimetyl-13-(2,6,6-trimetylcyklohex-1-en-1-yl)tridekahexaen-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'-tetrametylhexahydro-3',9'-metanonaftalen)]		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-trimetylfenyl)-2-[1-(etoxiimino)propyl]-3-hydroxicyklohex-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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
606-071-00-X	17-spiro-(5,5-dimetyl-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-fenylpyrrolidin-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	bis|4-(dimetylamino)fenyl|metanon 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-etoxiimidazolidin-2,4-dion		417-340-4	65855-02-9	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)22		
606-076-00-7	1-((2-kinolinylkarbonyl)oxi)-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-hydroxitridecyl|-2-oxetanon		418-650-2	104872-06-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-078-00-8	1-oktylazepin-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		
606-079-00-3	2-n-butylbenzo[d]isotiazol-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 av: 3-hydroxi-5,7-di-tert-butylbenzofuran-2-on och o-xylen		417-100-9	-	R 53	R: 53 S: 61		
606-081-00-4	(3β, 5α, 6β)-3-(acetyloxi)-5-brom-6-hydroxiandrostan-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	Blandning av: butan-2-onoxim syn-O,O'-di (butan-2-onoxim)dietoxisilan		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-klor-5-sec-hexadecylhydrokinon		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-metoxi-5-benzofuranyl)-3-fenyl-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-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on		418-530-1	79200-56-9	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41-43		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
					R43	S: (2-)24-26-37/39		
606-086-00-1	1-(3,3-dimetylcyklohexyl)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-etyl-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-tetrametyl-6-okten-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	En blandning av: 1,4-diamino-2-klor-3-fenoxiantrakinon 1,4-diamino-2,3-bis-fenoxiantrakinon		423-220-2	12223-77-7	R53	R: 53 S: 61		
606-091-00-9	6-kloro-5-(2-kloroetyl)-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	En blandning av: (E)-oxacyklohexadek-12-en-2-on (E)-oxacyklohexadek-13-en-2-on a) (Z)-oxacyklohexadek-(12)-en-2-on och b) (Z)-oxacyklohexade		422-320-3	111879-80-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-379-00-7	Blandning av: 2-[N-(2-hydroxietyl)stearamido]etylstearat natrium [bis[2-(stearoyloxi)etyl]amino]metylsulfonat natrium [bis(2-hydroxietyl)amino]metylsulfonat N,N-bis(2-hydroxietyl)stearamid		401-230-8	55349-70-7	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-380-00-2	Een blandning av: ammonium-1,2-bis(hexyloxikarbonyl)etansulfonat ammonium-1-hexyloxikarbonyl-2-oktyloxikarbonyletansulfonat ammonium-2-hexyloxikarbonyl-1-oktyloxikarbonyletansulfonat		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	Blandning av triestrar av 2,2-bis(hydroximetyl)butanol med C7-alkansyra och 2-etylhexansyra		413-710-4	-	R 53	R: 53 S: 61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-382-00-3	2-((4-amino-2-nitrofenyl)amino) benzoesyra		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	Blandning av: 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-4-ylhexadekanoat 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yloktadekanoat		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	En blandning av: estrar av C14-C15 grenade alkoholer och 3,5-di-t-butyl-4-hydroxifenylpropionsyra C15 grenad och rak alkyl-3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxibenzenpropanoat C13 grenad och rak alkyl-3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxibenzenpropanoat		413-750-2	171090-93-0	R 53	R: 53 S: 61		
607-385-00-X	Kopolymer av vinylalkohol och vinylacetat delvis acetylerad med 4-(2-(4-formylfenyl)ethenyl)-1-metylpyridiniummetylsulfat		414-590-6	125229-74-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-386-00-5	Blandning av: tetradekansyra (42.5-47.5%) poly(1-7)laktatestrar av tetradekansyra (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	Blandning av: dodekansyra (35-40%) polyl(1-7)aktatestrar av dodekansyra (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-etylamino-3-nitrobenzoesyra		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	trinatrium-N,N-bis(karboximetyl)-3-amino-2-hydroxipropionat		414-130-4	119710-96-2	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)22		
607-390-00-7	1,2,3,4-tetrahydro-6-nitrokinoxalin		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	dimetylcyklopropan-1,1-		414-240-2	6914-71-2	R 52-53			

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	dikarboxylat					R: 52/53 S: 61		
607-392-00-8	2-fenoxietyl-4-((5-cyano-1,6-dihydro-2-hydroxi-1,4-dimetyl-6-oxo-3-pyridinyl)azo)benzoat		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-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylsyra		415-750-8	106447-44-3	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-394-00-9	5-metylpyrazin-2-karboxylsyra		413-260-9	5521-55-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-395-00-4	Blanding av: natrium-1-tridecyl-4-allyl-(2 eller 3)-sulfobutandioat natrium-1-dodecyl-4-allyl-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-pentametyl-4-piperidinyl)-2-(4-metoxibenzyliden)malonat		414-840-4	147783-69-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 22-60-61		
607-397-00-5	Blandning av: kalcium(grenad C10-14 och C18-30-alkyl)salicylat kalcium(grenad C10-14 och C18-30-alkylfenat kalcium(sulfurerad och grenad C10-14 och C18-30-alkylerad)fenat		415-930-6	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)36/37		
607-398-00-0	etyl-N-(5-kloro-3-(4-(dietylamino)-2-metylfenylimino)-4-metyl-6-oxo-1,4-cyklohexadienyl)karbamat		414-820-5	125630-94-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-399-00-6	2,2-dimetyl-3-metyl-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	metyl-3-[[(dibutylamino)tioxometyl]tio]propanoat		414-400-1	32750-89-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-401-00-5	etyl-3-hydroxi-5-oxo-3-cyklohexen-1-karboxylat		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	metyl N-(fenyloxikarbonyl)-L-valinat		414-500-5	153441-77-1	R 52-53	R: 52/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
						S: 61		
607-403-00-6	Blandning av: bis(1S,2S,4S)-(1-benzyl-4-tert-butoxikarboxamido-2-hydroxi-5-fenyl)pentylammoniumsuccinat isopropylalkohol		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	Blandning av: ((Z)-3,7-dimetyl-2,6-oktadienyl)oxikarbonylpropansyra di-((E)-3,7-dimetyl-2,6-oktadienyl)butandioat di-((Z)-3,7-dimetyl-2,6-oktadienyl)butandioat (Z)-3,7-dimetyl-2,6-oktadienylbutandioat ((E)-3,7-dimetyl-2,6-oktadienyl)oxikarbonylpropansyra		415-190-4	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-405-00-7	2-hexyldecyl-p-hydroxibenzoat		415-380-7	148348-12-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-406-00-2	kalium-2,5-diklorbenzoat		415-700-5	-	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39		
607-407-00-8	etyl-2-karboxi-3-(2-tienyl)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-fluorfenyl)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	En blandning av: (3R)-[1S-(1α, 2α, 6β-((2S-)-2-metyl-1-oxobutoxi)-8a.gamma.)hexahydro-2,6-dimetyl-1-naftalen]-3,5-dihydroxiheptankarboxylsyra inert biomassa från 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-(dimetylamino)etyl]monoväte-2-(hexadec-2-enyl)butandioat och/eller mono[2-		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	(dimetylamino)etyl]monoväte-3-(hexadec-2-enyl)butandioat							
607-411-00-X	(S)-oxiranmetyl-4-metylbenzensulfonat		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	etyl-2-(1-cyanocyklohexyl)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-fenyl-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-etylhexyl)-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(metyl metakrylat)-co-(butylmetakrylat)-co-(4-akryloxibutylisopropenyl-.alpha.,.alpha.-dimetylbenzylkarbamat)-co-(maleinsyraanhydrid)		419-590-1	-	F; R11 R 43	F; Xi R: 11-43 S: (2-)24-37-43		
607-416-00-7	4-(2-karboximetyltio)etoxi-1-hydroxi-5-isobutyloxikarbonylamino-N-(3-dodecyloxipropyl)-2-naftamid		420-730-7	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-418-00-8	2-etylhexyl-4-aminobenzoat		420-170-3	26218-04-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-419-00-3	(3'-karboximetyl-5-(2-(3-etyl-3H-benzotiazol-2-yliden)-1-metyletyliden)-4,4'-dioxo-2'-tioxo-(2,5')bitiazolidinyliden-3-yl)ättiksyra		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(hydroximetyl)butankarboxylsyra		424-090-1	10097-02-6	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
607-421-00-4	cypermetrin *cis/trans* +/- 40/60 (*RS*)-α-cyano-(3-fenoxibenzyl)-2,2-dimetyl-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-3-(2,2-		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	dikloretenyl)cyklopropankarboxylat							
607-422-00-X	α-cypermetrin		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	estrar av mekoprop och mekoprop-P		-	-	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)13-36/37-60-61		
607-424-00-0	trifloxistrobin (ISO) metyl-α-(metoxiimino)-2-[[[(E)-[1-[3-(trifluormetyl)fenyl]etyliden]amino]oxi]metyl]benzenacetat		-	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) metyl-*N*-(2,6-dimetylfenyl)-*N*-(metoxiacetyl)-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		
607-426-00-1	1,2-benzendikarboxylsyradipentylester, grenad och rak [1] 1,2-benzendikarboxylsyrapentylisopentylester [2] 1-2-benzendikarboxylsyradipentylester [3] 1,2-benzendikarboxylsyrabis-(3-metylbutyl)ester [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	bromoxinilheptanoat (ISO) 2,6-dibrom-4-cyanofenylheptanoat		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	benzylbutylftalat butyl(fenylmetyl)-1,2-benzendikarboxylat		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	pralletrin [2-metyl-4-oxo-3-(2-propynyl)-2-cyklopenten-1-yl]-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-1-propenyl)cyklopropankarboxylat		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-432-00-4	*S*-metolaklor blandning av (*S*)-2-klor-*N*-(2-etyl-6-metylfenyl)-*N*-(2-metoxi-1-metyletyl)acetamid (80-100%) [1] *S*-metolaklor (*R*)-2-klor-*N*-(2-etyl-6-metylfenyl)-*N*-(2-metoxi-1-metyletyl)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	cypermetrin *cis/trans* +/- 80/20 (*RS*)-α-cyano-(3-fenoxibenzyl)-2,2-dimetyl-(1*RS*; 3*RS*; 1*RS*, 3*SR*)-3-(2,2-dikloretenyl)cyklopropankarboxylat		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	mekoprop-P [1] och dess salter (*R*)-2-(4-klor-2-metylfenyl)propionat		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-metyl-1R-cyklohexyl-2,2-dihydroxiacetat		416-810-6	111969-64-3	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-51/53 S: (2-)22-26-36/39-61		
607-436-00-6	2-hydroxi-3-(2-etyl-4-metylimidazoyl)propylneodekanoat		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-aminofenyl)-2-cyan-2-propensyra		417-480-6	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-438-00-7	metyl-2-[(aminosulfonyl)metyl]benzoat		419-010-5	-	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2-)22-26		
607-439-00-2	metyltetrahydro-2-furankarboxylat		420-670-1	37443-42-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-440-00-8	metyl-2-aminosulfonyl-6-(trifluormetyl)pyridin-3-karboxylat		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-dodecyloxi-5-metylfenylkarbamoyl)-4-hydroxi-1-naftyltio]propionsyra		421-490-6	167684-63-1	R53	R: 53 S: 57-61		
607-442-00-9	benzyl[hydroxi-(4-		416-050-5	87460-09-1	Xi; R41	Xi		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	fenylbutyl)fosfinyl]acetat					R: 41 S: (2-)26-36/39		
607-443-00-4	bis(2,4-di-tert-butyl-6-metylfenyl)etylfosfat		416-140-4	145650-60-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-444-00-X	Blandning av: cis-1,4-dimetylcyklohexyldibenzoat trans-1,4-dimetylcyklohexyldibenzoat		416-230-3	35541-81-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-445-00-5	järn (III) tris(4-metylbenzenzulfonat)		420-960-8	77214-82-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)24-26-39		
607-446-00-0	metyl-2-[4-(2-kloro-4-nitrofenylazo)-3-(1-oxopropyl)amino]fenylaminopropionat		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-hydroxifenylazo)fenylamino]-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-tetrafluorbenzoesyra		416-800-1	652-18-6	Xi; R38-41	Xi R: 38-41 S: (2-)22-26-37/39		
607-449-00-7	En blandning av: 4,4',4''-[(2,4,6-trioxo-1,3,5(2H,4H,6H)-triazin-1,3,5-triyl)tri[metylen (3,5,5-trimetyl-3,1-cyklohexandiyl)iminokarbonyloxi-2,1-etandiyl(etyl)amino]]tribensendiazoniumtri[bis(2-metylpropyl)naftalensulfonat] 4,4',4'',4'''-[[5,5'-[karbonylbis[imino-(1,5,5-trimetyl-3,1-cyklohexandiyl)metylen]]-2,4,6-trioxo-1,3,5(2H,4H,6H)-triazin-1,1',3,3'-tetrayl]tetrakis[metylen-(3,5,5-trimetyl-3,1-cyklohexandiyl) iminokarbonyloxi-2,1-etandiyl(etyl)amino]]tetrakisbenzendiazoniumtetra[bis(2-metylpropyl)naftalensulfonat]		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-merkaptobenzotiazolyl-(Z)-(2-		419-040-9	89604-92-2	R 53			

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	aminotiazol-4-yl)-2-(tert-butoxikarbonyl)isopropoxiiminoacetat					R: 53 S: 61		
607-451-00-8	4-[4-amino-5-hydroxi-3-(4-(2-sulfoxietylsulfonyl)fenylazo)-2,7-disulfonaft-6-ylazo]-6-[3-(4-amino-5-hydroxi-3-(4-(2-sulfoxietylsulfonyl)fenylazo)-2,7-disulfonaft-6-ylazo]fenylkarbonylamino]benzensulfonsyranatriumsalt		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-dihydroxi-4-azaheptylenbis(2,2-dimetyloktanoat)		418-100-1	172964-15-7	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
607-454-00-4	Blandning av: trans-2-(1-metyletyl)-1,3-dioxan-5-karboxylsyra; cis-2-(1-metyletyl)-1,3-dioxan-5-karboxylsyra		418-170-3	-	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)25-26-39-61		
607-455-00-X	1-amino-4-(3-[4-klor-6-(2,5-disulfofenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]-2,2-dimetylpropylamino)antrakinon-2-sulfonsyranatriumlitiumsalt		419-520-8	172890-93-6	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-456-00-5	3-amino-4-klorobensoesyrahexadecylester		419-700-6	143269-74-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-457-00-0	tetranatriumdiväte-1,1''-dihydroxi-8,8''-[p-fenylbis(imino-{6-[4-(2-aminoetyl)piperazin-1-yl]}-1,3,5-triazin-4,2-diylimino)]bis-(2,2'-azonaftalen-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	En blandning av: 2-etyl-[2,6-dibrom-4-[1-[3,5-dibrom-4-(2-hydroxietoxi)fenyl]-1-metyletyl]fenoxi]propenoat 2,2'-dietyl-[4,4'-bis(2,6-dibromfenoxi)-1-metyletyliden]dipropenoat 2,2'-[(1-metyletyliden)bis[2,6-dibrom-4,1-fenylen)oxi]etanol]		420-850-1	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-459-00-1	isopentyl-4-{2-[5-cyan-1,2,3,6-tetrahydro-1-(2-isopropoxietoxikarbonylmetyl)-4-metyl-2,6-dioxo-3-pyridyliden]hydrazin}benzoat		418-930-4	-	R 53	R: 53 S: 61		
607-460-00-7	3-tridecyloxipropylammonium-9-oktadecenoat		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	En blandning av: pentanatrium-2-{4-{3-metyl-4-[6-sulfonato-4-(2-sulfonatofenylazo)naftalen-1-ylazo]fenylamino}-6-[3-(2-sulfatoetansulfonyl)fenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}benzen-1,4-disulfonat pentanatrium-2-{4-{3-metyl-4-[7-sulfonato-4-(2-sulfonatofenylazo)naftalen-1-ylazo]fenylamino}-6-[3-(2-sulfatoetansulfonyl)fenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}benzen-1,4-disulfonat		421-160-1	-	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-462-00-8	En blandning av: 1-hexylacetat 2-metyl-1-pentylacetat 3-metyl-1-pentylacetat 4-metyl-1-pentylacetat blandningar av rak och grenad C6-alkylacetat		421-230-1	88230-35-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-463-00-3	3-(fenotiazin-10-yl)propionsyra		421-260-5	362-03-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
607-464-00-9	En blandning av: 7-klor-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyra 5-klor-1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyra		421-280-4	68077-26-9	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-465-00-4	tri (2-hydroxietyl)ammonium-7-{4-[4-(2-cyanamino-4-hydroxi-6-oxidopyrimidin-5-ylazo)benzamido]-2-etoxifenylazo}naftalen-1,3-disulfonat		421-440-3	-	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-466-00-X	En blandning av: fenyl-1-(1-[2-klor-5-(hexadecyloxikarbonyl)fenylkarbamoyl]-3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzotriazol-5-karboxylat fenyl-2-(1-(2-klor-5-(hexadecyloxikarbonyl)fenylkarbamoyl)-3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzotriazol-5-karboxylat fenyl-3-(1-(2-klor-5-(hexadecyloxikarbonyl)fenylkarbamoyl)-3,3-dimetyl-2-oxobutyl)-1H-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzotriazol-5-karboxylat		421-480-1	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 37/39-61		
607-467-00-5	1,1,3,3-tetrabutyl-1,3-ditennoxidikaprylat		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 blandning av: mononatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoxifenylamino)-6-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimetyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatometyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat dinatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoxifenylamino)-6-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimetyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatometyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat trinatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoxifenylamino)-6-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimetyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatometyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat tetranatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-		419-450-8	-	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	metoxifenylamino)-6-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((1,4-dimetyl-6-oxido-2-oxo-5-sulfonatometyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)azo)benzensulfonat							
607-469-00-6	dinatrium-7-((4,6-bis(3-dietylaminopropylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-4-hydroxi-3-(4-(4-sulfonatofenylazo)fenylazo)-2-naftalensulfonat		419-460-2	120029-06-3	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-470-00-1	Kaliumnatrium 6,13-dichloro-3,10-bis{2-[4-[3-(2-hydroxysulfonyloxyethansulfonyl)phenylamino]-6-(2,5-disulfonatphenylamino-1,3,5-triazin-2-ylamin]ethylamin}benzo[5,6][1,4]oxazin[2,3-b]phenoxazino-4,11-disulfonat		414-100-0	-	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)39-22-26-61		
607-472-00-2	ammoniumjärn(III)-trimetylendiamintetraacetathemihydrat		400-660-3	111687-36-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-474-00-3	(4-(-4-(4-dimetylaminobenzyliden-1-yl)-3-metyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoesyra		410-430-4	117573-89-4	R53	R: 53 S: 61		
607-475-00-9	Blandning (50/50) av: tetranatrium-7-(4-[4-klor-6-[metyl (3-sulfonatofenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-ylamino]-2-ureidofenylazo)naftalen-1,3,6-trisulfonat tetranatrium-7-(4-[4-klor-6-[metyl (4-sulfonatofenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-ylamino]-2-ureidofenylazo)naftalen-1,3,6-trisulfonat		412-940-2	148878-18-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-476-00-4	trinatrium-N,N-bis(karboximetyl)-β-alanin		414-070-9	129050-62-0	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
						45-61		
607-478-00-5	tetrametylammoniumväteftalat		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-klor-3-[2-(5,5-dimetyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,4-dimetyl-3-oxopentamido]bensoat		418-550-9	168689-49-4	R53	R: 53 S: 61		
607-480-00-6	1,2-benzendikarboxylsyra di-C7-11-alkylestrar, grenade och raka		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	Blandning av: dinatrium-4-(3-etoxikarbonyl-4-(5-(3-etoxikarbonyl-5-hydroxi-1-(4-sulfonatofenyl)pyrazol-4-yl)penta-2,4-dienyliden)-4,5-dihydro-5-oxopyrazol-1-yl)benzensulfonat trinatrium-4-(3-etoxikarbonyl-4-(5-(3-etoxikarbonyl-5-oxido-1-(4-sulfonatofenyl)pyrazol-4-yl)penta-2,4-dienyliden)-4,5-dihydro-5-oxopyrazol-1-yl)benzensulfonat		402-660-9	-	Repr.Cat.2; R61 R52-53	T R: 61-52/53 S: 53-45-61		
607-488-00-X	etyl (2-acetylamino-5-fluor-4-isotiocyanatfenoxi)acetat		414-210-9	147379-38-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-489-00-5	Blandning av: 2-etylhexyllinolenat, linoleat och oleat 2-etylhexylepoxioleat 2-etylhexyldiepoxilinoleat 2-etylhexyltriepoxilinolenat		414-890-7	71302-79-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-490-00-0	N-[2-hydroxi-3-(C12-16-alkyloxi)propyl]-N-metylglycinat		415-060-7	-	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-492-00-1	2-(1-(3',3'-dimetyl-1'-cyklohexyl)etoxi)-2-metylpropylpropanoat		415-490-5	141773-73-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-493-00-7	metyl-(3aR,4R,7aR)-2-metyl-4-(1S,2R,3-triacetoxipropyl)-3a,7a-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]oxazol-		415-670-3	78850-37-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	6-karboxylat							
607-494-00-2	bis-(2-etylhexyl)oktylfosfonat		417-170-0	52894-02-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-495-00-8	natrium-4-sulfofenyl-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'-metylenbis(4,6-di-tert-butylfenyl)-2-etylhexylfosfit		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-dimetyl-2,6-oktadienylhexadekanoat		421-370-3	3681-73-0	Xi; R38 R53	Xi R: 38-53 S: (2-)37-61		
607-499-00-X	bis(dimetyl(2-hydroxietyl)ammonium)-1,2-etandiyl-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	kalcium-2,2,bis [(5-tetrapropylen-2-hydroxi)fenyl]etanoat		421-670-4	-	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)37-60-61		
607-501-00-9	En blandning av: trifenyltiofosfat och tertiärt butylerat fenylderivat		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-trioxatrifosforinan		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-(sulfonatoetoxi)sulfonyl)fenylazo)fenylamino)-6-klor-1,3,5-triazin-2-yl)amino-2-ureidofenylazo)naftalen-1,3,6-trisulfonat		422-930-1	171599-84-1	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-506-00-6	Blandning av: strontium(4-kloro-2-((4,5-dihydro-3-metyl-5-oxo-1-(3-sulfonatofenyl)-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-metyl)benzensulfonat		422-970-8	136248-04-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	dinatrium(4-klor-2-((4,5-dihydro-3-metyl-5-oxo-1-(3-sulfonatofenyl)-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-metyl)benzensulfonat							
607-507-00-1	kaliumnatrium-2,4-diamino-3-|4-(2-sulfonatoetoxisulfonyl)fenylazo|-5-|4-(2-sulfonatoetoxisulfonyl)-2-sulfonatofenylazo| benzensulfonat		422-980-2	187026-95-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
607-508-00-7	dinatrium-3,3'-|iminobis[sulfonyl-4,1-fenylen-(5-hydroxi-3-metylpyrazol-1,4-diyl)azo-4,1-fenylensulfonylimino-(4-amino-6-hydroxipyrimidin-2,5-diyl)azo-4,1-fenylensulfonylimino-(4-amino-6-hydroxipyrimidin-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-sulfonatoetoxi)sulfonyl)fenylazo| benzensulfonat		423-970-0	182926-43-8	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-513-00-4	En blandning av: trinatrium-4-benzoylamino-6-(6-etensulfonyl-1-sulfatonaftalen-2-ylazo)-5-hydroxinaftalen-2,7-disulfonat 5-(benzoylamino)-4-hydroxi-3-((1-sulfo-6-((2-(sulfoxi)etyl)sulfonyl)-2-naftyl)azo)naftalen-2,7-disulfonsyra, natriumsalt 5-(benzoylamino)-4-hydroxi-3-((1-sulfo-6-((2-(sulfoxi)etyl)sulfonyl)-2-naftyl)azo)naftalen-2,7-disulfonsyra		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 blandning av: dinatriumhexyldifenyleterdisulfonat dinatriumdihexyldifenyleterdisulfonat		429-650-7	147732-60-3	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
607-516-00-0	N,N'-bis(trifluoroacetyl)-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-(acetyltio)benzenpropansyra		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	kartap 1,3-bis(karbamoyltio)-2-(dimetylamino)propan		-	15263-53-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-527-00-0	En blandning av: 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluoroktyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-tridekafluoroktyl)dodekandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluoroktyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heptadekafluordekyl)dodekandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluoroktyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heneikosafluordodecyl)dodekandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluoroktyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-pentakosafluortetradecyl)dodekandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluordekyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heptadekafluordecyl)dodekandioat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluordekyl)-12-(1"H,1"H,2"H,2"H-heneikosafluordodecyl)dodekandioat		423-180-6	-	Xn; R48/22	Xn R: 48/22 S: (2-)36		
608-031-00-7	2-benzyl-2-metyl-3-butennitril		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-kloro-4-nitrofenylhydrazono)-1-cyano-2-metylprop-1-en-1,3-dikarboximid		407-970-8	75511-91-0	R 43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
608-034-00-3	klorfenapyr 4-brom-2-(4-klorfenyl)-1-etoximetyl-5-trifluorometylpyrrol-3-karbonitril		-	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-metylfenyl)amino]-2,6-diklorbenzenacetonitril		419-290-9	-	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
608-036-00-4	3-(2-{4-[2-(4-cyanofenyl)vinyl]fenyl}vinyl)benzonitril		419-060-8	79026-02-1	R 53	R: 53 S: 61		
608-037-00-X	Blandning av: (E)-2,12-tridekadiennitril (E)-3,12-tridekadiennitril (Z)-3,12-tridekadiennitril		422-190-8	124071-40-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-038-00-5	2,2,4-trimetyl-4-fenylbutannitril		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-fenylhexannitril		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'-ditiobis(5-amino-1-(2,6-diklor-4-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrazol-3-karbonitril)		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-ene-3-yl)metyl)(1,1'-bifenyl)-2-karbonitril		423-500-4	138401-24-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-043-00-2	3-(cis-3-hexenyloxi)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-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyklohexandion		-	104206-82-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-066-00-0	litiumnatrium-3-amino-10-{4-(10-amino-6,13-diklor-4,11-disulfonatobenzo[5,6][1,4]oxazino[2,3-b]fenoxazin-3-ylamino)-6-[metyl(2-sulfonatoetyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl-amino}-6,13-		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	diklorbenzo[5,6][1,4]oxazino[2,3-b]fenoxazin-4,11-disulfonat							
609-067-00-6	natriumkalium-4-(3-aminopropylamino)-2,6-bis[3-(4-metoxi-2-sulfofenylazo)-4-hydroxi-2-sulfo-7-naftylamino]-1,3,5-triazin		416-280-6	156769-97-0	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
609-068-00-1	myskxylen 5-*tert*-butyl-2,4,6-trinitro-*m*-xylen		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		
609-070-00-2	1,4-diklor-2-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropoxi)-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	En blandning av: 2-metylsulfanyl-4,6-bis-(2-hydroxi-4-metoxifenyl)-1,3,5-triazin 2-(4,6-bismetylsulfanyl-1,3,5-triazin-2-yl)-5-metoxifenol		423-520-3	156137-33-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-099-00-0	(metylenbis(4,1-fenylenazo(1-(3-(dimetylamino)propyl)-1,2-dihydro-6-hydroxi-4-metyl-2-oxopyridin-5,3-diyl)))-1,1'-dipyridiniumdikloriddihydroklorid		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(eller 4)-metyl-1,2-fenylenbis(imino(6-kloro)-1,3,5-triazin-4,2-diylimino(2-acetamido-5-metoxi)-4,1-fenylenazo)dinaftalen-1,5-disulfonat		403-810-6	140876-13-7	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-101-00-X	2'-(4-klor-3-cyan-5-formyl-2-tienyl)azo-5'-dietylaminoacetanilid		405-200-5	104366-25-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-103-00-0	trinatrium(1-(3-karboxylato-2-oxido-5-sulfonatofenylazo)-5-hydroxi-7-sulfonatonaftalen-2-amido)nickel(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	Blandning av: trinatrium(2,4(eller		406-870-1	-	R 43	Xi; N		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxifenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxi-4(eller 2 eller 6)-(4-(4-nitro-2-sulfonatoanilino)fenylazo)fenolato)ferrat(1-) trinatriumbis(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxifenolato)ferrat(1-) trinatrium(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxifenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxi-4(eller 2 eller 6)-(4-nitro-2-sulfonatofenylazo)fenolato)ferrat(1-) trinatrium(2,4(eller 2,6 eller 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxifenolato)(2(eller 4 eller 6)-(3,5-dinitro-2-oxidofenylazo)-5-hydroxi-4(eller 2 eller 6)-(3-sulfonatofenylazo)fenolato)ferrat(1-) dinatrium-3,3'-(2,4-dihydroxi-1,3(eller 1,5 eller 3,5)-fenylendiazo)dibenzensulfonat				N; R51-53	R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
611-105-00-1	natrium-4-(4-kloro-6-(N-etylanilino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-(1-(2-klorofenyl)-5-hydroxi-3-metyl-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	hexanatrium-4,4'-dihydroxi-3,3'-bis|2-sulfonato-4-(4-sulfonatofenylazo)fenylazo|-7,7'-|p-fenylenbis|imino(6-klor-1,3,5-triazin-4,2-diyl)imino||dinaftalen-2-sulfonat		410-180-6	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-107-00-2	kaliumnatrium-4-(4-klor-6-(3,6-disulfonato-7-(5,8-disulfonatonaftalen-2-ylazo)-8-hydroxinaftalen-1-ylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-5-		412-490-7	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	hydroxi-6-(4-(2-sulfatoetansulfonyl)fenylazo)naftalen-1,7-disulfonat							
611-108-00-8	dinatrium-5-((4-((4-klor-3-sulfonatofenyl)azo)-1-naftyl)azo)-8-(fenylamino)-1-naftalensulfonat		413-600-6	6527-62-4	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
611-109-00-3	Reaktionsprodukter av: koppar(II)sulfat och tetranatrium-2,4-bis[6-(2-metoxi-5-sulfonatofenylazo)-5-hydroxi-7-sulfonato-2-naftylamino]-6-(2-hydroxietylamino)-1,3,5-triazin (2:1)		407-710-3	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-110-00-9	tetranatrium/litium-4,4'-bis (8-amino-3,6-disulfonato-1-naftol-2-ylazo)-3-metylazobenzen		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	dinatrium-2-[[4-(2-kloretylsulfonyl)fenyl][(2-hydroxi-5-sulfo-3-[3-[2-(2-(sulfooxi)etylsulfonyl)etylazo]-4-sulfobenzoato(3-)kuprat(1-)		414-230-8	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-112-00-X	tetranatrium-4-hydroxi-5-[4-[3-(2-sulfatoetansulfonyl) fenylamino]-6-morfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-ylamino]-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ylazo) naftalen-2,7-disulfonat		413-070-6	-	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-113-00-5	litiumnatrium-(2-(((5-((2,5-diklorfenyl)azo)-2-hydroxifenyl)metylen)amino)benzoato(2-))(2-((4,5-dihydro-3-metyl-5-oxo-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-sulfobenzoato(3-))kromat(2-)		414-280-0	149626-00-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
611-114-00-0	litiumnatrium-(4-((5-klor-2-hydroxifenyl)azo)-2,4-dihydro-5-metyl-3H-pyrazol-3-onato(2-))(3-((4,5-dihydro-3-metyl-1-(4-metylfenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-4-yl)azo)-4-hydroxi-5-		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		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	nitrobenzensulfonato(3-))kromat(2-)							
611-115-00-6	trilitiumbis(4-((4-(dietylamino)-2-hydroxifenyl)azo)-3-hydroxi-1-naftalensulfonato(3-))kromat(3-)		414-290-5	149564-65-8	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
611-116-00-1	En blandning av: trinatrium-5-{4-klor-6-[2-(2,6-diklor-5-cyanopyrimidin-4-ylamino)propylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ylazo)naftalen-2,7-disulfonat trinatrium-5-{4-klor-6-[2-(2,6-diklor-5-cyanopyrimidin-4-ylamino)-1-metyletylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ylazo)naftalen-2,7-disulfonat trinatrium-5-{4-klor-6-[2-(4,6-diklor-5-cyanopyrimidin-2-ylamino)propylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ylazo)naftalen-2,7-disulfonat trinatrium-5-{4-klor-6-[2-(4,6-diklor-5-cyanopyrimidin-2-ylamino)-1-metyletylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ylazo)naftalen-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-aminokarbonyl-1-etyl-6-hydroxi-4-metylpyrid-2-on-5-ylazo)fenyl-2-ylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}propan, litiumnatriumsalt		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-sulfofenylazo)-2-sulfofenylazo}-2-ureidofenylamino]-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-kloro-6-(4-metyl-2-sulfofenylamino)-[1,3,5]-		415-400-4	148878-22-2	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	triazin-2-ylamino]-6-(4,5-dimetyl-2-sulfofenylazo)-5-hydroxinaftalen-2,7-disulfonat					S: (2-)22-24-26-37/39		
611-120-00-3	5-{4-[5-amino-2-[4-(2-sulfoxietylsulfonyl)fenylazo]-4-sulfofenylamino]-6-klor-1,3,5-triazin-2-ylamino}-4-hydroxi-3-(1-sulfonaftalen-2-ylazo)naftalen-2,7-disulfonsyranatriumsalt		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	Huvudbeståndsdel 6 (isomer): asym. 1:2 Cr(III)-komplex av: A: 3-hydroxi-4-(2-hydroxinaftalen-1-ylazo)naftalen-1-sulfonsyra, Na-salt och B: 1-[2-hydroxi-5-(4-metoxifenylazo)fenylazo]naftalen-2-ol Huvudbeståndsdel 8 (isomer): asym. 1:2 Cr-komplex av: A: 3-hydroxi-4-(2-hydroxinaftalen-1-ylazo)naftalen-1-sulfonsyra, Na-salt och B: 1-[2-hydroxi-5-(4-metoxifenylazo)fenylazo]naftalen-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-metyl-1-fenylpyrazol-4-ylazo)-2,4-disulfoanilino]-6-klor-1,3,5-triazin-2-ylamino)fenyl)sulfamoyl](disulfo)ftalocyaninato)nickel		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-hydroxi-2,7-disulfonaftalen-3-yl)azo)fenylamino)-1,3,5-triazin-6-ylamino)propyldietylammoniumlaktat		424-310-4	178452-66-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
611-124-00-5	En blandning av: pentanatrium-5-amino-3-(5-{4-klor-6-[4-(2-sulfoxietoxisulfonato)fenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatofenylazo)-6-[5-(2,3-dibrompropionylamino)-2-		424-320-9	180778-23-8	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	sulfonatofenylazo]-4-hydroxinaftalen-2,7-disulfonat pentanatrium-5-amino-6-[5-(2-bromakryloylamino)-2-sulfonatofenylazo]-3-(5-{4-klor-6-[4-(2-sulfoxietoxisulfonato)fenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatofenylazo)-4-hydroxinaftalen-2,7-disulfonat tetranatrium-5-amino-3-[5-{4-klor-6-[4-(vinylsulfonyl)fenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino}-2-sulfonatofenylazo]-6-[5-(2,3-dibrompropionylamino)-2-sulfonatofenylazo]-4-hydroxinaftalen-2,7-disulfonat							
611-125-00-0	En blandning av: dinatrium-4-((8-oxido-7-(2-oxido-4-etenylsulfonyl-5-(metoxifenyl)azo)-6-sulfonato)naftalen-2-ylazo)-5-oxo-1-(4-sulfonatofenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboxylsyra koppar(II)komplex dinatrium-4-((8-oxido-7-(2-oxido-4-(2-hydroxietylsulfonyl)-5-(metoxifenyl)azo)-6-sulfonato)naftalen-2-ylazo)-5-oxo-1-(4-sulfonatofenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-karboxylsyra koppar(II)komplex		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-aminofenylamino)fenylazo)-1,3-dimetyl-3H-imidazolium)-4-dimetylamino-1,3,5-triazindiklorid		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-etylfenylamino)-6-(2-sulfatoetansulfonyl)-1,3,5-triazin-2-ylamino)-2-sulfonatofenylazo)-5-hydroxi-3-(4-(2-sulfatoetansulfonyl)fenylazo)naftalen-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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
611-128-00-7	N,N'-bis-{6-klor-4-[6-(4-vinylsulfonylfenylazo)-2,7-disulfonsyra-5-hydroxinaft-4-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-N-(2-hydroxietyl)etan-1,2-diaminnatriumsalt		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	Blandning av: 5-[(4-[(7-amino-1-hydroxi-3-sulfo-2-naftyl)azo]-2,5-dietoxifenyl)azo]-2-[(3-fosfonofenyl)azo]benzoesyra 5-[(4-[(7-amino-1-hydroxi-3-sulfo-2-naftyl)azo]-2,5-dietoxifenyl)azo]-3-[(3-fosfonofenyl)azo]benzoesyra		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	tetraammonium-2-[6-[7-(2-karboxylatofenylazo)-8-hydroxi-3,6-disulfonato-1-naftylamino]-4-hydroxi-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-hydroxi-3-(2-klorfenyl)karbamoyl-1-naftylazo]-7-[2-hydroxi-3-(3-metylfenyl)karbamoyl-1-naftylazo]fluoren-9-on		420-580-2	-	Repr.Cat.2; R61 R 53	T R: 61-53 S: 53-45-61		
611-132-00-9	pentanatriumbis-{7-[4-(1-butyl-5-cyan-1,2-dihydro-2-hydroxi-4-metyl-6-oxo-3-pyridylazo)fenylsulfonylamino]-5'-nitro-3,3'-disulfonatonaftalen-2-azobenzen-1,2'-diolat}kromat(III)		419-210-2	-	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
611-133-00-4	järnkomplex av azofärgämnen som erhållits genom koppling av en blandning av diazotiserad 2-amino-1-hydroxibenzen-4-sulfanilid och2-amino-1-hydroxibenzen-4-sulfonamid till resorcin, där den blandning som erhållits fått genomgå en andra kopplingsreaktion med en blandning av diazotiserad 3-aminobenzen-1-sulfonsyra(metanilsyra) och 4'-		419-260-5	-	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	amino-4-nitro-1,1'-difenylamin-2-sulfonsyra samt metallisering med järn(III)klorid, natriumsalt							
611-134-00-X	trinatrium-2-{α[2-hydroxi-3-[4-klor-6-[4-(2,3-dibrompropionylamino)-2-sulfonatofenylamino]-1,3,5-triazin-2-ylamino]-5-sulfonatofenylazo]-benzylidenhydrazin}-4-sulfonatobenzoat,kopparkomplex		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 av: 2-[[4-amino-2-ureidofenylazo]-5-[(2-(sulfooxi)etyl)sulfonyl]]benzensulfonsyra och 2,4,6-trifluorpyrimidin, och partiell hydrolys till motsvarande vinylsulfonylderivat, blandat kaliumnatriumsalt		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-hydroxi-3-(5-metyl-2-metoxi-4-sulfamoylfenylazo)-2-sulfonatonaft-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-klor-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-aminofenyl)-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'-metyl-2'-(fenylamino)spiro[isobenzofuran-1(3H),9-(9H)-xanten]-3-on		403-830-5	89331-94-2	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
612-185-00-0	1-[3-[4-(heptadekafluorononyloxi)-		407-400-8	59493-72-0	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	benzamido|propyl|-N,N,N-trimetylammoniumjodid					S: (2-)26-39-60-61		
612-186-00-6	bis(N-(3-dimetylamino-7-hydroxi-8-metyl-5-fenylfenazin-3-yliden)dimetylammonium)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-trifluoroanilin		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-kloranilin)		407-560-9	107934-68-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-189-00-2	4-amino-2-(aminometyl)fenoldihydroklorid		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'-metylenbis (2-isopropyl-6-metylanilin)		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	allylaminhydroklorid, homopolymer		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-metyl)aminometyltiazol		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-metylaminometylfenylamin		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-hydroxi-3-[(2-hydroxietyl)-[2-(1-oxotetradecyl)amino|etyl|amino]-N,N,N-trimetyl-1-propanammoniumklorid		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-(metylbenzyl)ammonium|-1,5-naftalendisulfonat		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		
612-196-00-0	4-klor-*o*-toluidin |1| 4-klor-*o*-toluidinhydroklorid	E	202-441-6 |1| 221-627-8	95-69-2 |1| 3165-93-3 |2|	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25	T; N R: 45-23/24/25-68-50/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	[2]		[2]		N; R50-53	S: 53-45-60-61		
612-197-00-6	2,4,5-trimetylanilin [1] 2,4,5-trimetylanilinhydroklorid [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´-tiodianilin och dess salter	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´-oxidianilin och dess salter	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 [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	4,4'-bis(dimetylamino)difenylmetan *N,N,N′,N′*-tetrametyl-4,4'-metylendianilin		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-dikloranilin		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(dimetylamino) benzhydryliden]cyklohexa-2,5-dien-1-ylidendimetylammoniumklorid		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 % av Michlers keton (EC no. 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 5-metyl-5-(4-fenoxifenyl)-3-(fenylamino)-2,4-oxazolidindion		-	131807-57-3	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)46-60-61		
612-209-00-X	6-metoxi-*m*-toluidin *p*-kresidin	E	204-419-1	120-71-8	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22	T R: 45-22		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
						S: 53-45		
612-210-00-5	5-nitro-*o*-toluidin [1] 5-nitro-*o*-toluidinhydroklorid [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)metyl)]-4-karboxibenzensulfonamid		416-470-9	-	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		
612-212-00-6	2,6-diklor-4-trifluormetylanilin		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-dimetyloxazolidin-3-yl)-1,1-dimetyletyl)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-difenyletenyl)-N,N-difenylbenzenamin		421-390-2	89114-90-9	R 53	R: 53 S: 61		
612-215-00-2	3-klor-2-(isopropyltio)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-metoxi-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-dimetylperhydropyrimidin-2-on-α-(4-trifluormetylstyryl)-α-(4-trifluormetyl)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-naftylmetyl)kinoliniumklorid		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	Blandning av: 5-(N-metylperfluoroktylsulfonamidometyl-3-oktadecyl-1,3-oxazolidin-2-on 5-(N-metylperfluorheptylsulfonamido)metyl-3-oktadecyl-1,3-oxazolidin-2-on		413-640-4	-	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)36-60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
613-184-00-8	nitrilotrietylenammoniopropan-2-ol-2-etylhexanoat		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-metyl-2H-cyklopenta[d]-1,2-tiazol-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-butyldimetylsiloxi)etyl)-4-oxoazetidin-2-yl-acetat		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-fluorfenoxi)propyl)-3-metoxi-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-tetrakis(p-toluensulfonyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan		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-klor-6-fluorpyrimidin-4-ylaminometyl)-4-metyl-6-sulfofenylamino)-9,10-dioxo-9,10-dihydroantracen-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-etyl-2-metyl-2-(3-metylbutyl)-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-(dimetylammonio)propylsulfamoyl] [(6-hydroxi-4,4,8,8-tetrametyl-4,8-diazoniaundekan-1,11-diyldisulfamoyl)di[ftalocyaninkoppar(II)]]heptalaktat		414-930-3	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
613-194-00-2	6,13-diklor-3,10-bis-{2-[4-fluor-6-(2-sulfofenylamino)-1,3,5-triazin-2-ylamino]propylamino}benzo[5,6]]1,4]oxazino[2,3-.b.]fenoxazin-4,11-disulfonsyralitiumnatriumsalt.		418-000-8	163062-28-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
613-195-00-8	2,2-(1,4-fenylen)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-klor-6-[[2-[[4-fluor-6-[[5-hydroxi-6-[(4-metoxi-2-sulfofenyl)azo]-7-sulfo-2-naftalenyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-1-metyletyl]amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-3-[[4-(etenylsulfonyl)fenyl]azo]-4-hydroxinaftalen-2,7-disulfonsyranatriumsalt		418-380-5	168113-78-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
613-197-00-9	Blandning av: 2,4,6-tri(butylkarbamoyl)-1,3,5-triazin 2,4,6-tri(metylkarbamoyl)-1,3,5-triazin [(2-butyl-4,6-dimetyl)trikarbamoyl]-1,3,5-triazin [(2,4-dibutyl-6-metyl)trikarbamoyl]-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	Blandning av: 1,3,5-tris(3-aminometylfenyl)-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-trion blandning av oligomerer av 3,5-bis(3-aminometylfenyl)-1-poly[3,5-bis(3-aminometylfenyl)-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 av: kuprat, (29H,31H-ftalocyaninato(2-)-N29,N30,N31,N32)-, klorosvavelsyra och 3-(2-sulfooxietylsulfonyl)anilin, natriumsalter		420-980-7	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
613-201-00-9	(R)-5-brom-3-(1-metyl-2-pyrrolidinylmetyl)-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 (ISO)		-	123312-89-0	Carc.Cat3; R40	Xn		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	4,5-dihydro-6-metyl-4-[(*E*)-(3-pyridinylmetylen)amino]-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on-				R52-53	R: 40-52/53 S: (2-)36/37-61		
613-203-00-X	pyraflufenetyl [2-klor-5-[4-klor-5-(difluorometoxi)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]-4-fluorofenoxi]ättiksyra [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 (ISO) 3-[2,4-diklor-5-(2-propynyloxi)fenyl]-5-(1,1-dimetyletyl)-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	propiokonazol (+)-1-[2-(2,4-diklorfenyl)-4-propyl-1,3-dioxalin-2-ylmetyl]-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 (ISO) 3,5-dihydro-5-metyl-2-(metyltio)-5-fenyl-3-(fenylamino)-4*H*-imidazol-4-on		-	161326-34-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-207-00-1	imazalylsulfat i vattenlösning 1-[2-(allyloxi)-2- (2,4-diklorfenyl)etyl]-1*H*-imidazoliumvätesulfat (±)-1-[2-(allyloxi)-2- (2,4-diklorfenyl)etyl]-1*H*-imidazoliumvätesulfat		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 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52-53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52-53	
613-208-00-7	imazamox 2-[4,5-dihydro-4-metyl-4-(1-metyletyl)-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]-5-(metoximetyl)-3-		-	114311-32-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	pyridinkarboxylsyra							
613-209-00-2	cis-1-(3-kloropropyl)-2,6-dimetylpiperidinhydroklorid		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-klorpropyl)-2,5,5-trimetyl-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-metyl-4-(p-formylstyryl)pyridiniummetylsulfat		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-etylhexyloxi)fenyl](1,4-tiazinan-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-metylsulfonyl)oxi]-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-hydroxi-6-isopropyl-2-kinolyliden)-1,3-dioxoindan-5-karboxamid		416-260-7	147613-95-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-215-00-5	2-klormetyl-3,4-dimetoxipyridiniumklorid		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-dietylamino-2-metyl-3-pyridylimino)-3-(3-metylfenyl)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-hydroxifenyl)propionyloxi]-1-[2-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydrofenyl)propionyloxi]etyl]-2,2,6,6-tetrametylpiperidin		416-770-1	73754-27-5	R 53	R: 53 S: 61		
613-218-00-1	6-hydroxiindol		417-020-4	2380-86-1	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
613-219-00-7	7a-etyl-3,5-bis(1-metyletyl)-2,3,4,5-tetrahydrooxazolo[3,4-c]-		417-140-7	79185-77-6	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	2,3,4,5-tetrahydrooxazol					S: (2-)37-61		
613-220-00-2	trans-(4S,6S-)-5,6-dihydro-6-metyl-4H-tieno[2,3-b]tiopyran-4-ol, 7,7-dioxid		417-290-3	147086-81-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)36		
613-221-00-8	2-klor-5-metylpyridin		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)morfolin		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-fluorfenyl)-1H-indol		418-790-4	93957-49-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-224-00-4	2,5-dimerkaptometyl-1,4-ditian		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	En blandning av:|2-(antrakinon-1-ylamino)-6-|(5-benzoylamino)antrakinon-1-ylamino|-4-fenyl|-1,3,5-triazin 2,6-bis-|(5-benzoylamino)antrakinon-1-ylamino|-4-fenyl-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-(etyl-(4-(4-(4-(4-(etyl-(2-pyridinoetyl)amino)-2-metylfenylazo)benzoylamino)fenylazo)-3-metylfenyl)amino)etyl-pyridiniumdiklorid		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*) och (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-benzopyran		419-630-6	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
613-230-00-7	florasulam (ISO) 2´,6´,8-trifluor-5-metoxi-5-triazolo|1,5-c|pyrimidin-2-sulfonanilid		-	145701-23-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
613-233-00-3	4,4'-(oxi(bismetylen))bis-1,3-dioxolan		423-230-7	56552-15-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-028-00-1	Blandning av: 2-etylhexylmono-D-glukopyranosid 2-etylhexyl-di-D-glukopyranosid		414-420-0	-	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-029-00-7	Konstitutionsisomerer av penta-O-allyl-β-D-fruktofuranosyl-α-D-glukopyranosid Konstitutionsisomerer av hexa-O-allyl-β-D-fruktofuranosyl-α-D-glukopyranosid Konstitutionsisomerer av hepta-O-allyl-β-D-fruktofuransoyl-α-D-glukopyranosid		419-640-0	68784-14-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
615-030-00-5	alkalisalter, alkaliska jordartsmetallsalter och andra salter av tiocynasyra ej upptagna på annat ställe i bilagan	A	-	-	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2-)13-61		
615-031-00-0	tiocyansyra, talliumsalt	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	metallsalter av tiocyansyra ej upptagna på annat ställe i bilagan	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	Polymerprodukter av bicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dien, eten, 1,4-hexadien, 1-propen med 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 av anilin-tereftalaldehyd-o-toluidinkondensat med maleinsyraanhydrid		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'-dicyklohexyl-1,1'-metylenbis(4,1-fenylen)diurea		406-370-3	58890-25-8	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-095-00-2	3,3'-dioktadecyl-1,1'-metylenbis(4,1-fenylen)diurea		406-690-3	43136-14-7	R 53	R: 53 S: 61		
616-096-00-8	N-(3-hexadecyloxi-2-		408-110-4	110483-07-3	R 53			

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	hydroxiprop-1-yl)-N-(2-hydroxietyl)palmitinsyraamid					R: 53 S: 61		
616-097-00-3	N,N'-1,4-fenylenbis(2-((2-metoxi-4-nitrofenyl)azo)-3-oxobutanamid		411-840-6	83372-55-8	R 53	R: 53 S: 61		
616-098-00-9	1-[4-klor-3-((2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi)metyl)fenyl]-5-fenyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid		411-750-7	119126-15-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-099-00-4	2-[4-[(4-hydroxifenyl)sulfonyl]fenoxi]-4,4-dimetyl-N-[5-[(metylsulfonyl)amino]-2-[4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)fenoxi]fenyl]-3-oxopentanamid		414-170-2	135937-20-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-100-00-8	1,3-dimetyl-1,3-bis(trimetylsilyl)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-isokinolinkarboxamid		414-600-9	149182-72-9	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)61		
616-102-00-9	En blandning av: α-[3-(3-merkaptopropanoxikarbonylamino)metylfenylaminokarbonyl]-ω-[3-(3-merkaptopropanoxikarbonylamino)metylfenylaminokarbonyloxi]poly(oxietylen-co-oxipropylen) 1,2-(eller 1,3-)bis[α-(3-merkaptopropanoxikarbonylamino)metylfenylaminokarbonyl)-ω-oxipoly(oxietylen-co-oxipropylen)]-3- (eller 2-)propanol 1,2,3-tri[α-(3-merkaptopropanoxikarbonylamino)metylfenylaminokarbonyl)-ω-oxipoly(oxietylen-co-oxipropylen)]propan]		415-870-0	-	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)36/37-61		
616-103-00-4	(S,S)- trans-4-(acetylamino)-5,6-dihydro-6-metyl-7,7-dioxo-4H-		415-030-3	120298-38-6	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	tieno[2,3-b]tiopyran-2-sulfonamid					S: (2-)24-37-60-61		
616-104-00-X	benalaxyl metyl-*N*-(2,6-dimetylfenyl)-*N*-(fenylacetyl)-DL-alaninat		275-728-7	71626-11-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-105-00-5	klortoluron N-(3-klor-4-metylfenyl)-N,N-dimetylurea		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	fenmedifam (ISO) 3-[(metoxikarbonyl)amino]fenyl)-3-metylfenylkarbamat		237-199-0	13684-63-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-108-00-1	jodosulfuronmetylnatrium metyl-α-(metoxiimino)-2-[[[(E)-[1-[3-(trifluorometyl)fenyl]etyliden]amino]oxi]metyl]benzoat, natriumsalt		-	144550-36-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-109-00-7	sulfosulfuron N-[[(4,6-dimetoxi-2-pyrimidinyl)amino]karbonyl]-2-(etylsulfonylimidazo[1,2-a]pyridin-3-sulfonamide		-	141776-32-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-110-00-2	cyklanilid 1-[[(2,4-diklorfenyl)amino]karbonyl]cyklopropankarboxylsyra 1-(2,4-dikloranilinokarbonyl)cyklopropankarboxylsyra		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 *N*-(2,3-diklor-4-hydroxifenyl)-1-metylcyklohexankarboxamid		422-530-5	126833-17-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-112-00-3	oxasulfuron 3-oxetanyl-2-[[[[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)amino]karbonyl]amino]sulfonyl]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	desmedifam etyl[3-		237-198-5	13684-56-5	N; R50-53	N R: 50/53	C ≥ 2,5 %: N; R50/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: N; R51/53	

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
	[[(fenylamino)karbonyl]oxi]fenyl]karbamat					S: 60-61	0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52/53	
616-114-00-4	N,N'-(9,9',10,10'-tetrahydro-9,9',10,10'-tetraoxo-(1,1'-biantracen)-4,4'-diyl)bisdodekanamid		418-010-2	136897-58-0	R53	R: 53 S: 22-61		
616-115-00-X	N-(3-acetyl-2-hydroxifenyl)-4-(4-fenylbutoxi)benzamid		416-150-9	136450-06-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-116-00-5	N-(4-dimetylaminopyridinium)-3-metoxi-4-(1-metyl-5-nitroindol-3-ylmetyl)-N-(o-tolylsulfonyl)benzamidat		416-790-9	-	R 53	R: 53 S: 61		
616-117-00-0	N-[2-(3-acetyl-5-nitrotiofen-2-ylazo)-5-dietylaminofenyl]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'-dimetylfenyl)-2-piperidinkarboxamidhydroklorid		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-fenyl-(1,2,4)-triazolidin-4-yl)-4,4-dimetyl-3-oxo-N-(2-metoxi-5-(2-(dodecyl-1-sulfonyl))propionylamino)fenyl)pentanamid		418-060-5	118020-93-2	R 53	R: 53 S: 61		
616-120-00-7	En blandning av: N-(3-dimetylamino-4-metylfenyl)benzamid N-(3-dimetylamino-2-metylfenyl)benzamid N-(3-dimetylamino-3-metylfenyl)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-dihydroxi-N-(2-metoxifenyl)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-(dietylamino)-2-metylfenyl]imino]-6-oxo-1,4-cyklohexadienyl]acetamid		414-740-0	96141-86-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-124-00-9	litiumbis(trifluorometylsulfonyl)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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
						36/37/39-45-61		
616-125-00-4	3-cyano-N-(1,1-dimetyletyl)androsta-3,5-dien-17-β-karboxamid		415-730-9	151338-11-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-127-00-5	En blandning av: N,N'-etan-1,2-diylbis(dekanamid) 12-hydroxi-N-[2-[1-oxidecyl)amino]etyl]oktadekanamid N,N'-etan-1,2-diylbis(12-hydroxioktadekanamid)		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)fenyl)acetamid		417-530-7	123590-00-1	R53	R: 53 S: 61		
616-129-00-6	N,N'-bis(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)isoftalamid		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-dimetyl-2,5-dioxoimidazolin-1-yl)-4,4-dimetyl-3-oxopentanoylamino)-4-metoxifenyl)oktadekanamid		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)fenyl]butan-1-sulfonamid		423-250-6	130016-98-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-133-00-8	N-cyklohexyl-S,S-dioxobenzo[b]tiofen-2-karboxamid		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(dioktyloxifosfinotioyltio)-N,N'-oxibis(metylen)dipropionamid		401-820-5	-	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-135-00-9	(3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3S)-3-amino-2-hydroxi-4-fenylbutyl]-N-tert-butyldekahydroisokinolin-3-karboxamid		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-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
616-143-00-2	N,N'-dihexadecyl-N,N'-bis(2-hydroxietyl)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	Blandning av: 1-metyl-1-(3-(1-metyletyl)fenyl)etyl-1-metyl-1-fenyletylperoxid, 63 viktsprocent 1-metyl-1-(4-(1-metyletyl)fenyl)-etyl-1-metyl-1-fenyletylperoxid, 31 viktsprocent		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-(ftalimido)peroxihexansyra		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(propan-2,2-diyl)benzenbis(neodekanoylperoxid)		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 av polyetylenpolyamin-(C16-C18)-alkylamider och monotio(C2)alkylfosfonater		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 av: 3,5-bis-tert-butylsalicylsyra och 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	blandad rak och grenad C14-15-alkoholetoxilat, reaktionsprodukt med epiklorhydrin		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 av: 2-hydroxi-1,2,3-propantrikarboxylsyra, dietylester, 1-propanol och zirkoniumtetra-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(tetrametylammonium)(29H,31H-ftalocyanin-N29,N30,N31,N32)-disulfonamiddisulfonat, koppar(II)komplex, derivat		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	dibenzylfenylsulfoniumhexafluorantimonat		417-760-8	134164-24-2	T; R48/25 Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 22-41-43-48/25-51/53 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
650-048-00-7	Reaktionsprodukt av: borax, väteperoxid, ättiksyraanhydrid och ättiksyra		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-alkoyloxietylvätemaleinat där alkoylen motsvarar 70-85 vikt-% omättad oktadekoyl, 0,5-10 vikt-% mättad oktadekoyl, och 2-18 vikt-% mättad hexadekoyl		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	En blandning av: 1-metyl-3-hydroxipropyl-3,5-[1,1-dimetyletyl]-4-hydroxidihydrocinnamat och/eller 3-hydroxibutyl-3,5-[1,1-dimetyletyl]-4-hydroxidihydrocinnamat 1,3-butandiol-bis[3-(3'-(1,1-dimetyletyl)-4'-hydroxifenyl)propionat]isomerer 1,3-butandiol-bis[3-(3',5'-(1,1-dimetyletyl)-4'-hydroxifenyl)propionat]isomerer		423-600-8	-	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
650-055-00-5	silvernatriumzirkoniumvätefosfat		422-570-3	-	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Index-nr	Kemiskt namn	Anmärkningar som gäller ämnen	EG-nr	CAS-nr	Klassificering	Märkning	Koncentrationsgränser	Anmärkningar som gäller beredningar
048-002-00-0	kadmium (ej luftantändlig) [1] kadmiumoxid (ej luftantändlig) [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	kadmium (luftantändlig)	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-etoxianilin *o*-fenetidin	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-etoxianilin *p*-fenetedin		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		

BILAGA 2A

A.21. OXIDERANDE EGENSKAPER (VÄTSKOR)

1. METOD

1.1 INLEDNING

Denna provningsmetod är utformad för att mäta ett flytande ämnes potential att öka förbränningshastigheten eller förbränningsintensiteten hos ett brännbart ämne, eller att bilda en blandning med ett brännbart ämne som självantänds när de två blandas noggrant. Metoden är baserad på FN:s provningsmetod Provning för oxiderande vätskor (1) och är likvärdig med den. Då denna metod A.21 emellertid i första hand är utformad för att uppfylla kraven i direktiv 67/548/EEG, krävs endast jämförelse med ett referensämne. Provning och jämförelse med ytterligare referensämnen kan bli nödvändiga om provningsresultaten förväntas användas för andra syften[1].

Denna provning behöver inte utföras när en undersökning av strukturformeln kan fastställa att ämnet utan rimligt tvivel är oförmöget att reagera exotermiskt med ett brännbart material.

Det är värdefullt att ha förinformation om ämnets alla möjliga explosiva egenskaper innan denna provning utförs.

Denna provning är inte tillämplig på fasta ämnen, gaser, explosiva eller mycket brandfarliga ämnen, eller peroxider.

Denna provning behöver eventuellt inte utföras, om resultat för provsubstansen ifråga från provning enligt FN:s Provning för oxiderande vätskor (1) redan finns tillgängliga.

1.2 DEFINITIONER OCH ENHETER

Med 'medeltid för tryckstegring' avses medelvärdet av de uppmätta tiderna för att en blandning vid provning skall åstadkomma en tryckökning från 690 kPa till 2 070 kPa över det atmosfäriska trycket.

1.3 REFERENSÄMNE

65 % (viktprocent) salpetersyra (analysgrad) skall användas som referensämne[2].
Om den som utför försöken förutser att resultaten från denna provning eventuellt kommer att användas för andra syften[1], kan även provning med ytterligare referensämnen vara lämpligt[3].

1.4 PRINCIPEN FÖR PROVNINGSMETODEN

Vätskan som skall provas blandas med fibercellulosa, i ett viktförhållande 1 till 1, och införs i ett tryckkärl. Om vid blandning eller fyllning självantändning inträffar krävs ingen ytterligare provning.

Om självantändning inte inträffar skall hela provningen utföras. Blandningen upphettas i ett tryckkärl och medelvärdet fastställs för den tid det tar för trycket att stiga från 690 kPa till 2 070 kPa över det atmosfäriska trycket. Denna medeltid jämförs med medeltiden för trycket att stiga för en 1:1-blandning av referensämnet (-ämnena) och cellulosa.

1.5 KVALITETSKRITERIER

I en serie om fem försök med ett och samma ämne skall inget resultat avvika med mer än 30 % från det aritmetiska medelvärdet. Resultat som avviker med mer än 30 % från medelvärdet skall förkastas, tillvägagångssättet för blandning och fyllning förbättras och provningen upprepas.

---

[1] Såsom, till exempel, inom ramen för FN:s transportföreskrifter.

[2] Syran skall titreras före provning för att bekräfta koncentrationen.

[3] I referens 1 används t.ex. 50 % (viktprocent) perklorsyra och 40 % (viktprocent) natriumklorat.

1.6 BESKRIVNING AV METODEN

1.6.1 **Preparering**

1.6.1.1 *Brännbart ämne*

Torkad fibercellulosa med en fiberlängd mellan 50 och 250 µm och en medeldiameter av 25 µm,[4] används som brännbart material. Den torkas tills vikten inte ändras, i ett lager som är högst 25 mm tjockt vid 105°C under fyra timmar, och förvaras i en exikator med torkmedel tills den svalnat och skall användas. Vattenhalten i den torkade cellulosan skall vara mindre än 0,5 % av torrsubstansen[5]. Om det behövs skall torktiden förlängas för att uppnå detta[6]. Samma parti cellulosa skall användas under hela provningen.

1.6.1.2 *Apparat*

1.6.1.2.1 *Tryckkärl*

Ett tryckkärl krävs. Kärlet består av ett cylindriskt tryckkärl som är 89 mm långt med en ytterdiameter av 60 mm (se figur 1). Två plana ytor bearbetas fram på motstående sidor (minskar kärlets tvärsnitt till 50 mm) för att underlätta fasthållning när tändstift och urluftningsplugg monteras. Kärlet som har en urborrning med en diameter av 20 mm har falsats på insidan i båda ändar till ett djup av 19 mm och gängats till 1" British Standard Pipe (BSP) eller metrisk motsvarighet. En tryckavlastare, i form av ett sidostycke, är inskruvad i den rundade delen av tryckkärlet 35 mm från ena änden och vinkelrätt mot de plana ytorna. Uttaget för detta borras till ett djup av 12 mm och gängas till 1/2" BSB (eller metrisk motsvarighet) för att passa till gängan på sidostyckets ände. Om så behövs kan en inert tätning anbringas för att se till att anslutningen blir gastät. Sidostycket sticker ut 55 mm från tryckkärlets huvuddel och har ett hål med en diameter av 6 mm. Sidostyckets ände är falsad och gängad för att passa en tryckgivare av membrantyp. Alla tryckmätningsanordningar kan användas under förutsättning att de inte påverkas av de heta gaserna eller upplösningsprodukterna och klarar att svara på tryckhöjningshastigheter motsvarande 690–2 070 kPa på mindre än 5 ms.

Tryckkärlets ände som är längst från sidostycket är förseglad med ett tändstift som är utrustat med två elektroder, den ena isolerad från och den andra ansluten till tändstiftets huvuddel. Den andra änden av tryckkärlet är förseglad med ett sprängbleck (sprängtryck cirka 2 200 kPa) som hålls på plats av en fästplugg med ett hål med en diameter av 20 mm. Om så behövs kan en inert tätning användas tillsammans med tändstiftet för att garantera en gastät anslutning. En stödställning (figur 2) håller enheten i rätt läge vid användning. Denna omfattar vanligen en gjutstålsplatta med måtten 235 mm×184 mm×6 mm och ett 185 mm långt fyrkantsrör 70 mm×70 mm×4 mm.

En sektion är bortskuren från motstående sidor i ena änden av fyrkantsrörets längd så att en struktur med två plansidiga ben som sticker ut från ett 86 mm långt helt fyrkantrör återstår. Ändarna på dessa plana sidor kapas av med en vinkel av 60° mot horisontalplanet och svetsas fast på bottenplattan. Ett urtag som är 22 mm brett och 46 mm djupt bearbetas fram på den ena sidan av den övre änden av fyrkantsröret, på så sätt att sidostycket passar in i urtaget när tryckkärlsenheten – med tändstiftsänden först – sänks ned i stödställningen. En stålbit som är 30 mm bred och 6 mm tjock svetsas fast på den undre inre sidan av fyrkantsröret för att fungera som en distans. Två 7 mm tumskruvar, gängade i motsatta sidor, håller tryckkärlet stadigt på plats. Två 12 mm breda band av 6 mm tjockt stål, svetsade på de sidobitar som sitter på fyrkantsrörets undre del, stödjer tryckkärlet från undersidan.

[4] T.ex. Whatmans kolonn kromatografiska cellulosapulver CF 11, katalognummer 4021 050.

[5] Bekräftad genom (t.ex.) Karl-Fisher titrering.

[6] Denna vattenhalt kan alternativt åstadkommas genom (t.ex.) uppvärmning vid 105 C i vakuum under 24 h.

1.6.1.2.2 *Tändsystem*

Tändsystemet består av en 25 cm lång Ni/Cr-tråd med en diameter av 0,6 mm och ett motstånd av 3,85 ohm/m. Tråden är lindad, med hjälp av en 5 mm tjock stång, till formen av en spiral och är fastsatt vid tändstiftets elektroder. Spiralen skall ha ett av de utseenden som visas i figur 3. Avståndet mellan tryckkärlets undersida och undersidan av tändspiralen skall vara 20 mm. Om elektroderna inte går att justera skall tändtrådens ändar mellan spiralen och kärlets undersida isoleras med ett keramiskt överdrag. Tråden värms upp av en kraftkälla med konstant spänning som kan ge minst 10 A.

1.6.2 **Provningens utförande**[7]

Apparaten, helt monterad med tryckgivare och uppvärmningssystem men utan sprängblecket på plats, stöds med tändstiftsänden nedåt. 2,5 g av den vätska som skall provas blandas med 2,5 g torkad cellulosa i dekanteringsglas med hjälp av en omrörningsstav av glas[8]. För säkerhets skull skall blandningen utföras med en skyddsskärm mellan operatören och blandningen. Om vid blandning eller fyllning självantändning uppstår krävs ingen ytterligare provning. Blandningen tillsätts tryckkärlet i små portioner under knackning, så att blandningen säkert packas runt tändspiralen och är i god kontakt med den. Det är viktigt att spiralen inte förvrids under packningsprocessen då detta kan leda till oriktiga resultat[9]. Sprängblecket sätts på plats och fästpluggen skruvas åt ordentligt. Det fyllda kärlet placeras, med sprängblecket överst, i stödställningen vilken skall stå i ett lämpligt, förstärkt dragskåp eller eldningsutrymme. Kraftförsörjningen ansluts till tändstiftets yttre anslutningar och 10 A läggs på. Tiden mellan det att blandningen påbörjas och inkopplingen av strömmen får inte överstiga 10 minuter.

Signalen som avges av tryckgivaren registreras med ett lämpligt system som möjliggör både utvärdering och alstring av en permanent dokumentering av den tidtrycksprofil som erhålls (t.ex. en transientregistrerare kopplad till en skrivare). Blandningen upphettas tills sprängblecket går sönder eller tills minst 60 s har gått. Om sprängblecket inte går sönder, skall man låta blandningen svalna innan man försiktigt demonterar apparaten, med vidtagande av försiktighetsåtgärder för att hantera eventuellt övertryck. Fem försök utförs med provämnet och referensämnet (-ämnena). Den tid det tar för trycket att stiga från 690 kPa till 2 070 kPa över det atmosfäriska trycket noteras. Medelvärdet för tryckstegringstiden beräknas.

I vissa fall kan ämnen alstra en tryckstegring (alltför snabb eller alltför långsam) som orsakas av kemiska reaktioner och som inte är relaterad till ämnets oxiderande egenskaper. I dessa fall kan det vara nödvändigt att upprepa provningen med ett inert ämne, t.ex. diatomit (kiselgur), i stället för cellulosa för att klargöra reaktionens natur.

---

7 Blandningar av oxidationsmedel och cellulosa skall behandlas som potentiellt explosiva och hanteras med försiktighet.

8 I praktiken kan detta åstadkommas genom att göra i ordning en 1:1 blandning av vätskan, som skall provas, och cellulosa i en större mängd än vad som behövs för försöket och överföra 5 ±0,1 g till tryckkärlet. Blandningen måste vara nygjord för varje försök.

9 Framför allt måste kontakt mellan spiralens på varandra följande varv undvikas.

2 **DATA**

Tryckstegringstiderna både för provämnet och referensämnet (-ämnena).
Tryckstegringstiderna för provningarna med ett inert ämne, om sådana utförts.

2.1 BEHANDLING AV RESULTAT

Tryckstegringstiderna både för provämnet och referensämnet (-ämnena) beräknas.
Medelvärdet för tryckstegringstiderna för provningarna med ett inert ämne (om sådana utförts) beräknas.

I tabell 1 visas några exempel på resultat.

Tabell 1
Exempel på resultat [d]

Ämne [c]	**Medeltryckstegringstid för en 1:1 blandning med cellulosa (ms)**
Ammoniumdikromat, mättad vattenlösning	20 800
Kalciumnitrat, mättad vattenlösning	6 700
Järn(III)nitrat, mättad vattenlösning	4 133
Litiumperklorat, mättad vattenlösning	1 686
Magnesiumperklorat, mättad vattenlösning	777
Nickelnitrat, mättad vattenlösning	6 250
Salpetersyra, 65 %	4 767 [a]
Perklorsyra, 50 %	121 [a]
Perklorsyra, 55 %	59
Kaliumnitrat, 30 % vattenlösning	26 690
Silvernitrat, mättad vattenlösning	- [b]
Natriumklorat, 40 % vattenlösning	2 555 [a]
Natriumnitrat, 45 % vattenlösning	4 133
Inert ämne	
Vatten:cellulosa	- [b]

a) Medelvärde från jämförande försök från flera laboratorier.
b) Det maximala trycket 2 070 kPa uppnåddes ej.
c) Mättade lösningar skall iordningställas vid 20 °C.
d) Se referens (1) för klassificering enligt FN:s transportsystem.

3 RAPPORT

3.1 PROVNINGSRAPPORT

Provningsrapporten skall omfatta följande information:

— Identiteten, sammansättningen, renheten, etc. för det ämne som provas.
— Provämnets koncentration.
— Torkprocessen för använd cellulosa.
— Vattenhalten för använd cellulosa.
— Resultatet av mätningarna.
— Resultatet från provningar med ett inert ämne, om sådana utförts.
— Det beräknade medelvärdet för tryckstegringstiden.
— Alla avvikelser från denna metod och orsaken till dem.
— All ytterligare information eller kommentarer som har betydelse för resultatets tolkning.

3.2 TOLKNING AV RESULTATET[10]

Provningsresultaten har bedömts på grundval av

a) huruvida blandningen av provämne och cellulosa självantänder, och

b) jämförelse av medelvärdet för den tid det tar för trycket att stiga från 690 kPa till 2 070 kPa med respektive referensämne (-ämnen).

Ett flytande ämne anses vara ett oxidationsmedel om

a) en 1:1 blandning, i viktdelar, av ämnet och cellulosa självantänder, eller

b) en 1:1 blandning, i viktdelar, av ämnet och cellulosa uppvisar ett medelvärde för tryckstegringstiden som är mindre än eller lika med medelvärdet för tryckstegringstiden för en 1:1 blandning, i viktdelar, av 65 % (viktprocent) salpetersyra och cellulosa.

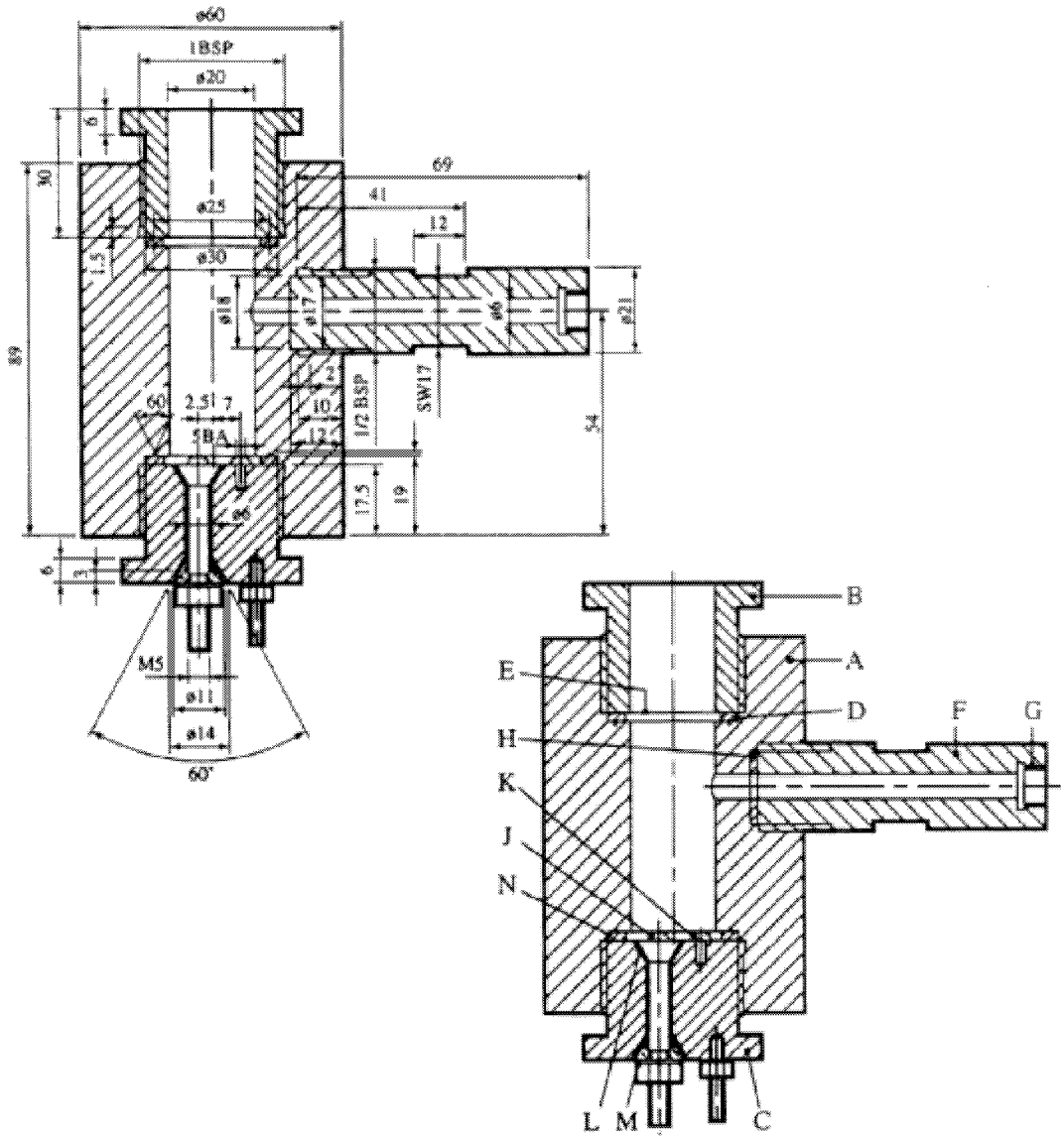
För att undvika falska positiva resultat skall, om så behövs, även de resultat som erhålls vid provning av ämnet med ett inert material beaktas då resultaten tolkas.

4 REFERENSER

(1) FN:s rekommendationer om transport av farligt gods, manual för provningar och kriterier. 3:e reviderade utgåvan. FN:s publikation nr: ST/SG/AC.10/11/rev. 3, 1999, sid. 342. provning O.2: Provning för oxiderande vätskor.

[10] Se referens 1 för tolkning av resultaten enligt FN:s transportföreskrifter med användning av flera referensämnen.

Figur 1

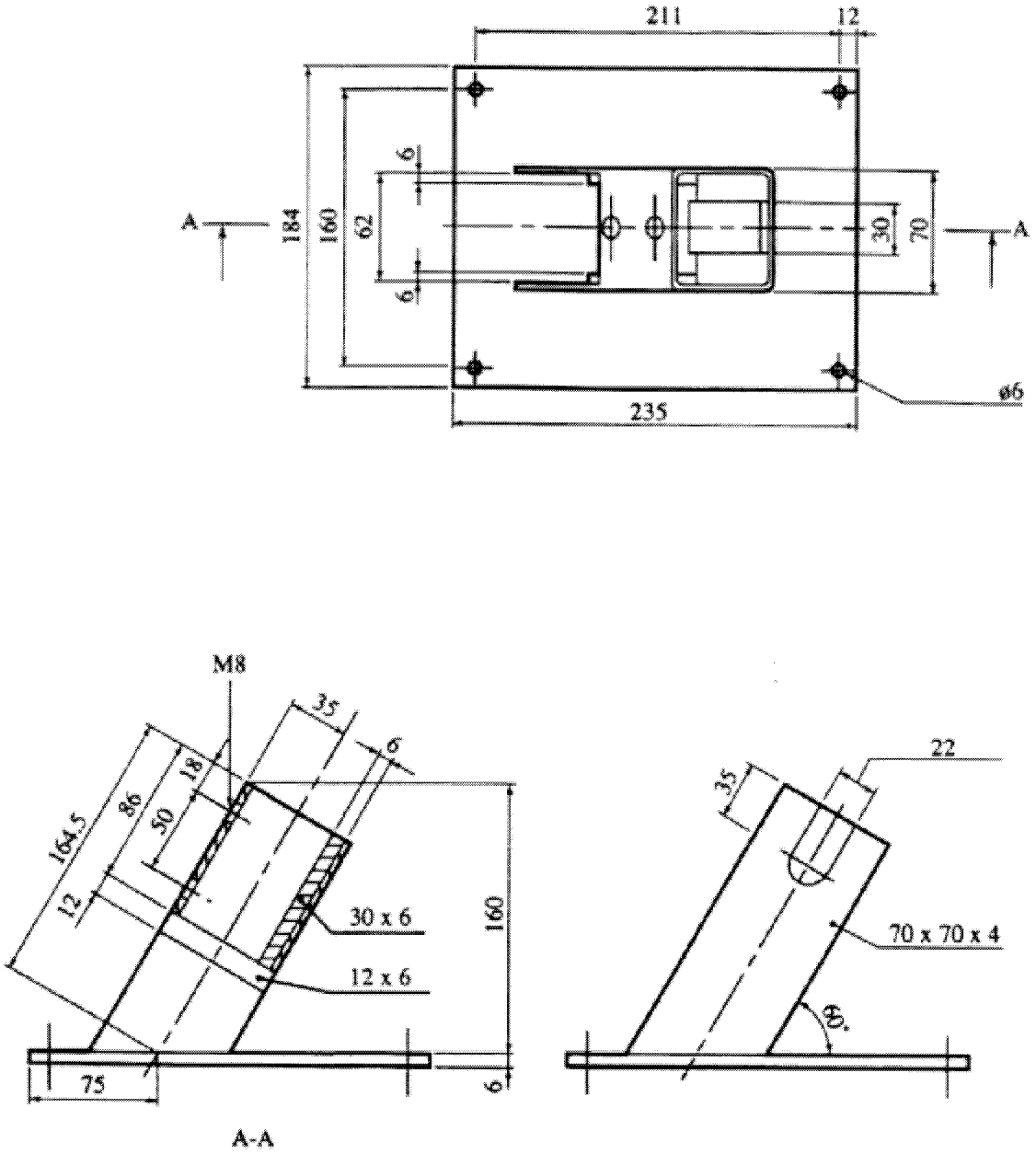


Tryckkärl

A. Tryckkärl, huvuddel
B. Fästplugg för sprängbleck
C. Tändstift
D. Mjuk blybricka
E. Sprängbleck
F. Sidostycke
G. Fäste för tryckgivare
H. Bricka
J. Isolerad elektrod
K. Jordad elektrod
L. Isolering
M. Stålkon
N. Tätningsspår för bricka

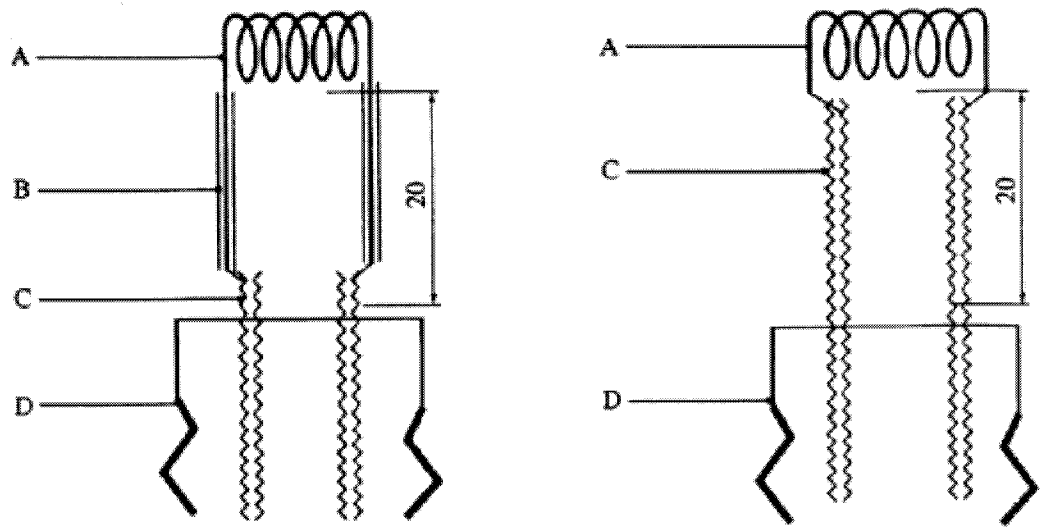
Figur 2

Stödställning



Figur 3

Tändsystem



A. Tändspiral B. Isolering C. Elektroder D. Tändstift

Not: Endera av de här systemen kan användas

BILAGA 2B

B.1 b. AKUT TOXICITET (ORALT) – METOD MED FASTA SÄRSKILJANDE DOSER

1. METOD

Denna testmetod motsvarar OECD TG 420 (2001).

1.1 INLEDNING

Vid traditionella metoder för bedömning av akut toxicitet används djurens död som slutpunkt. 1984 föreslog British Toxicology Society en ny metod för test avseende akut toxicitet. Den nya metoden bygger på att djuren ges en serie doser på definierade nivåer (se hänvisning 1). Då behöver djurens död inte användas som slutpunkt, eftersom metoden bygger på observationer av klara tecken på toxicitet vid någon av de definierade dosnivåerna. Efter brittiska och internationella (se hänvisning 2 respektive 3) valideringsstudier *in vivo* 1992 detta förfarande som en testmetod. Därefter har metodens statistiska egenskaper utvärderats med hjälp av matematiska modeller i en serie studier (se hänvisning 4, 5, och 6). Med hjälp av dessa *in vivo*- och modelleringsstudier har man kunnat demonstrera att metoden är reproducerbar, kräver ett mindre antal djur och orsakar mindre lidande än de traditionella metoderna, och att metoden även gör det möjligt att klassificera ämnen på ett liknande sätt som med de övriga testmetoderna för akut toxicitet.

Riktlinjer för valet av den lämpligaste testmetoden för ett visst ändamål finns i vägledningen om testning av akut toxicitet oralt (se hänvisning 7). I vägledningen finns även tilläggsinformation rörande utförandet av testmetod B.1b och tolkningen av resultaten.

Metoden bygger på principen om att endast skäligen toxiska doser används i huvudtestet, och att doser som förväntas vara dödliga skall undvikas. Doser som, på grund av frätande eller allvarligt irriterande verkningar, är kända att orsaka klar smärta och svårt lidande behöver inte användas. Döende djur eller djur som uppvisar klara tecken på smärta eller allvarligt och ihållande lidande skall avlivas skonsamt, och vid tolkningen av testresultaten skall dessa djur beaktas på samma sätt som djur som har dött under testets gång. Kriterierna för beslut rörande avlivning av döende eller svårt lidande djur, liksom även riktlinjer för tecknen på förutsägbar eller annalkande död, behandlas i en separat vägledning (se hänvisning 8).

Metoden ger information om ett ämnes farliga egenskaper och möjliggör klassificering av ämnet enligt det globala harmoniserade systemet (GHS) för klassificering av kemikalier som orsakar akut toxicitet (se hänvisning 9).

Testningslaboratoriet bör analysera all tillgänglig information om testämnet innan själva testningen genomförs. Sådan information inbegriper ämnets identitet och kemiska struktur, fysikalkemiska egenskaper, resultaten från andra eventuella *in vitro*- eller *in vivo*-test avseende toxicitet, toxikologiska data om strukturellt närbesläktade ämnen och ämnets tilltänkta användningsändamål. Denna information behövs för att avgöra huruvida testet är relevant för skyddet av människors hälsa, och hjälper vid valet av en optimal startdos.

1.2 DEFINITIONER

Akut toxicitet (oralt): De skadliga verkningar som uppträder efter oral tillförsel av en engångsdos av ett ämne eller upprepade doser som ges inom 24 timmar.

Fördröjd död: Det att ett djur inte dör eller är döende inom 48 timmar, men dör senare under den 14 dagar långa observationsperioden.

Dos: Den mängd testämne som tillförs. Dosen uttrycks som vikten testämne per viktenhet försöksdjur (exempelvis mg/kg).

Uppenbar toxicitet: En allmän term för att beskriva klara tecken på toxicitet efter tillförsel av testämnet (exempel finns i hänvisning 3). Verkningarna är då så allvarliga att närmaste högre dos troligen leder till att största delen av djuren utsätts för svår smärta eller uppvisar ihållande tecken på allvarligt lidande, är döende (kriterierna anges i vägledningen om konsekvenser för människor, se hänvisning 8) eller sannolikt dör.

GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier och blandningar. Systemet utarbetas gemensamt inom OECD (människors hälsa och miljö), FN:s expertkommitté om transport av farligt gods (fysikalkemiska egenskaper) och ILO (varningar). Samordningen sker genom det gemensamma programmet för sund kemikaliehantering (IOMC).

Annalkande död: När ett djur troligen är döende eller har dött före den nästa planenliga observationstidpunkten. Hos gnagare kan tecknen på annalkande död inbegripa konvulsioner, lateral kroppsställning, halvliggande ställning och tremor (närmare uppgifter finns i vägledning om konsekvenserna för människor, se hänvisning 8).

LD_{50} (median letal dos): En statistiskt fastställd engångsdos som kan förväntas leda till döden för 50 % av de djur som har tillförts dosen oralt. LD_{50}-värdet uttrycks som vikten testämne per viktenhet försöksdjur (mg/kg).

Gränsdos: En dos på den övre gränsnivån (2000 eller 5000 mg/kg).

Döende djur: Ett djur som håller på att dö eller som har små chanser att överleva, även om det får behandling (närmare uppgifter finns i vägledningen om konsekvenserna för människors hälsa, se hänvisning 8).

Förutsägbar död: Förekomsten av kliniska tecken som tyder på död vid en känd framtida tidpunkt som infaller före försökets planerade avslutningstidpunkt, exempelvis oförmåga att nå vatten eller föda (närmare uppgifter finns i vägledningen om konsekvenserna för människors hälsa, se hänvisning 8).

1.3 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Grupper med djur av samma kön tillförs doser enligt ett stegvis förfarande med fast definierade doser på 5, 50, 300 och 2000 mg/kg (i undantagsfall kan en ytterligare fast definierad dos på 5000 mg/kg övervägas, se avsnitt 1.6.2). Startdosen bestäms på grundval av ett inledande test såsom den dos som troligen ger upphov till vissa tecken på toxicitet utan att orsaka allvarliga toxiska verkningar eller mortalitet. Kliniska tecken och symptom på smärta, lidande och annalkande död beskrivs närmare i en separat OECD-vägledning (se hänvisning 8). Ytterligare grupper med djur kan tillföras doser på en högre eller lägre fast dosnivå, beroende på förekomsten eller avsaknaden av tecken på toxicitet eller mortalitet. Förfarandet fortsätts tills man når den dos som orsakar uppenbar toxicitet eller ett dödsfall, eller tills inga verkningar kan iakttas på den högsta dosnivån eller dödsfall inträffar på den lägsta dosnivån.

1.4 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.4.1 **Val av djurart**

Rekommenderad gnagare är råtta, även om testet kan utföras med andra gnagare. I regel används hondjur (se hänvisning 7). Detta beror på att litteraturstudier av konventionella LD_{50}-test indikerar att känslighetsskillnaderna mellan könen är små, men att honorna i förekommande fall ofta är en aning mer känsliga (se hänvisning 10). Om däremot kunskaperna om strukturellt närbesläktade ämnens toxikologiska eller toxikokinetiska egenskaper tyder på att hanarna sannolikt är känsligare än honorna bör hanar användas. Om testet görs på hanar bör tillbörlig motivering ges.

Djuren bör vara unga och friska vuxna exemplar som härrör från normala laboratoriestammar. Hondjuren får inte ha fött ungar och får inte vara dräktiga. När dostillförseln inleds skall djuret vara mellan 8 och 12 veckor gammalt, och variationerna i vikt får vara högst ± 20% av medelvikten för alla tidigare djur som har doserats.

1.4.2 **Förvarings- och utfodringsbetingelser**

Temperaturen i testdjurens utrymmen bör vara 22°C (± 3°C). Den relativa fuktigheten bör vara minst 30% och skall helst inte överstiga 70 %, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60 %. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten. Djur som tillförs doser på samma nivå kan inhysas i samma bur, men antalet djur per bur får inte vara högre än att klara observationer kan göras av varje djur.

1.4.3 **Förberedelse av djuren**

Djuren väljs ut slumpmässigt och förses med märkning så att de kan identifieras individuellt Därefter får djuren acklimatisera sig till laboratoriets betingelser i sina burar i minst 5 dagar före doseringsstart.

1.4.4 **Förberedelse av doserna**

I regel skall de olika doserna av testämnet tillföras i en konstant volym, vilket innebär att doserna har varierande koncentration. När en slutprodukt i vätskeform eller en blandning testas, kan det med tanke på riskbedömningen vara mer relevant att använda testämnet i outspädd form (konstant koncentration), vilket även förutsätts av vissa tillsynsmyndigheter. Den maximala dosvolymen för tillförsel får aldrig överskridas. Den största mängd vätska som kan tillföras vid ett och samma tillfälle beror på testdjurets storlek. För gnagare bör denna volym i regel inte överskrida 1 ml per 100 g kroppsvikt. I fråga om vattenlösningar får dock 2 ml per 100 g kroppsvikt användas. För tillförsel av dosen rekommenderas alltid i första hand lösning, suspension eller emulsion i vatten, sedan lösning, suspension eller emulsion i olja (exempelvis majsolja) och därefter eventuella andra vehiklar. I fråga om andra vehiklar än vatten måste de toxikologiska egenskaperna vara kända. Doserna måste beredas strax före tillförseln, utom i fall där preparatets stabilitet är känd och har påvisats vara godtagbar över hela användningsperioden.

1.5 FÖRFARANDE

1.5.1 **Tillförsel av doser**

Testämnet tillförs som en engångsdos genom sondmatning med hjälp av magsond eller lämplig intubationskanyl. I det sällsynta fallet att det inte är möjligt med en engångsdos, kan dosen tillföras i mindre delar över en period som inte överskrider 24 timmar.

Före dostillförseln hålls djuren fastande (utan föda och med tillgång till vatten, för råttor över natten och för möss i 3–4 timmar). Efter fasteperioden vägs djuren och testämnet tillförs. Efter tillförsel av ämnet kan djuren hållas utan föda i ytterligare 3–4 timmar (råttor) respektive 1–2 timmar (möss). Om dosen tillförs i delar över en tidsperiod kan det vara nödvändigt att ge djuren föda och vatten, beroende på periodens längd.

1.5.2 **Inledande test**

Avsikten med ett inledande test är att få en grund för valet av optimal startdos för huvudtestet. Testämnet tillförs enskilda djur enligt den sekvens som anges i flödesschemat i bilaga 1. Det inledande testet kan avslutas när sekvensen når fram till ett utfall om en startdos för huvudtestet (eller om ett djur dör på den lägsta angivna dosnivån).

Som startdos för det inledande testet väljs en av de angivna dosnivåerna 5, 50, 300 och 2000 mg/kg. Startdosen väljs så att den troligen ger tecken på uppenbar toxicitet, och den skall i mån av möjlighet grunda sig på resultat från *in vivo*- och *in vitro*-test av samma kemikalie och strukturellt närbesläktade kemikalier. Om sådan information inte finns att tillgå, används startdosen 300 mg/kg.

Det bör gå minst 24 timmar från doseringen av att djur till doseringen av följande djur. Alla djur bör observeras i minst 14 dagar.

Undantagsvis, och endast när det kan motiveras med specifika tillsynskrav, får en ytterligare högre dosnivå på 5000 mg/kg användas (se bilaga 3). Med hänsyn till djurens välbefinnande avråds testning på djur när det gäller GHS-kategori 5 (2000–5000 mg/kg). Sådan testning får endast göras när det finns en stark sannolikhet för att resultaten har en direkt relevans för skyddet av djurs eller människors hälsa eller av miljön.

I ett inledande test där ett djur dör vid den lägsta dosnivån (5 mg/kg), bör förfarandet i regel avslutas och ämnet klassificeras som tillhörande GHS-kategori 1 (se bilaga 1). Om det ändå behövs ytterligare bekräftelse av klassificeringen kan ett valfritt tilläggsförfarande genomföras. Detta går ut på att ett andra djur doseras vid nivån 5 mg/kg. Om detta andra djur dör, anses GHS-kategorin 1 vara bekräftad och testet avslutas omedelbart. Om det andra djuret överlever doseras högst tre tilläggsdjur vid nivån 5 mg/kg. Eftersom mortalitetsrisken är hög bör dessa djur av hänsyn till djurens välbefinnande doseras sekventiellt. Efter doseringen av ett djur får följande djur inte doseras förrän det är klart att det tidigare djuret sannolikt överlever. Om något av dessa djur dör skall doseringssekvensen omedelbart avslutas, och inga ytterligare djur skall doseras. Eftersom förekomsten av ett dödsfall till (oavsett hur många djur som har testats vid testets slut) leder till utfall A (två eller flera dödsfall), skall klassificeringen enligt bilaga 2 göras för dosen 5 mg/kg (kategori 1 om det förekommit två eller flera dödsfall eller kategori 2 om det inte förekommit fler än ett dödsfall). Dessutom innehåller bilaga 4 vägledning om klassificeringen enligt EU-systemet, som gäller tills det att det nya GHS-systemet har genomförts.

1.5.3 **Huvudtest**

1.5.3.1 *Antalet djur och dosnivåer*

I flödesschemat i bilaga 2 anges de steg som bör följas efter testning vid startdosnivå. Ett av tre steg måste tas – avsluta testet och riskklassificera ämnet på grundval av utfallet, testa vid en högre dosnivå eller testa vid en lägre dosnivå. Med hänsyn till djurens välbefinnande bör dosnivåer som har orsakat dödsfall i det inledande testet inte användas i huvudtestet (se bilaga 2). Erfarenheterna tyder på att det mest sannolika utfallet vid startdosnivån är att ämnet kan klassificeras och att ingen ytterligare testning behövs.

I regel används totalt fem djur av samma kön vid varje dosnivå. Dessa fem djur inbegriper det djur som i det inledande testet doserades vid den valda nivån och därutöver fyra djur (utom, i undantagsfall, om en dosnivå som används i huvudtestet inte har ingått i det inledande testet).

Tidsintervallet mellan doseringen vid varje nivå bestäms av start, varaktighet och allvarlighetsgrad för de toxiska tecknen. Doseringen av djuren på följande dosnivå bör inte inledas förrän det råder säkerhet om de tidigare doserade djurens överlevnad. I förekommande fall rekommenderas ett intervall på 3–4 dagar mellan doseringen vid de olika nivåerna, så att eventuella tecken på fördröjd toxicitet kan observeras. Tidsintervallet kan anpassas på tillbörligt sätt, exempelvis i fall där responsen är tvetydig.

I fall där man överväger att använda en övre dos på 5000 mg/kg bör förfarandet enligt bilaga 3 följas (se även avsnitt 1.6.2).

1.5.3.2 *Gränstest (limit test)*

Gränstest används primärt i situationer där laboratoriet har information som tyder på att testämnet sannolikt inte är toxiskt (toxiskt endast ovanför de gränsdoser som anges i bestämmelser). Information om testämnets toxicitet kan härledas från kunskaperna om liknande testade ämnen eller liknande testade blandningar eller produkter, med hänsyn tagen till identiteten och halten av de komponenter som har känd toxikologisk signifikans. Om informationen om ämnets toxicitet är bristfällig eller saknas, eller om ämnet troligen är toxiskt, bör huvudtestet genomföras.

Som gränstest för den metod som beskrivs här kan man använda ett inledande test med en startdos på 2000 mg/kg (eller undantagsvis 5000 mg/kg) som åtföljs av dosering av ytterligare fyra djur vid denna nivå.

1.6 **OBSERVATIONER**

Efter doseringen observeras djuren individuellt minst en gång under de första 30 minuterna, periodiskt under de första 24 timmarna (med särskild uppmärksamhet under de första 4 timmarna) och därefter dagligen under totalt 14 dagar. Detta gäller inte för djur som av hänsyn till djurens välbefinnande måste avlivas skonsamt eller för djur som hittas döda. Observationsperiodens längd bör dock ha en anpassningsmån. Längden bör bestämmas enligt de toxiska reaktionerna, tidpunkten för när de sätter in och återhämtningsperiodens längd. Observationsperioden kan således förlängas om det anses vara nödvändigt. Tidpunkten då tecken på toxicitet uppträder och försvinner är viktig, särskilt om de toxiska tecknen tenderar att vara fördröjda (se hänvisning 11). Alla observationer registreras systematiskt, med individuella registreringar för varje djur.

Tilläggsobservationer behövs om djuren fortsätter att uppvisa tecken på toxicitet. Observationerna bör omfatta ändringar i hud och päls, ögon och slemhinnor samt även andningsorganen, cirkulationsorganen och det autonoma och centrala nervsystemet. Likaså bör den somatomotoriska aktiviteten och beteendemönstret observeras. Uppmärksamhet bör fästas vid observationer av tremor, konvulsioner, salivutsöndring, diarré, letargi, sömn och koma. Hänsyn bör tas till de principer och kriterier som anges i vägledningen om konsekvenserna för människor (se hänvisning 8). Djur som befinns vara döende och djur som visar tecken på svår smärta eller ihållande lidande bör avlivas skonsamt. I fall där djur avlivas av hänsyn till djurens välbefinnande eller hittas döda, bör tidpunkten för dödsfallet registreras så exakt som möjligt.

1.6.1 **Kroppsvikt**

Djurens individuella vikter bör registreras strax före testämnet tillförs och därefter minst en gång per vecka. Alla viktändringar bör bestämmas och registreras. Vid testets slut vägs alla överlevande djur och därefter avlivas de skonsamt.

1.6.2 **Patologi**

Alla försöksdjur (inbegripet de som dött under testet eller som har avlivats av hänsyn till djurens välbefinnande) bör obduceras. Alla betydande patologiska förändringar bör registreras för varje djur. Användbar information kan även fås genom mikroskopundersökning av organ som uppvisar betydande skador och som härrör från djur som överlevt minst 24 timmar efter tillförsel av startdosen.

2 DATA

Data bör rapporteras individuellt per djur. Dessutom bör alla data sammanställas i tabellform. Tabellen skall för varje testgrupp visa antalet djur som använts, antalet djur som uppvisat tecken på toxicitet, antalet djur som under testets gång har dött eller avlivats av hänsyn till djurens välbefinnande, tidpunkterna för alla individuella dödsfall, en beskrivning av och förloppet för de toxiska verkningarna och deras reversibilitet samt obduktionsfynd.

3 RAPPORTERING

3.1 Testrapport

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter, enligt det som är relevant:

Testämne:

– Fysikalisk natur, renhet och, där det är relevant, fysikalkemiska egenskaper (inbegripet isomerisering).
– Identifieringsdata, inbegripet CAS-nummer.

Vehikel (i förekommande fall).

– Motivering för val av vehikel, om annan än vatten.

Försöksdjur:

– Art och stam som använts.
– Mikrobiologiska data för djuren, om dessa data är kända.
– Antalet djur, deras ålder och kön (och i förekommande fall en motivering för användning av hanar i stället för honor).
– Ursprung, förvaringsförhållanden, foder och dylikt.

Testbetingelser:

– Detaljerade uppgifter om testämnets sammansättning, inbegripet uppgifter om den tillförda dosens fysikaliska form.
– Uppgifter om hur testämnet har tillförts, inbegripet dosens volym och doseringstidpunkt.
– Detaljerade uppgifter om foder- och vattenkvalitet (inbegripet diettyp/källa, vattenkälla).
– Motivering för valet av startdos.

Resultat:

- En tabell med responsdata och dosnivå för varje djur (djur som uppvisat tecken på toxicitet samt mortalitet, verkningarnas art, allvarlighetsgrad och varaktighet).
- Tabell med kroppsvikt och förändringar av kroppsvikt.
- Djurens individuella vikt på doseringsdagen och därefter med en veckas intervall, samt tidpunkten för dödsfall eller avlivning.
- Datum och tidpunkt för dödsfall som inträffat före den planenliga avlivningen.
- Tidsförloppet för när tecken på toxicitet sätter in och huruvida tecknen är reversibla, för varje djur.
- Obduktionsfynd och histopatologiska fynd för varje djur, i förekommande fall.

Diskussion och tolkning av resultaten.

Slutsatser.

4 HÄNVISNINGAR

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

(3) M. J. Van den Heuvel, D.G. Clark, R.J. Fielder, P.P. Koundakjian, G.J.A. Oliver, D. Pelling, N.J. Tomlinson och A.P. Walker (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) A. Whitehead och R.N. Curnow (1992), "Statistical evaluation of the fixed-dose procedure", *Fd. Chem. Toxicol.*, **30**, 313–324.

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

(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*, **24**. Paris.

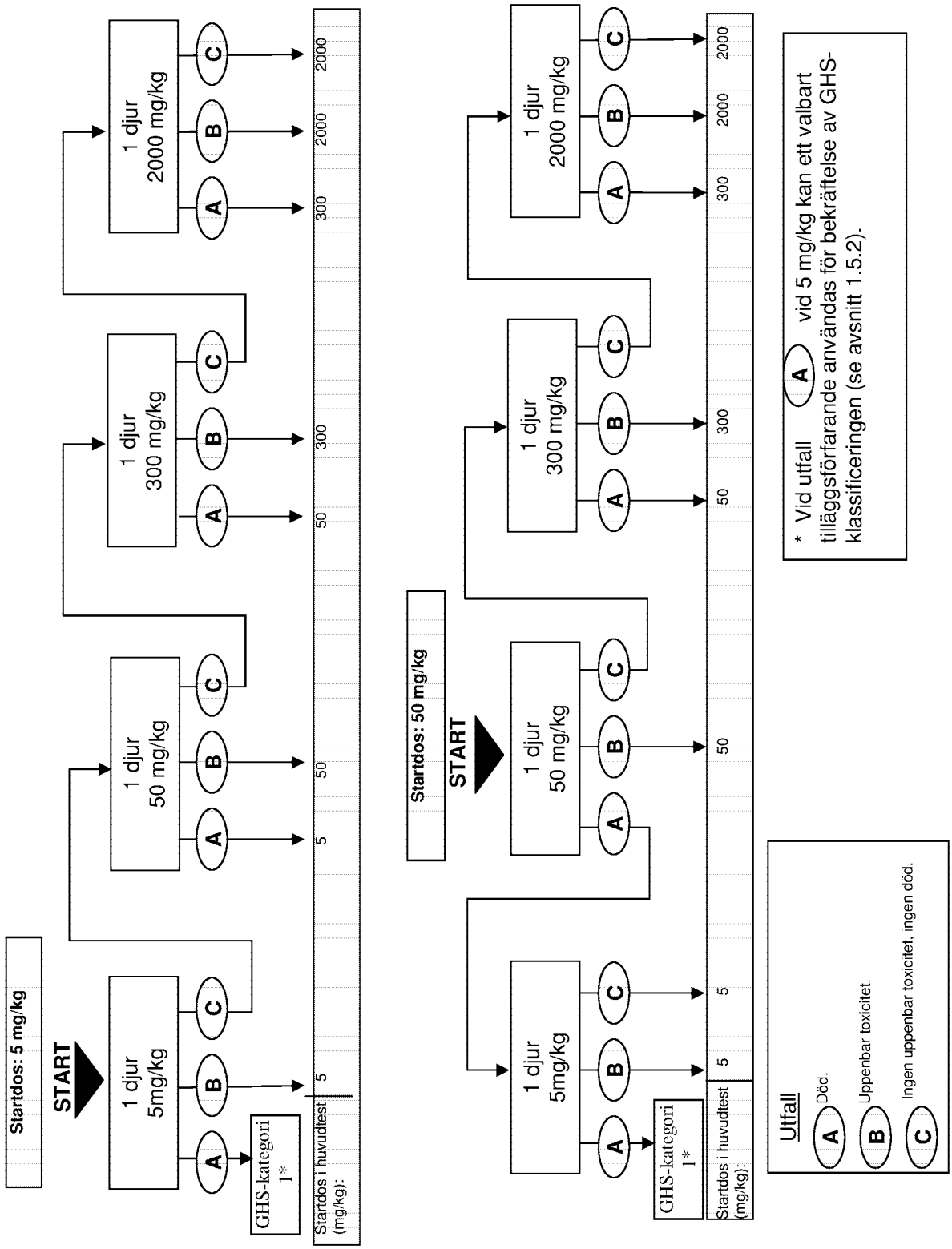
(8) OECD (2000), "Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation", *Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assesment*, **19**.

(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" s. 11 [http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html].

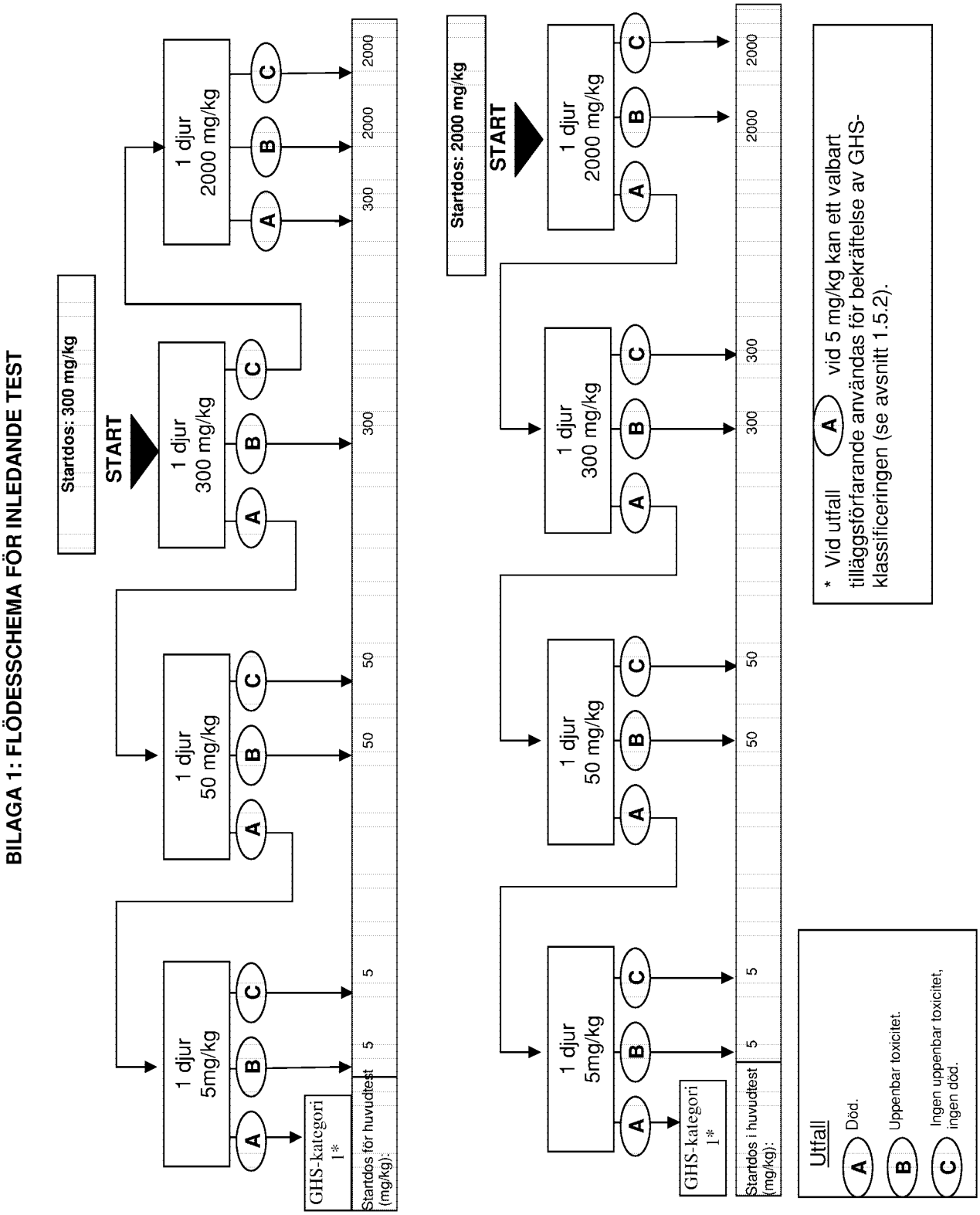
(10) R.L. Lipnick, J.A. Cotruvo, R.N. Hill, R.D. Bruce, K.A. Stitzel, A.P. Walker, I. Chu, M. Goddard, L. Segal, J.A. Springer och R.C. Myers (1995), "Comparison of the Up-and-Down, Conventional LD_{50}, and Fixed-Dose Acute Toxicity Procedures", *Fd. Chem. Toxicol.*, **33**, 223–231.

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

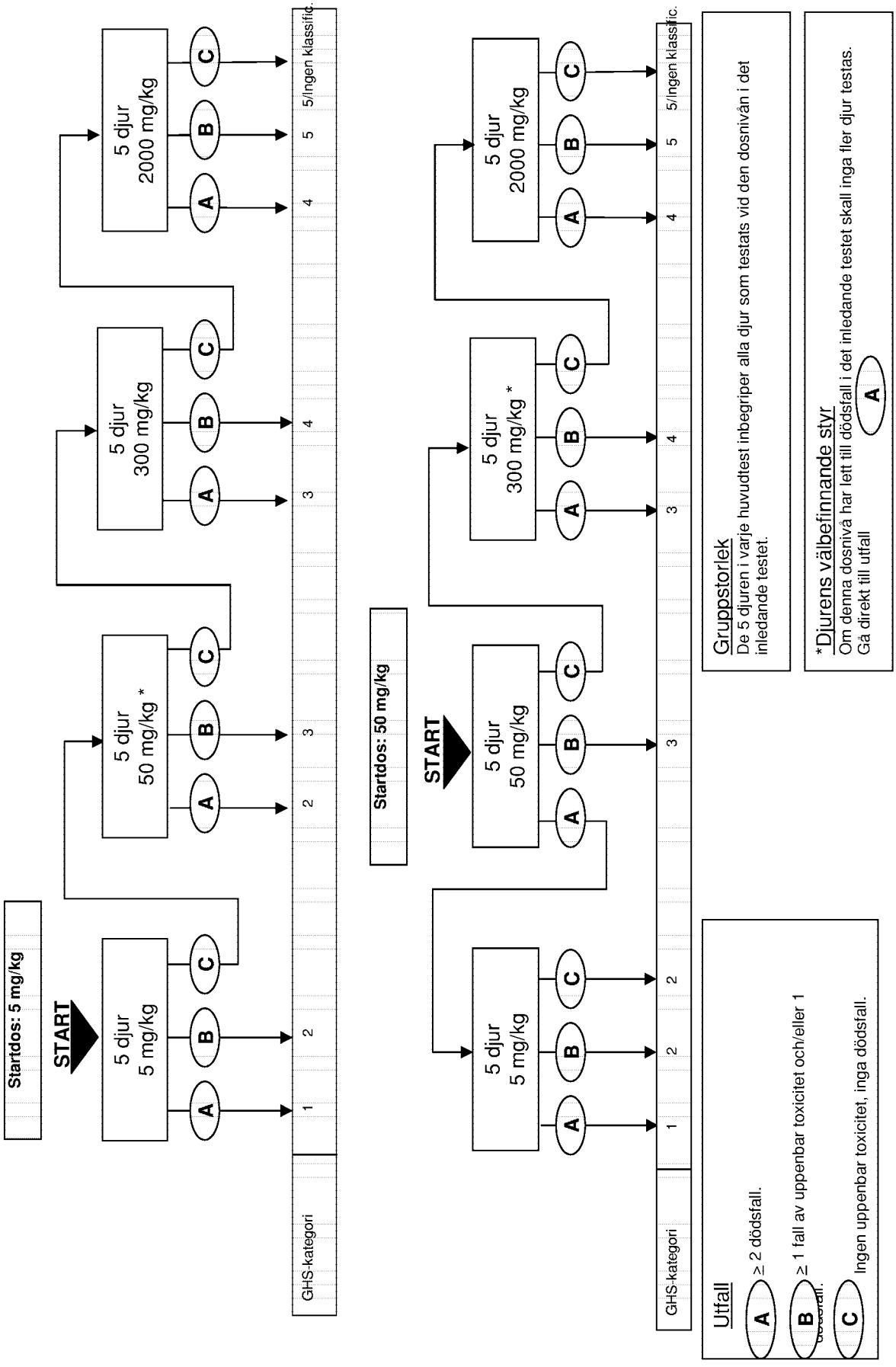
BILAGA 1: FLÖDESSCHEMA FÖR INLEDANDE TEST



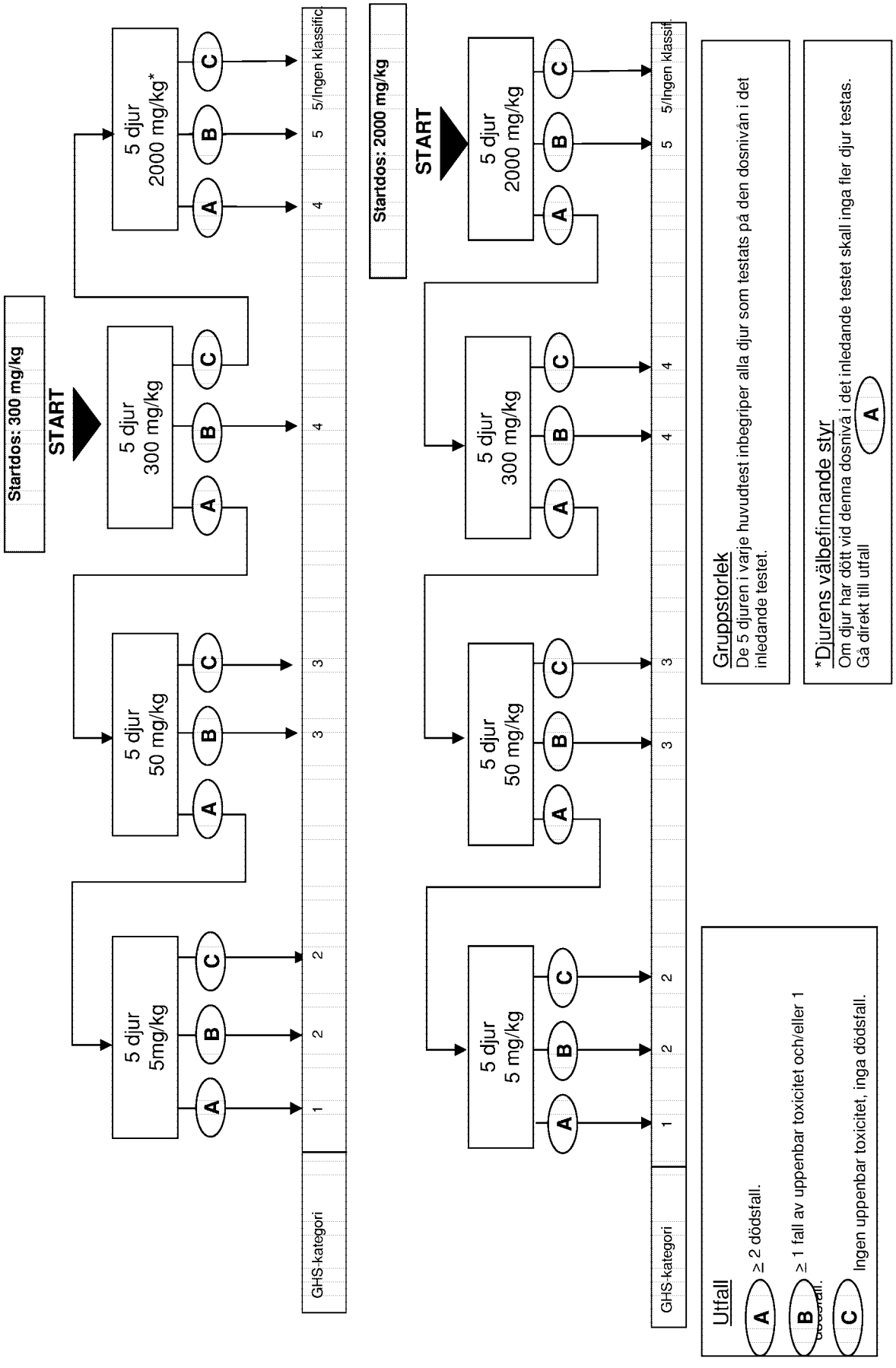
BILAGA 1: FLÖDESSCHEMA FÖR INLEDANDE TEST



BILAGA 2: FLÖDESSCHEMA FÖR HUVUDTEST



BILAGA 2: FLÖDESSCHEMA FÖR HUVUDTEST



BILAGA 3

KRITERIER FÖR HUR TESTÄMNEN MED FÖRVÄNTADE LD_{50}-VÄRDEN ÖVER 2000 MG/KG KAN KLASSIFICERAS UTAN TESTNING

Med hjälp av kriterierna för riskkategori 5 kan man identifiera testämnen som har en relativt låg risk för akut toxicitet men som under vissa omständigheter kan utgöra en risk för sårbara populationer. Dessa ämnen förväntas ha ett LD_{50}-värde (oralt eller via huden) inom området 2000–5000 mg/kg eller motsvarande doser i fråga om andra tillförselvägar. Ett testämne kan klassificeras enligt riskkategorin 2000 mg/kg < LD_{50} < 5000 mg/kg (GHS-kategori 5) i följande fall:

a) Om ämnet hänförs till denna kategori enligt utfallet i något av de testningsscheman som finns i bilaga 2, på grundval av mortalitet.
b) Om det redan finns tillförlitliga bevis för att LD_{50}-värdet ligger inom det intervall som motsvarar kategori 5 eller om tidigare djurförsök eller toxiska verkningar hos människor tyder på akut fara för människors hälsa.
c) På grundval av extrapolering, uppskattning eller mätning av data, om det inte är motiverat att placera ämnet i en högre riskklass.

– Om det finns tillförlitlig information som tyder på betydande toxiska verkningar hos människor, eller något av följande:
– Mortalitet kan observeras vid testning med värden upp till kategori 4.
– En bedömning av sakkunniga bekräftar betydande kliniska tecken på toxicitet vid testning upp till värden för kategori 4, med undantag av diarré, upprest päls eller ovårdat utseende.
– En bedömning av sakkunniga bekräftar tillförlitlig information från andra djurförsök som tyder på förmågan till betydande akuta verkningar.

TESTNING PÅ DOSNIVÅER ÖVER 2000 MG/KG

Undantagsvis, och endast när det kan motiveras med specifika tillsynskrav, får en ytterligare övre dosnivå på 5000 mg/kg användas. Med hänsyn till djurens välbefinnande avråds testning på djur vid dosnivån 5000 mg/kg. Sådan testning bör endast övervägas när det finns en stark sannolikhet för att resultaten har en direkt relevans för skyddet av djurs eller människors hälsa (9).

Inledande test

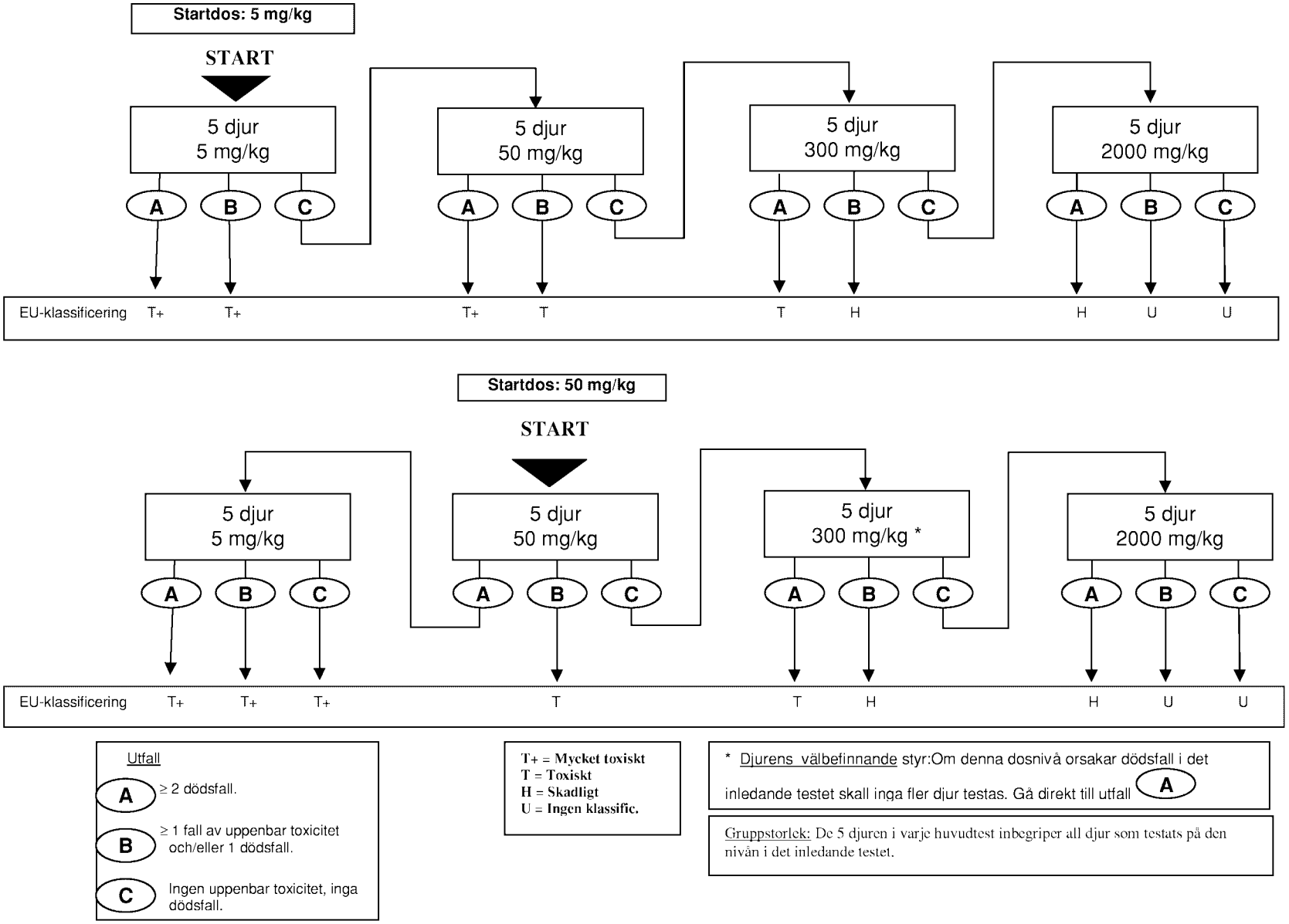
De beslutsregler som styr det sekventiella förfarandet enligt bilaga 1 utökas till att innefatta en dosnivå på 5000 mg/kg. När en startdos på 5000 mg/kg används vid ett inledande test och utfallet blir A (död) måste således ytterligare ett djur testas vid nivån 2000 mg/kg, medan utfallen B och C (uppenbar toxicitet eller ingen toxicitet) gör det möjligt att använda 5000 mg/kg som startdos i huvudtestet. På samma sätt gäller att om en startdos annan än 5000 mg/kg används i ett test där man går vidare till 5000 mg/kg efter att ha fått utfall B eller C vid nivån 2000 mg/kg, leder ett utfall A på nivån 5000 mg/kg till att huvudtestets startnivå blir 2000 mg/kg medan utfallen B och C leder till 5000 mg/kg som startnivå.

Huvudtest

De beslutsregler som styr det sekventiella förfarandet enligt bilaga 2 utökas till att innefatta en dosnivå på 5000 mg/kg. Detta innebär att utfallet A (≥ 2 dödsfall) i ett huvudtest med startdosen 5000 mg/kg leder till att en ytterligare grupp måste testas vid nivån 2000 mg/kg, medan utfallet B (uppenbar toxicitet och/eller ≤ 1 dödsfall) eller C (ingen toxicitet) leder till att ämnet inte får någon klassificering enligt GHS. På liknande sätt gäller att om en startdos annan än 5000 mg/kg används i ett test och man har gått vidare till dosnivån 5000 mg/kg efter att ha fått utfall C vid dosnivån 2000 mg/kg, leder utfallet A vid dosnivån 5000 mg/kg till att ämnet anses tillhöra GHS-kategorin 5 medan utfall B eller C leder till att ämnet inte får någon klassificering.

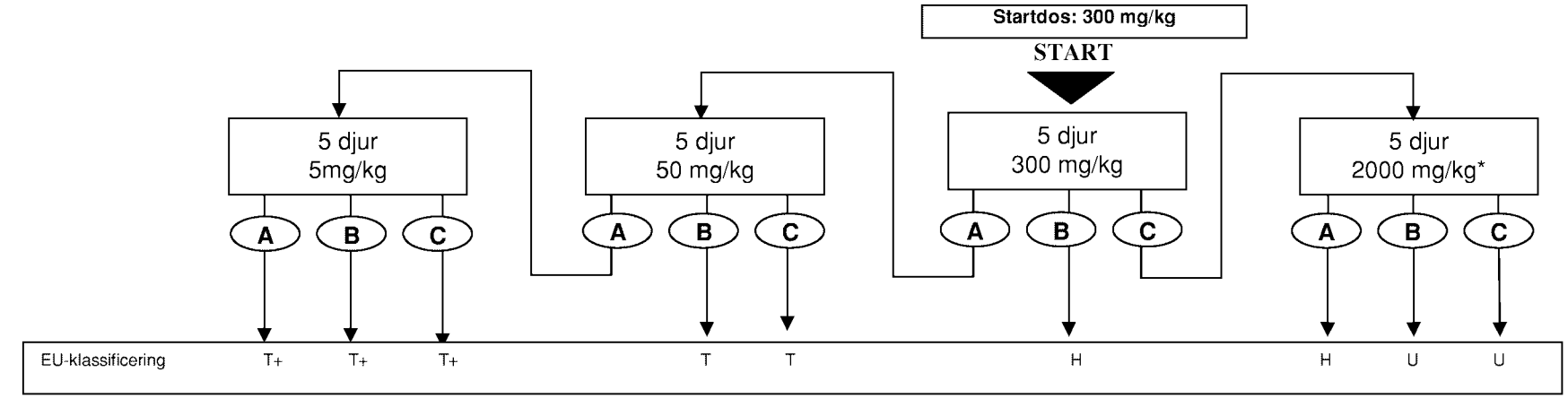
BILAGA 4

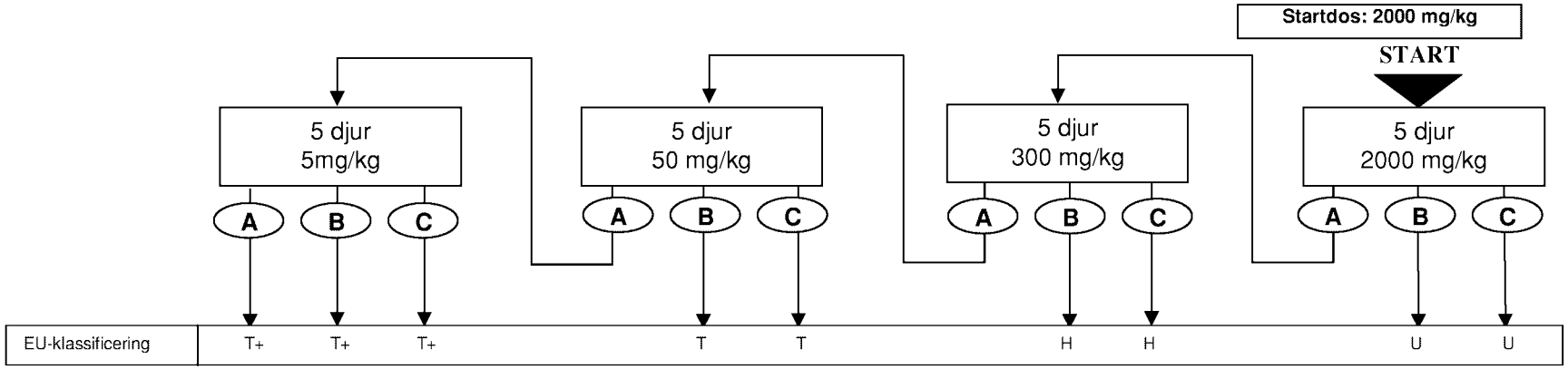
TESTMETOD B.1 b – Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller under övergångsperioden tills det globala harmoniserade systemet (GHS) för klassificering har genomförts helt (ur hänvisning 8)



BILAGA 4

TESTMETOD B.1 b – Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller under övergångsperioden tills det globala harmoniserade systemet (GHS) för klassificering har genomförts helt (ur hänvisning (8)





Utfall

A ≥ 2 dödsfall

B ≥ 1 fall av uppenbar toxicitet och/eller 1 dödsfall

C Ingen uppenbar toxicitet, inga dödsfall

T+ = Mycket toxiskt
T = Toxiskt
H = Skadligt
U = Ingen klassific.

Gruppstorlek

De 5b djuren I varje huvudtest inbegriper alla djur som testats vid den dosnivån I det iinledande testet

*Djurens välbefinnande styr

Om denna dosnivå har lett till dödsfall I det inledande testes skall inga fler djur testas. Gå direct till utfall A

BILAGA 2C

B.1 C. AKUT TOXICITET ORALT – METOD FÖR BESTÄMNING AV AKUT TOXICITETSKLASS

1. METOD

Denna testmetod motsvarar OECD TG 423 (2001).

1.1 INLEDNING

Denna metod för bestämning av akut toxicitetsklass (se hänvisning 1) är ett stegvis förfarande där tre djur av samma kön används per steg. Beroende på mortaliteten och/eller förekomsten av döende djur behövs det i genomsnitt 2–4 steg för bedömningen av testämnets akuta toxicitet. Förfarandet är reproducerbart, kräver mycket få djur och ger en möjlighet att klassificera ämnen på ett liknande sätt som med de övriga metoderna för testning av akut toxicitet. Metoden för bestämning av akut toxicitetsklass baserar sig på biometriska bedömningar (se hänvisningarna 2, 3, 4 och 5) och fast definierade doser på tillräckligt separerade nivåer för att testämnet ska kunna kategoriseras för klassificering och riskbedömning. Metoden antogs 1996 och har validerats omfattande *in vivo* mot LD_{50}-data som erhållits vid litteraturstudier, både nationellt (se hänvisning 6) och internationellt (se hänvisning 7).

Riktlinjer för valet av den lämpligaste testmetoden för ett bestämt ändamål finns i vägledningen för testning av akut oral toxicitet (se hänvisning 8). I vägledningsdokumentet finns även tilläggsinformation rörande utförandet av testmetod B.1.c och tolkningen av resultaten.

Testämnesdoser som, på grund av frätande eller allvarligt irriterande verkningar, är kända att orsaka klar smärta och svårt lidande behöver inte ges. Döende djur eller djur som uppvisar klara tecken på smärta eller allvarligt och ihållande lidande skall avlivas skonsamt, och vid tolkningen av testresultaten skall dessa djur beaktas på samma sätt som djur som har dött under testets gång. Kriterierna för beslut rörande avlivning av döende eller svårt lidande djur, liksom även vägledning om igenkänning av förutsägbar eller annalkande död, behandlas i en separat vägledning (se hänvisning 9).

Metoden bygger på användning av fast definierade doser, och resultatet ger en möjlighet att kategorisera och klassificera ett ämne enligt det globala harmoniserade systemet (GHS) för klassificering och märkning av kemikalier som orsakar akut toxicitet (se hänvisning 10).

Även om metoden i princip inte är avsedd att användas för beräkning av exakta LD_{50}-värden ger den ändå en möjlighet att bestämma exponeringsområden där ämnets verkan sannolikt är dödlig, eftersom den viktigaste ändpunkten för detta test fortfarande är andelen djur som dör. Bestämning av ett LD_{50}-värde med denna metod kan endast göras när minst två doser leder till en mortalitet som är högre än 0 % och lägre än 100 %. Eftersom testningen alltid utförs med fast definierade doser, oavsett vilket ämne som testas, och klassificeringen uttryckligen är bunden till antalet djur som reagerar på ett visst sätt, ökas möjligheterna till enhetliga testrapporter och repeterbarhet mellan olika laboratorier.

Testningslaboratoriet bör analysera all tillgänglig information om testämnet innan själva testningen genomförs. Sådan information inbegriper ämnets identitet och kemiska struktur, fysikalkemiska egenskaper, resultaten från andra eventuella *in vivo*- eller *in vitro*-test avseende toxicitet, toxikologiska data om strukturellt närbesläktade ämnen och ämnets förutsedda användningsändamål. Denna information behövs för att avgöra huruvida testet är relevant för skyddet av människors hälsa, och utgör en hjälp vid valet av en optimal startdos.

1.2 DEFINITIONER

Akut toxicitet (oralt): De skadliga verkningar som uppträder efter oral tillförsel av en engångsdos av ett ämne eller upprepade doser som ges inom 24 timmar.

Fördröjd död: Det att ett djur inte dör eller är döende inom 48 timmar, men dör senare under den 14 dagar långa observationsperioden.

Dos: Den mängd testämne som tillförs. Dosen uttrycks som vikten testämne per viktenhet försöksdjur (exempelvis mg/kg).

GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier och blandningar. Systemet utarbetas gemensamt inom OECD (människors hälsa och miljö), FN:s expertkommitté om transport av farligt gods (fysikalkemiska egenskaper) och ILO (varningar). Samordningen sker genom det gemensamma programmet för sund kemikaliehantering (IOMC).

Annalkande död: När ett djur troligen är döende eller har dött före den nästa planenliga observationstidpunkten. Tecken som tyder på detta tillstånd kan hos gnagare inbegripa konvulsioner, kroppsställning på sidan, bakåtlutad kroppsställning och tremor (närmare uppgifter finns i vägledningen om konsekvenser för människor, se hänvisning 9).

LD_{50} (median letal dos (oralt): En statistiskt fastställd engångsdos som troligen leder till döden för 50 % av de djur som har tillförts dosen oralt. LD_{50}-värdet uttrycks som vikten testämne per viktenhet försöksdjur (mg/kg).

Gränsdos: En testdos vid den övre gränsnivån (2000 eller 5000 mg/kg).

Döende djur: Ett djur som håller på att dö eller som har små chanser att överleva, även om det får behandling (närmare uppgifter finns i vägledningen om konsekvenser för människor, se hänvisning 9).

Förutsägbar död: Förekomsten av kliniska tecken som tyder på död vid en känd framtida tidpunkt som infaller före försökets planerade avslutningstidpunkt, exempelvis oförmåga att nå vatten eller föda (närmare uppgifter finns i vägledningen om konsekvenser för människor, se hänvisning 9).

1.3 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Testmetoden bygger på principen om att man genom ett stegvis förfarande med ett minimalt antal djur per steg kan få tillräcklig information om testämnets akuta toxicitet för att det skall vara möjligt att klassificera ämnet. Ämnet tillförs oralt till en grupp försöksdjur vid en av de definierade dosnivåerna. Ämnet testas genom ett stegvis förfarande med tre djur av samma kön (i regel honor) per steg. Avsaknaden eller förekomsten av ämnesrelaterad mortalitet hos de djur som doserats på ett visst steg avgör vilket av följande som blir nästa steg:

- Ingen ytterligare testning behövs.
- Ytterligare tre djur tillförs en lika stor dos.
- Ytterligare tre djur tillförs en dos på nästa högre eller lägre dosnivå.

Testningsförfarandet beskrivs närmare i bilaga 1. När denna metod används kan testämnet genom de olika utfallen placeras i en av de toxicitetsklasser som definieras genom fasta LD_{50}-gränsvärden.

1.4 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.4.1 **Val av djurart**

Rekommenderad gnagare är råtta, även om testet kan utföras med andra gnagare. I regel används hondjur (se hänvisning 9). Skälet till detta är att litteraturundersökningar av konventionella LD_{50}-test tyder på att känslighetsskillnaderna mellan könen är små, men att honorna i förekommande fall ofta är en aning mer känsliga (se hänvisning 11). Om däremot kunskaperna om strukturellt närbesläktade ämnens toxikologiska eller toxikokinetiska egenskaper tyder på att hanarna sannolikt är känsligare än honorna bör hanar användas. Om testet görs på hanar bör tillbörlig motivering ges.

Djuren bör vara unga och friska vuxna exemplar som härrör från normala laboratoriestammar. Hondjuren får inte ha fött ungar och får inte vara dräktiga. När dostillförseln inleds skall djuret vara mellan 8 och 12 veckor gammalt, och variationerna i vikt får vara högst ±20 % av medelvikten för alla tidigare djur som har doserats.

1.4.2 **Förvarings- och utfodringsbetingelser**

Temperaturen i testdjurens utrymmen bör vara 22°C (±3°C). Den relativa fuktigheten bör vara minst 30 % och skall helst inte överstiga 70 %, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60 %. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten. Djur som tillförs doser på samma nivå kan inhysas i samma bur, men antalet djur per bur får inte vara högre än att klara observationer kan göras av varje djur.

1.4.3 **Förberedelse av djuren**

Djuren väljs ut slumpmässigt och förses med märkning så att de kan identifieras individuellt Därefter får djuren acklimatisera sig till laboratoriets betingelser i sina burar i minst 5 dagar före doseringsstart.

1.4.4 **Förberedelse av doserna**

I regel skall de olika doserna av testämnet tillföras i en konstant volym, vilket innebär att doserna har varierande koncentration. När slutprodukter i vätskeform eller blandningar testas, kan det med tanke på riskbedömningen vara mer relevant att använda testämnet i outspädd form (konstant koncentration), vilket även förutsätts av vissa tillsynsmyndigheter. Den maximala dosvolymen för tillförsel får aldrig överskridas. Den största mängd vätska som kan tillföras vid ett och samma tillfälle beror på testdjurets storlek. För gnagare bör denna volym i regel inte överskrida 1 ml per 100 g kroppsvikt. I fråga om vattenlösningar får dock 2 ml per 100 g kroppsvikt användas. För tillförsel av dosen rekommenderas alltid i första hand lösning, suspension eller emulsion i vatten, sedan lösning, suspension eller emulsion i olja (exempelvis majsolja) och därefter eventuella andra vehiklar. I fråga om andra vehiklar än vatten måste de toxikologiska egenskaperna vara kända. Doserna måste beredas strax före tillförseln, om inte preparatets stabilitet är känd och har påvisats vara godtagbar över hela användningsperioden.

1.5 FÖRFARANDE

1.5.1 **Tillförsel av doser**

Testämnet tillförs som en engångsdos genom sondmatning med hjälp av magsond eller lämplig intubationskanyl. I det sällsynta fall det inte är möjligt med en engångsdos, kan dosen tillföras i mindre delar över en period som inte överskrider 24 timmar.

Före dostillförseln hålls djuren fastande (utan föda och med tillgång till vatten, för råttor över natten och för möss i 3–4 timmar). Efter fasteperioden vägs djuren och testämnet tillförs. Efter tillförsel av ämnet kan djuren hållas utan föda i ytterligare 3–4 timmar (råttor) respektive 1–2 timmar (möss). Om dosen tillförs i delar över en tidsperiod kan det vara nödvändigt att ge djuren föda och vatten, beroende på tidsperiodens längd.

1.5.2 **Antalet djur och dosnivåer**

Tre djur används per steg. För startdosen väljs en av fyra fast definierade nivåer (5, 50, 300 eller 2000 mg per kg kroppsvikt). För startdosen väljs den nivå som högst sannolikt leder till att ett antal av de doserade djuren dör. I flödesschemat i bilaga 1 beskrivs de förfaranden som gäller för de olika startdoserna. Dessutom innehåller bilaga 4 vägledning om klassificeringen enligt EU-systemet, som gäller tills det att det nya GHS-systemet har genomförts.

Om den tillgängliga informationen tyder på att inga djur dör vid den högsta startdosnivån (2000 mg per kg kroppsvikt) bör ett gränstest utföras. Om det inte finns någon information tillgänglig om testämnet, rekommenderas med hänsyn till djurens välbefinnande att startdosen 300 mg per kg kroppsvikt används.

Tidsintervallet mellan dostillförseln till de olika grupperna bestäms av start, varaktighet och allvarlighetsgrad för de toxiska tecknen. Doseringen av djuren på nästa dosnivå bör inte inledas förrän det råder säkerhet om de tidigare doserade djurens överlevnad.

Undantagsvis, och endast när det kan motiveras med specifika tillsynskrav, får en ytterligare övre dosnivå på 5000 mg per kg kroppsvikt användas (se bilaga 2). Med hänsyn till djurens välbefinnande avråds testning på djur när det gäller GHS-kategori 5 (2000–5000 mg per kg kroppsvikt). Sådan testning bör endast övervägas när det finns en stark sannolikhet för att resultaten har direkt relevans för skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön.

1.5.3 **Gränstest**

Gränstest används primärt i situationer där laboratoriet har information som tyder på att testämnet sannolikt inte är toxiskt (toxiskt endast ovanför de gränsdoser som anges i gällande föreskrifter). Information om testämnets toxicitet kan härledas från kunskaperna om liknande testade ämnen eller liknande testade blandningar eller produkter, med hänsyn tagen till identiteten och halten av de komponenter som har känd toxikologisk signifikans. Om informationen om ämnets toxicitet är bristfällig eller saknas, eller om ämnet troligen är toxiskt, bör huvudtestet genomföras.

Ett gränstest vid en dosnivå 2000 mg per kg kroppsvikt kan utföras med sex djur (tre djur per steg). Undantagsvis kan ett gränstest på dosnivån 5000 mg per kg kroppsvikt utföras med tre djur (se bilaga 2). Om testämnet orsakar dödsfall måste eventuellt ytterligare testning utföras på närmaste lägre nivå.

1.6 OBSERVATIONER

Efter doseringen observeras djuren individuellt minst en gång under de första 30 minuterna, periodiskt under de första 24 timmarna (med särskild uppmärksamhet under de första 4 timmarna) och därefter dagligen under totalt 14 dagar. Detta gäller inte för djur som av hänsyn till djurens välbefinnande måste avlivas skonsamt eller för djur som hittas döda. Observationsperiodens längd bör dock ha en anpassningsmån. Längden bör bestämmas enligt de toxiska reaktionerna, tidpunkten för när de sätter in och återhämtningsperiodens längd. Observationsperioden kan således förlängas om det anses vara nödvändigt. Tidpunkten då tecken på toxicitet uppträder och försvinner är viktig, särskilt om de toxiska tecknen tenderar att vara fördröjda (se hänvisning 12). Alla observationer registreras systematiskt, med individuella registreringar för varje djur.

Tilläggsobservationer behövs om djuren fortsätter att uppvisa tecken på toxicitet. Observationerna bör omfatta förändringar i hud och päls, ögon och slemhinnor samt även andningsorganen, cirkulationsorganen och det autonoma och centrala nervsystemet. Likaså bör den somatomotoriska aktiviteten och beteendemönstret observeras. Uppmärksamhet bör fästas vid observationer av tremor, konvulsioner, salivutsöndring, diarré, letargi, sömn och koma. Hänsyn bör tas till de principer och kriterier som anges i vägledningen om konsekvenser för människor (se hänvisning 8). Djur som befinns vara döende och djur som visar tecken på svår smärta eller ihållande lidande bör avlivas skonsamt. I fall där djur avlivas av hänsyn till djurens välbefinnande eller hittas döda, bör tidpunkten för dödsfallet registreras så exakt som möjligt.

1.6.1 **Kroppsvikt**

Djurens vikt bör registreras individuellt strax före testämnet tillförs och därefter minst en gång per vecka. Alla viktändringar bör bestämmas och registreras. Vid testets slut vägs alla överlevande djur och avlivas därefter skonsamt.

1.6.2 **Patologi**

Alla försöksdjur (inbegripet de som dött under testet eller som har avlivats av hänsyn till djurens välbefinnande) bör obduceras. Alla betydande patologiska förändringar bör registreras för varje djur. Användbar information kan även fås genom mikroskopundersökning av organ som uppvisar betydande skador och som härrör från djur som överlevt minst 24 timmar efter tillförsel av startdosen.

2. DATA

Data bör rapporteras individuellt per djur. Dessutom bör alla data sammanställas i tabellform. Tabellen skall för varje testgrupp visa antalet djur som använts, antalet djur som uppvisat tecken på toxicitet, antalet djur som under testets gång har dött eller avlivats av hänsyn till djurens välbefinnande, tidpunkterna för alla individuella dödsfall, en beskrivning av och förloppet för de toxiska verkningarna och deras reversibilitet samt obduktionsfynd.

3. RAPPORTERING

3.1 TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter, enligt det som är relevant:

Testämne:

- Fysikalisk natur, renhet och, där det är relevant, fysikalkemiska egenskaper (inbegripet isomerisering).
- Identifieringsdata, inbegripet CAS-nummer.

Vehikel (i förekommande fall).

- Motivering för val av vehikel, om annan än vatten.

Försöksdjur:

- Art och stam som använts.
- Mikrobiologiska data för djuren, om dessa data är kända.
- Antalet djur, deras ålder och kön (och i förekommande fall en motivering för användning av hanar i stället för honor).
- Ursprung, förvaringsförhållanden, foder och dylikt.

Testbetingelser:

- Detaljerade uppgifter om testämnets sammansättning, inbegripet uppgifter om den tillförda dosens fysikaliska form.
- Uppgifter om hur testämnet har tillförts, inbegripet dosens volym och doseringstidpunkten.
- Detaljerade uppgifter om foder- och vattenkvalitet (inbegripet diettyp/källa, vattenkälla).
- Motivering för valet av startdos.

Resultat:

- En tabell med responsdata och dosnivå för varje djur (djur som uppvisat tecken på toxicitet samt mortalitet, verkningarnas natur, allvarlighetsgrad och varaktighet).
- Tabell med kroppsvikt och förändringar av kroppsvikt.
- Djurens individuella vikt på doseringsdagen och därefter med en veckas intervall, samt tidpunkten för dödsfall eller avlivning.
- Datum och tidpunkt för dödsfall som inträffat före den planenliga avlivningen.
- Tidsförloppet för när tecken på toxicitet sätter in och huruvida dessa är reversibla, för varje djur.
- Obduktionsfynd och histopatologiska fynd för varje djur, i förekommande fall.

Diskussion och tolkning av resultaten.

Slutsatser.

4 HÄNVISNINGAR

(1) Roll R., Höfer-Bosse T. 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 Hayes A.W. (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.

BILAGA 1

FÖRFARANDEN SOM BÖR FÖLJAS BEROENDE PÅ STARTDOS

ALLMÄNNA ANMÄRKNINGAR

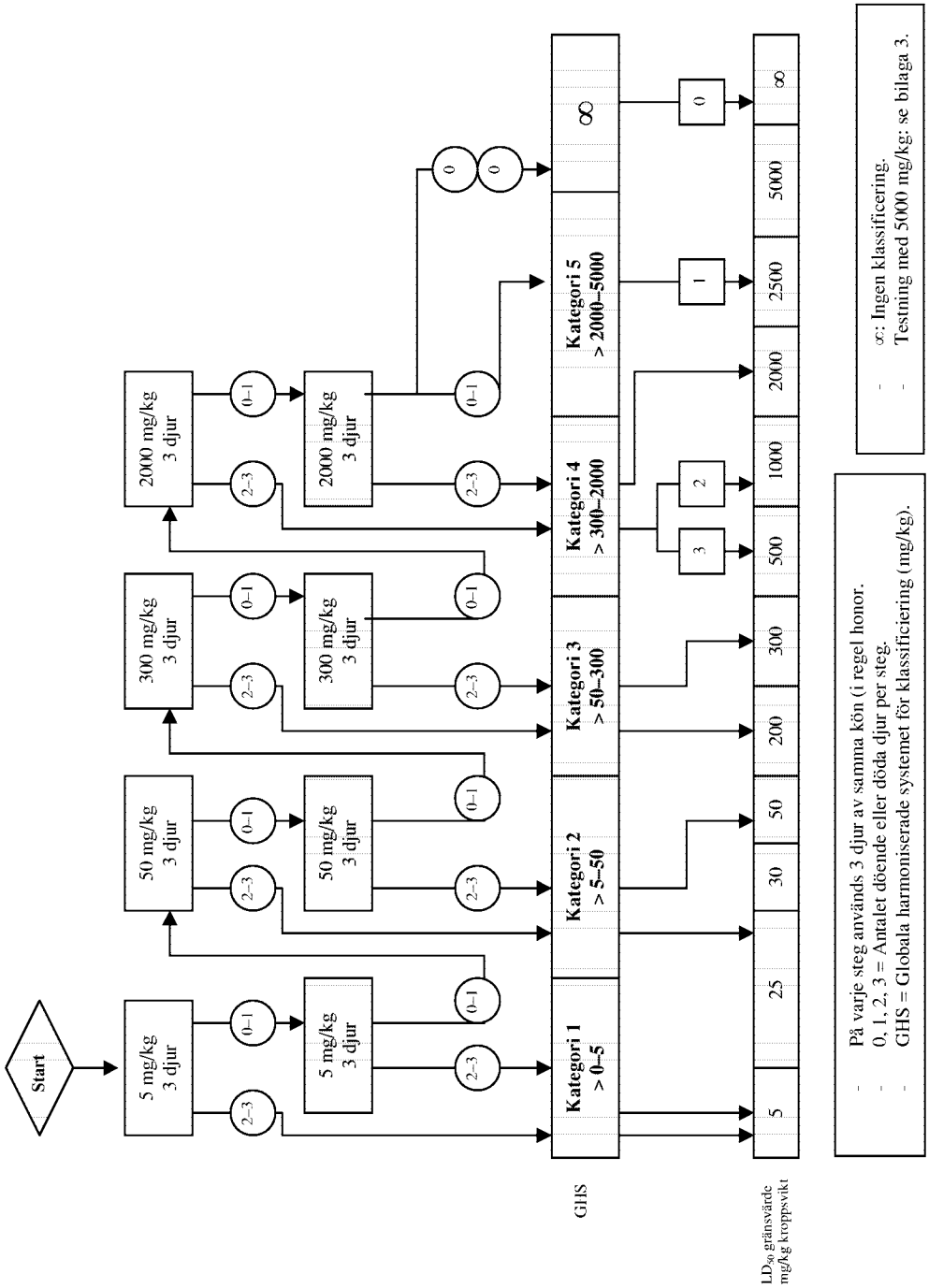
För de olika startdoserna finns det olika testningsscheman som bör följas, enligt beskrivningen i denna bilaga.

- Bilaga 1 a: Startdosen är 5 mg per kg kroppsvikt.
- Bilaga 1 b: Startdosen är 50 mg per kg kroppsvikt.
- Bilaga 1 c: Startdosen är 300 mg per kg kroppsvikt.
- Bilaga 1 d: Startdosen är 2000 mg per kg kroppsvikt.

Testningens förlopp anges av pilarna och beror på antalet avlivade djur eller djur som dött.

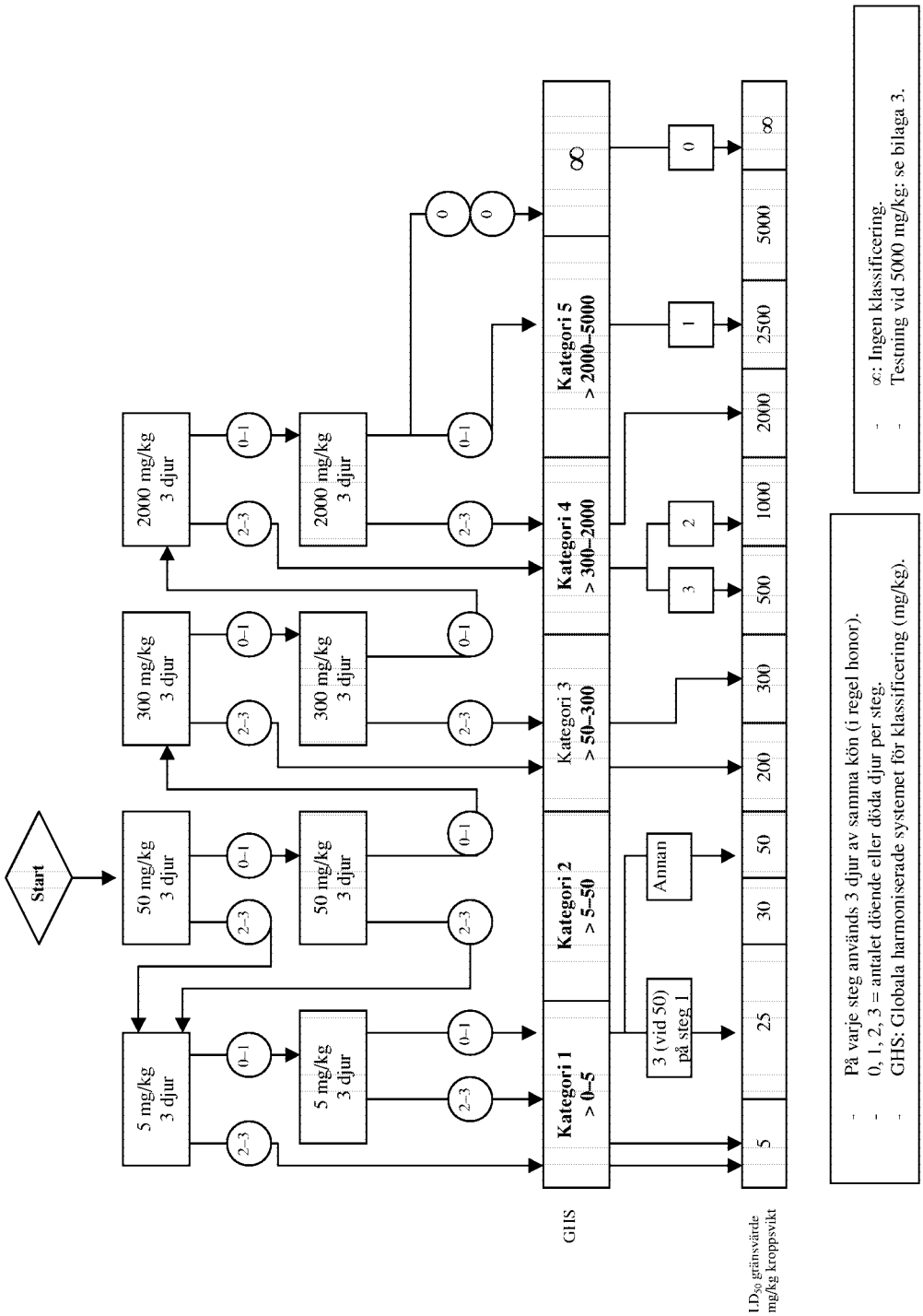
BILAGA 1 A

TESTFÖRFARANDE MED STARTDOSEN 5 MG PER KG KROPPSVIKT



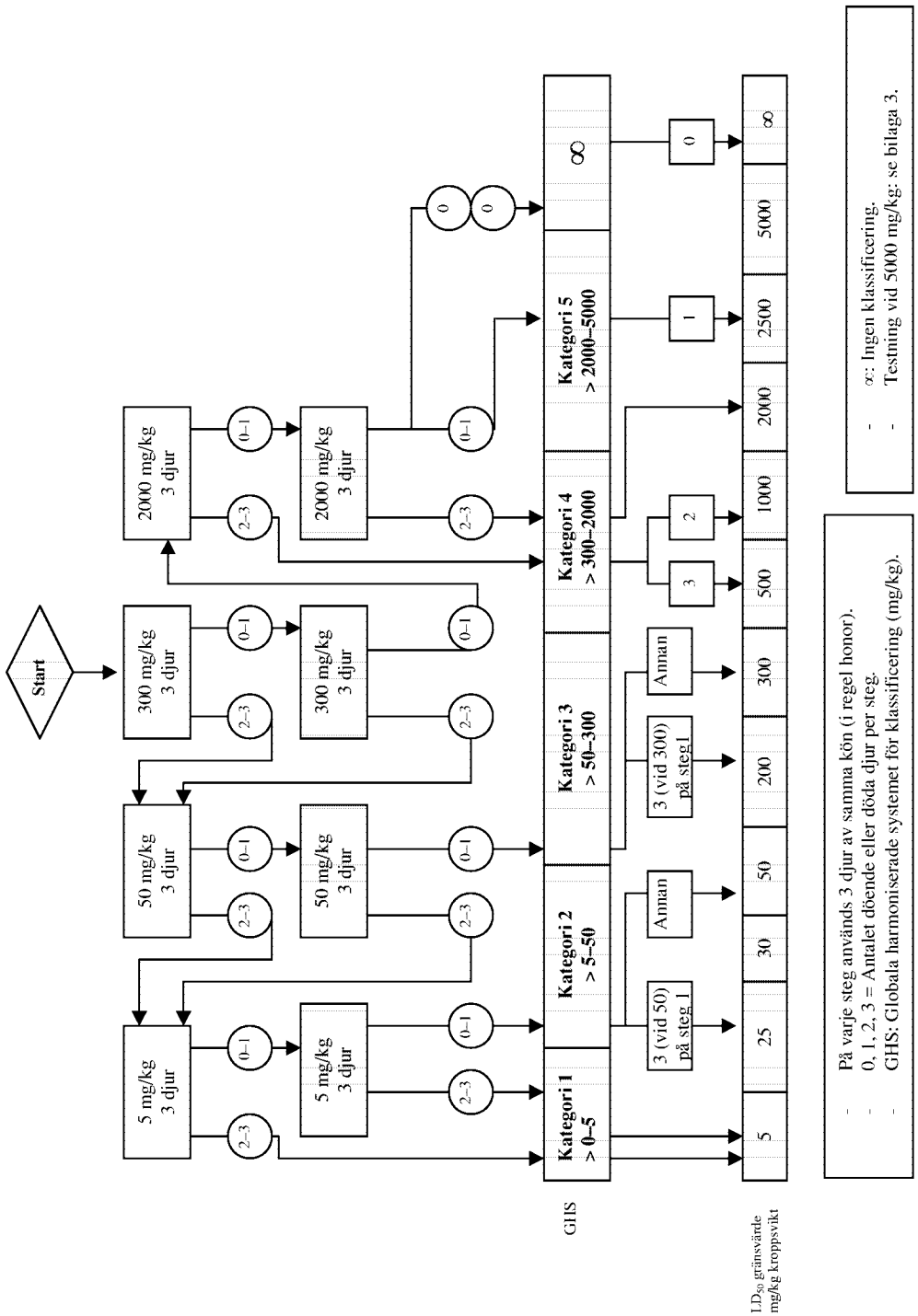
BILAGA 1 B

TESTFÖRFARANDE MED STARTDOSEN 50 MG PER KG KROPPSVIKT



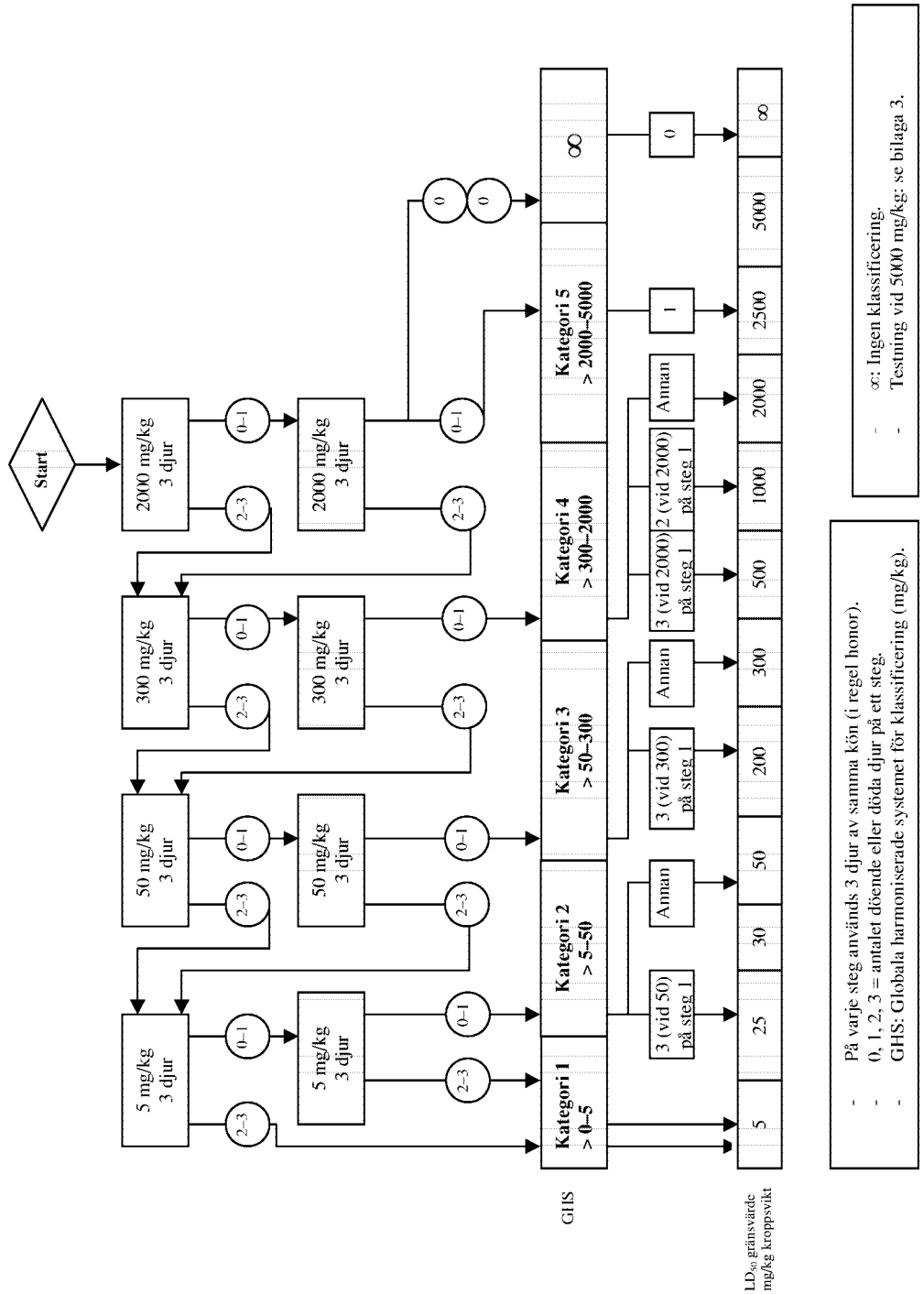
BILAGA 1 C

TESTFÖRFARANDE MED STARTDOSEN 300 MG PER KG KROPPSVIKT



BILAGA 1 D

TESTFÖRFARANDE MED STARTDOSEN 2000 MG PER KG KROPPSVIKT



BILAGA 2

KRITERIER FÖR HUR TESTÄMNEN MED FÖRVÄNTADE LD_{50}-VÄRDEN ÖVER 2000 MG/KG KAN **KLASSIFICERAS UTAN TESTNING**

Med hjälp av kriterierna för riskkategori 5 kan man identifiera testämnen som har en relativt låg risk för akut toxicitet men som under vissa omständigheter kan utgöra en risk för sårbara populationer. Dessa ämnen förväntas ha ett LD_{50}-värde (oralt eller via huden) inom området 2000–5000 mg/kg eller motsvarande doser i fråga om andra tillförselvägar. Ett testämne kan klassificeras enligt riskkategorin 2000 mg/kg < LD_{50} < 5000 mg/kg (GHS-kategori 5) i följande fall:

a) Om ämnet hänförs till denna kategori enligt utfallet i något av de testningsscheman som finns i bilaga 2, på grundval av mortalitet.

b) Om det redan finns tillförlitliga bevis för att LD_{50}-värdet ligger inom det intervall som motsvarar kategori 5 eller om tidigare djurförsök eller toxiska verkningar hos människor tyder på akut fara för människors hälsa.

c) På grundval av extrapolering, uppskattning eller mätning av data, om det inte är motiverat att placera ämnet i en högre riskklass.

- Om det finns tillförlitlig information som tyder på betydande toxiska verkningar hos människor, eller något av följande:
- Mortalitet kan observeras vid testning med värden upp till kategori 4 via oral tillförsel.
- Om en bedömning av sakkunniga bekräftar signifikanta kliniska tecken på toxicitet vid testning med värden upp till kategori 4, med undantag av diarré, upprest päls eller ett ovårdat utseende.
- Om en bedömning av sakkunniga bekräftar tillförlitlig information från andra djurförsök som tyder på förmåga till signifikanta akuta verkningar.

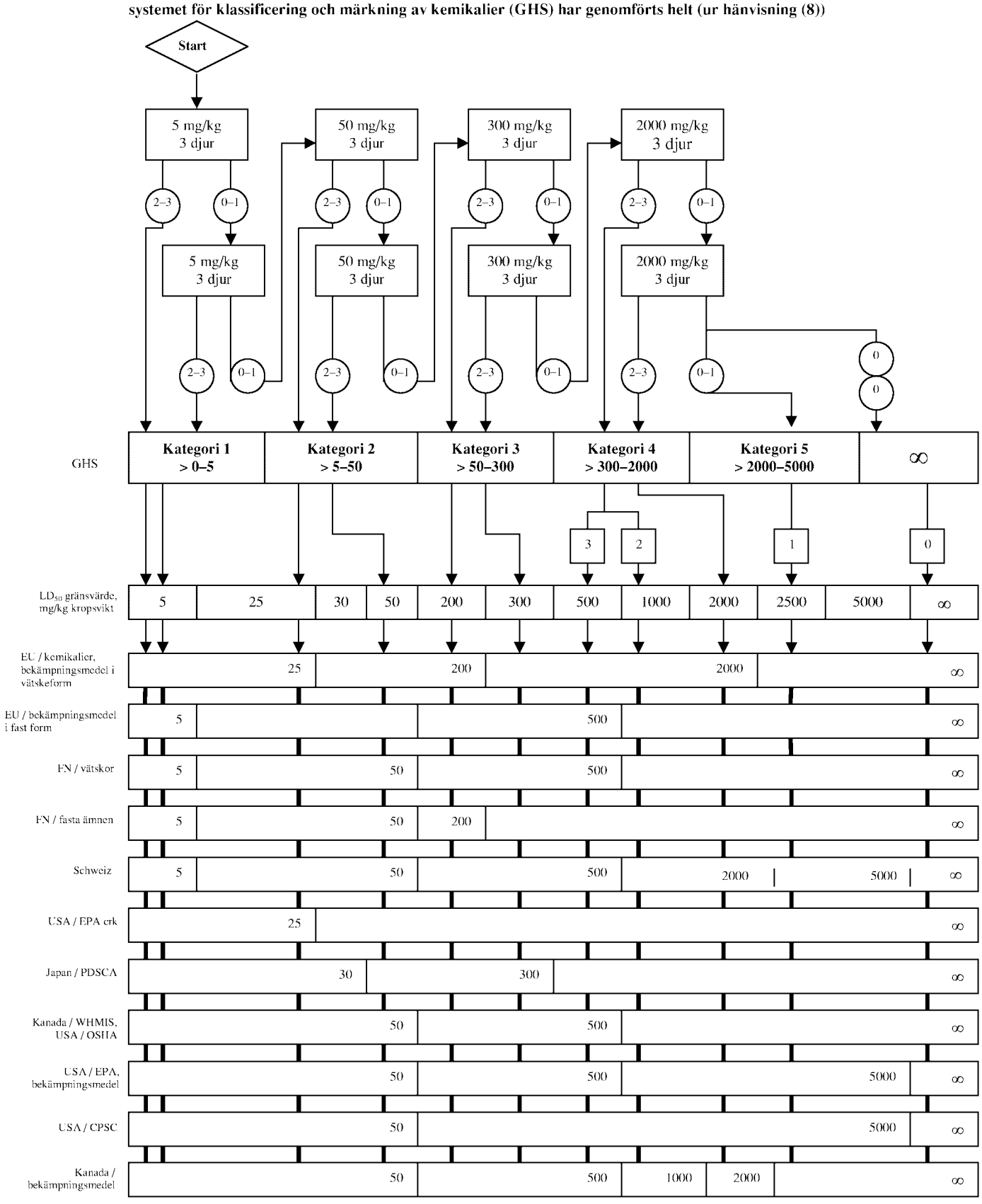
TESTNING PÅ DOSNIVÅER ÖVER 2000 MG/KG

Med hänsyn till djurens välbefinnande avråds testning på djur när det gäller kategori 5 (5000 mg/kg). Sådan testning bör endast övervägas när det finns en hög sannolikhet för att resultaten har direkt relevans för skyddet av djurens eller människors hälsa (se hänvisning 10). Ingen ytterligare testning bör utföras vid högre dosnivåer.

I nödvändiga fall används en dos på 5000 mg/kg i ett enda steg (tre djur). Om det först doserade djuret dör, fortsätts doseringen till 2000 mg/kg i enlighet med flödesschemat i bilaga 1. Om det första djuret överlever, doseras ytterligare två djur. Om endast ett av de tre djuren dör antas LD_{50}-värdet överskrida 5000 mg/kg. Om de två djuren dör fortsätts doseringen med 2000 mg/kg.

BILAGA 3

TESTMETOD B.1 c: Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller tills det globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier (GHS) har genomförts helt (ur hänvisning (8))

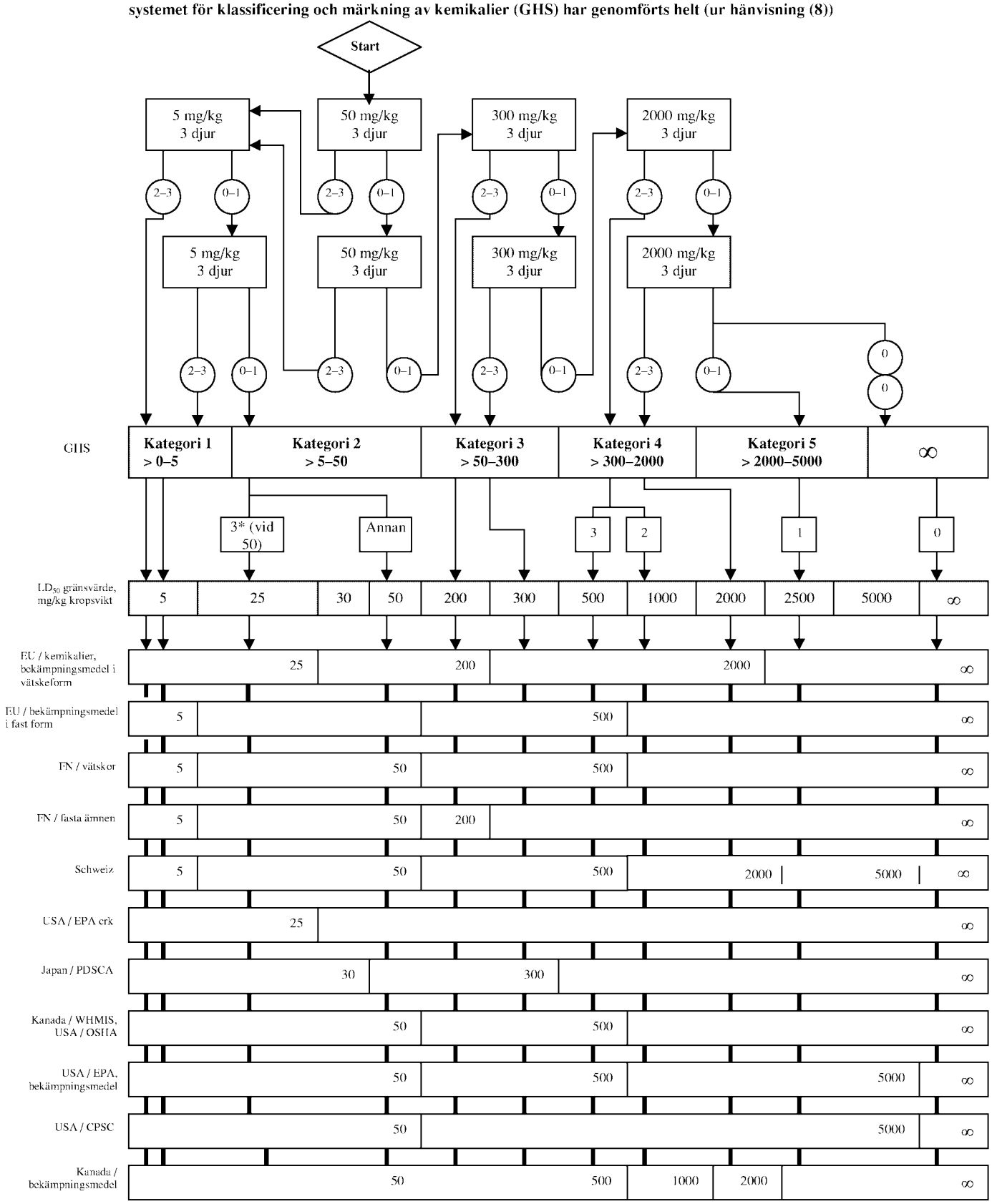


– På varje steg används 3 djur av samma kön (i regel honor).
– 0, 1, 2, 3 = antalet döende eller döda djur på ett steg.

- ∞: Ingen klassificering.
- GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering (mg/kg).

BILAGA 3 (FORTS. 1)

TESTMETOD B.1 c: Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller tills det globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier (GHS) har genomförts helt (ur hänvisning (8))

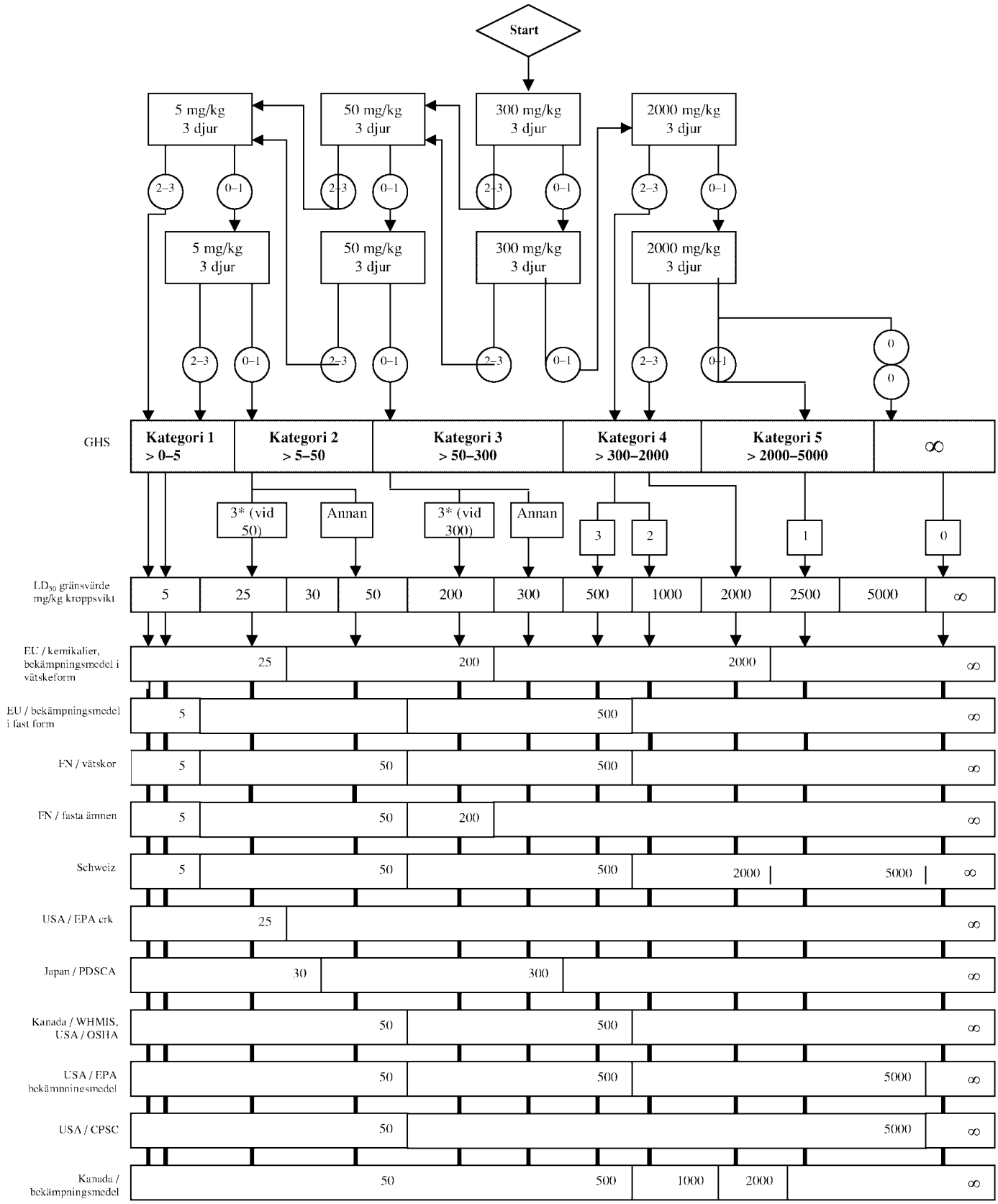


– På varje steg används 3 djur av samma kön (i regel honor).
- 0, 1, 2, 3 = antalet döende eller döda djur på ett steg.

- ∞: Ingen klassificering.
- *: På första steget.
- GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering (mg/kg).

BILAGA 3 (FORTS. 2)

TESTMETOD B.1 c: Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller tills det globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier (GHS) har genomförts helt (ur hänvisning (8))

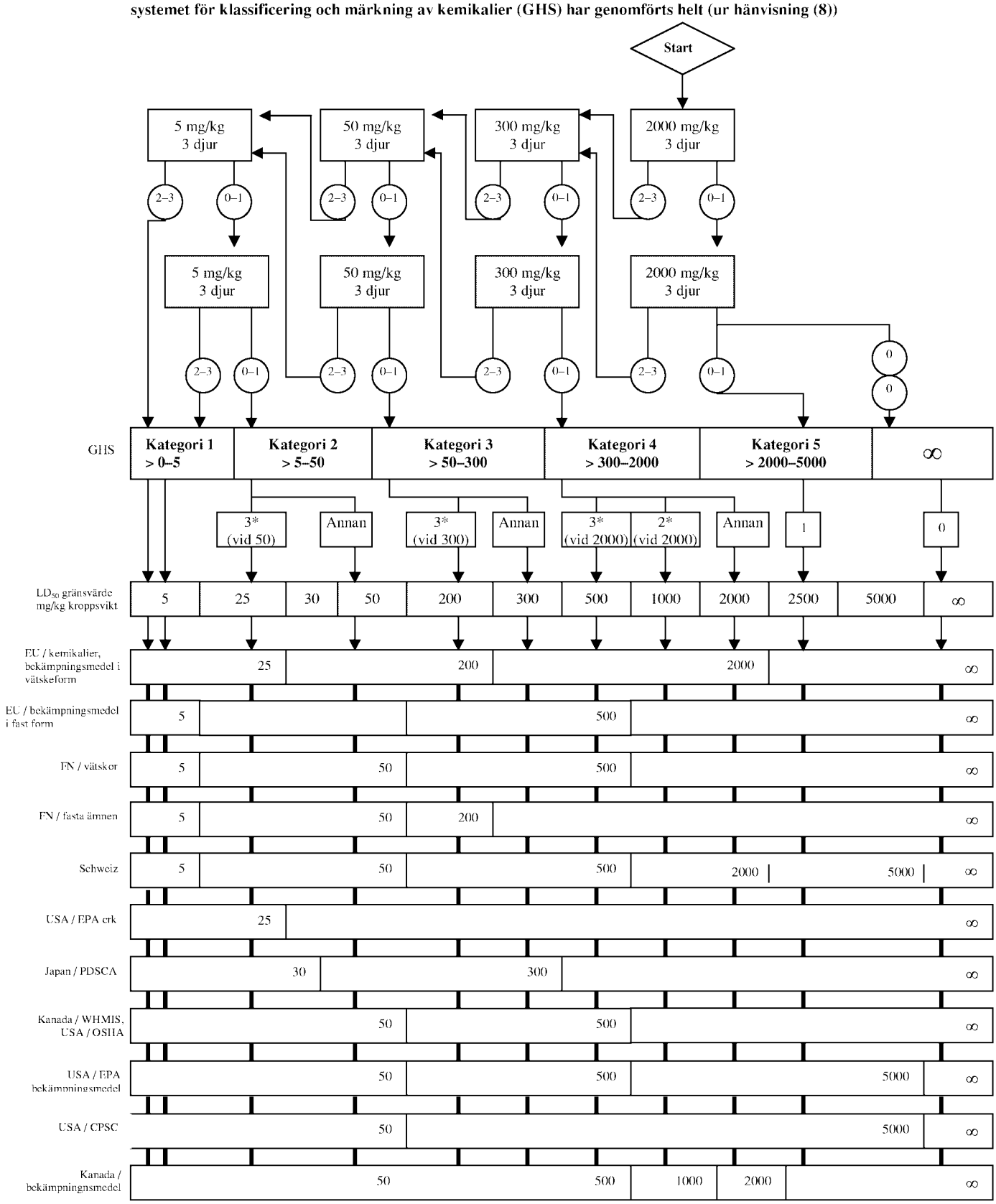


– På varje steg används 3 djur av samma kön (i regel honor).
– 0, 1, 2, 3 = antalet döende eller döda djur på ett steg.

- ∞: Ingen klassificering.
- *: På första steget.
- GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering (mg/kg).

BILAGA 3 (FORTS. 3)

TESTMETOD B.1 c: Vägledning för klassificering enligt EU-systemet, som gäller tills det globala harmoniserade systemet för klassificering och märkning av kemikalier (GHS) har genomförts helt (ur hänvisning (8))



– På varje steg används 3 djur av samma kön (i regel honor).
– 0, 1, 2, 3 = antalet döende eller döda djur på ett steg.

- ∞: Ingen klassificering.
- *: På första steget.
- GHS: Globala harmoniserade systemet för klassificering (mg/kg).

BILAGA 2D

B.4. AKUT TOXICITET: HUDIRRITATION/HUDKORROSION

1. METOD

Denna testmetod motsvarar OECD TG 404 (2002).

1.1 INLEDNING

Vid utarbetandet av denna uppdaterade metod lades särskilt stor vikt vid möjligheterna till bättre testningsförfaranden, där djurskyddsfrågor beaktas så väl som möjligt. Sådana förfaranden innebär att all existerande information om testämnet utvärderas i syfte att undvika onödiga djurförsök. Metoden inbegriper en rekommendation om att laboratoriet, innan det beskrivna *in vivo*-testet för hudkorrosion/hudirritation utförs, gör en *weight-of-the-evidence*-analys av existerande relevanta data. Om de data som finns att tillgå inte är tillräckliga, kan behövliga data genereras med hjälp av stegvis testning (1). Den rekommenderade testningsstrategin inbegriper validerade och godkända *in vitro*-test (se bilagan till denna metod). Dessutom rekommenderas att de tre testkompresserna, där det är lämpligt, appliceras på djuret i följd, i stället för samtidigt, vid det inledande *in vivo*-testet.

Med hänsyn till sund vetenskaplig praxis och djurens välbefinnande bör *in vivo*-testning inte genomföras förrän alla tillgängliga data som är relevanta för ämnets förmåga att framkalla hudkorrosion/hudirritation har utvärderats genom en *weight-of-the-evidence*-analys. Sådana data är belägg från gjorda undersökningar på människor och/eller försöksdjur, belägg på korrosion/irritation i fråga om ett eller flera strukturellt besläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen, data som demonstrerar att ämnet är stark surt eller alkaliskt (2), (3) samt resultat från validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-test (4), (5), (5a). Genom analysen bör man kunna minska behovet av *in vivo*-testning med avseende på hudkorrosion/hudirritation när det gäller ämnen för vilka det redan finns tillräckliga belägg från andra undersökningar av dessa två end points.

En rekommenderad strategi för stegvis testning, som inbegriper validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-test med avseende på korrosion/irritation finns som bilaga till denna metod. Strategin utvecklades av och rekommenderades enhälligt av deltagarna i en OECD-arbetsgrupp (6). Strategin har antagits som den rekommenderade testningsstrategin i Globally Harmonised System for the Classification of Chemical Substances (GHS) (7). Strategin för stegvis testning ingår inte i testmetod B.4, men användning av den rekommenderas ändå innan man går in för *in vivo*-testning. För nya ämnen rekommenderas den som ett stegvis testningsförfarande för generering av vetenskapligt sunda data om ett ämnes förmåga att framkalla korrosion/irritation. För befintliga ämnen med otillräckliga data om hudkorrosion/hudirritation bör strategin användas för att fylla upp luckor i tillgängliga data. Om en annan testningsstrategi eller en annan procedur används, eller om man beslutar att inte använda ett stegvis testningsförfarande, bör detta motiveras.

Om bestämningen av korrosivitet eller irritationsförmåga inte kan göras med hjälp av en *weight-of-the-evidence*-analys som står i överensstämmelse med strategin för stegvis testning, bör ett *in vivo*-test övervägas (se bilagan).

1.2 DEFINITIONER

Hudirritation: Uppkomsten av reversibel skada på huden efter att testämnet har applicerats i upp till 4 timmar.

Hudkorrosion (hudfrätning): Uppkomsten av irreversibel skada på huden i form av synlig nekros genom epidermis och in i dermis, efter att ett testämne har applicerats i upp till fyra timmar. Frätningsreaktioner karakteriseras av sår, blödning, blodiga sårskorpor och, vid slutet av observationsperioden på 14 dagar, avfärgning genom blekning av huden, hela områden med alopeci (håravfall) och ärr. Histopatologi bör övervägas för utvärdering av skador som inte är entydiga.

1.3 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Testämnet appliceras som en engångsdos på försöksdjurets hud. Djurets obehandlade hudområden används som referens. Graden av irritation eller korrosion granskas och poängsätts med specifierade intervall, och beskrivs närmare i syfte att få en fullständig utvärdering av verkningarna. Testet bör pågå tillräckligt länge för att ge möjlighet att utvärdera om de observerade verkningarna är reversibla eller irreversibla.

Djur som uppvisar ihållande tecken på allvarligt lidande eller smärta vid något skede av testningen bör avlivas på ett skonsamt sätt, och detta bör beaktas vid utvärderingen av ämnet. Kriterier för att fatta beslut om skonsam avlivning av döende eller svårt lidande djur finns i hänvisning (8).

1.4 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.4.1 **Förberedelser för *in vivo*-test**

1.4.1.1 *Val av djurart*

Rekommenderat försöksdjur är albinokanin. Friska, unga vuxna exemplar bör användas. Om andra arter används bör detta motiveras.

1.4.1.2 *Förberedelse av djuren*

Cirka 24 timmar före testet bör djurens päls avlägsnas genom kortklippning av flankens ryggsida. Varsamhet bör iakttas för att inte repa huden, och endast djur med frisk och intakt hud bör användas.

Kaniner från vissa stammar har områden med speciellt tät päls, särskilt under vissa årstider. Sådana områden bör inte användas för testning.

1.4.1.3 *Förvarings- och utfodringsbetingelser*

Djuren skall inhysas individuellt. Temperaturen i försöksdjurens utrymmen bör vara 20°C (±3°C) för kaniner. Den relativa fuktigheten bör vara minst 30 % och skall helst inte överstiga 70%, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60%. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. Konventionellt laboratoriefoder kan användas för utfodringen, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten.

1.4.2 **Testförfarande**

1.4.2.1 *Applicering av testämnet*

Testämnet appliceras på en liten yta (cirka 6 cm^2) av huden och täcks med en kompress som hålls på plats med ett icke-irriterande häftförband. Om det inte är möjligt att applicera ämnet direkt (exempelvis vätskor eller vissa pastor) bör ämnet först appliceras på kompressen, som därefter placeras på huden. Kompressen skall under exponeringsperioden hållas i lös kontakt med huden med hjälp av ett lämpligt halvocklusivt förband. Om testämnet appliceras på kompressen bör denna fästas vid huden på sådant sätt att det finns god kontakt och en jämn fördelning av ämnet på huden. Man bör se till att djuret inte når kompressen, eller kan äta eller andas in ämnet.

Ämnen i vätskeform används i regel outspädda. Vid testning av fasta ämnen (som vid behov kan pulveriseras) skall ämnet vätas med minsta möjliga mängd vatten (eller vid behov någon annan lämplig vehikel), som behövs för att säkerställa god hudkontakt. Om annan vehikel än vatten används bör vehikelns potentiella inverkan på den hudirritation som testämnet framkallar vara minimal eller noll.

I slutet av exponeringsperioden (som i regel varar fyra timmar) skall överskottsämne om möjligt avlägsnas med vatten eller ett lämpligt lösningsmedel, utan att störa existerande respons eller skada huden.

1.4.2.2 *Dosnivå*

En dos på 0,5 ml vätska eller 0,5 g fast ämne eller pasta appliceras på huden.

1.4.2.3 *Inledande test (test avseende hudirritation/hudkorrosion in vivo på ett enskilt djur)*

Det rekommenderas starkt att ett första *in vivo*-test görs på ett enskilt djur, särskilt om det föreligger misstanke om att ämnet kan vara korrosivt. Detta är i enlighet med strategin för stegvis testning (se bilaga 1).

Om ett ämne har bedömts vara korrosivt på grundval av en *weight-of-the-evidence*-analys, behövs ingen ytterligare testning på djur. För de flesta ämnen som misstänks vara korrosiva, behövs i regel ingen ytterligare *in vivo*-testning. I fall där det på grund av otillräckliga bevis är motiverat att generera ytterligare data, kan begränsade test på djur genomföras enligt följande princip: Upp till tre testkompresser appliceras sekventiellt på djuret. Den första kompressen tas bort efter tre minuter. Om ingen allvarlig hudreaktion kan observeras, appliceras en andra kompress, som i sin tur tas bort efter en timme. Om observationerna i detta skede tyder på att exponeringen kan förlängas till fyra timmar utan lidande för testdjuret, appliceras en tredje kompress, som tas bort efter fyra timmar. Därefter kan responsen graderas.

Om korrositivitet kan observeras efter någon av de tre sekventiella exponeringarna, avslutas testet omedelbart. Om ingen korrosion observeras efter att den sista kompressen har tagits bort, hålls djuret under observation i 14 dagar, utom om korrosion framkallas tidigare.

I fall där testämnet inte förväntas framkalla korrosion men där det kan vara irriterande , appliceras en enstaka kompress på ett djur i fyra timmar.

1.4.2.4 *Bekräftande test (in vivo-test avseende hudirritation med ytterligare djur)*

Om ingen korrosion observeras vid det inledande testet bör irritationsrespons eller negativ respons bekräftas med hjälp av ytterligare två djur. En kompress appliceras på vardera djuret för en exponeringsperiod på fyra timmar. Om irritation har observerats vid det inledande testet, kan bekräftelsetestet göras enligt det sekventiella förfarandet eller genom samtidig exponering på ytterligare två djur. Om inledande test i undantagsfall inte utförs, kan två eller tre djur behandlas med en enskild kompress som tas bort efter fyra timmar. Om två djur används, och samma respons observeras hos båda, behövs ingen ytterligare testning. I annat fall testas även det tredje djuret. Om den respons som observeras inte är entydig, kan det vara nödvändigt att klargöra responsen med hjälp av ytterligare djur.

1.4.2.5 *Observationsperiod*

Observationsperioden bör vara tillräckligt lång för att man till fullo skall kunna utvärdera om de observerade verkningarna är reversibla eller inte. Försöket bör dock avslutas omedelbart, oavsett hur länge det pågått, om ett djur uppvisar tecken på svåra smärtor eller lidande. För utvärderingen av om verkningarna är reversibla, bör djuren observeras i upp till 14 dagar efter att kompresserna har tagits bort. Om reversibilitet kan observeras innan 14 dagar har gått kan försöket omedelbart avslutas.

1.4.2.7 *Kliniska observationer och gradering av hudreaktionerna*

Alla djur bör undersökas för tecken på erytem och ödem, och den respons som erhållits vid 60 minuter och därefter vid 24, 48 och 72 timmar efter borttagning av kompresserna registreras. Vid inledande test på ett enskilt djur undersöks applikationsstället omedelbart efter att kompressen har tagits bort. Hudreaktionerna graderas och registreras enligt klassificeringsskalan i tabellen nedan. Om djuret har fått en hudskada som vid 72 timmar inte kan identifieras som irritation eller korrosion, kan observationer behövas fram till dag 14 för att avgöra om verkningarna är reversibla. Utöver observationerna av irritation, bör alla lokala toxiska effekter, såsom avfettning av huden och alla eventuella systemiska skadliga verkningar (exempelvis kliniska tecken på toxicitet eller verkningar på kroppsvikten) till fullo beskrivas och registreras. I fall av tvetydig respons bör en histopatologisk undersökning övervägas i klargörande syfte.

Graderingen av hudrespons är oundgängligen subjektiv. För att främja en harmonisering i fråga om graderingen av hudrespons och som stöd för testningslaboratorier och alla som är med om att utföra och tolka observationer, bör den personal som gör observationsarbetet få tillbörlig utbildning i det poängsättningssystem som används (se tabellen nedan). En illustrerad vägledning för gradering av hudirritation och andra hudskador kan vara till hjälp (9). Graderingen av hudrespons bör göras i blindo.*(Can't find this last sentence in the English version!)*

2. DATA

2.1 PRESENTATION AV RESULTATEN

Undersökningens resultat bör sammanställas i tabellform i den slutliga testrapporten. Resultaten bör omfatta alla aspekter som uppräknas i avsnitt 3.1.

2.2 UTVÄRDERING AV RESULTATEN

Graderna av hudirritation bör bedömas med hänsyn till skadornas natur och allvarlighetsgrad samt till om skadorna är reversibla eller irreversibla. Individuella resultat av graderingen representerar ingen absolut standard för ett ämnes förmåga att framkalla irritation, eftersom även andra verkningar av testämnet utvärderas. De enskilda bedömningarna bör däremot ses som referensvärden, som bör utvärderas i kombination med alla andra observationer från undersökningen.

Reversibiliteten hos hudskador bör beaktas när man utvärderar respons med avseende på irriterande egenskaper. Om verkningar av typen alopeci (begränsat område), hyperkeratos, hyperplasi och flagning håller i till slutet av den 14 dagar långa observationsperioden, bör testämnet betraktas som irriterande.

3. **RAPPORTERING**

3.1 TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Motivering för *in vivo*-testning: *weight-of-evidence*-analys av tidigare existerande data, inbegripet resultat från stegvis testning enligt den rekommenderade strategin, enligt följande:

— Beskrivning av relevanta data som erhållits före testningen.
— Data som erhållits från de enskilda stegen enligt testningsstrategin.
— Beskrivning av utförda *in vitro*-test, inbegripet detaljerade uppgifter om förfaranden och resultat som erhållits med test- och referensämnen.
— *Weight-of-the-evidence*-analys för utförandet av *in vivo*-test.

Testämne:

— Identifieringsdata (till exempel CAS-nummer, källa, renhet, kända orenheter, satsnummer),
— Fysikalisk natur och fysikalkemiska egenskaper (till exempel pH, flyktighet, löslighet, stabilitet).
— För blandningar anges sammansättning och beståndsdelarnas relativa andelar (i procent).

Vehikel:

— Identifieringsdata, koncentration (om tillämpligt), volym som har använts.
— Motivering för valet av vehikel.

Testdjur:

— Art och stam som har använts, motivering om albinokanin inte har använts.
— Antalet djur per kön.
— De enskilda djurens vikt vid testets start och slut.
— Djurens ålder vid testets start.
— Ursprung, förvarsförhållanden, foder och dylikt.

Testbetingelser:

— Teknik som använts för att förbereda appliceringsstället.
— Detaljerade uppgifter om de kompressmaterial som har använts och om förbandstekniken.
— Detaljerade uppgifter om beredning, applicering och borttagning av testämnet.

Resultat:

— En tabell med graderad irritations-/korrosionsrespons för varje djur vid alla observationspunkter.
— Beskrivningar av alla observerade skador.
— Beskrivande redogörelse av naturen och graden av den irritation eller korrosion som har observerats samt eventuella histopatologiska fynd.
— Beskrivning av övriga skadliga lokala (till exempel avfettning av huden) och systemiska verkningar utöver hudirritation eller hudkorrosion.

Diskussion om resultaten.

4. **HÄNVISNINGAR**

(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, Brussels.

(5) 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, pp.483 – 524.

(5a) Testing Method B.40 Skin Corrosion.

(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. Held in Solna, Sweden, 22 - 24 January 1996 (http://www.oecd1.org/ehs/test/background.htm).

(7) 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, November 1998 (http://www.oecd1.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://www.oecd1.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.
[Available from OECD Secretariat upon request].

TABELL I: GRADERING AV HUDREAKTIONER

Rodnad och sårskorpebildning

Ingen rodnad	0
Mycket svag rodnad(knappt skönjbart)	1
Väldefinierad rodnad	2
Moderat till svår rodnad	3
Svår rodnad(köttrodnad) till sårskorpebildning som utgör hinder för gradering av rodnaden	4

Maximum: 4

Ödembildning

Inget ödem	0
Mycket svagt ödem (knappt skönjbart)	1
Milt ödem (området är väl avgränsat genom klar svullnad)	2
Moderat ödem (svullnadens höjd cirka 1 mm)	3
Svårt ödem (höjd över 1 mm och svullnaden sträcker sig utöver exponeringsområdet)	4

Maximum: 4

I fall av tvetydig respons kan en histopatologisk undersökning utföras i klargörande syfte.

BILAGA

Strategi för stegvis testning med avseende på hudirritation och hudkorrosion

ALLMÄNT

(The order of the three paragraphs below has been changed as compared to the English version!)

Även om denna strategi för stegvis testning inte ingår som en del av testmetod B.4, är den ett uttryck för det tillvägagångssätt som rekommenderas för bestämning av hudirriterande eller hudkorrosiva egenskaper. Detta tillvägagångssätt representerar både bästa praxis och etiska riktlinjer för *in vivo*-testning med avseende på hudirritation/hudkorrosion. Testmetoden utgör en vägledning för utförandet av *in vivo*-test och en sammanfattning av de faktorer som bör beaktas innan ett sådant test påbörjas. Strategin utgör ett tillvägagångssätt för utvärderingen av existerande data om olika testämnens egenskaper med avseende på hudirritation/hudkorrosion. Den utgör också ett stegvis förfarande för generering av relevanta data om ämnen för vilka det krävs ytterligare testning eller för ämnen som ännu inte har testats. Enligt strategin rekommenderas även validerade och godkända test *in vitro* eller *ex vivo* med avseende på hudkorrosion/hudirritation under specifika betingelser.

Med hänsyn till sund vetenskaplig praxis och djurens välbefinnande är det viktigt att undvika onödig användning av djur, och att minimera all testning som sannolikt framkallas allvarlig respons hos djuren. All information som är relevant för ämnets förmåga att framkalla hudkorrosion/hudirritation bör utvärderas innan man överväger *in vivo*-testning. Det kan eventuellt redan finnas tillräckliga bevis för att klassificera ett testämne med avseende på dess förmåga att framkalla hudkorrosion eller hudirritation, utan att för den skull behöva utföra testning på laboratoriedjur. När man använder en *weight-of-the-evidence*-analys och en strategi för stegvis testning minimeras behovet av *in vivo*-testning, särskilt för ämnen som sannolikt framkallar allvarliga reaktioner.

Det rekommenderas att en *weight-of-the-evidence*-analys används för att utvärdera existerande information om olika ämnens förmåga att framkalla hudirritation eller hudkorrosion för att avgöra om det behövs ytterligare testningar, andra än hudtestningar *in vivo*, som hjälp för att karakterisera en sådan egenskap. I fall där ytterligare undersökningar behövs, rekommenderas strategin för stegvis testning när det gäller att generera relevanta försöksdata. För ämnen som inte har testats tidigare bör strategin för stegvis testning användas för att generera de data som behövs för att utvärdera ämnets förmåga att framkalla hudkorrosion eller hudirritation. Den testningsstrategi som beskrivs i denna bilaga har utarbetats inom ramen för en OECD-arbetsgrupp (1). Strategin bekräftades och utvidgades senare i *Harmonised Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances*, i den form det godkändes vid 28*th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals*, i november 1998 (2).

BESKRIVNING AV UTVÄRDERINGS- OCH TESTNINGSSTRATEGIN

Innan testning utförs som en del av strategin för stegvis testning (se schemat), bör all tillgänglig information utvärderas i syfte att fastställa behovet av *in vivo*-testning. Trots att signifikant information kan fås genom utvärdering av enskilda parametrar (till exempel extrema pH-värden), bör den tillgängliga informationen utvärderas som en helhet. Alla relevanta data om det berörda ämnets (eller analoga ämnens) verkningar bör utvärderas genom beslut som grundas på en *weight-of-the-evidence*-analys, och en motivering för beslutet bör anges. Huvudvikten bör läggas vid existerande data om ämnet (både i fråga om människor och djur). Därefter följer resultatet av testning *in vitro* eller *ex vivo*. *In vivo*-testning av korrosiva ämnen bör alltid undvikas när det är möjligt. Till de faktorer som bör beaktas inom ramen för testningsstrategin hör följande:

Utvärdering av existerande data rörande människor och djur (steg 1). Existerande data rörande människor, till exempel kliniska undersökningar eller undersökningar inom arbetslivet och fallstuder och/eller data om testning på djur, såsom data från toxicitetsundersökningar med enstaka eller upprepadhudexponering, bör beaktas först, eftersom de ger tillgång till information som direkt hör samman med verkningarna på huden. Ämnen med kända irriterande eller korrosiva egenskaper, samt ämnen med klara bevis om att de inte har sådana egenskaper, behöver inte testas *in vivo*.

Analys av strukturaktivitetssamband (SAR) (steg 2). I mån av tillgänglighet bör resultaten från testning av strukturellt närbesläktade ämnen beaktas. Om det finns tillgång till data rörande människa och/eller djur för strukturellt närbesläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen, och dessa data är tillräckliga för att indikera att dessa ämnen har förmåga att framkalla hudkorrosion/hudirritation, kan man anta att det ämne som utvärderas kommer att framkalla samma respons. I sådana fall behöver ämnet eventuellt inte testas. Negativa data från undersökningar med strukturellt närbesläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen utgör inte, inom ramen för strategin för stegvis testning, tillräckliga bevis på att ett ämne inte skulle ha korrosiva eller irriterande egenskaper. Validerade och godkända metoder för bestämning av strukturaktivitetssamband bör användas för att identifiera förmågan att framkalla hudkorrosion och hudirritation.

Fysikalkemiska egenskaper och kemisk reaktivitet (steg 3). Ämnen med extrema pH-värden, till exempel ≤2,0 eller ≥11,5 kan ha kraftiga lokala verkningar. Om ett extremt pH-värde används som grund för att konstatera att ett ämne är korrosivt eller irriterande för huden, behöver eventuellt också ämnets syra/bas-reserv (buffertkapacitet) beaktas (3), (4). Om buffertkapaciteten tyder på att ämnet eventuellt inte är korrosivt för huden, bör ytterligare testning utföras för att bekräfta detta. Härvid bör man helst använda validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-tester (se stegen 5 och 6).

Toxicitet för huden (steg 4). Om ett ämne har konstaterats vara mycket toxiskt när det tillförs via huden, kan en *in vivo*-undersökning med avseende på hudirritation/hudkorrosion eventuellt inte utföras på grund av att den normalt applicerade mängden testämne skulle överskrida den mycket toxiska dosen, vilket skulle leda till att djuren dör eller utsätts för svårt lidande. Om dessutom undersökningar med avseende på toxicitet för huden har gjorts på albinokanin med doser upp till gränsnivån på 2000 mg/kg kroppsvikt eller högre, och ingen hudirritation eller hudkorrosion har observerats, behövs sannolikt ingen ytterligare testning för hudirritation eller hudkorrosion. Ett antal faktorer bör beaktas vid utvärderingen av resultaten från tidigare utförda undersökningar med avseende på akut toxicitet för huden. Som exempel kan nämnas att den rapporterade informationen om hudskador kan vara ofullständig. Testningen och observationerna kan ha gjorts på en annan art än kanin, och arterna kan vara mycket olika när det gäller responskänsligheten. Testämnet kan också ha applicerats på djuren i en form som inte är lämplig när det gäller bedömning av hudirritation/hudkorrosion, till exempel utspädda ämnen för testning av toxicitet för huden (5). I fall där välplanerade och välutförda undersökningar med avseende på toxicitet för huden har gjorts på kanin, kan dock negativa fynd anses vara tillräckligt bevis på att ämnet i fråga inte är korrosivt eller irriterande.

Resultat från in vitro- eller ex vivo-test (steg 5 och 6). Ämnen som har uppvisat korrosiva eller starkt irriterande egenskaper i ett validerat och godkänt test *in vitro eller ex vivo* (6), (7) avsett för utvärdering av dessa specifika verkningar, behöver inte testas på djur. Man kan anta att sådana ämnen framkallar liknande allvarliga verkningar *in vivo*.

In vivo-test på kanin (steg 7 och 8). Om ett beslut grundat på en *weight-of the-evidence*-analys fattats för *in vivo*-testning, bör man börja med ett inledande test där ett enskilt djur används. Om resultatet av ett sådant test tyder på att ämnet framkallar korrosion på huden, bör ingen ytterligare testning utföras. Om ingen korrosion observeras vid det inledande testet bör irritationsrespons eller negativ respons bekräftas med hjälp av ytterligare två djur och en exponeringsperiod på fyra timmar. Om irritation har observerats vid det inledande testet, kan bekräftelsetestet göras enligt den stegvisa principen eller genom samtidig exponering på ytterligare två djur.

HÄNVISNINGAR

(1) OECD (1996), "Test Guidelines Programme: Final Report on the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods", Solna, Sverige, den 22–24 januari 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, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals", november 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

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

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

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

(6) Testmetod B.40.

(7) J.H. Fentem, G.E.B. Archer, M. Balls, P.A. Botham, R.D. Curren, L.K. Earl, D.J. Esdaile, H.G. Holzhutter och M. Liebsch (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**, 483–524.

SCHEMA

TESTNINGS- OCH UTVÄRDERINGSSTRATEGI FÖR HUDIRRITATION/HUDKORROSION

	Aktivitet	Fynd	Slutsats
1	Existerande human- eller djurdata som påvisar verkningar på huden eller slemhinnor.	Korrosivt.	Apikal end point, bör anses vara korrosivt. Ingen testning behövs. *(Föreslår att apikal stryks i de tre slutsatserna!)*
		Irriterande.	Apikal end point, bör anses vara irriterande. Ingen testning behövs.
		Ej korrosivt eller irriterande.	Apikal end point, bör anses vara icke-korrosivt och icke-irriterande. Ingen testning behövs.
	↓ *Ingen information tillgänglig, eller den tillgängliga informationen är inte avgörande.* ↓		
2	Undersök strukturaktivitetssamband för hudkorrosion/hudirritation.	Allvarlig skada på huden kan förutspås.	Bör anses vara korrosivt. Ingen testning behövs.
		Irritation på huden kan förutspås.	Bör anses vara irriterande. Ingen testning behövs.
	↓ *Inga verkningar kan förutspås eller det som kan förutspås är inte avgörande eller är negativt.* ↓		
3	Mätning av pH (buffertkapacitet, om relevant).	pH≤2 eller ≥11,5 (med hög buffertkapacitet, om relevant).	Bör antas vara korrosivt. Ingen testning behövs.
	↓ *2<pH<11,5 eller pH≤2,0 eller ≥11,5 med låg/ingen buffertkapacitet, om relevant.* ↓		
4	Utvärdera data om systemisk toxicitet vid tillförsel via huden[1].	Mycket toxiskt.	Ingen ytterligare testning behövs.
		Icke-korrosivt eller icke-irriterande när testat till gränsdosen på 2000 mg/kg kroppsvikt eller mer med användning av kaniner.	Bör antas vara icke-korrosivt och icke-irriterande. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓ *Sådan information är inte tillgänglig, eller den är inte avgörande.* ↓		
5	Utför validerat och godkänt *in vitro*- eller *ex vivo*-test för hudkorrosion.	Korrosiv respons.	Bör antas vara korrosivt *in vivo*. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓ *Ämnet är inte korrosivt.* ↓		
6	Utför validerat och godkänt *in vitro*- eller *ex vivo*-test för hudirritation.	Irriationsrespons.	Bör antas vara irriterande *in vivo*. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓		

[1] kan övervägas före stegen 2 och 3.

Validerade in vitro- eller ex vivo-testmetoder för hudirritation finns ännu inte tillgängliga eller ämnet är icke-irriterande.

↓

7	Utför inledande hudtest *in vivo* på kanin med användning av ett enskilt djur.	Allvarlig skada på huden.	Bör anses vara korrosivt. Ingen ytterligare testning behövs.

↓

Ingen allvarlig skada.

↓

8	Utför bekräftande test med användning av ytterligare ett eller två djur.	Korrosivt eller irriterande.	Bör anses vara korrosivt eller irriterande. Ingen ytterligare testning behövs.
		Ej korrosivt eller irriterande.	Bör anses vara icke-korrosivt och icke-irriterande. Ingen ytterligare testning behövs

.

BILAGA 2E

B. 5. AKUT TOXICITET: ÖGONIRRITATION/ÖGONKORROSION

1. METOD

Denna testmetod motsvarar OECD TG 405 (2002).

1.1 INLEDNING

Vid utarbetandet av denna uppdaterade metod lades särskilt stor vikt vid möjligheterna till bättre testningsförfaranden, där djurskyddsfrågor beaktas så väl som möjligt. Sådana förfaranden innebär att all existerande information om testämnet utvärderas i syfte att undvika onödiga djurförsök. Metoden innehåller en rekommendation om att laboratoriet, innan det beskrivna *in vivo*-testet för akut ögonkorrosion/ögonirritation inleds, gör en *weight-of-the-evidence*-analys av existerande relevanta data. Om de data som finns att tillgå inte är tillräckliga, kan behövliga data genereras med hjälp av stegvis testning (2), (3). Den rekommenderade testningsstrategin inbegriper validerade och godkända *in vitro*-test (se bilagan till denna metod). Likaså rekommenderas, innan *in vivo*-ögontest övervägs, utförandet av ett *in vivo*-test med avseende på hudirritation/hudkorrosion i syfte att förutsäga eventuell ögonkorrosion.

Med hänsyn till sund vetenskaplig praxis och djurens välbefinnande bör *in vivo*-testning inte övervägas förrän alla tillgängliga data som är relevanta för ämnets förmåga att framkalla ögonkorrosion/ögonirritation har utvärderats genom en *weight-of-the-evidence*-analys. Till sådana data hör bevis från gjorda undersökningar på människor och/eller försöksdjur, bevis på förmåga att framkalla korrosion/irritation som finns hos ett eller flera strukturellt närbesläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen, data om att ämnet är stark surt eller alkaliskt (4), (5) samt resultat från validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-test med avseende på hudkorrosion och hudirritation (6), (6a). Sådana undersökningar kan ha gjorts före, eller motiverade av, *weight-of-the-evidence*-analys.

För vissa ämnen kan en sådan analys peka på att det behövs *in vivo*-testning av ämnets förmåga att framkalla hudkorrosion/hudirritation. I alla sådana fall bör man, innan ett *in vivo*-ögontest övervägs, helst göra ett *in vivo*-test (testmetod B.4) för utvärdering av ämnets verkningar på huden (7). Med hjälp av *weight-of-the-evidence*-analys och strategin för stegvis testning bör man kunna minska behovet av *in vivo*-testning med avseende på ögonkorrosion/ögonirritation när det gäller ämnen för vilka det redan finns tillräckliga bevis från andra undersökningar. Om det inte går att fastställa ett ämnes förmåga att framkalla ögonkorrosion eller ögonirritation i enlighet med strategin för stegvis testning, inte ens efter att man utfört en *in vivo*-undersökning med avseende på hudkorrosion och hudirritation, kan ett *in vivo*-test med avseende på ögonkorrosion och ögonirritation genomföras.

En rekommenderad strategi för stegvis testning, som inbegriper validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-test med avseende på korrosion/irritation, finns som bilaga till denna metod. Strategin utvecklades av och rekommenderades enhälligt av deltagarna i en OECD-arbetsgrupp (8). Strategin har antagits som den rekommenderade testningsstrategin i *Globally Harmonised System for the Classification of Chemical Substances* (GHS) (9). Denna strategi för stegvis testning ingår inte i testmetod B.4, men användning av den rekommenderas ändå innan man går in för *in vivo*-testning. För nya ämnen rekommenderas den som en stegvis testningsmetod för generering av vetenskapligt sunda data om ett ämnes korrosion/irritation. För befintliga ämnen med otillräckliga data om korrosion/irritation för hud och ögon bör strategin användas för att fylla upp luckor i tillgängliga data. Om en annan testningsstrategi eller ett annat förfarande används, eller om man beslutar att inte använda ett förfarande med stegvis testning, bör detta motiveras.

1.2 DEFINITIONER

Ögonirritation Ändringar som uppstår i ögat efter applicering av ett testämne på ögats främre yta och som inte är fullt reversibla inom 21 dagar från appliceringen.

Ögonkorrosion (ögonfrätning): Vävnadsskador som uppstår i ögat, eller allvarlig fysisk synnedsättning, efter applicering av ett testämne på ögats främre yta, och som inte är fullt reversibla inom 21 dagar från appliceringen.

1.3 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Testämnet appliceras som en engångsdos i försöksdjurets ena öga. Det obehandlade ögat används som referens. Graden av ögonirritation eller ögonkorrosion utvärderas genom klassificering av skadorna på konjunktiva, hornhinnan och iris med specifika intervall. Likaså bör övriga verkningar i ögat och skadliga systemiska verkningar beskrivas för att en fullständig utvärdering av verkningarna skall fås. Testet bör pågå tillräckligt länge för att ge möjlighet att utvärdera om de observerade verkningarna är reversibla eller irreversibla.

Djur som uppvisar ihållande tecken på allvarligt lidande eller smärta vid något skede av testningen bör avlivas på ett skonsamt sätt, och detta bör beaktas vid utvärderingen av ämnet. Kriterier för att fatta beslut om skonsam avlivning av döende eller allvarligt lidande djur finns i hänvisning (10).

1.4 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.4.1 **Förberedelser för *in vivo*-test**

1.4.1.1 *Val av art*

Rekommenderat försöksdjur är albinokanin. Friska, unga vuxna exemplar bör användas. Om andra arter eller stammar används bör detta motiveras.

1.4.1.2 *Förberedelse av djuren*

De djur som preliminärt har valts ut för testning bör undersökas med avseende på båda ögonen inom 24 timmar före testets början. Djur som har irriterade ögon, okulära defekter eller existerande skada på hornhinnan bör inte användas.

1.4.1.3 *Förvarings- och utfodringsbetingelser*

Djuren skall inhysas individuellt. Temperaturen i försöksdjurens utrymmen bör vara 20°C (±3°C) för kaniner. Den relativa fuktigheten bör vara minst 30% och skall helst inte överstiga 70%, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60%. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. Konventionellt laboratoriefoder kan användas för utfodringen, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten.

1.4.2 **Testförfarande**

1.4.2.1 *Applicering av testämnet*

Testämnet tillförs i ena ögats konjunktivasäck (alla djur). Före tillförseln bör det undre ögonlocket varsamt dras ut en bit ut från ögongloben. Ögonlocken förs därefter samman för cirka en sekund för att förhindra att ämnet kommer ut. Det andra, obehandlade ögat används som referens.

1.4.2.2 *Sköljning*

Försöksdjurens ögon bör inte sköljas under minst 24 efter tillförseln av testämnet, utom när det gäller fasta ämnen (se avsnitt 1.4.2.3.2) eller om det uppstår omedelbara korrosiva eller irriterande verkningar. Efter 24 timmar kan ögonen sköljas, om detta bedöms vara lämpligt.

Användningen av en satelligrupp för att undersöka inverkan av sköljningen rekommenderas inte, utom om det är vetenskapligt motiverat. Om en satellitgrupp används, skall den bestå av två kaniner. Sköljningsbetingelserna bör dokumenteras omsorgsfullt, till exempel sköljningstidpunkten, lösningens sammansättning och temperatur samt sköljningstiden, applicerad volym och sköljningsintensitet (volymström).

1.4.2.3 *Dosnivå*

1.4.2.3.1 *Testning av vätskor*

Vid testning av vätskor används en dos på 0,1 ml. Pumpsprej bör inte användas för att tillföra ämnet direkt i ögat. I stället bör vätskan sprejas in i en behållare, som används för att tillföra 0,1 ml i ögat.

1.4.2.3.2 *Testning av fasta ämnen*

Vid testning av fasta ämnen, pastor och ämnen i partikelform, bör den tillförda mängden ha en volym på 0,1 ml eller en medelvikt på högst 100 mg. Testämnet bör malas ned till fint stoft. Det fasta materialets volym bör mätas efter en varsam kompaktering, som görs till exempel genom att klappa mätbehållaren. Om ett fast testämne inte har tagis bort ur försöksdjurets öga med hjälp av fysiologiska mekanismer vid den första observationstidpunkten (en timme efter behandlingen), kan ögat sköljas med saltslösning eller destillerat vatten.

1.4.2.3.3 *Testning av aerosoler*

Det rekommenderas att material i form av pumpsprej eller aerosol sprejas i en behållare, som sedan används för tillförsel i ögat. Det enda undantaget är aerosoler i tryckbehållare som inte går att samla in på grund av förångning. I sådana fall hålls djurets öga öppet och testämnet sprutas in i ögat under cirka en sekund, på cirka 10 cm avstånd direkt framför ögat. Avståndet kan variera beroende på behållarens tryck och innehåll. Det är viktigt att se till att ögat inte skadas av sprejtrycket. I tillämpliga fall kan det vara nödvändigt att utvärdera om sprejstyrkan kan framkalla "mekanisk" skada i ögat.

En uppskattning av dosen från en aerosol kan göras genom en simulering på följande sätt: Ämnet sprejas på ett vägningspapper genom en öppning som har storleken av ett kaninöga och som hålls strax framför papperet. Papperets viktökning används som grund för att uppskatta den mängd som har sprejats i ögat. För flyktiga ämnen kan dosen uppskattas genom att väga en mottagningsbehållare före och efter borttagning av testämnet.

1.4.2.4 *Inledande test (in vivo-test avseende ögonirritation/ögonkorrosion på ett enskilt djur)*

I enlighet med det som anges i strategin för stegvis testning (se bilaga 1), rekommenderas starkt att *in vivo*-testet först görs på ett enskilt djur.

Om resultatet av ett sådant test tyder på att ämnet är korrosivt eller framkallar allvarlig irritation i ögat när man använder det beskrivna förfarandet, bör ingen ytterligare testning utföras.

1.4.2.5 *Lokalbedövning*

Lokalbedömning kan användas beroende på fall. Om *weight-of-the-evidence*-analysen tyder på att ämnet kan framkalla smärta, eller om en inledande testning tyder på att en smärtsam reaktion kommer att ske, kan djuret få lokalbedövning innan testämnet tillförs. Typen, koncentrationen och dosen för lokalbedövningsmedlet bör väljas omsorgsfullt för att säkerställa att lokalbedövningen inte påverkar den reaktion som testämnet framkallar. Lokalbedövning bör även ges i det andra ögat (referensögat).

1.4.2.6 *Bekräftande test (in vivo-test avseende ögonirritation med ytterligare djur)*

Om ingen korrosiv verkan observeras vid det inledande testet, bör responsen (irriterande eller negativ) bekräftas med hjälp av högst två ytterligare djur. Om en allvarlig irritation har observerats vid det inledande testet, vilket tyder på en eventuell stark (irreversibel) verkan vid den bekräftande testningen, rekommenderas bekräftande test som görs stegvis på ett djur i taget, i stället för samtidigt test på båda tilläggsdjuren. Om frätning eller kraftig irritation kan observeras på det tilläggsdjur som först används, bör testningen avbrytas. Om irritationsresponsen är mild till moderat behövs eventuellt även det andra tilläggsdjuret för bekräftelse.

1.4.2.7 *Observationsperiod*

Observationsperioden bör vara tillräckligt lång för att det till fullo skall gå att utvärdera omfattningen och reversibiliteten hos de observerade verkningarna. Försöket bör dock avslutas omedelbart, oavsett hur länge det pågått, om det berörda djuret uppvisar tecken på svåra smärtor eller lidande (9). För fastställandet av verkningarnas reversibilitet bör djuren i regel observeras i 21 dagar efter tillförsel av testämnet. Om reversibilitet kan observeras innan 21 dagar har gått kan försöket omedelbart avslutas.

1.4.2.7.1 *Kliniska observationer och gradering av ögonreaktionerna*

Ögonen bör undersökas 1, 24, 48 och 72 timmar efter tillförsel av testämnet. Djuren bör inte utsättas för testning längre än det är nödvändigt för att få definitiv information. Djur som uppvisar allvarliga och ihållande tecken på smärta eller lidande bör omedelbart avlivas på ett skonsamt sätt, och detta bör beaktas vid utvärderingen av ämnet. Djur som fått följande ögonskador efter tillförsel av ämnet bör avlivas på ett skonsamt sätt: perforering eller signifikant ulceration av kornea inklusive stafylom, blod i främre ögonkammaren, korneaopacitet av grad 4 som varar i 48 timmar; ingen ljusreaktion (irisreaktion av grad 2) som varar i 72 timmar, ulceration av konjuktivamembran, nekros i konjunktiva- eller blinkhinna eller bildning av sårskorpa. Skälet till avlivningen är att dessa skador i regel är irreversibla.

Djur som inte utvecklar okulära skador skall inte avlivas förrän det har gått tre dagar från tillförsel av ämnet. Djur med milda till moderata skador bör observeras tills skadorna läks, eller under 21 dagar. Efter det avslutas undersökningen. Observationer bör göras på dag 7, 14 och 21 i syfte att fastställa skadornas status och huruvida de är reversibla eller inte.

Graderna av okulär reaktion (konjunktiva, kornea och and iris) bör registreras vid varje undersökning (se tabell 1). Likaså bör alla andra ögonskador (till exempel pannus, misfärgning) eller skadliga systemiska verkningar även rapporteras.

Som hjälpmedel vid undersökningen av reaktionerna kan användas en binokulärlupp, ficklampa, biomikroskop eller annan lämplig utrustning. Efter att observationerna har registrerats vid 24 timmar efter tillförseln, kan ögonen undersökas ytterligare med hjälp av fluorescein.

Graderingen av okulär respons är oundgängligen subjektiv. För att främja en tillnärmning av graderingen av okulär respons, och som stöd för testningslaboratorier och alla som är med om att utföra och tolka observationer, bör den personal som gör observationsarbetet få tillbörlig utbildning om klassificeringssystemet. Graderingen av okulär respons bör göras i blindo.

2. **DATA**

2.2 UTVÄRDERING AV RESULTATEN

Klassificeringen av okulär respons bör göras med hänsyn till skadornas natur och allvarlighetsgrad samt deras reversibilitet eller irreversibilitet. Individuella klassificeringsresultat representerar ingen absolut standard för ett ämnes förmåga att framkalla irritation, eftersom även andra verkningar av testämnet utvärderas. Enskilda klassificeringsresultat bör i stället ses som referensvärden, och de är meningsfulla endast när de åtföljs av en fullständig beskrivning och utvärdering av alla observationer.

3. RAPPORTERING

3.1 TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Motivering för *in vivo*-testning: *weight-of-evidence*-analys av tidigare existerande data, inbegripet resultat från ett förfarande enligt strategin för stegvis testning, enligt följande:

— Beskrivning av relevanta data som erhållits före testningen.
— Data som erhållits vid de olika stegen enligt testningsstrategin.
— Beskrivning av utförda *in vitro*-test, inbegripet detaljerade uppgifter om förfaranden och resultat som erhållits med test- och referensämnen.
— Beskrivning av utförda *in vivo*-test med avseende på hudirritation/hudkorrosion, inbegripet de resultat som erhållits.
— *Weight-of-the-evidence*-analys för utförandet av *in vivo*-test.

Testämne:

— Identifieringsdata (till exempel CAS-nummer, källa, renhet, kända orenheter, satsnummer).
— Fysikalisk natur och fysikalkemiska egenskaper (till exempel pH, flyktighet, löslighet, stabilitet, reaktivitet med vatten).
— För blandningar anges sammansättning och beståndsdelarnas relativa andelar (i procent).
— Om lokalbedövning används, anges identifieringsdata, renhet, typ, dos och potentiell växelverkan med testämnet.

Vehikel:

— Identifieringsdata, koncentration (om tillämpligt), volym som har använts.
— Motivering för valet av vehikel.

Testdjur:

— Art och stam som har använts, motivering om albinokanin inte har använts.
— Djurens ålder, enskilt för varje djur vid testets start.
— Antalet djur per kön i test- och kontrollgrupperna (vid behov).
— De enskilda djurens vikt vid testets start och slut.
— Ursprung, förvaringsbetingelser, foder och dylikt.

Resultat:

— Beskrivning av den metod som har använts för att klassificera irritationen vid varje observationstidpunkt (till exempel ficklampa, biomikroskop, fluorescein),
— En sammanställning i tabellform av responsdata rörande irritation/korrosion för varje djur vid varje observationstidpunkt fram till att testningen avslutas för det djurets del.
— Narrativ beskrivning av graden och naturen hos den irritation eller korrosion som har observerats.
— Beskrivning av alla andra eventuella ögonskador som har observerats (till exempel vaskularisering, pannusbildning, adhesioner, missfärgning).
— Beskrivning av icke-okulära lokala och systemiska skadliga verkningar och, i förekommande fall, histopatologiska fynd.

Diskussion om resultaten.

3.2 TOLKNING AV RESULTATEN

En extrapolering av resultaten från undersökningar av ögonirritation som gjorts på försöksdjur är valid endast till en begränsad utsträckning. I många fall är albinokaniner mycket känsligare än människor i fråga om ämnen som är irriterande eller korrosiva för ögat.

Särskild noggrannhet bör iakttas vid tolkning av resultaten i syfte att utesluta irritation som beror på en sekundär infektion.

4. **HÄNVISNINGAR**

(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., und 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 Substances 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., Esdaile, D.J., Holzhutter, H.G., und 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) Testmetod B.40 Hudkorrosion.

(7) Testmetod B.4. Akut toxicitet: hudirriation/hudkorrosion.

(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", Solna, Sverige, den 22–24 januari 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, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals", 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).

TABELL 1: GRADERING AV OKULÄRA SKADOR

Hornhinna (kornea)

Opacitet: graden av densitet (avläsningarna bör göras på området med den högsta densiteten)*

Ingen ulceration eller opacitet	0
Spridda eller diffusa områden med opacitet (annan än svag avmattning av den normala lystern), iris alla detaljer är klart synliga	1
Enkelt skönjbart translucent område, detaljerna i iris är lätt förmörkade	2
Pärlemorliknande område, inga detaljer i iris synliga, pupillens storlek kan knappt skönjas	3
Opak hornhinna, iris kan inte skönjas genom opaciteten.	4

Maximum: 4

Området för hornhinneopacitet bör noteras*

Iris

Normal	0
Märkbart fördjupade rugae, blodstockning, svullnad, moderate hyperemi kring kornea eller injektion; iris reagerar för ljus (en långsam reaktion bedöms som en verkning)	1
Blödning, kraftig destruktion eller ingen reaktion för ljus	2

Maximum: 2

Konjunktiva

Rodnad (hänför sig till palpebral och bulbär konjunktiva, exklusive hornhinnan och iris) Normalt.	0
Vissa blodkärl är hyperemiska (injekterade)	1
Diffus, blodröd färg; individuella blodkärl kan inte skönjas med lätthet	2
Diffust kötttröd	3

Maximum: 3

Chemos

Svullnad (hänför sig till ögonlocken och/eller blinkhinnor)

Normalt	0
En viss svullnad över det normala	1
Klar svullnad, delvis eversion av ögonlocken	2
Svullnad, ögonlocken ungefär halvstängda	3
Svullnad, ögonlocken mer än halvstängda	4

Maximum: 4

BILAGA

Strategi för stegvis testning med avseende på ögonirritation och ögonkorrosion

ALLMÄNT

För en sund vetenskaplig praxis och för djurens välbefinnande är det viktigt att undvika onödig användning av djur, och minimera all testning som sannolikt framkallar allvarlig respons hos djuren. All information som är relevant för ett ämnes förmåga att framkalla ögondkorrosion/ögonirritation bör utvärderas innan *in vivo*-testning övervägs. Det finns eventuellt redan tillräckliga bevis för att klassificera ett testämne med avseende på dess förmåga att framkalla ögonkorrossion eller ögonirritation, utan behov av testning på laboratoriedjur. Man kan därför, genom att använda en *weight-of-the-evidence*-analys och följa strategin för stegvis testning, minimera behovet av *in vivo*-testning, särskilt i fråga om ämnen som sannolikt framkallar allvarliga reaktioner.

Det rekommenderas att en *weight-of-the-evidence*-analys används för att utvärdera existerande information om olika ämnens förmåga att framkalla ögonirrition eller ögonkorrosion. Därefter kan man avgöra om det behövs ytterligare undersökningar, andra än *in vivo*-test, som hjälp för att karakterisera sådan egenskap. I fall där ytterligare undersökningar behövs, rekommenderas ett förfarande enligt strategin för stegvis testning för att få fram relevanta försöksdata. För ämnen som inte har testats tidigare bör strategin för stegvis testning följas för att få fram de data som behövs för att utvärdera ämnets förmåga att framkalla ögonkorrosion eller ögonirritation. Testningsstrategin som beskrivs i denna bilaga har utarbetats inom ramen för en OECD-arbetsgrupp (1). Strategin bekräftades och utvidgades senare i *Harmonised Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances*, i den form systemet godkändes av vid det 28e gemensamma mötet för kemikaliekommittén och kemikaliearbetsgruppen (*Chemicals Committee* och *Working Party on Chemicals*), i november 1998 (2).

Även om denna strategi för stegvis testning inte ingår som en del av testmetod B.5, är den ett uttryck för de rekommenderade principerna för bestämning av ett ämnes förmåga att framkalla ögonirritation eller ögonkorrosion. Dessa principer representerar både bästa praxis och etiska riktlinjer för *in vivo*-testning med avseende på ögonirritation/ögonkorrosion. Testmetoden är en vägledning för utförandet av test *in vivo*, och utgör en sammanfattning av de faktorer som bör beaktas innan ett sådant test övervägs. Inom ramen för strategin för stegvis testning används *weight-of-the-evidence*-analyser för utvärderingen av existerande data om olika testämnens egenskaper med avseende på ögonirritation/ögonkorrosion. Samtidigt fås tillgång till en stegvis metod för generering av relevanta data om ämnen för vilka det krävs ytterligare testning eller för ämnen som ännu inte har testats. Enligt strategin utför man först validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-tester, och därefter görs testning enligt testmetod B.4 (hudirritation/hudkorrosion) under specifika omständigheter (3), (4).

BESKRIVNING AV DEN STEGVISA TESTNINGSSTRATEGIN

Innan testning utförs som en del av förfarandet enligt strategin för stegvis testning (se figuren), bör all tillgänglig information utvärderas i syfte att fastställa behovet av *in vivo*-test på ögonen. Trots att signifikant information kan fås genom utvärdering av enskilda parametrar (till exempel extrema pH-värden), bör den tillgängliga informationen utvärderas som en helhet. Alla relevanta data om det berörda ämnets verkningar och strukturellt närbesläktade ämnen bör utvärderas när man fattar ett beslut grundat på en *weight-of-the-evidence*-analys, och en motivering för beslutet bör anges. Huvudvikten bör läggas vid existerande data om ämnet (både i fråga om människor och djur). Därefter följer resultatet av testning *in vitro* eller *ex vivo*. Testning *in vivo* av korrosiva ämnen bör undvikas alltid när det är möjligt. Till de faktorer som bör beaktas inom ramen för testningsstrategin hör följande:

Utvärdering av existerande data rörande människor och djur (steg 1). Existerande data rörande människor, till exempel kliniska undersökningar eller undersökningar inom arbetslivet och fallstuder och/eller data från undersökningar med avseende på ögon bör beaktas först, eftersom de ger tillgång till information som direkt hör samman med verkningarna på ögonen. Därefter bör tillgängliga data från human- -och/eller djurstudier rörande hudkorrosion/hudirritation utvärderas. Ämnen som veterligen har förmåga att framkalla korrosion eller allvarlig irritation i ögat bör inte tillföras i djurögon. Samma gäller för ämnen som har korrosiva eller irriterande egenskaper för huden, eftersom sådana ämnen kan anses vara korrosiva och/eller irriterande även för ögonen. Om resultaten från tidigare utförda okulära undersökningar visar att ett ämne inte är korrosivt eller irriterande, bör det inte heller testas på ögonen *in vivo*.

Analys av strukturaktivitetssamband (SAR) (steg 2). I mån av tillgänglighet bör resultaten från testning av strukturellt närbesläktade ämnen beaktas. Om det finns tillgång till data rörande människa och/eller djur för strukturellt närbesläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen, och dessa data är tillräckliga för att indikera att dessa ämnen har förmåga att framkalla ögonkorrosion/ögonirritation, kan man anta att testämnet kommer att framkalla samma respons. I sådana fall behöver ämnet eventuellt inte testas. Negativa data från undersökningar med strukturellt närbesläktade ämnen eller blandningar av sådana ämnen utgör inte, inom ramen för strategin för stegvis testning, tillräckliga bevis på att ett ämne skulle sakna korrosiva eller irriterande egenskaper. Validerade och godkända metoder som bygger på strukturellt aktivitetssamband bör användas för att identifiera förmågan att framkalla korrosion och irritation på huden och ögonen.

Fysikalkemiska egenskaper och kemisk reaktivitet (steg 3). Ämnen med extrema pH-värden, till exempel ≤2,0 eller ≥11,5 kan ha kraftiga lokala verkningar. Om ett extremt pH-värde används som grund för att konstatera att ett ämne är korrosivt eller irriterande för ögonen, behöver eventuellt också ämnets syra/bas-reserv (buffertkapacitet) beaktas (5), (6). Om buffertkapaciteten tyder på att ämnet eventuellt inte är korrosivt för ögonen, bör ytterligare testning utföras för att bekräfta detta. Härvid bör man helst använda validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-tester (se steg 5 och 6).

Beaktande av annan existerande information (steg 4). På detta steg bör man beakta all tillgänglig information om systemisk toxicitet när ett ämne tillförs via huden. Även testämnets akuta toxicitet för huden bör beaktas. Om testämnet har konstaterats vara mycket toxiskt när det tillförs via huden, behöver det eventuellt inte testas på ögonen. Även om det inte nödvändigt finns ett förhållande mellan akut toxicitet för huden och förmåga att framkalla ögonirritation/ögonkorrosion, kan man anta att ett ämne som har hög toxicitet vid tillförsel via huden, även har hög toxicitet när ämnet tillförs i ögonen. Sådana data kan även beaktas mellan steg 2 och steg 3.

Resultat från in vitro- eller ex vivo-test (steg 5 och 6). Ämnen som har visat sig framkalla korrosion eller allvarlig irritation i ett *in vitro*- eller *ex vivo*-test (7), (8) som har validerats och godkänts specifikt för utvärdering av korrosion eller irritation på huden eller ögonen, behöver inte testas på djur. Man kan anta att sådana ämnen framkallar liknande allvarliga verkningar *in vivo*. Om det inte finns tillgång till resultat från validerade och godkända *in vitro*- eller *ex vivo*-test, skall man hoppa över stegen 5 och 6 och fortsätta förfarandet direkt från steg 7.

Utvärdering in vivo av ämnets irriterande eller korrosiva egenskaper för huden (steg 7). Om det på grundval av data från de undersökningar som uppräknas ovan inte finns tillräckliga bevis för en avgörande *weight-of-the-evidence*-analys av ett ämnes förmåga att framkalla ögonirritation/ögonkorrosion, bör förmågan att framkalla hudirritation/hudkorrosion *in vivo* utvärderas först, med användning av testmetod B.4 (4) och dess bilaga (9). Om ämnet veterligen framkallar korrosion eller allvarlig hudirritation, bör det betraktas som ett korrosivt ögonirriterande ämne, utom om det finns någon annan information som stöd för en alternativ slutsats. Då behöver ögontestning *in vivo* inte utföras. Om ämnet inte är korrosivt eller allvarligt irriterande för huden, bör ögontest *in vivo* utföras.

In vivo-test på kanin (steg 8 och 9): *In vivo*-ögontest skall börja med ett inledande test på ett enskilt djur. Om resultatet av ett sådant test tyder på att ämnet framkallar korrosion eller allvarlig irritation i ögat, bör ingen ytterligare testning utföras. Om testresultatet tyder på att ämnet inte framkallar korrosion eller allvarlig irritation, utförs ett bekräftande test med ytterligare två djur.

HÄNVISNINGAR

(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", Solna, Sverige, den 22–24 januari 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, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals", november 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

(3) A.P. Worth och J.H. Fentem (1999), "A General Approach for Evaluating Stepwise Testing Strategies", *ATLA*, **27**, 161–177.

(4) Testmetod B.4. Akut toxicitet: Hudirritation/hudkorrosion.

(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 Substances 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., Esdaile, D.J., Holzhutter, H.G., und 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) Testmetod B.40 Hudkorrosion.

(9) Bilaga till testmetod B.4: En strategi för stegvis testning med avseende på hudirritation och hudkorrosion.

SCHEMA

TESTNINGS- OCH UTVÄRDERINGSSTRATEGI FÖR ÖGONIRRITATION/ÖGONKORROSION

	Aktivitet	Fynd	Slutsats
1	Existerande human- eller djurdata som påvisar verkningar på ögonen.	Allvarlig skada på ögonen.	Apikal end point, bör anses vara korrosivt för ögonen. Ingen testning behövs.
		Irriterande för ögonen.	Apikal end point, bör anses vara irriterande för ögonen. Ingen testning behövs.
		Ej korrosivt eller irriterande för ögonen.	Apikal end point, bör anses vara icke-korrosivt och icke-irriterande för ögonen. Ingen testning behövs.
	Existerande human- eller djurdata som påvisar korrosiva verkningar på huden.	Korrosivt för huden.	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen testning behövs.
	Existerande human- eller djurdata som påvisar allvarlig irritation på huden.	Framkallar allvarlig korrosion på huden.	Bör antas vara irriterande för ögonen. Ingen testning behövs.
	↓ *Ingen information tillgänglig, eller den tillgängliga informationen är inte avgörande.* ↓		
2	Undersök strukturaktivitetssamband för ögonkorrosion/ögonirritation.	Allvarlig skada på ögonen kan förutspås.	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen testning behövs.
		Irritation på ögonen kan förutspås.	Bör antas vara irriterande för ögonen. Ingen testning behövs.
	Undersök strukturaktivitetssamband för hudkorrosion.	Korrosivitet för huden kan förutspås.	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen testning behövs.
	↓ *Inga verkningar kan förutspås eller det som kan förutspås är inte avgörande eller är negativt.* ↓		
3	Mätning av pH (buffertkapacitet, om relevant).	pH ≤2 eller ≥11,5 (med hög buffertkapacitet, om relevant).	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen testning behövs.
	↓ *2 < pH < 11,5 eller pH ≤2,0 eller ≥11,5 med låg buffertkapacitet, om relevant.* ↓		
4	Utvärdera systemisk toxicitet vid tillförsel via huden.	Mycket toxisk vid koncentrationer som skulle används vid test på ögonen.	Ämnet är för toxiskt för att testas. Ingen testning behövs.
	↓ *Sådan information är inte tillgänglig eller ämnet har inte hög toxicitet.* ↓		
5	Utför validerat och godkänt *in vitro*- eller *ex vivo*-test för ögonkorrosion.	Korrosiv respons.	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓		

	Ämnet är inte korrosivt, eller validerat in vitro- eller validerat ex vivo-testmetoder för ögonkorrosion finns ännu inte tillgängliga. ↓		
6	Utför validerat och godkänt *in vitro-* eller *ex vivo*-test för ögonirritation.	Irriationsrespons.	Bör antas vara irriterande för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓ *Ämnet är inte irriterande, eller validerat in vitro- elle rvaliderat ex vivo-testmetoder för ögonirritation finns ännu inte tillgängliga.* ↓		
7	Utvärdera förmågan att framkalla hudirritation/hudkorrosion genom försök *in vivo* (se testmetod B.4 inklusive bilagan).	Respons i form av korrosion eller allvarlig irritation.	Bör antas vara korrosivt för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓ *Ämnet framkallar inte korrosion eller allvarlig irritation på huden.* ↓		
8	Utför inledande ögontest *in vivo* på kanin med användning av ett enskilt djur.	Allvarlig skada på ögonen	Bör anses vara korrosivt för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs.
	↓ *Ingen allvarlig skada eller ingen respons.* ↓		
9	Utför bekräftande test med användning av ytterligare ett eller två djur.	Korrosivt eller irriterande. Ej korrosivt eller irriterande.	Bör anses vara korrosivt eller irriterande för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs. Bör anses vara icke-irriterande och icke-korrosivt för ögonen. Ingen ytterligare testning behövs.

BILAGA 2F

B.31. TEST AVSEENDE PRENATAL UTVECKLINGSTOXICITET

1. METOD

Denna metod är i stort sett identisk med OECD TG 414 (2001).

1.1 INLEDNING

Denna metod för test av utvecklingstoxicitet är avsedd att ge allmän information om verkningarna av prenatal exponering på dräktiga försöksdjur och på den organism som utvecklas i livmodern. Detta kan inbegripa utvärdering av verkningarna på modern såväl som på fostret (död, strukturella abnormaliteter eller avvikande tillväxt). Funktionsstörningar omfattas inte av denna testmetod, även om de utgör en viktig del av utvecklingen. Funktionsstörningar kan testas separat eller i kombination med detta test genom användning av metoden för test avseende utvecklingsneurotoxicitet. För information om testning av funktionsstörningar och andra postnatala verkningar hänvisas till testmetoden för reproduktionstoxicitet på två generationer och till testmetoden för utvecklingsneurotoxicitet.

Denna testmetod kan i enskilda fall behöva anpassas i enlighet med speciell kännedom om t.ex. de fysikalisk-kemiska eller toxikologiska egenskaperna hos det ämne som testas. Sådan anpassning kan godtas om det föreligger övertygande vetenskapliga bevis om att anpassningen leder till ett mer informativt test. I sådana fall bör testrapporten innehålla en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga bevis som åberopas.

1.2 DEFINITIONER

Utvecklingstoxikologi: Undersökning av sådana skadliga verkningar på en organism under utveckling som kan uppstå till följd av exponering före befruktningen, under den prenatala utvecklingen eller postnatalt fram till könsmognaden. Utvecklingstoxiciteten tar sig främst uttryck som 1) organismens död, 2) strukturell abnormalitet, 3) avvikande tillväxt och 4) funktionsstörningar. Utvecklingstoxicitet benämndes tidigare ofta teratogenicitet.

Skadlig verkning: Varje sådan behandlingsrelaterad avvikelse från normaltillståndet som minskar organismens förmåga att överleva, föröka sig eller anpassa sig till omgivningen. Begreppet utvecklingstoxicitet i dess vidaste mening omfattar alla verkningar som stör den normala utvecklingen hos conceptus, både före och efter födseln.

Avvikande tillväxt: En vikt- eller storleksavvikelse hos avkommans organ eller kropp.

Avvikelser (anomalier): Strukturella utvecklingsavvikelser; här inbegrips både missbildningar och variationer (28).

Missbildning/betydande abnormalitet: En strukturell ändring som bedöms vara skadlig för djuret (kan också vara dödlig) och som i regel är sällsynt.

Variation/mindre abnormalitet: En strukturell ändring som bedöms vara endast lite eller inte alls skadlig för djuret; den kan vara övergående och vara relativt vanlig hos kontrollpopulationen.

Conceptus: Summan av derivat från ett befruktat ägg vid varje utvecklingsstadium från befruktning till födsel; här inbegrips omgivande membran samt själva embryot eller fostret.

Implantation (nidation): Det förlopp då blastocyten fäster sig vid livmoderns epitelhinna; här ingår blastocytens penetrering av livmoderepitelet och inbäddning i endometriet.

Embryo: Det tidiga utvecklingsstadiet hos en organism, särskilt den produkt som utvecklas till följd av befruktningen av ett ägg, från det att den långa axeln har framträtt tills det att alla viktiga strukturer finns närvarande.

Embryotoxicitet: Skadlig för den normala strukturen, utvecklingen, tillväxten eller livsdugligheten hos ett embryo.

Foster: Den ofödda avkomman under den postembryonala perioden.

Fostertoxicitet: Skadlig för den normala strukturen, utvecklingen, tillväxten eller livsdugligheten hos ett foster.

Abort: Prematur utstötning av befruktningsprodukterna (embryot eller ett icke-livsdugligt foster) ur livmodern.

Resorption: Conceptus som har dött efter implantationen i livmodern och som resorberas eller har resorberats.

Tidig resorption: Tecken på implantation utan ett igenkännbart embryo eller foster.

Sen resorption: Dött embryo eller foster med externa degenerativa förändringar.

NOAEL: Förkortning av "No-Observed-Adverse-Effect Level" (nivå där inga skadliga verkningar observeras), dvs. den högsta dos- eller exponeringsnivå vid vilken inga skadliga behandlingsrelaterade verkningar kan observeras.

1.3 REFERENSÄMNE

Inga.

1.4 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Normalt tillförs testämnet till de dräktiga djuren minst från tidpunkten för implantationen till en dag före den planenliga avlivningsdagen. Den senare bör ligga så nära den normala nedkomstdagen som möjligt utan att det finns risk för att testdata går förlorade på grund av prematur nedkomst. Testmetoden är inte avsedd för undersökning enbart av organogenesperioden (t.ex. dag 5–15 hos gnagare och dag 6–18 hos kanin), utan även av verkningarna från tidpunkten för preimplantation (när det är tillämpligt) genom hela dräktighetsperioden fram till dagen före kejsarsnittet. Kort före kejsarsnittet avlivas hondjuren, livmoderinnehållet undersöks och fostren undersöks med avseende på externt observerbara anomalier och med avseende på mjukvävnads- och skelettavvikelser.

1.5 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.5.1 **Val av djurart**

Det rekommenderas att testningen görs på de mest relevanta arterna, och att laboratoriearterna och stammarna är desamma som normalt används för testning av prenatal utvecklingstoxicitet. Rekommenderad gnagare är råtta och rekommenderad icke-gnagare är kanin. Om andra arter används måste detta motiveras.

1.5.2 **Förvarings- och utfodringsbetingelser**

Temperaturen i försöksdjurens rum bör vara 22ºC (± 3ºC) för gnagare och 18ºC (± 3ºC) för kaniner. Den relativa fuktigheten bör vara minst 30 % och helst inte överstiga 70%, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60%. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten.

För parningsprocedurerna används burar som är lämpliga för ändamålet. Även om individuell inhysning av parade djur är att rekommendera, godtas även inhysning i små grupper.

1.5.3 **Förberedelse av djuren**

För testet används friska djur som har acklimatiserats till laboratoriemiljön under minst fem dagar och som inte har använts för tidigare test. Försöksdjuren karakteriseras enligt art, stam, ursprung, kön, vikt och ålder. Djuren i alla testgrupper bör vara så lika som möjligt med avseende på vikt och ålder. För alla dosnivåer används unga vuxna hondjur som inte har fått ungar. Hondjuren bör paras med handjur av samma art och stam. Parning av syskon bör undvikas. För gnagare räknas dräktighetsdag 0 som den dag då en vaginalpropp eller sperma kan observeras. För kaniner räknas dag 0 i regel som dagen för coitus eller artificiell insemination, om sådan används. De parade hondjuren fördelas slumpmässigt i kontroll- och behandlingsgrupper. Burarna placeras i sådan ordning att eventuella verkningar på grund av placeringen minimeras. Varje djur förses med ett unikt identifieringsnummer. De parade hondjuren fördelas slumpmässigt i kontroll- och behandlingsgrupper. Om hondjuren paras i satser bör djuren i varje sats fördelas jämt över grupperna. Likaså bör hondjur som har befruktats av samma handjur fördelas jämnt över grupperna.

1.6 FÖRFARANDE

1.6.1 **Djurens antal och kön**

Varje test- och kontrollgrupp bör innehålla ett tillräckligt antal hondjur för att det vid obduktionen skall finnas cirka 20 hondjur som har implantation. Grupper där mindre än 16 djur har implantation kan vara olämpligt. Mortalitet hos moderdjuren leder inte nödvändigtvis till att testet blir ogiltigt, förutsatt att mortaliteten inte överskrider cirka 10 %.

1.6.2 **Förberedelse av doserna**

Om vehikel eller någon annan tillsats används för att underlätta tillförseln bör följande beaktas: Verkningarna på absorption, distribution, metabolism och kvarhållande eller utsöndring av testämnet; verkningarna på testämnets kemiska egenskaper till den del dessa verkningar kan påverka testämnets toxiska egenskaper samt verkningarna på försöksdjurens foder- eller vattenintag eller deras näringstillstånd. Den vehikel som används får inte vara utvecklingstoxisk eller påverka reproduktionen.

1.6.3 **Dosering**

Testämnet bör i regel ges dagligen från och med implantationen (t.ex. dag 5 efter parningen) fram till dagen före det planenliga kejsarsnittet. Om preliminära test, i den mån sådana har gjorts, inte indikerar en hög potential för förluster före implantationen kan behandlingen förlängas till att omfatta hela dräktighetsperioden, från parningen till dagen före den planenliga avlivningen. Det är allmänt känt att olämplig hantering eller stress under dräktigheten kan leda till prenatala förluster. För att förebygga prenatala förluster på grund av faktorer som inte är behandlingsrelaterade bör onödig hantering av dräktiga djur undvikas. Likaså bör man undvika att utsätta sådana djur för stress på grund av externa faktorer såsom buller.

Minst tre dosnivåer och en parallell kontrollgrupp bör användas. Friska djur fördelas slumpmässigt i kontroll- och behandlingsgrupper. Dosnivåerna bör väljas så att en gradering av de toxiska effekterna erhålls. Såvida det inte finns några begränsningar till följd av testämnets fysikalisk-kemiska eller biologiska egenskaper bör den högsta dosen väljas så att den förväntas förorsaka en viss utvecklingstoxicitet och/eller toxiska verkningar på moderdjuret (kliniska tecken eller minskning av kroppsvikten), men inte död eller allvarligt lidande. Minst en av de mellanliggande dosnivåerna bör ge minsta möjliga observerbara toxiska verkningar. Den lägsta dosnivån bör inte ge några tecken på toxicitet hos moderdjuret eller utvecklingstoxicitet. Därefter väljs dosnivåerna i fallande skala så att en dosrelaterad reaktion kan påvisas. En nivå bör väljas så att inga påvisbara skadliga verkningar (NOAEL) uppstår. För fallande dosnivåer är två- till fyrfaldiga dosintervall ofta optimala. Tillägg av en fjärde testgrupp är att föredra framför användning av mycket breda intervall mellan dosnivåerna (t.ex. en faktor som är högre än cirka 6–10). Även om fastställandet av en NOAEL-nivån för moderdjuret är ett mål, kan även test där en sådan nivå inte fastställs vara godtagbara (1).

Dosnivåerna bör väljas med hänsyn till alla kända toxicitetsuppgifter och all känd tilläggsinformation om metabolismen och de toxikokinetiska egenskaperna hos testämnet eller närbesläktade material. Denna information är också till hjälp när det gäller att demonstrera lämpligheten hos dossystemet.

En parallell kontrollgrupp bör användas. Kontrollgruppen skall vara en obehandlad grupp eller en vehikelkontrollgrupp, om vehikel används för tillförsel av testämnet. Alla grupper ges samma volym av testämnet eller vehikeln. Djuren i kontrollgruppen (kontrollgrupperna) bör hanteras på samma sätt som testgruppsdjuren. Vehikelkontrollgrupperna bör få vehikel i den största mängd som används (samma mängd som ges till den grupp som får den lägsta dosen).

1.6.4 **Gränstest (Limit-test)**

Om ett test med en dosnivå om minst 1 000 mg oralt per kroppsvikt och dag genomförs på det sätt som beskrivs här, och inga toxiska verkningar kan observeras hos de dräktiga djuren eller deras avkomma, och om verkningar inte förväntas på grundval av kända data (t.ex. data om strukturellt eller metaboliskt närbesläktade ämnen), kan ett fullständigt test med tre dosnivåer bedömas vara överflödigt. Om det är sannolikt att människor kommer att utsättas för exponering måste eventuellt en högre oral dosnivå användas vid gränstestet. För andra former av tillförsel, såsom inandning eller applicering på huden, kan testämnets fysikalisk-kemiska egenskaper ofta indikera och begränsa den maximala exponeringsnivån (t.ex. applicering på huden får inte förorsaka allvarlig lokal toxicitet).

1.6.5 **Tillförsel av doser**

Testämnet eller vehikeln tillförs i regel oralt via intubation. Om någon annan tillförselväg används bör detta motiveras och det kan vara nödvändigt med tillämpliga modifikationer (2)(3)(4). Testämnet bör tillföras vid ungefär samma tid varje dag.

Dosen till individuella djur bör i regel basera sig på den senaste bestämningen av djurets kroppsvikt. Försiktighet bör dock iakttas när dosen justeras under dräktighetens sista tredjedel. Dosen bör väljas med hänsyn till kända data så att överdrivet kraftig toxicitet på moderdjuret kan undvikas. Om kraftig toxicitet ändå observeras på behandlade moderdjur bör dessa avlivas på ett humant sätt. Om flera dräktiga djur visar tecken på kraftig toxicitet bör man överväga att avsluta den dosgruppen. Om testämnet tillförs genom sondmatning rekommenderas att hela dosen tillförs på en gång via magsond eller lämplig intubationskanyl. Den största mängd vätska som kan tillföras vid ett och samma tillfälle beror på försöksdjurets storlek. Volymen får inte överstiga 1 ml per 100 g kroppsvikt, utom för vattenlösningar där volymen kan uppgå till 2 ml per 100 g kroppsvikt. Om majsolja används som vehikel får volymen inte överskrida 0,4 ml per 100 g kroppsvikt. Variationerna i testvolym bör minimeras genom att man justerar koncentrationerna så att en konstant volym kan säkerställas på alla dosnivåer.

1.6.6 **Observationer av moderdjuren**

Kliniska observationer bör göras och registreras minst en gång per dag, helst vid samma tid(er) varje dag. Tidpunkterna bör väljas med beaktande av perioden för när maximala verkningar förväntas efter dosering. Vid observationerna registreras djurens tillstånd (mortalitet, döende djur, relevanta beteendeändringar och alla tecken på uppenbar toxicitet).

1.6.7 **Kroppsvikt och foderkonsumtion**

Djuren bör vägas på dräktighetsdag 0 (eller inte senare än dräktighetsdag 3 om djuren kommer från en utomstående uppfödare hos vilken djuren har parats vid en viss tidpunkt), på den första doseringsdagen, därefter minst var tredje dag under doseringsperioden och till slut på den planenliga avlivningsdagen.

Foderkonsumtionen bör registreras med tre dagars intervall, på samma dagar som djuren vägs.

1.6.8 **Undersökning post-mortem**

Hondjuren avlivas en dag före den förväntade födslodagen. Hondjur som visar tecken på abort eller prematur födsel före den planenliga avlivningen bör avlivas och bli föremål för en grundlig makroskopisk undersökning.

Vid testets slut eller om djur dör under pågående test skall moderdjuret undersökas makroskopiskt med avseende på strukturella abnormaliteter eller patologiska förändringar. För att få en så hög grad av objektivitet som möjligt bör utvärderingen av moderdjuren under kejsarsnittet och fosteranalyserna helst göras utan kännedom om behandlingsgrupp.

1.6.9 **Undersökning av livmoderinnehåll**

Omedelbart efter testets slut eller så snart som möjligt efter ett dödsfall avlägsnas livmodern och djurens dräktighetsstatus fastställs. Om en livmoder inte har några tecken på dräktighet bör dess status bekräftas t.ex. genom ammoniumsulfidfärgning (för gnagare) eller Salewski-färgning eller någon annan lämplig metod (för kaniner) (5).

Varje dräktig livmoder vägs inklusive livmoderhals. Livmodern behöver inte vägas för djur som har självdött under testets gång.

För dräktiga djur fastställs antalet corpora lutea.

Livmoderinnehållet undersöks med avseende på eventuella döda embryon eller foster och antalet levande foster. Graden av resorption bör beskrivas i syfte att uppskatta den relativa tidpunkten för när conceptus har dött (se avsnitt 1.2).

1.6.10 **Undersökning av foster**

För varje foster fastställs kön och kroppsvikt.

Fostren undersöks för externa avvikelser (6).

Fostren undersöks också för avvikelser i skelettet och mjukdelarna (t.ex. variationer och missbildningar eller anomalier) (7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24). Kategorisering av fosteravvikelserna rekommenderas, men krävs inte. Om kategorisering görs, bör kriterierna för definition av de olika kategorierna klart anges. Särskild uppmärksamhet bör fästas vid reproduktionsorganen, som skall undersökas för tecken på avvikande utveckling.

I fråga om gnagare förbereds cirka hälften av varje kull för undersökningar avseende avvikelser i skelettet. Återstoden förbereds och undersöks för avvikelser i mjukdelarna. För detta används godkända eller lämpliga metoder för seriell sektionering eller tekniker för noggrann dissektion.

I fråga om icke-gnagare, t.ex. kaniner, bör alla foster undersökas för avvikelser i både mjukdelarna och skelettet. Fosterkropparna dissekeras noggrant och utvärderas med avseende på avvikelser i mjukdelarna. Detta kan inbegripa procedurer för ytterligare utvärdering av den interna hjärtstrukturen (25). Från hälften av de foster som har undersökts på detta sätt avlägsnas huvudet och förbereds för utvärdering av avvikelser i mjukvävnad (ögon, hjärna, nasalpassager och tunga) med användning av normala seriella sektioneringsmetoder (26) eller någon annan lika känslig metod. Kropparna hos dessa foster och återstående intakta foster förbereds och undersöks för avvikelser i skelettet, med användning av samma metoder som har beskrivits för gnagare.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Data rapporteras individuellt för moderdjuren och deras avkomma och sammanställs i en tabell. Tabellen skall för varje testgrupp visa antalet djur vid testets början, antalet djur som under testets gång har dött eller avlivats av humana skäl, tidpunkten för alla dödsfall eller humana avlivningar, antalet dräktiga hondjur, antalet djur som visat tecken på toxicitet, en beskrivning av observerade toxicitetstecken (tidpunkten då sådana först upptäcktes, de toxiska verkningarnas varaktighet och allvarlighetsgrad), typerna av observationer om embryon/foster och alla relevanta data om kullarna.

De numeriska resultaten utvärderas med en lämplig statistisk metod, med kullen som enhet för analysen av data. Den statistiska metod som används bör vara allmänt erkänd. Valet av statistiska metoder bör ingå som en del av testets utformning och bör motiveras. Rapporten bör även omfatta data om djur som inte överlever fram till den planenliga avlivningen. Sådana data kan, när det är relevant, inkluderas i gruppens medelvärden. Relevansen hos data från sådana djur bör motiveras och bedömas på individuell grund. Detsamma gäller för avgöranden om huruvida dessa data skall ingå i en grupps medelvärden eller inte.

2.2 UTVÄRDERING AV RESULTATEN

Resultaten från testet avseende prenatal utvecklingstoxicitet skall utvärderas med avseende på de observerade verkningarna. Utvärderingen bör omfatta följande information:

— Resultaten från test på moderdjur och embryo/foster, inbegripet en utvärdering av förhållandet (eller avsaknaden av ett förhållande) mellan djurens exponering för testämnet och förekomsten av och allvarligheten hos alla fynd.

— Kriterier som används för att kategorisera avvikelser på fostret (externt, mjukvävnad och skelett), om kategorisering har gjorts.

— I tillämpliga fall historiska kontrolldata som stöd för tolkningen av resultaten.

— De antal som har använts vid beräkning av procenttal eller index.

— I tillämpliga fall adekvat statistisk analys av testresultaten. En sådan analys bör inbegripa tillräcklig information om analysmetoden så att en oberoende granskare eller statistiker kan göra en ny utvärdering och rekonstruera analysen.

Om utfallet tyder på frånvaron av toxiska verkningar bör ytterligare undersökningar för att fastställa testämnets absorption och biotillgänglighet övervägas.

2.3 TOLKNING AV RESULTATEN

Ett test avseende prenatal utvecklingstoxicitet ger information om verkningarna av upprepad exponering för ett ämne på moderdjuren under dräktigheten och på avkommans utveckling inne i livmodern. Testresultaten skall tolkas tillsammans med resultaten från test avseende subkronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet, toxikokinetik och andra test. Eftersom betoning läggs både vid "endpointen" för allmän toxicitet uttryckt som toxicitet för moderdjuret och vid "endpointen" för utvecklingstoxicitet, ger testresultatet en viss möjlighet till diskriminering mellan verkningar på utvecklingen i frånvaron av allmän toxicitet och verkningar som endast induceras på nivåer som även är toxiska för moderdjuret (27).

3 **RAPPORTERING**

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna specifika uppgifter.

Testämne:

— Fysikalisk natur och, när det är relevant, fysikalisk-kemiska egenskaper.
— Identifikation inklusive CAS-nummer, om detta är känt/fastställt.
— Renhetsgrad.

Vehikel (i förekommande fall):

— Motivering för val av vehikel, om annan än vatten.

Försöksdjur:

— Art och stam som använts.
— Djurens antal och kön.
— Ursprung, förvaringsbetingelser, foder osv.
— Djurens individuella vikt vid testets början.

Testbetingelser:

— Motivering för val av dosnivåer.
— Utförliga uppgifter om testämnets sammansättning och beredning av fodret, uppnådd koncentration, preparatets stabilitet och homogenitet.
— Utförliga uppgifter om hur testämnet har tillförts.
— Omräkning av testämneskoncentrationen i foder eller vatten (ppm) till faktisk dos (mg per kg kroppsvikt och dag), om tillämpligt.
— Miljöbetingelser.
— Uppgifter om foder- och vattenkvalitet.

Resultat:

Data om moderdjurens toxicitetsrespons, inklusive men inte begränsat till följande:

— Antalet djur vid testets början, antalet överlevande djur, antalet dräktiga djur, antalet djur som haft abort och antalet djur med prematur födsel.
— Tidpunkten (dag) för dödsfall under testets gång och huruvida djuren överlevde till testets slut.
— Data om djur som inte överlevde till den planenliga avlivningen bör rapporteras, men inte inkluderas i de statistiska jämförelserna mellan grupper.
— Dagen för observation av varje abnormalt kliniskt tecken och dess fortsatta förlopp.
— Kroppsvikt, kroppsviktsförändringar och livmoderns dräktighetsvikt, inklusive (om så önskas) kroppsviktsförändringar justerade för livmoderns dräktighetsvikt.
— Foderkonsumtion och, om uppmätt, vattenkonsumtion.
— Obduktionsresultat, inklusive livmoderns vikt.
— NOAEL-värden för verkningar på moderdjuren och på utvecklingen bör rapporteras.

"Endpoints" för utvecklingen per dos för kullar med implantation, inklusive följande:

— Antalet corpora lutea.
— Antalet implantationer, antalet och procentandelen levande och döda foster samt antalet resorptioner.
— Antalet och procentandelen förluster före och efter implantation.

"Endpoints" för utvecklingen per dos för kullar med levande foster, inklusive följande:

— Antalet och procentandelen levande avkomma.
— Kvoten mellan könen.
— Fostrens kroppsvikt, helst per kön och för båda könen kombinerat.
— Missbildningar (externt, mjukvävnad och skelett) och andra relevanta avvikelser.
— Kriterier för kategorisering, i tillämpliga fall.
— Totalantalet och procentandelen foster och kullar med avvikelser (externa, mjukvävnad eller skelett) samt typen och förekomsten av individuella anomalier och andra relevanta avvikelser.

Diskussion om resultaten.

Slutsatser.

4 **LITTERATURFÖRTECKNING**

(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.

BILAGA 2G

B.35. TEST AVSEENDE REPRODUKTIONSTOXICITET PÅ TVÅ GENERATIONER

1. METOD

Denna metod är i stort sett identisk med OECD TG 416 (2001).

1.1 INLEDNING

Denna metod för test avseende reproduktionstoxicitet på två generationer har som syfte att ge allmän information om ett testämnes verkningar på integriteten och prestanda hos hondjurs och handjurs reproduktionssystem, inklusive körtelfunktion, brunstighetscykel, parningsbeteende, befruktning, dräktighet, födsel, diperiod och avvänjning samt avkommans tillväxt och utveckling. Testet kan också ge information om testämnets verkningar på neonatal morbiditet och mortalitet, preliminära data om prenatal och postnatal utvecklingstoxicitet samt vägledning för senare test. Utöver undersökning av tillväxt och utveckling hos F1-generationen är testmetoden också avsedd för bedömning av integritet och prestanda hos hondjurs och handjurs reproduktionssystem samt F2-generationens tillväxt och utveckling. För att erhålla ytterligare information om utvecklingstoxicitet och funktionsstörningar kan segment med tilläggstest införlivas i detta protokoll, där metoderna för utvecklingstoxicitet eller utvecklingsneurotoxicitet används. Alternativt kan dessa "endpoints" undersökas i separata test där lämpliga testmetoder används.

1.2 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Testämnet tillförs i graderade doser till flera grupper av handjur och hondjur. Handjur i P-generationen bör tillföras ämnet under tillväxtperioden och under minst en fullständig spermiebildande cykel (cirka 56 dagar för mus och 70 dagar för råtta) för att framkalla eventuella skadliga verkningar på spermatogenesen. Verkningarna på sperman bestäms genom ett antal spermaparametrar (t.ex. spermans morfologi och motilitet), genom undersökning av vävnadspreparat och genom detaljerad histopatologi. Om data om spermatogenesen finns att tillgå från tidigare tillräckligt långa test med upprepad dos, t.ex. ett 90-dagars test, behöver P-generationens handjur inte inkluderas i utvärderingen. Det rekommenderas dock att prover eller digitala registreringar av P-generationens sperma bevaras, så att senare utvärderingar vid behov kan göras. P-generationens hondjur bör ges doser under tillväxten och under flera fullständiga brunstighetscykler för att framkalla eventuella skadliga verkningar av testämnet på brunstighetscykelns normalitet. Testämnet tillförs föräldradjuren (P) under parningsperioden, under dräktighetsperioden och under F1-avkommans hela avvänjningsperiod. Efter avvänjningen tillförs testämnet fortsättningsvis till F1-avkomman under tillväxtperioden och under perioden för parning och produktion av en F2-generation, fram till det att F2-generationen är avvand.

Kliniska observationer och patologiska undersökningar görs på alla djur med avseende på toxicitetstecken, med särskild tonvikt på verkningarna på integriteten och prestanda hos hondjurens och handjurens reproduktionssystem och på avkommans tillväxt och utveckling.

1.3 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.3.1 **Val av djurart**

Rekommenderat testdjur är råtta. Om andra arter används bör detta motiveras och testmetoden måste modifieras på tillbörligt sätt. Stammar med låg fertilitet eller välkänd hög incidens av utvecklingsdefekter skall inte användas. Vid testets början bör variationen i vikt mellan djuren vara minimal och får inte överstiga 20 % av vardera könets medelvikt.

1.3.2 **Förvarings- och utfodringsbetingelser**

Temperaturen i testdjurens utrymmen bör vara 22 °C (± 3°). Den relativa fuktigheten bör vara minst 30 % och skall helst inte överstiga 70 %, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60 %. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten. Valet av foder kan påverkas av behovet att säkerställa att en lämplig blandning med testämnet fås, om man har valt denna tillförselmetod.

Djuren kan inhysas individuellt eller i burar med små grupper av samma kön. För parningsprocedurerna används burar som är lämpliga för ändamålet. Efter tecken på kopulation flyttas de parade hondjuren till var sin födslo- eller maternitetsbur. Parade råttor kan också hållas i små grupper och separeras en eller två dagar före födseln. När tidpunkten för födsel närmar sig skall de parade djuren ges lämpliga och definierade material för beredning av ett bo.

1.3.3 **Förberedelse av djuren**

För testet används unga friska djur som har acklimatiserats till laboratoriemiljön under minst fem dagar och som inte har använts för tidigare test. Testdjuren karakteriseras enligt art, stam, ursprung, kön, vikt och ålder. Alla syskonförhållanden mellan djuren bör vara kända så att parning mellan sådana djur kan undvikas. Djuren fördelas slumpmässigt i kontroll- och behandlingsgrupper (stratifiering enligt kroppsvikt rekommenderas). Burarna placeras i sådan ordning att eventuella verkningar på grund av placeringen minimeras. Varje djur förses med ett unikt identifieringsnummer. För P-generationen bör detta göras innan tillförseln av testämnet inleds. För F1-generationen bör detta göras efter avvänjningen av de djur som har valts för parning. För alla utvalda F1-djur bör uppgifter registreras om vilken kull de härstammar från. Dessutom rekommenderas att ungarna identifieras individuellt så snart som möjligt efter födseln, i fall där individuell vägning av ungar eller funktionstest övervägs.

Föräldradjuren (P) bör vara 5–9 veckor gamla när tillförseln av testämnet inleds. Djuren i alla testgrupper bör vara så lika som möjligt med avseende på vikt och ålder.

1.4 FÖRFARANDE

1.4.1 **Djurens antal och kön**

Varje behandlings- och kontrollgrupp skall bestå av så många djur att det nära eller vid tidpunkten för födseln helst finns minst 20 dräktiga hondjur. I fråga om ämnen som förorsakar oönskade behandlingsrelaterade verkningar (t.ex. sterilitet, övertoxicitet vid den höga dosen) är detta kanske inte möjligt. Syftet är att få ett tillräckligt antal dräktigheter för att säkerställa en meningsfull utvärdering av testämnets potential att påverka fertiliteten, dräktigheten och moderdjurens beteende samt diandet, tillväxten och utvecklingen hos F1-avkomman från befruktning till mognad och utvecklingen av dennas avkomma (F2) till avvänjning. Om det önskade antalet dräktiga djur (dvs. 20) inte erhålls, behöver testet således inte nödvändigtvis förkastas, utan detta bör bedömas från fall till fall.

1.4.2 **Förberedelse av doserna**

Det rekommenderas att testämnet tillförs oralt (med fodret, dricksvattnet eller genom sondmatning), utom om någon annan tillförselväg (t.ex. via huden eller genom inandning) bedöms vara lämpligare.

Vid behov kan testämnet upplösas eller suspenderas i en lämplig vehikel. Om möjligt bör man i första hand överväga vattenlösning eller vattensuspension, sedan oljelösning eller oljeemulsion (t.ex. majsolja) och därefter eventuellt andra vehiklar. I fråga om andra vehiklar än vatten måste de toxiska egenskaperna vara kända. Testämnets stabilitet i vehikeln bör fastställas.

1.4.3 **Dosering**

Minst tre dosnivåer och en parallell kontrollgrupp bör användas. Den högsta dosnivån väljs så att den framkallar toxiska verkningar men inte dödsfall eller allvarligt lidande, förutsatt att det inte finns begränsningar som beror på testämnets fysikalisk-kemiska natur eller biologiska verkningar. I fall av oväntad mortalitet kan testet i regel ändå godkännas, så länge som mortalitetsgraden är lägre än cirka 10 procent hos föräldradjuren (P). Därefter väljs dosnivåerna i fallande skala så att dosrelaterade verkningar kan påvisas. En nivå bör väljas så att inga påvisbara skadliga verkningar (NOAEL) uppstår. Två- till fyrfaldiga dosintervall är ofta optimala för de fallande dosnivåerna. Tillägg av en fjärde testgrupp är att föredra framför användning av mycket breda intervall mellan dosnivåerna (t.ex. en faktor som överstiger cirka 10). För utfodringstest bör dosintervallet inte vara mer en trefaldigt. Dosnivåerna bör väljas med hänsyn till kända toxicitetsdata, särskilt resultat från test med upprepad dos. Likaså bör hänsyn tas till känd information om metabolism och kinetik för testämnet eller närbesläktade material. Denna information är också till hjälp när det gäller att demonstrera lämpligheten hos dossystemet.
Kontrollgruppen skall vara en obehandlad grupp eller en vehikelkontrollgrupp, om vehikel används för tillförsel av testämnet. Med undantag för behandling med testämnet bör djuren i kontrollgruppen hanteras på exakt samma sätt som djuren i dosgrupperna. Om en vehikel används bör kontrollgruppen få vehikeln i den största volym som används. Om testämnet tillförs med fodret och detta leder till minskat foderintag eller minskad foderanvändning, kan det vara nödvändigt med en parallellt utfodrad kontrollgrupp. Alternativt kan man i stället för en sådan kontrollgrupp använda data från kontrollerade test för utvärdering av hur ett minskat foderintag påverkar reproduktionsparametrarna.

Följande egenskaper hos vehikeln och övriga eventuella tillsatsämnen bör i tillämplig mån beaktas: Verkningarna på absorption, distribution, metabolism eller kvarhållande av testämnet, verkningarna på testämnets kemiska egenskaper till den del dessa verkningar kan påverka testämnets toxiska egenskaper samt verkningarna på testdjurens foder- eller vattenintag eller deras näringstillstånd.

1.4.4 **Gränstest (Limit-test)**

Om ett oralt test med en dosnivå om minst 1000 mg/kg kroppsvikt per dag (eller, om testämnet tillförs med foder eller dricksvatten, en motsvarande procenthalt i foder eller dricksvatten med användning av de förfaranden som beskrivs för detta test) inte leder till några observerbara toxiska verkningar varken hos föräldradjuren eller deras avkomma, och om toxicitet inte kan förväntas på grundval av data från strukturellt eller metaboliskt närbesläktade ämnen, kan ett fullständigt test med flera dosnivåer bedömas vara överflödigt. Detta gränstestkriterium är tillämpligt förutom i fall där sannolik exponering på människor indikerar att en högre oral dosnivå behövs. För andra former av tillförsel, såsom inandning eller applicering på huden, kan testämnets fysikalisk-kemiska egenskaper, såsom löslighet, ofta indikera och begränsa den maximala exponeringsnivån.

1.4.5 **Tillförsel av doser**

Djuren skall ges doser av testämnet alla dagar i veckan. Tillförsel på oral väg (foder, dricksvatten eller sondmatning) rekommenderas. Om någon annan tillförselväg används måste detta motiveras och tillbörliga justeringar kan vara nödvändiga. Samma tillförselmetod skall användas för alla djur under den valda testperioden. Om testämnet tillförs genom sondmatning bör magsond användas. Den volym vätska som tillförs på en och samma gång får inte överskrida 1 ml per 100 g kroppsvikt (0,4 ml per 100 g kroppsvikt om majsolja används), utom för vattenlösningar där volymen kan uppgå till 2 ml per 100 g kroppsvikt. Med undantag för irriterande eller frätande ämnen som normalt ger kraftigare verkan med högre koncentration bör variationer i testvolym minimeras genom justering av koncentrationen, för att säkerställa en konstant volym på alla dosnivåer. Om tillförsel genom sondmatning används får ungarna normalt testämnet endast indirekt genom mjölken, tills direkt tillförsel inleds efter avvänjningen. Om tillförsel via foder eller vatten används kommer ungarna dessutom att få testämnet direkt så snart de börjar äta själva under den sista veckan av diperioden.

För ämnen som tillförs via fodret eller dricksvattnet är det viktigt att försäkra sig om att testämnet ges i mängder som inte stör det normala näringsupptaget eller den normala vattenbalansen. Testämne som tillförs via fodret kan ges som en konstant koncentration (ppm) eller en konstant dosnivå i förhållande till djurens kroppsvikt. Det använda alternativet skall anges. Testämne som tillförs genom sondmatning bör ges vid samma tid varje dag, och justeras minst varje vecka så att dosnivån hålls konstant i förhållande till djurens kroppsvikt. Informationen om placentadistribution bör beaktas när sondmatade doser justeras enligt vikten.

1.4.6 **Testschema**

Daglig dosering av föräldragenerationen (P) inleds när djuren är mellan fem och nio veckor gamla. Daglig dosering av F1-generationens han- och hondjur inleds efter avvänjningen. Om testämnet tillförs med fodret eller dricksvattnet bör hänsyn tas till att F1-ungarna redan under diperioden kan utsättas för direkt exponering av testämnet. Tillförseln skall fortsätta för båda könen (P och F1) under minst 10 veckor före parningsperioden. Tillförseln fortsätts för båda könen under den två veckor långa parningsperioden. Handjuren avlivas humant och undersöks när de inte längre behövs för bedömningen av reproduktionstoxiska verkningar. Tillförseln till föräldragenerationens (P) hondjur fortsätts under hela dräktigheten och fram till det att F1-avkomman har avvants. Eventuella justeringar av testschemat bör övervägas om känd information om testämnet indikerar detta, t.ex. toxicitetsdata, induktion av metabolism eller bioackumulering. Dosen till varje djur bör i regel basera sig på den senaste bestämningen av djurets kroppsvikt. Försiktighet bör dock iakttas när dosen justeras under dräktighetens sista tredjedel.
Behandlingen av P- och F1-generationens handjur och hondjur fortsätts fram till det att testet avslutas. Alla P- och F1-generationens handjur och hondjur avlivas humant när de inte längre behövs för bedömningen av reproduktionstoxiska verkningar. F1-avkomma som inte väljs ut för parning och all F2-avkomma avlivas humant efter avvänjningen.

1.4.7 **Parning**

1.4.7.1 Parning i föräldragenerationen (P)

För parningen sammanförs ett hondjur med ett ensamt handjur från samma dosnivå (parning i förhållandet 1:1) tills kopulation inträffar eller 2 veckor har gått. Hondjuren undersöks varje dag för närvaron av sperma eller vaginalproppar. Som dräktighetens dag 0 räknas den dag då en vaginalpropp eller sperma observeras. Om parningen inte lyckas kan man överväga ett nytt parningsförsök där hondjuret sammanförs med ett handjur med fastställd fertilitet från samma grupp. De djur som har parat sig bör identifieras entydigt i testets data. Parning av syskon bör undvikas.

1.4.7.2 *F1-parning*

För parning av F1-avkomman väljs minst ett handjur och ett hondjur från varje kull efter avvänjningen, vilka korsas med ungar ur en annan kull på samma dosnivå. På detta sätt produceras F2-generationen. Ungarna väljs ut slumpmässigt ur varje kull i fall där inga signifikanta skillnader kan observeras rörande kroppsvikt eller utseende mellan ungarna i en kull. Om skillnader kan observeras bör de djur som bäst representerar kullen väljas ut. I praktiken görs detta bäst på grundval av kroppsvikt, även om det i vissa fall kan vara lämpligare att använda utseendet som grund. F1-avkomman skall inte paras förrän den har nått fullständig sexuell mognad.

Par utan avkomma skall undersökas i syfte att fastställa uppenbara orsaker till infertiliteten. Detta kan göras t.ex. genom att djuren får möjlighet att para sig med han- eller hondjur vars fertilitet är fastställd, genom mikroskopisk undersökning av reproduktionsorganen eller genom undersökning av brunstighetsperioden eller spermatogenesen.

1.4.7.3 *Andra parningen*

I vissa fall, t.ex. vid behandlingsrelaterade förändringar i kullstorlek eller om entydig effekt av den första parningen inte kan observeras, rekommenderas att vuxna P- eller F1-djur får para sig på nytt för att producera en ny kull. För denna andra parning rekommenderas korsning av djur som inte har producerat någon kull, med hondjur och handjur vars fertilitet är fastställd. Om en ny kull bedöms vara nödvändig i någondera generationen, bör den andra parningen ske cirka en vecka efter det att föregående kull har avvants.

1.4.7.4 *Kullstorlek*

Djuren får föda normalt och hålla sin avkomma tills den är avvand. Standardisering av kullarna är inte obligatorisk. Om standardisering görs, bör den metod som används beskrivas i detalj.

1.5 OBSERVATIONER

1.5.1 **Kliniska observationer**

En allmän klinisk observation bör göras varje dag. Om testämnet tillförs genom sondmatning bör observationstidpunkten väljas med beaktande av perioden för när maximala verkningar förväntas efter tillförseln. Avvikande beteende, tecken på svår eller förlängd födsel och alla tecken på toxicitet bör registreras. Dessutom bör alla djur inspekteras närmare minst en gång per vecka, lämpligen i samband med vägningen. Två gånger per dag (under veckosluten en gång per dag, om lämpligt) bör alla djur inspekteras för morbiditet och mortalitet.

1.5.2 **Föräldradjurens kroppsvikt samt foder- och vattenkonsumtion**

Föräldradjuren (P och Fl) skall vägas på den första doseringsdagen och därefter minst varje vecka. Föräldragenerationernas hondjur (P och F1) skall vägas minst på dräktighetsdagarna 0, 7, 14 och 20 eller 21, under diperioden på samma dagar då kullarna vägs och slutligen på den dag då djuren avlivas. Dessa observationer bör rapporteras individuellt för varje vuxet djur. Före parningen och under diperioden skall foderkonsumtionen mätas minst varje vecka. Vattenkonsumtionen skall mäta minst varje vecka om testämnet tillförs med vattnet.

1.5.3 **Brunstighetscykel**

Brunstighetscykelns längd och normalitet utvärderas hos P- och F1-hondjuren genom vaginala smear-test före parningen och eventuellt under parningsperioden fram till det att tecken på parning kan observeras. Tagningen av vaginala eller cervikala celler bör göras med försiktighet för att undvika störningar på slemhinnan och induktion av skendräktighet (1).

1.5.4 **Spermaparametrar**

Vid testets slut registreras för alla P- och F1-handjur vikten för testiklar och bitestiklar. Ett exemplar av varje organ bör bevaras för histopatologisk undersökning (se avsnitt 1.5.7, 1.5.8.1). Återstående testiklar och bitestiklar från en undergrupp med minst tio handjur från varje grupp av P- och F1-handjur används för räkning av homogeniseringsresistenta spermatider respektive cauda epididymala spermareserver. Från samma undergrupp av handdjur insamlas sperma från cauda epididymis eller vas deferens för utvärdering av spermans motilitet och morfologi. Om behandlingsrelaterade verkningar observeras eller om resultaten från andra test tyder på verkningar på spermatogenes, skall sperman utvärderas för alla handjur i varje dosgrupp. I annat fall kan räkningen begränsas till P- och F1-handjuren i kontroll- och högdosgruppen.

Totalantalet homogeniseringsresistenta testikulära spermatider och cauda epididymala spermier bör räknas (2)(3). Cauda-spermareserverna kan härledas från koncentrationen och volymen hos sperman i den suspension som används för de kvalitativa bedömningarna och från antalet spermier som räknats efter påföljande malning eller homogenisering av återstående cauda-vävnad. Räkningen bör utföras omedelbart efter avlivningen för den valda undergruppen av handjur från alla dosgrupper. Undantag till detta är om man gör video- eller digitalregistreringar eller om proverna djupfryses och analyseras senare. I sådana fall kan kontroll- och högdosgruppen analyseras först. Om inga behandlingsrelaterade verkningar (t.ex. på spermiernas antal, motilitet eller morfologi) kan observeras, behöver de övriga dosgrupperna inte analyseras. Om behandlingsrelaterade verkningar kan observeras i högdosgruppen bör även grupperna med lägre doser utvärderas.

Motiliteten hos epididymal sperma (eller ductus deferens-sperma) bör bedömas eller videofilmas omedelbart efter avlivningen. Sperman bör skördas på sådant sätt att skador minimeras. Utspädningen av sperman för motilitetsanalysen bör göras med användning av godtagbara metoder (4). Procentandelen progressivt motila spermier bestäms subjektivt eller objektivt. Om datorstödd motilitetsanalys används (5)(6)(7)(8)(9)(10) görs härledningen av den progressiva motiliteten på grundval av användardefinierade trösklar för genomsnittlig banhastighet och linearitetsindex. Om proverna videofilmas (11) eller om bilderna registreras på annat sätt vid obduktionen, kan den efterföljande analysen begränsas till P- och F1-handjuren i kontroll- och högdosgruppen. Undantag till detta är om behandlingsrelaterade verkningar kan observeras, i vilket fall även grupperna med lägre doser bör utvärderas. Om det inte förekommer video- eller digitalbildsregistrering måste alla prover i alla behandlingsgrupper analyseras vid obduktionen.

Ett spermaprov från epididymis (eller vas deferens) utvärderas morfologiskt. Spermierna (minst 200 per prov) bör undersökas i form av fixerade våta preparat (12) och klassificeras som normala eller abnormala. Exempel på morfologiska abnormaliteter hos spermier är fusion, isolerade huvuden och missformade huvuden eller svansar. Utvärderingen bör göras omedelbart efter avlivningen för den valda undergruppen av handjur från alla dosgrupper. Om det finns video- eller digitalregistreringar kan utvärderingen göras senare. Även cellproverna från smear-test kan, om de fixeras, avläsas senare. I sådana fall kan kontroll- och högdosgruppen analyseras först. Om inga behandlingsrelaterade verkningar (t.ex. på spermans morfologi) kan observeras behöver de övriga dosgrupperna inte analyseras. Om behandlingsrelaterade verkningar kan observeras i högdosgruppen bör även grupperna med lägre doser utvärderas.

Om någon av de ovan nämnda spermabedömningsparametrarna har undersökts tidigare som ett led i ett systematiskt toxicitetstest som varat minst 90 dagar, behöver bedömningen inte nödvändigtvis upprepas i tvågenerationstestet. Det rekommenderas dock att prover eller digitala registreringar av P-generationens sperma bevaras, så att en utvärdering vid behov kan göras senare.

1.5.5 **Avkomma**

Varje kull undersöks så snart som möjligt efter födseln (diperiodens dag 0) för att fastställa antalet ungar och deras kön, antalet dödfödda ungar, antalet levande ungar och förekomsten av betydande anomalier. Ungar som konstateras vara döda på dag 0 bör helst, om de är tillräckligt intakta, undersökas för eventuella defekter och dödsorsak, samt bevaras. De levande ungarna räknas och vägs individuellt efter födseln (diperiodens dag 0) eller på dag 1. Därefter vägs ungarna på de reguljära vägningsdagarna, t.ex. diperiodens dagar 4, 7, 14 och 21. Fysiska eller beteendemässiga abnormaliteter hos moderdjuren eller avkomman bör registreras.

Avkommans fysiska utveckling bör registreras, främst genom ökningen i kroppsvikt. Övriga fysiska parametrar (t.ex. öron- och ögonöppningar, tandsprickning, hårväxt) kan ge tilläggsinformation, men dessa data bör helst utvärderas i samband med data om sexuell mognad (t.ex. ålder och kroppsvikt när vagina öppnas eller när balano-preputial separation sker) (13). Funktionella undersökningar (t.ex. motorisk aktivitet, sensorisk funktion, reflex ontogeni) hos F1-avkomman före och/eller efter avvänjningen, särskilt faktorer som hör samman med den sexuella mognaden, rekommenderas om sådana undersökningar inte ingår i separata test. Åldern då vagina öppnas och preputial separation sker bör bestämmas för de avvanda F1-ungar som väljs ut för parning. Anogenitalt avstånd mäts på dag 0 efter födseln hos F2-ungar, om detta bedöms vara nödvändigt på grund av att F1-generationen har avvikelser rörande kvoten mellan könen eller tidpunkten för sexuell mognad.

De funktionella observationerna kan utelämnas för grupper som på annat sätt uppvisar tecken på skadliga verkningar (t.ex. betydande minskning av viktökningen). Om funktionella undersökningar görs, skall de inte omfatta de ungar som har valts ut för parning.

1.5.6 **Obduktion**

När testet avslutas eller om djur dör under testets gång, skall alla föräldradjur (P och F1), alla ungar med externa abnormaliteter eller kliniska tecken samt en slumpmässigt vald unge per kön och kull från både F1- och F2-generationen undersökas makroskopiskt för eventuella strukturella abnormaliteter eller patologiska avvikelser. Särskild uppmärksamhet bör fästas vid reproduktionssystemets organ. Döende ungar som avlivas humant eller döda ungar bör, förutsatt att de är tillräckligt intakta, undersökas för eventuella defekter och dödsorsak, samt bevaras.

Livmodern hos alla förstfödande hondjur skall undersökas på ett sätt som inte stör den histopatologiska utvärderingen, för förekomsten av implantationer och deras antal.

1.5.7 **Organvikter**

Vid testets slut bestäms kroppsvikten och vikten hos följande organ för alla P- och F1-föräldradjur (pariga organ vägs individuellt):

— Livmoder, äggstockar.
— Testiklar, bitestiklar (totalt och cauda).
— Prostata.
— Sädesblåsa med koaguleringskörtlar och deras vätskor samt prostatan (som en enhet).
— Hjärna, lever, njurar, mjälte, hypofys, sköldkörtel och adrenalinkörtel samt kända målorgan.

Kroppsvikten vid testets slut bestäms för de F1- och F2-ungar som väljs ut för obduktion. Vikten bestäms även för följande organ från den slumpmässigt valda ungen per kön per kull (se avsnitt 1.5.6): hjärna, mjälte och bisköldkörtel.

Resultaten från obduktionen och vägningen av organ bör i tillämplig mån bedömas med hänsyn till observationer från andra test med upprepad dos.

1.5.8 **Histopatologi**

1.5.8.1 *Föräldradjur*

Följande organ och vävnader (eller representativa prover) från föräldradjuren (P och F1) skall fixeras och förvaras i ett lämpligt medium för histopatologisk undersökning:

— Vagina, livmoder med livmoderhals samt äggstockar (bevarade i adekvat fixervätska).
— En testikel (bevarad i Bouins fixervätska eller motsvarande), en bitestikel, sädesblåsa, prostata och koaguleringskörtel.
— Tidigare identifierade målorgan från alla P- och F1-djur som har valts ut för parning.

Fullständig histopatologi görs av de ovan uppräknade bevarade organen och vävnaderna för alla sådana P- och F1-djur i högdos- och kontrollgruppen som har valts ut för parning. Undersökning av äggstockarna hos P-djuren är inte obligatorisk. Organ som har behandlingsrelaterade avvikelser bör även undersökas i låg- och medeldosgrupperna som stöd för bestämningen av NOAEL. Dessutom bör histopatologisk undersökning göras på reproduktionsorganen från sådana djur i låg- och medeldosgruppen som misstänks för reducerad fertilitet, t.ex. djur som inte parade sig, inte befruktades, inte avlade, eller djur som inte födde frisk avkomma. Alla betydande skador såsom atrofi eller tumörer bör undersökas.

Detaljerad histopatologisk undersökning görs på testiklarna (t.ex. med användning av Bouins fixervätska, paraffininbäddning och transverssektioner av 4–5 μm tjocklek) för att identifiera behandlingsrelaterade verkningar såsom tillbakabildade spermatider, uteblivna germinalcellslager eller -typer, multinukleära jätteceller eller degraderingen av spermatogeniska celler in i lumen (14). Undersökning av den intakta bitestikeln skall inbegripa caput, corpus och cauda, vilket kan åtföljas av en utvärdering av en longitudinell sektion. Bitestikeln utvärderas för leukocytinfiltration, förändringar i prevalensen av celltyper, avvikande celltyper och spermafagocytos. PAS och hematoxylinfärgning kan användas för undersökning av handjurens reproduktionsorgan.

Äggstockarna efter diperioden bör innehålla primordiala och växande folliklar samt de stora corpora lutea från diperioden. Den histopatologiska undersökningen bör detektera kvalitativ utarmning av den primordiala follikelpopulationen. En kvantitativ utvärdering av de primordiala folliklarna görs för F1-hondjuren. Antalet djur, valet av äggstockssektion och sektionens storlek bör vara statistiskt lämpliga för det utvärderingsförfarande som används. Utvärderingen bör inbegripa räkning av antalet primordiala folliklar, som kan kombineras med små växande folliklar, för jämförelse av äggstockarna hos behandlinggruppernas och kontrollgruppens djur (15)(16)(17)(18)(19).

1.5.8.2 *Avvanda ungar*

Grovt abnormala vävnader och målorgan från alla ungar med externa abnormaliteter eller kliniska tecken, samt från en slumpmässigt vald unge per kön och per kull i både F1- och F2-generationen (som inte valts ut för parning), skall fixeras och förvaras i ett lämpligt medium för histopatologisk undersökning. Fullständig histopatologisk karakterisering av bevarade vävnader bör göras, med särskild tonvikt på reproduktionssystemets organ.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Data rapporteras individuellt för moderdjuren och deras avkomma och sammanställs i en tabell. Tabellen skall för varje testgrupp och varje generation visa antalet djur vid testets början, antalet djur som under testets gång har dött eller avlivats av humana skäl, tidpunkten för alla dödsfall eller humana avlivningar, antalet fertila djur, antalet dräktiga hondjur, antalet djur som uppvisar tecken på toxicitet, en beskrivning av de toxicitetstecken som har observerats (tidpunkten då sådana först upptäcktes, de toxiska verkningarnas varaktighet och allvarlighetsgrad), typerna av observationer om föräldradjur och avkomma, typerna av histopatologiska avvikelser och alla relevanta data om kullarna.

De numeriska resultaten skall utvärderas med en lämplig och allmänt erkänd statistisk metod. Valet av statistiska metoder bör ingå som en del av testets utformning och bör motiveras. Statistiska dos-responsmodeller kan vara användbara för analysen av data. Rapporten skall innehålla tillräckligt med information om analysmetoden och det datorprogram som används, så att en oberoende granskare eller statistiker kan göra en ny utvärdering och rekonstruera analysen.

2.2 UTVÄRDERING AV RESULTATEN

Resultaten från detta test för reproduktionstoxicitet på två generationer skall utvärderas med avseende på de observerade verkningarna, inbegripet resultaten från obduktion och mikroskopiska undersökningar. Utvärderingen skall omfatta förhållandet mellan, eller avsaknaden därav, mellan testämnesdosen och närvaron eller frånvaron, incidensen och allvarlighetsgraden för abnormaliteter, inbegripet grova skador, identifierade målorgan, verkningar på fertiliteten, kliniska abnormaliteter, verkningar på reproduktionsförmågan och kullen, avvikelser rörande kroppsvikt, verkningar på mortaliteten samt alla andra toxiska verkningar. Vid utvärdering av testresultaten bör hänsyn tas till testämnets fysikalisk-kemiska egenskaper och de toxikokinetiska data som är kända.

Ett korrekt genomfört test för reproduktionstoxicitet bör inbegripa en tillfredsställande uppskattning av den nivå där inga verkningar observeras och ge en förståelse för de skadliga verkningarna på reproduktion, födsel och digivning, samt på den postnatala utvecklingen inklusive tillväxt och sexuell utveckling.

2.3 TOLKNING AV RESULTATEN

Ett test för reproduktionstoxicitet på två generationer skall ge information om verkningarna av upprepad exponering för ett ämne under alla faser av reproduktionscykeln. Testet skall särskilt ge information om reproduktionsparametrarna samt om avkommans utveckling, tillväxt, mognad och överlevnad. Testresultaten skall tolkas tillsammans med resultaten från test avseende subkronisk toxicitet, prenatal utvecklingstoxicitet och toxikokinetik samt andra kända testresultat. Resultaten från detta test kan användas för att bedöma behovet av ytterligare testning av en kemikalie. Extrapolering av testresultaten till att gälla för exponering på människor kan i viss utsträckning godtas. Resultaten kan bäst tillämpas på information om dosnivåer där inga verkningar kan observeras och information om tillåten exponering på människor (20)(21)(22)(23).

3 **RAPPORTERING**

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Testämne:

— Fysikalisk natur och, när det är relevant, fysikalisk-kemiska egenskaper.
— Identifieringsdata.
— Renhetsgrad.

Vehikel (i förekommande fall).

— Motivering för val av vehikel, om annan än vatten.

Testdjur:

— Art och stam som använts.
— Djurens antal, ålder och kön.
— Ursprung, förvaringsbetingelser, foder och dylikt.
— Djurens individuella vikt vid testets början.

Testbetingelser:

— Motivering för val av dosnivåer.
— Uppgifter om testämnets sammansättning och beredning av fodret, uppnådda halter.
— Blandningens stabilitet och homogenitet.
— Utförliga uppgifter om hur testämnet har tillförts.
— Omräkning av testämneskoncentrationen i foder eller vatten (ppm) till faktisk dos (mg per kg kroppsvikt och dag), om tillämpligt.
— Uppgifter om foder- och vattenkvalitet.

Resultat:

— Foderkonsumtion och, i mån av tillgänglighet, vattenkonsumtion, fodereffektivitet (kroppsviktsökning per gram konsumerat foder) och testämneskonsumtionen för P- och F1-djuren, utom för perioden för sammanlevnad och för minst den sista tredjedelen av diperioden.
— Absorptionsdata, om sådana är kända.
— Uppgifter om kroppsvikt för de P- och F1-djur som har valts ut för parning.
— Kullens och ungarnas vikt.
— Kroppsvikt vid avlivningen samt absolut och relativ organvikt för föräldradjuren.
— Art, grad och varaktighet för kliniska observationer (om de är reversibla eller inte).
— Tidpunkten (dag) för dödsfall under testets gång och huruvida djuren överlevde till testets slut.
— Uppgifter om toxisk respons per kön och dos, inbegripet index för parning, fertilitet, dräktighet, födsel, livsduglighet och digivning. Rapporten bör även innehålla de sifferuppgifter som har använts för beräkningen av dessa index.
— Toxiska eller andra verkningar på reproduktion, avkomma, postnatal tillväxt och dylikt.
— Obduktionsfynd.
— En detaljerad beskrivning av alla histopatologiska fynd.
— Antalet P- och F1-hondjur med normal cykel och cykelns längd.
— Totalantalet spermier från cauda epididymis, procentandelen progressivt motila spermier, procentandelen morfologiskt normala spermier och procentandelen spermier per varje identifierad abnormalitet.
— Tid till parning, inbegripet antalet dagar fram till dess att parning skett.
— Dräktighetsperiodens längd.
— Antalet implantationer, antalet corpora lutea och kullstorlek.
— Antalet levande födda och antalet förluster efter implantation.
— Antalet ungar med grova synliga abnormaliteter och, eventuellt, antalet onormalt små individer.
— Fysiska kännetecken hos ungarna och andra uppgifter om den postnatala utvecklingen. Motivering bör ges för valet av vilka kännetecken som utvärderas.
— Funktionsobservationer hos ungar och vuxna, om tillämpligt.
— Statistisk bearbetning av resultaten, i tillämpliga fall.

Diskussion om resultaten.

Slutsatser, inbegripet värden för den lägsta nivå där inga verkningar kan observeras (NOAEL) hos moderdjur och avkomma.

4 **HÄNVISNINGAR**

(1) Sadleir, R.M.F.S. (1979), "Cycles and Seasons", *Reproduction in Mammals,* "I. Germ Cells and Fertilization", C.R. Auston och R.V. Short (red.), 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. och Perreault, S.D. (1993), "Computer-Assisted Sperm Analysis of Rodent Epididymal Sperm Motility Using the Hamilton-Thorn Motility Analyzer", *Methods in Toxicology, Part A.*, Academic, Orlando, Florida, 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. och 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*, 17:298–303.

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

(15) Heindel, J.J. och R.E. Chapin, (red.) (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, Growth Factors and the Ovary", A.N. Hirshfield (red.), Plenum, New York, 421–426.

(17) Manson, J.M. och Y.J. Kang, (1989), "Test Methods for Assessing Female Reproductive and Developmental Toxicology", *Principles and Methods of Toxicology*, A.W. Hayes (red.), 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 och C.A. Kimmel, (red.), ILSI Press, Washington, DC.

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

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

(22) Palmer, A.K. (1981), *Developmental Toxicology*, Kimmel, C.A. och J. Buelke-Sam (red.), Raven Press, New York.

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

BILAGA 2H

B.42. HUDSENSIBILISERING: LLNA-METODEN (LOCAL LYMPH NODE ASSAY)

1. METOD

Denna testmetod motsvarar OECD TG 429 (2002).

1.1 INLEDNING

LLNA-metoden (Local Lymph Node Assay) har validerats och godkänts i den utsträckning som krävs för en ny metod (1), (2), (3). LLNA är den andra metoden för bedömning av kemikaliers förmåga att framkalla hudsensibilisering hos djur. Den tidigare metoden (B.6) innebär test på marsvin, speciellt maximeringstest på marsvin och Buehler-test (4).

LLNA-metoden är en alternativ metod för identifiering av kemikalier som framkallar hudsensibilisering, och för bekräftelse av att en kemikalie inte har någon signifikant förmåga att framkalla hudsensibilisering. Detta betyder dock inte nödvändigtvis att LLNA alltid skall användas i stället för test på marsvin., utan att LLNA-metoden är likvärdig och kan användas som ett alternativ i fall där positiva och negativa resultat i regel inte kräver någon ytterligare bekräftelse.

LLNA-metoden har vissa fördelar både vetenskapligt och djurskyddsmässigt sett. Metoden används för att undersöka hudsensibiliseringens induktionsfas, vilket ger tillgång till kvantitativa data som är lämpliga för dos-responsbedömning. Närmare uppgifter om valideringen av LLNA och en översikt av det associerade arbetet finns i ett antal publikationer (5), (6), (7), (8). Det bör dessutom noteras att de ämnen som har milda till moderata sensibiliseringsegenskaper och som anses vara lämpliga som positivt kontrollämne för testmetoder med marsvin, även är lämpliga i fråga om LLNA-metoden (6), (8), (9).

LLNA är en *in vivo*-metod, och därför går det inte att undvika användningen av djur för bedömning av sensibilisering genom kontakt. Metoden ger dock möjligheter att minska antalet djur som behövs. Dessutom ger LLNA möjligheter till att använda djuren på ett betydligt bättre sätt vid test avseende sensibilisering. LLNA baserar sig på observationer av immunologiska händelser som stimuleras av kemikalier under sensibiliseringens induktionsfas. Till skillnad från test på marsvin behöver man med LLNA inte framkalla provokationsinducerade dermala hypersensitivitetsreaktioner. Dessutom behöver adjuvant inte användas, vilket är fallet vid maximeringstest på marsvin. LLNA är därför en mindre plågsam metod för djuren. Trots fördelarna med LLNA jämfört med traditionella test på marsvin, bör man vara medveten om att LLNA har vissa begränsningar. Det kan därför i vissa fall vara nödvändigt att använda traditionella test på marsvin (till exempel falska negativa fynd med LLNA för vissa metaller eller falska positiva fynd för vissa hudirriterande ämnen (10)).

Se även Inledning, del B.

1.2 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

LLNA bygger på principen om att sensibiliserande ämnen inducerar en primär proliferation av lymfocyter i den lymfnod som dränerar det område där kemikalien appliceras. Denna proliferation står i proportion till dosen (och det allergiframkallande ämnets styrka), och är ett enkelt sätt för att få en objektiv och kvantitativ mätning av sensibiliseringen. Med hjälp av LLNA kan man utvärdera denna proliferation som ett dos-responsförhållande där proliferationen i testgruppen jämförs med proliferationen i vehikelbehandlade kontrollgrupper. Därefter bestäms förhållandet mellan proliferationen i behandlings- och kontrollgrupperna, det så kallade stimulationsindexet (Stimulation Index, SI). Indexet måste minst ha värdet tre för att det skall vara motiverat med ytterligare undersökning av ett testämne med avseende på ämnets förmåga att framkalla hudsensibilisering. Den metod som beskrivs här baserar sig på radioaktiv märkning för mätningen av cellproliferationen. Även andra end points kan användas för bedömning av proliferationen, förutsatt att dessa kan motiveras och har tillräcklig vetenskaplig grund, inbegripet fullständiga hänvisningar och beskrivning av metoden.

1.3 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.3.1 **Beredning**

1.3.1.1 *Förvarings- och utfodringsbetingelser*

Djuren skall inhysas individuellt. Temperaturen i testdjurens utrymmen bör vara 22°C (± 3°C). Den relativa fuktigheten bör vara minst 30% och skall helst inte överstiga 70%, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60%. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten.

1.3.1.2 *Förberedelse av djuren*

Djuren väljs ut slumpmässigt och förses med märkning så att de kan identifieras individuellt (öronmärkning får dock inte användas). Därefter får djuren acklimatisera sig till laboratoriets betingelser i sina burar i minst 5 dagar före doseringsstart. Innan behandlingen inleds undersöks alla djur för att säkerställa att de inte har några synliga hudskador.

1.3.2 **Testbetingelser**

1.3.2.1 *Testdjur*

För detta test används mus. Testdjuren skall vara unga vuxna mushonor av stammen CBA/Ca eller CBA/J. De bör inte ha fått ungar och får inte vara dräktiga. När försöket inleds bör djuren vara 8–12 veckor gamla. Djurens viktvariation bör vara minimal och får inte överskrida 20% av medelvikten. Övriga stammar eller hanar kan användas förutsatt att det finns tillräckliga data som stöd för att det inte förekommer några betydande stam- eller könsberoende skillnader i LLNA-respons.

1.3.2.2 *Tillförlitlighetskontroll*

Positiva kontrollämnen används för att demonstrera metodens prestanda och laboratoriets kompetens att genomföra testet på ett framgångsrikt sätt. Ett positivt kontrollämne bör ge en positiv LLNA-respons på den exponeringsnivå som förväntas ge ett stimuleringsindex (SI) >3 i förhållande till negativa kontrollgruppen. Dosen för det positiva kontrollämnet bör väljas så att induktionen är tydlig men inte för kraftig. Rekommenderade ämnen är hexylkanelaldehyd (CAS-nr 101-86-0, EINECS-nr 202-983-3) och merkaptobensotiazol (CAS-nr 149-30-4, EINECS-nr 205-736-8). I vissa fall kan även andra kontrollämnen som uppfyller de ovan angivna kriterierna användas, förutsatt att tillbörlig motivering kan ges. Trots att det i regel krävs en positiv kontrollgrupp för varje försök, kan det förekomma situationer där testlaboratoriet har tillgång till historiska positiva kontrolldata som påvisar enhetlig och nöjaktig respons över en sexmånadersperiod eller längre. I sådana situationer kan det vara lämpligt att testningen med positiva kontrollämnen görs med längre intervall, dock inte längre än 6 månader. Även om det positiva kontrollämnet bör testas i en vehikel som veterligen framkallar en enhetlig respons (till exempel aceton : olivolja), kan det förekomma vissa föreskriftsreglerade situationer där det även behövs testning i en icke-standardmässig vehikel (kliniskt och kemiskt relevant formel). I en sådan situation bör man utföra test med avseende på en eventuell växelverkan mellan det positiva kontrollämnet och den icke-standardmässiga vehikeln.

1.3.2.3 *Antalet djur, dosnivåer och valet av vehikel*

Minst fyra djur per dosgrupp och minst tre koncentrationer av testämnet bör användas. Dessutom används en negativ kontrollgrupp som endast behandlas med den använda vehikeln samt, där det är lämpligt, en positiv kontroll. I fall där man samlar in data om individuella djur, bör varje dosgrupp omfatta minst fem djur. Med undantag för behandling med testämnet bör djuren i kontrollgrupperna hanteras på exakt samma sätt som djuren i dosgrupperna.

Doserna och vehikeln bör väljas på grundval av rekommendationerna i hänvisning (1). Doserna väljs ur koncentrationsserien 100%, 50%, 25%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5% osv. Tillgängliga data om toxicitet och hudirritation bör beaktas vid valet av de tre koncentrationerna, så att den högsta koncentrationen ger maximal exponering samtidigt som systemisk toxicitet och överdriven lokal hudirritation undviks (2), (11).

Valet av vehikel bör basera sig på en maximering av testkoncentrationerna och lösligheten vid beredning av en lämplig lösning eller suspension för applicering av testämnet. Som vehikel rekommenderas, i preferensordning, aceton/olivolja (4:1 v/v), dimetylformamid, metyletylketon, propylenglykol och dimetylsulpoxid (2), (10). Även andra vehiklar kan användas, förutsatt att tillräcklig vetenskaplig motivering kan ges. I vissa situationer kan det vara nödvändigt att som extra kontroll använda ett kliniskt relevant lösningsmedel eller en kommersiellt tillgänglig blandning där testämnet ingår. Särskild vikt bör fästas vid att säkerställa att hydrofila material inkorporeras i ett vehikelsystem som väter huden och som inte omedelbart rinner bort. Det betyder att helt vattenbaserade vehiklar bör undvikas.

1.3.3 **Testförfarande**

1.3.3.1 *Försöksschema*

För testet används följande försöksschema:

- *Dag 1:*
  Djur identifieras individuellt och vikten registreras. 25 µl av en lämplig koncentration av testämnet, enbart vehikel eller positivt kontrollämne (enligt det som är lämpligt) appliceras öppet på båda öronens baksida.

- *Dagarna 2 och 3:*
  Upprepa appliceringen enligt dag 1.

- *Dagarna 4 och 5:*
  Ingen behandling.

- *Dag 6:*
  Registrera vikten för varje djur. Injicera 250 µl fosfatbuffrad saltlösning (PBS) som innehåller 20 µCi (7,4e + 8 Bq) ^{3}H-metyltymidin i alla test- och kontrolldjur via svansvenen. Alternativt kan 250 µL PBS som innehåller 2 µCi (7,4e + 7 Bq) ^{125}I-jododeoxyuridin och 10^{-5} M fluorodeoxyuridin injiceras i alla testdjur via svansvenen.

  Efter fem timmar avlivas djuren. De aurikuläa dränerande lymfnoderna från varje öra skärs bort och poolas i PBS för varje försöksgrupp (metoden med poolad behandlingsgrupp). Alternativt kan lymfnodspar från individuella djur skäras bort och poolas i PBS för varje djur (metoden med individuellt djur). Närmare uppgifter samt scheman för nodidentifiering och dissekering finns i bilaga 1 i hänvisning 10.

1.3.3.2 *Beredning av cellsuspensioner*

En enskild cellsuspension bestående av lymfnodsceller (LNC) från poolade behandlingsgrupper eller bilateralt från individuella djur bereds genom försiktig mekanisk sönderdelning med hjälp av ett nät av rostfritt stål (200 mesh). Lymfnodscellerna tvättas två gånger med ett överskott PBS och fälls ut med 5 % triklorättiksyra (TCA) vid 4°C under 18 timmar (1). Fällningen återupplöses i 1 ml TCA och överförs till skintillationskärl med 10 ml skintillationsvätska för ^{3}H-räkning eller överförs direkt till gammaräkningsrör för ^{125}I-räkning.

1.3.3.3 *Bestämning av cellproliferationen (radioaktivt innehåll)*

Innehållet av ^{3}H-metyltymidin bestäms genom β-skintillationsräkning såsom sönderfallet per minut (DPM). Innehållet av ^{125}I-jododeoxyuridin bestäms genom ^{125}I-räkning och uttrycks även som DPM. Beroende på vilken metod som har valts uttrycks innehållet som DPM/behandlingsgrupp (metod med pooling) eller DPM/djur (metod med individuella djur).

1.3.3.4 *Observationer*

1.3.3.4.1 *Kliniska observationer*

Djuren bör observeras dagligen med tanke på eventuella kliniska tecken – lokal irritation vid appliceringsstället eller tecken på systemisk toxicitet. Alla observationer registreras systematiskt, med individuella registreringar för varje djur.

1.3.3.4.2 *Kroppsvikt*

Såsom konstateras i avsnitt 1.3.3.1 skall de individuella djurens vikt registreras vid testets början och strax före den schemalagda avlivningen.

1.3.4 **Beräkning av resultaten**

Resultaten uttrycks i form av ett stimulationsindex (SI). När pooling används erhålls SI genom att dividera det poolade radioaktiva innehållet för varje behandlingsgrupp med innehållet i den poolade vehikelkontrollgruppen, vilket ger ett genomsnittligt SI. När individuella djur används erhålls SI genom att dividera det genomsnittliga DPM/djur inom varje ämnes testgrupp och den positiva kontrollgruppen med det genomsnittliga DPM/djur för lösningsämnet/vehikelkontrollgruppen. Det genomsnittliga SI-värdet för den vehikelbehandlade kontrollgruppen är då 1.

När beräkningen av SI görs för individuella djur kan man göra en statistisk analys av försöksdata. Vid valet av en lämplig metod för den statistiska analysen bör man vara medveten om eventuella olikheter hos varianserna samt andra relaterade problem, som kan göra det nödvändigt att utföra en datatransformation eller en icke-parametrisk statistisk analys. Tolkningen av data kan lämpligen göras genom utvärdering av alla individuella data för behandlade grupper och vehikelkontrollgrupper. Med utvärderingen som grund uppritas sedan en anpassad dos-responskurva med beaktande av konfidensgränserna (8), (12), (13). Man bör dock vara uppmärksam på eventuell "utanförliggande" respons hos individuella djur inom en grupp. Sådan respons kan göra det nödvändigt att använda alternativa metoder för responsmätningen (till exempel median i stället för medeltal) eller att eliminera respons som ligger utanför området.

För avgöranden rörande positiv respons förutsätts ett stimulationsindex ≥3, beaktande av dosrespons och, där det är lämpligt, beaktade av statistisk signifikans (3), (6), (8), (12), (14).

Vid behov kan de erhållna resultaten klargöras ytterligare genom en granskning av testämnets olika egenskaper, inbegripet eventuell strukturell släktskap med kända hudsensibiliserande ämnen, huruvida ämnet orsakar särskilt kraftig hudirritation samt naturen hos den dosrespons som har iakttagits. Dessa och andra aspekter diskuteras närmare i andra källor (7).

2 **DATA**

Data bör sammanställas i tabellform med genomsnittliga och individuella DPM-värden och stimulationsindex för varje dosgrupp (inbegripet vehikelkontrollgruppen).

3 **RAPPORTERING**

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Testämne:

— Identifieringsdata (till exempel CAS-nummer, om tillgängligt, källa, renhet, kända orenheter, satsnummer).
— Fysikalisk natur och fysikalkemiska egenskaper (till exempel flyktighet, stabilitet, löslighet).
— För blandningar anges sammansättning och beståndsdelarnas relativa andelar (i procent).

Vehikel:

— Identifieringsdata (renhet, koncentration (om tillämpligt), volym som har använts).
— Motivering för valet av vehikel.

Testdjur:

— Vilken musstam som har använts.
— Mikrobiologiska data för djuren, om dessa data är kända.
— Djurens antal, ålder och kön.
— Ursprung, förvarsförhållanden, foder och dylikt.

Testbetingelser:

— Detaljerade uppgifter om beredning och applicering av testämnet.
— Motivering för valet av dos, inbegripet resultat från preliminära test, om sådana har gjorts, de vehikel- och testämneskoncentrationer som har använts och totala mängden applicerat ämne.
— Detaljerade uppgifter om foder- och vattenkvalitet (inbegripet diettyp/källa, vattenkälla).

Tillförlitlighetskontroll:

— En sammanfattning av resultaten från den senaste tillförlitlighetskontrollen, inbegripet information om ämnet, koncentration och vehikel som har använts.
— Aktuella och/eller historiska positiva och negativa kontrolldata för det laboratorium som utför testningen.

Resultat:

— Djurens individuella vikt när doseringen inleds och vid tidpunkten för den schemalagda avlivningen.
— En tabell över genomsnittliga DPM-värden (metod med pooling) och individuella DPM-värden (metod med individuella djur) samt variationen av värden från bägge metoderna samt stimulationsindex för varje dos (inbegripet vehikelkontrollgruppen).
— Statistisk analys, om tillämpligt.
— Tidpunkten för första upptäckt av tecken på toxicitet, inbegripet eventuell hudirritation vid appliceringsstället, för varje försöksdjur.

Diskussion om resultaten:

— En kort kommentar om resultaten, dos-responsanalys och statistiska analyser (i tillämpliga fall), med en slutsats om huruvida testämnet skall anses vara hudsensibiliserande.

4 **HÄNVISNINGAR**

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 Testmetod B.6.

5 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 Testmetod 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. TEST AVSEENDE NEUROTOXICITET PÅ GNAGARE

1. METOD

Denna metod motsvarar OECD TG 424 (1997).

Med testmetoden fås information som bekräftar eller ytterligare karakteriserar en kemikalies förmåga att framkalla neurotoxicitet hos vuxna djur. Testmetoden kan kombineras med tidigare metoder för toxicitetstest med upprepad dos eller den kan användas separat. Det rekommenderas att OECD:s vägledning om strategier och metoder rörande testning av neurotoxicitet (se hänvisning 1) används som hjälp när man utformar försök som baserar sig på denna testmetod. Detta är särskilt viktigt när man överväger modifikationer av testmetodens normala observationer och förfaranden. OECD:s vägledning är avsedd som hjälp vid valet av alternativa testförfaranden som kan behövas i specifika omständigheter.
Metoden omfattar inte bedömningen av utvecklingsneurotoxicitet.

1.1 INLEDNING

Vid bedömning och utvärdering av en kemikalies toxiska egenskaper är det viktigt att ta hänsyn till kemikaliens förmåga att framkalla neurotoxiska verkningar. Redan i metoden för test avseende systemisk toxicitet med upprepad dos ingår observationer avsedda att påvisa förmågan att framkalla neurotoxicitet. Med hjälp av föreliggande testmetod kan man få ytterligare information om eller bekräfta de neurotoxiska verkningar som har observerats vid undersökning av systemisk toxicitet med upprepad dos. För vissa klasser av kemikalier kan en analys av förmågan att framkalla neurotoxicitet tyda på att det är lämpligare att använda föreliggande metod direkt, och inte bygga på indikationer på neurotoxicitet från undersökningar av systemisk toxicitet med upprepad dos. En sådan analys kan omfatta exempelvis följande:

- Observationer av neurologiska tecken eller neuropatologiska skador vid toxicitetstest som inte omfattar systemisk toxicitet.
- Strukturellt släktskap eller annan information som länkar kemikalien i fråga till ämnen med känd neurotoxicitet.

Det kan även finnas andra tillfällen då det är lämpligt att använda föreliggande testmetod (se hänvisning 1).

Metoden har utformats så att den kan anpassas till särskilda behov att bekräfta en kemikalies specifika histopatologiska och beteenderelaterade neurotoxicitet, eller ge en möjlighet att karakterisera och kvantifiera neurotoxisk respons.

Tidigare likställdes neurotoxicitet med neuropati som inbegriper neuropatologiska skador eller neurologiska funktionsstörningar såsom förlamning, paralys eller tremor. Även om neuropati är en betydande manifestation av neurotoxicitet, vet man numera att det finns många andra tecken på nervsystemtoxicitet (förlust av motorisk koordination, sensoriska brister, inlärnings- och minnesstörningar), vilka inte alltid kommer fram vid undersökning av neuropati eller andra slags studier.

Syftet med föreliggande testmetod är att få fram betydande neurobeteenderelaterade och neuropatologiska verkningar hos vuxna gnagare. Trots att beteenderubbningar, även i frånvaron av morfologiska ändringar, kan tyda på skadliga verkningar på organismen, är dock inte alla beteenderubbningar specifika för nervsystemet. Alla observerade ändringar bör därför utvärderas tillsammans med korrelativa histopatologiska, hematologiska eller biokemiska data samt data om andra typer av systemisk toxicitet. Den testmetod som beskrivs här och vars syfte är att karakterisera och kvantifiera neurotoxisk respons inbegriper specifika histopatologiska och beteenderelaterade förfaranden som ytterligare kan kompletteras med elektrofysiologiska och/eller biokemiska undersökningar (se hänvisning 1, 2, 3 och 4).

Neurotoxiska ämnen kan verka på flera olika mål inom nervsystemet och genom flera olika mekanismer. Så länge som det inte finns ett enda system med vars hjälp alla ämnen kunde testas på djupet med avseende på neurotoxicitet, kan det vara nödvändigt att använda andra *in vivo*- eller *in vitro*-test som är specifika för den typ av neurotoxicitet som observeras eller förväntas.

Föreliggande testmetod kan även, i kombination med OECD:s vägledning om strategier och metoder rörande testning av neurotoxicitet (se hänvisning 1), användas som grund för test där man vill ytterligare karakterisera eller öka känsligheten hos dos-respons-kvantifieringen, och på så sätt få en bättre uppskattning av nivån för inga påvisbara skadliga verkningar eller bekräfta en kemikalies kända eller misstänkta skadliga verkningar. Man kan exempelvis utforma test för identifiering och utvärdering av de neurotoxiska mekanismerna eller test vars resultat kompletterar tillgängliga data från tidigare grundläggande observationer rörande neurobeteende och neuropatologi. Sådana test behöver inte ge samma resultat som kan fås med de standardförfaranden som rekommenderas i föreliggande metod, till den del dessa data redan finns och inte kan anses vara nödvändiga för tolkning av resultaten.

Detta neurotoxicitetstest ger, fristående eller som del av en kombination, följande möjligheter:

- Identifiera om nervsystemet påverkas permanent eller tillfälligt av den kemikalie som testas.
- Bidra till karakteriseringen av de nervsystemrubbningar som hör samman med exponering för kemikalien, och skapa en förståelse för de underliggande mekanismerna.
- Bestämma dos- och tid-responsförhållanden i syfte att uppskatta en nivå där inga verkningar kan påvisas (och som kan användas för att fastställa säkerhetskriterier för kemikalien).

Vid test enligt denna metod används oral tillförsel av testämnet. Det kan vara lämpligare med andra tillförselvägar (exempelvis via huden eller inandning). I förekommande fall måste då eventuellt de rekommenderade förfarandena modifieras. Överväganden om valet av tillförselväg skall basera sig på profilen för exponering på människor och tillgänglig toxikologisk eller kinetisk information.

1.2 DEFINITIONER

Skadlig verkning: Varje sådan behandlingsrelaterad avvikelse från normaltillståndet som minskar organismens förmåga att överleva, föröka sig eller anpassa sig till omgivningen.

Dos: Den mängd testämne som tillförs. Dosen uttrycks som vikt (g, mg), vikten testämne per viktenhet försöksdjur (exempelvis mg/kg) eller en konstant utfodringskoncentration (ppm).

Dosering: Ett allmänt begrepp som inbegriper dos, dess frekvens och varaktighet.

Neurotoxicitet: En skadlig förändring i nervsystemets struktur eller funktion till följd av exponering för ett kemiskt, biologiskt eller fysikaliskt ämne.

Neurotoxiskt ämne: Varje kemiskt, biologiskt eller fysikaliskt ämne som har förmågan att framkalla neurotoxicitet.

NOAEL: En förkortning av "no-observed-adverse-effect level" (nivå vid vilken inga skadliga verkningar observeras). Detta är den högsta dosnivån vid vilken inga skadliga behandlingsrelaterade verkningar kan observeras.

1.3 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Testämnet tillförs oralt i ett urval doser till flera grupper med laboratoriegnagare. I regel behövs upprepade doser. Doseringsschemat kan gälla subakut toxicitet (28 dagar), subkronisk toxicitet (90 dagar) eller kronisk toxicitet (1 år eller längre). Förfarandet som beskrivs här kan även användas för undersökning av akut neurotoxicitet. Djuren testas i syfte att få fram eller karakterisera beteenderelaterade och/eller neurologiska rubbningar. Under observationsperioderna görs bedömning av ett antal beteenden som kan påverkas av neurotoxiska ämnen. Efter avslutat test tas en undergrupp per kön från varje grupp för perfusion *in situ*, och snitt av hjärna, ryggrad och perifera nerver prepareras och undersöks.

Om testet görs fristående i syfte att påvisa neurotoxicitet eller karakterisera neurotoxiska verkningar, kan de djur som inte har använts för perfusion och efterföljande histopatologi (se tabell 1) användas för specifika undersökningar av neurobeteende, neuropatologi, neurokemi eller elektrofysiologi. Resultaten från sådana undersökningar kan komplettera data som fås med den föreliggande metodens standardundersökningar (se hänvisning 1). Tilläggsundersökningar kan vara till särskilt stor nytta i fall där empiriska observationer eller de förväntade verkningarna tyder på att en kemikalies neurotoxicitet är av en specifik typ eller har ett specifikt mål. Alternativt kan de återstående djuren användas för bedömningar som bygger på metoderna för toxicitetstest med upprepad dos på gnagare.

När test enligt denna metod kombineras med test enligt andra metoder måste djurens antal vara tillräckligt för att observationskraven skall uppfyllas för båda testerna.

1.4 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.4.1 **Val av djurart**

Rekommenderad gnagare är råtta. Om testet utförs med andra gnagare bör detta motiveras. Djuren bör vara unga och friska vuxna exemplar som härrör från normala laboratoriestammar. Hondjuren får inte ha fött ungar och får inte vara dräktiga. Doseringen bör i regel inledas så snart som möjligt efter avvänjningen, helst inte senare än vid sex veckors ålder och under alla omständigheter innan djuren fyllt nio veckor. När testet kombineras med andra test måste denna faktor eventuellt anpassas. Vid testets början får variationen i vikt mellan de använda djuren inte överstiga ±20 % av vardera könets medelvikt. Om ett kortvarigt test med upprepad dos utförs som inledning till ett långtidstest måste djur från samma stam och ursprung användas vid båda testerna.

1.4.2 **Förvarings- och utfodringsbetingelser**

Temperaturen i försöksdjurens utrymmen bör vara 22°C (± 3°C). Den relativa fuktigheten bör vara minst 30 % och skall helst inte överstiga 70 %, utom när rummet rengörs. Målvärdet bör dock vara 50–60 %. Belysningen bör vara artificiell med omväxlande 12 timmar ljus och 12 timmar mörker. Periodiska höga ljud bör minimeras. För utfodringen kan konventionellt laboratoriefoder användas, och djuren bör ha obegränsad tillgång till dricksvatten. Om tillförseln görs genom fodret, kan valet av foder kan påverkas av behovet att säkerställa en lämplig blandning med testämnet. Djuren kan inhysas individuellt eller i burar med små grupper av samma kön.

1.4.3 **Förberedelse av djuren**

Friska unga djur fördelas slumpvis i behandlings- och kontrollgrupper. Burarna placeras i sådan ordning att eventuella verkningar på grund av placeringen minimeras. Djuren förses med individuell märkning och hålls i sina burar under minst 5 dagar före försökets start så att de får acklimatisera sig till laboratoriets betingelser.

1.4.4 **Tillförselväg och beredning av doserna**

Denna testmetod är särskilt avsedd för oral tillförsel av testämnet. Den orala tillförseln kan göras genom sond, foder, dricksvatten eller kapsyler. Om andra tillförselvägar används (exempelvis via huden eller inandning) måste eventuellt de förfaranden som rekommenderas enligt metoden modifieras. Överväganden om valet av tillförselväg skall basera sig på profilen för exponering på människor och tillgänglig toxikologisk eller kinetisk information. Motivering bör ges för valet av tillförselväg liksom även en redogörelse för eventuella modifikationer av testmetodens förfaranden.

Vid behov kan testämnet upplösas eller suspenderas i en lämplig vehikel. Om möjligt bör man i första hand överväga vattenlösning eller vattensuspension, sedan oljelösning eller oljesuspension (exempelvis majsolja) och därefter eventuell lösning eller suspension i andra vehiklar. Vehikelns toxiska egenskaper måste vara kända. Dessutom bör hänsyn tas till följande egenskaper hos vehikeln: Verkningarna på absorption, distribution, metabolism eller kvarhållande av testämnet till den del dessa verkningar kan påverka testämnets toxiska egenskaper samt verkningarna på testdjurens foder- eller vattenintag eller deras näringstillstånd.

1.5 FÖRFARANDEN

1.5.1 **Djurens antal och kön**

När testet utförs fristående bör minst 20 djur (10 honor och 10 hanar) användas i varje dos- och kontrollgrupp med tanke på utvärderingen av detaljerade kliniska och funktionella observationer. Minst fem hanar och fem honor som har valts ut bland dessa tio hanar och tio honor bör vid testets slut perfuseras *in situ* och användas för detaljerad neurohistopatologi. Om endast ett begränsat antal djur i en given dosgrupp observeras med avseende på tecken på neurotoxiska verkningar bör man överväga att införliva dessa djur i det urval som perfuseras. Om testet utförs i kombination med toxicitetstest med upprepad dos, bör djurens antal vara tillräckligt för att båda testernas syfte skall uppnås. Minimiantalet djur per grupp för olika testkombinationer anges i bilaga 1. Om man planerar avlivningar under testets gång eller återhämtningsgrupper för observation av reversibilitet, varaktighet eller fördröjd start för de toxiska verkningarna efter doseringen, eller om man planerar tilläggsobservationer, bör antalet djur ökas i syfte att säkerställa tillgången till nödvändigt antal djur för observation och histopatologi.

1.5.2 **Doserings- och kontrollgrupp**

I regel bör minst tre dosgrupper och en parallell kontrollgrupp användas. Om analys av tillgängliga data tyder på att inga verkningar förväntas vid en upprepad dos på 1000 mg per kg kroppsvikt och dag, kan ett gränstest utföras. Om det inte finns lämpliga data att tillgå kan ett inledande test utföras som hjälp för bestämning av doserna. Med undantag för behandling med testämnet bör djuren i kontrollgruppen hanteras på exakt samma sätt som djuren i dosgrupperna. Om en vehikel används för tillförsel av testämnet bör kontrollgruppen få vehikeln i den största volym som används.

1.5.3 **Tillförlitlighetskontroll**

Testningslaboratoriet bör redogöra för laboratoriets kompetens att utföra försöket samt för känsligheten hos de förfaranden som används. Redogörelsen bör ge belägg för förmågan att detektera och kvantifiera förändringar i de olika ändpunkter som rekommenderas för observation (autonoma tecken, sensorisk reaktivitet, greppstyrka och motorisk aktivitet). Information om kemikalier som orsakar olika typer av neurotoxisk respons och som kan användas som positivkontrollämnen finns i hänvisning 2–9. Historiska data kan användas förutsatt att testförfarandena till väsentliga delar förblir desamma. Periodisk uppdatering av historiska data rekommenderas. Om det testande laboratoriet gör ändringar av testförloppet eller testets förfaranden bör laboratoriet lägga fram nya data som ger belägg på förfarandenas fortsatta känslighet.

1.5.4 **Val av dos**

Dosnivåerna bör väljas med hänsyn tagen till alla tillgängliga tidigare data om observerad toxicitet och kinetik för testämnet och närbesläktade material. Den högsta dosnivån bör väljas så att den framkallar neurotoxiska verkningar eller tydliga systemiska toxiska verkningar. Därefter väljs dosnivåerna i fallande skala så att en dosrelaterad respons kan påvisas, och samtidigt så att inga påvisbara skadliga verkningar (NOAEL) kan observeras på den lägsta dosnivån. Dosnivåerna bör väljas så att primära toxiska verkningar på nervsystemet kan särskiljas från verkningar som härrör från systemisk toxicitet. Det är ofta optimalt med 2–3 intervall, och tillägg av en fjärde testgrupp är ofta att föredra framför användning av mycket breda intervall (exempelvis mer än faktorn 10) mellan dosnivåerna. Hänsyn bör tas till en eventuellt existerande skälig uppskattning av exponering på människor.

1.5.5 **Gränstest (limit test)**

Om ett test med en dosnivå på minst 1000 mg per kroppsvikt och dag genomförs på det sätt som beskrivs här och inga neurotoxiska verkningar kan observeras, och om toxicitet inte förväntas på grundval av uppgifter om strukturellt närbesläktade ämnen, kan ett fullständigt test med tre dosnivåer anses vara överflödigt. Om det är sannolikt att människor kommer att utsättas för exponering måste eventuellt en högre dosnivå (oralt) användas vid gränstestet. För andra former av tillförsel, såsom inandning eller applicering på huden, kan testämnets fysikalkemiska egenskaper ofta utnyttjas för att indikera och begränsa den maximala exponeringsnivån. För ett test avseende akut toxicitet oralt bör gränstestets dos vara minst 2000 mg/kg.

1.5.6 **Tillförsel av doser**

Djuren doseras dagligen med testämnet, 7 dagar i veckan under minst 28 dagar. Om doseringen görs 5 dagar i veckan eller under en kortare period bör detta motiveras. Om testämnet tillförs genom sondmatning bör hela dosen tillföras på en gång via magsond eller lämplig intubationskanyl. Den största mängd vätska som kan tillföras vid ett och samma tillfälle beror på testdjurets storlek. Volymen bör inte överskrida 1 ml per 100 g kroppsvikt. I fråga om vattenlösningar får dock volymer på upp till 2 ml per 100 g kroppsvikt användas. Med undantag för irriterande eller frätande ämnen som normalt ger kraftigare verkningar vid högre koncentrationer bör variationer i testvolym minimeras genom justering av koncentrationen, för att säkerställa en konstant volym på alla dosnivåer.

För ämnen som tillförs via fodret eller dricksvattnet är det viktigt att försäkra sig om att testämnet ges i mängder som inte stör det normala näringsupptaget eller den normala vattenbalansen. När testämnet tillförs via fodret kan man använda en konstant koncentration (ppm) eller en konstant dosnivå i förhållande till djurens kroppsvikt. Det använda alternativet måste anges. När ett ämne tillförs genom sondmatning bör dosen ges vid samma tid varje dag, och vid behov justeras dosen så att dosnivån hålls konstant i förhållande till djurens kroppsvikt. Om ett test med upprepad dos används som inledning till ett långtidstest måste samma foder användas vid båda testningarna. Om det inte är möjligt med en engångsdos vid test avseende akut toxicitet, kan dosen tillföras i mindre delar över en period som inte överskrider 24 timmar.

1.6 OBSERVATIONER

1.6.1 **Frekvens för observationer och tester**

Vid test med upprepad dos bör observationsperioden vara lika lång som doseringsperioden. Vid test avseende akut toxicitet bör djuren observeras i ytterligare 14 dagar efter doseringsperiodens slut. För djur i satellitgrupper som inte exponeras under en period efter behandlingen, bör observationerna även täcka denna period.

Observationerna bör göras tillräckligt ofta för att maximera sannolikheten för upptäckt av beteenderelaterade och/eller neurologiska avvikelser. Observationerna bör helst göras vid samma tid varje dag, med hänsyn tagen till när man förväntar sig de starkaste verkningarna efter doseringen. En översikt av frekvensen för kliniska och funktionella observationer finns i tabell 2. Om kinetiska eller andra data från tidigare studier tyder på avvikande tidpunkter för observationer, prov eller förlängda observationsperioder, bör schemat anpassas så att maximal information erhålls. Motivering bör ges för alla ändringar av schemat.

1.6.1.1 *Observationer av allmänt hälsotillstånd och mortalitet/morbiditet*

Alla djur bör observeras omsorgsfullt minst en gång per dag med avseende på hälsotillstånd och minst två gånger per dag med avseende på morbiditet och mortalitet.

1.6.1.2 *Detaljerade kliniska observationer*

Detaljerade kliniska observationer bör göras på alla djur som har valts ut för detta ändamål (se tabell 1), en gång före den första exponeringen (för att få en jämförelsegrund per djur) och därefter med olika tidsintervall beroende på testets varaktighet (se tabell 2). Detaljerade kliniska observationer av återhämtningen i satellitgrupper bör göras i slutet återhämtningsperioden. De kliniska observationerna bör göras utanför buren på en standardarena. Observationerna bör registreras omsorgsfullt med hjälp av ett poängsystem som inbegriper kriterier eller poängskalor för varje mätning. Testningslaboratoriet bör tydligt ange vilka kriterier eller skalor som har använts. Det är viktigt att säkerställa att variationerna i testbetingelserna är minimala (inte systematiskt relaterade till behandlingen) och att observationerna görs av en kompetent person som inte känner till den aktuella behandlingen.

Det rekommenderas att observationerna genomförs på ett strukturerat sätt där väldefinierade kriterier (inbegripet definition av området för "normal") systematiskt tillämpas på varje djur vid varje observationstidpunkt. Området för "normal" bör dokumenteras på tillbörligt sätt. Alla observerade tecken bör registreras. I tillämplig mån bör även omfattningen av de observerade tecknen registreras. De kliniska observationerna bör omfatta, men inte begränsas till, förändringar av hud, päls, ögon och slemhinnor, förekomst av sekret och utsöndringar samt autonom aktivitet (tårflöde, upprest päls, pupillstorlek, ovanligt andningsmönster och/eller andning genom munnen, alla ovanliga tecken rörande urinering eller defekation samt missfärgning av urinen).

Registreringarna bör även omfatta all ovanlig respons rörande kroppsställning, aktivitetsnivå (exempelvis minskad eller ökad utforskning av standardarenan) och rörelsekoordinationen. Förändringar i gång (exempelvis vaggande gång, ataxi), kroppsställning (exempelvis kutad rygg) och respons på hantering, placering eller andra omgivningsstimuli, liksom eventuella kloniska eller toniska rörelser, konvulsioner eller skälvningar, stereotypier, (exempelvis överdrivet putsande, ovanliga huvudrörelser, upprepat cirklande) eller bisarrt beteende (exempelvis bitning eller överdrivet slickande, självstympning, bakåtgång, utstötning av ljud) eller aggressioner bör registreras.

1.6.1.3 *Funktionella observationer*

Liksom i fråga om de kliniska observationerna bör funktionella observationer göras en gång före exponeringen och därefter med tillbörlig frekvens på alla djur som har valts ut för detta ändamål (se tabell 1). Frekvensen för de funktionella observationerna beror även på testets varaktighet (se tabell 2). Utöver de observationsperioder som anges i tabell 2 bör satellitgrupper för återhämtning bli föremål för funktionella observationer så nära avlivningen som möjligt. De funktionella observationerna bör omfatta sensorisk reaktion på olika slags stimuli, exempelvis hörsel-, syn- och djupsensoriska stimuli (se hänvisning 5, 6 och 7), bedömning av greppstyrka (se hänvisning 8) och bedömning av motorisk aktivitet (se hänvisning 9). Den motoriska aktiviteten bör mätas med automatiserad utrustning som kan detektera både minskningar och ökningar av aktiviteten. Om något annat definierat system används bör detta vara kvantitativt och dess känslighet och tillförlitlighet bör påvisas. Alla apparater bör testas med avseende på tillförlitlighet över tiden och enhetliga resultat från olika apparater. Närmare uppgifter om lämpliga förfaranden finns i respektive hänvisning. Om det inte finns några data (exempelvis struktur-aktivitet, epidemiologiska data, tidigare toxikologiska test) som tyder på förmågan att framkalla neurotoxiska verkningar, bör man överväga att införliva mer specialiserade observationer av sensorisk och motorisk funktion eller inlärning och minne, för att undersöka dessa eventuella verkningar närmare. Mer information om specialiserade observationer och hur de görs finns i hänvisning 1.

Undantagsvis kan djur som uppvisar så svåra tecken på toxicitet att de i betydande mån skulle störa de funktionella observationerna utelämnas från dessa. Om djur utelämnas från de funktionella observationerna bör detta motiveras.

1.6.2 **Kroppsvikt samt foder- och vattenkonsumtion**

Vid test som varar upp till 90 dagar bör alla djur vägas minst en gång per vecka och foderkonsumtionen bör mätas (vattenkonsumtionen i de fall då testämnet tillförs i vattnet) minst varje vecka. Vid långtidstest bör alla djur vägas minst en gång per vecka under de första 13 veckorna och därefter minst var fjärde vecka. Foderkonsumtionen (vattenkonsumtionen i de fall då testämnet tillförs i vattnet) bör mätas minst varje vecka under de första 13 veckorna och därefter ungefär var tredje månad, utom om förändringar i hälsotillstånd eller kroppsvikt motiverar ett annat schema.

1.6.3 **Oftalmologi**

Vi test som varar längre än 28 dagar bör djuren, innan testämnet tillförs och vid testets slut, undersökas oftalmologiskt med ett oftalmoskop eller motsvarande utrustning. Denna undersökning bör helst omfatta alla djur men minst djuren i högdos- och kontrollgrupperna. Om ögonförändringar upptäcks, eller om kliniska tecken motiverar det, bör alla djur undersökas. Vid långtidstest bör oftalmologisk undersökning göras även när testet varat 13 veckor. Oftalmologisk undersökning behöver inte göras om det redan finns tillgång till data från tidigare gjorda test av liknande varaktighet och vid liknande dosnivåer.

1.6.4 **Hematologi och klinisk biokemi**

När testet avseende neurotoxicitet utförs i kombination med test avseende systemisk toxicitet med upprepad dos, bör hematologiska undersökningar och klinisk-biokemiska bestämningar göras enligt det som gäller för testet avseende systemisk toxicitet. Provtagningen bör göras på sådant sätt att alla potentiella verkningar på det neurologiska beteendet minimeras.

1.6.5 **Histopatologi**

Den neuropatologiska undersökningen bör utformas så att den kompletterar och utökar de observationer som har gjorts under testets *in vivo*-fas. Vävnad från minst fem djur per kön och grupp (se tabell 1 och nästa avsnitt) bör fixeras *in situ* med hjälp av allmänt erkänd perfusions- och fixeringsteknik (se kapitel 5 i hänvisning 3 och kapitel 50 i hänvisning 4). Alla observerade betydande förändringar bör registreras. Om testet utförs fristående i syfte att påvisa neurotoxicitet eller karakterisera neurotoxiska verkningar, kan återstoden av djuren användas för specifika undersökningar av neurobeteende (se hänvisning 10 och 11), neuropatologi (se hänvisning 10, 11, 12 och 13), neurokemi (se hänvisning 10, 11, 14 och 15) eller elektrofysiologi (se hänvisning 10, 11, 16 och 17) i den mån sådana undersökningar kan komplettera de förfaranden och undersökningar som beskrivs i denna metod. Återstoden kan även utnyttjas för att få fler djur för de histopatologiska undersökningarna. Dessa tilläggsförfaranden kan vara särskilt motiverade i fall där empiriska observationer eller förväntade verkningar tyder på att en kemikalies neurotoxicitet är av en specifik typ eller har ett specifikt mål (se hänvisning 2 och 3). Alternativt kan återstoden av djuren användas för rutinmässiga patologiska bedömningar enligt det som beskrivs i metoden för test med upprepad dos.

All vävnad som inbäddats i paraffin bör färgas med ett standardförfarande (såsom hematoxylin och eosin), och därefter undersökas i mikroskop. Om tecken på perifer neuropati observeras eller misstänks, bör plastinbäddade prover av perifer nervvävnad undersökas. De kliniska tecknen kan också ge indikationer på ytterligare objekt som bör undersökas eller på behovet att använda speciella färgningsförfaranden. Vägledning om ytterligare undersökningsobjekt finns i hänvisning 3 och 4. Det kan också vara motiverat med vissa specialfärgmedel i syfte att påvisa specifika typer av patologiska förändringar (se hänvisning 18).

Representativa snitt av centrala och perifera nervsystemet bör undersökas histologiskt (se kapitel 5 i hänvisning 3 och kapitel 50 i hänvisning 4). De områden som i regel skall undersökas inbegriper framhjärnan, centrum av storhjärnan, inbegripet ett snitt genom hippocampus, mitthjärnan, lillhjärnan, hjärnbryggan, förlängda märgen, ögat med synnerv och näthinna, ryggraden vid nacken och ländryggen, dorsala rotganglier, dorsala och ventrala rotfibrer, proximala ischiasnerven, proximala tibialnerven (vid knät) och tibialnervens vadmuskelförgrening. De snitt som görs av ryggraden och perifera nerver bör inbegripa diagonala, transversala och längsgående snitt. Uppmärksamhet bör fästas vid nervsystemets vaskulatur. Likaså bör man undersöka ett skelettmuskelprov, särskilt vadmuskeln. Särskild uppmärksamhet bör fästas vid sådana punkter i centrala och perifera nervsystemet som har cellulär och fibrös struktur och mönster och som man vet att särskilt påverkas av neurotoxiska ämnen.

Vägledning om neuropatologiska förändringar som typiskt uppstår efter exponering av toxiska ämnen finns i hänvisning 3 och 4. För vävnadsproverna rekommenderas en stegvis undersökning där snitt från djuren i högdosgruppen först jämförs med snitt från djuren i kontrollgruppen. Om inga neuropatologiska förändringar kan iakttas i proverna från dessa grupper behövs inga ytterligare analyser. Om neuropatologiska förändringar kan iakttas i högdosgruppen bör prover av alla potentiellt påverkade vävnader från mellandos- och lågdosgruppen kodas och undersökas.

Om tecken på neuropatologiska förändringar kan iakttas vid den kvalitativa undersökningen bör en tilläggsundersökning göras på nervsystemets alla regioner som uppvisar sådana förändringar. Snitt från djuren i alla dosgrupper, från alla potentiellt påverkade regioner bör kodas och undersökas randomiserat av personer som inte känner till koden. Frekvens och allvarlighetsgrad bör registreras för alla skador. Efter bedömning av alla regioner från alla dosgruppers djur avtäcks koderna, och en statistisk analys genomförs för utvärdering av förhållandet mellan dos och respons. För varje skada bör man beskriva exempel på olika allvarlighetsgrader.

De neuropatologiska fynden bör utvärderas med hänsyn tagen till resultaten från observationer och mätningar av beteende, liksom även till övriga data från tidigare och parallella tester av det berörda ämnets systemiska toxicitet.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Data bör rapporteras individuellt. Därutöver bör alla data sammanfattas i en tabell över antalet djur i varje testgrupp eller kontrollgrupp vid testets början, antalet djur som hittats döda under testets gång eller som avlivats av hänsyn till djurens välbefinnande inbegripet avlivningstidpunkterna, antalet djur som visat tecken på toxicitet, en beskrivning av observerade tecken på toxicitet, inbegripet tidpunkten då sådana första gången upptäcktes, varaktighet och hur allvarliga de toxiska verkningarna är, antalet djur som har skador samt skadornas typ och allvarlighetsgrad.

2.2 UTVÄRDERING OCH TOLKNING AV RESULTATEN

Alla fynd bör utvärderas med avseende på förekomst, allvarlighetsgrad och korrelationen mellan neurobeteenderelaterade och neuropatologiska verkningar (även neurokemiska eller elektrofysiologiska verkningar, om tilläggsundersökningar ingår) samt alla andra skadliga verkningar som har observerats. Om möjligt bör de numeriska resultaten utvärderas genom en tillämplig och allmänt godtagbar statistisk metod. De statistiska metoderna bör fastställas vid utformningen av testet.

3 RAPPORTERING

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Testämne:

- Fysikalisk natur (inbegripet isomerism, renhet och fysikalkemiska egenskaper).
- Identifieringsdata.

Vehikel (i förekommande fall):

- Motivering för valet av vehikel.

Försöksdjur:

- Art och stam som använts.
- Djurens antal, ålder och kön.
- Ursprung, förvaringsbetingelser, acklimatisering, foder och dylikt.
- Djurens individuella vikt vid testets början.

Testbetingelser:

- Utförliga uppgifter om testämnets sammansättning och beredning av fodret, uppnådd koncentration, preparatets stabilitet och homogenitet.
- Specifikation av de tillförda doserna, inbegripet uppgifter om vehikel, volym och det tillförda materialets fysikaliska form.
- Utförliga uppgifter om hur testämnet har tillförts.
- Motivering för val av dosnivåer.
- Motivering för tillförselväg och exponeringens varaktighet.
- Omräkning av testämneskoncentrationen i foder eller vatten (ppm) till faktisk dos (mg per kg kroppsvikt och dag), om tillämpligt.
- Uppgifter om foder- och vattenkvalitet.

Observation och testförfaranden:

- Uppgifter om hur djuren i de olika grupperna varje grupp har valts ut för perfusionsundergrupperna.
- Uppgifter om poängsättningssystem, inbegripet kriterier och poängskalor för varje mätning inom de detaljerade kliniska observationerna.
- Uppgifterna om de funktionella observationerna rörande sensorisk reaktivitet på olika slags stimuli (exempelvis hörsel, syn och djupsensoriska), bedömning av greppstyrka, bedömning av motorisk aktivitet (inbegripet uppgifter om den automatiska utrustning som använts) och övriga förfaranden som använts.
- Uppgifter om oftalmologiska undersökningar och, i förekommande fall, hematologiska undersökningar och klinisk-biokemiska test med relevanta basvärden.
- Uppgifter om specifika neurobeteenderelaterade, neuropatologiska, neurokemiska eller elektrofysiologiska förfaranden.

Resultat:

- Kroppsvikt och förändringar i kroppsvikt, inbegripet kroppsvikten vid avlivningen.
- Foderkonsumtion och vattenkonsumtion, enligt det som är relevant.
- Uppgifter om toxiska reaktioner per kön och dosnivå, inklusive tecken på toxicitet eller mortalitet.
- Art, grad och varaktighet (tidpunkten för när de sätter in och hur de därefter utvecklas) för kliniska observationer (oavsett om de är reversibla eller inte).
- En detaljerad beskrivning av resultaten från alla funktionella observationer.
- Obduktionsfynd.
- En utförlig beskrivning av alla neurobeteenderelaterade, neuropatologiska, neurokemiska eller elektrofysiologiska fynd, i tillämpliga fall.
- Data om absorption och metabolism, om sådana finns tillgängliga.
- Statistisk behandling av resultaten, i tillämpliga fall.

Diskussion om resultaten:

- Information om dosrespons.
- Vilken betydelse eventuella andra toxiska verkningar har för en slutsats rörande testämnets neurotoxiska förmåga.
- Nivå där inga skadliga verkningar observeras (NOAEL).

Slutsatser:

- Ett specifikt uttalande om testämnets övergripande neurotoxicitet kan gärna ingå.

4 HÄNVISNINGAR

1. "OECD Giudance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Test Methods", OECD, Paris (under beredning).

2. "Test Guidline for a Developmental Neurotoxicitu Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals" (under beredning).

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. P.S. Spencer och H.H. Schaumburg (1980), "Experimental and Clinical Neurotoxicology", red. P.S. Spencer och H.H. Schaumburg, *Williams and Wilkins*, Baltimore/London.

5. D.E. och R.B. Wallace (1980), "Utility of the Neurological Examination in Rats", *Acta Neurobiol. Exp.*, **40**, 999–1003.

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

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

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

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

10. H.A. Tilson och C.L. Mitchell (red.) (1992), "Neurotoxicology Target Organ Toxicology Series", *Raven Press*, New York..

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

12. B. Broxup (1991), "Neuropathology as a screen for Neurotoxicity Assessment", *J. Amer. Coll. Toxicol.*, **10**, 689–695.

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

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

15. J.P. O'Callaghan och 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. D.A.Fox, H.E. Lowndes och G.G. Birkamper (1982), "Electrophysiological Techniques in Neurotoxicology", *Nervous System Toxicology*, red. C. L. Mitchell, *Raven Press*, New York, 299–335.

17. B.L.Johnson (1980), "Electrophysiological Methods in neurotoxicity Testing", *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. red. P.S. Spencer och H. H. Schaumburg, *Williams and Wilkins Co.*, Baltimore/London, 726–742.

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

Tabell 1

Minimiantalet djur per grupp när test avseende neurotoxicitet utförs dels fristående, dels i kombination med andra test

	OLIKA UTFÖRANDEN AV TEST AVSEENDE NEUROTOXICITET			
	Separat test	**I kombination med 28-dagarstest**	**I kombination med 90-dagarstest**	**I kombination med test avseende kronisk toxicitet**
Sammanlagt antal djur per grupp	10 hanar och 10 honor	10 hanar och 10 honor	15 hanar och 15 honor	25 hanar och 25 honor
Antalet djur som valts ut för funktionella observationer inbegripet detaljerade kliniska observationer	10 hanar och 10 honor	10 hanar och 10 honor	10 hanar och 10 honor	10 hanar och 10 honor
Antalet djur som valts ut för perfusion *in situ* och neurohistopatologi	5 hanar och 5 honor	5 hanar och 5 honor	5 hanar och 5 honor	5 hanar och 5 honor
Antalet djur som valts ut för observationer vid toxicitetstest med upprepad dos, vid test av subkronisk eller kronisk toxicitet, för hematologisk undersökning, klinisk-biokemisk undersökning, histopatologi och dylikt, enligt respektive vägledning		5 hanar och 5 honor	10 hanar[†] och 10 honor[†]	20 hanar[†] och 20 honor[†]
Tilläggsobservationer, i förekommande fall	5 hanar och 5 honor			

[†] – Inbegriper 5 djur som valts ut för funktionella observationer och detaljerade kliniska observationer som en del av testet avseende neurotoxicitet.

Tabell 2

Frekvens för kliniska och funktionella observationer

Typ av observationer		Testets varaktighet			
		Akut	**28-dagars**	**90-dagars**	**Kronisk**
För alla djur	**Allmänt hälsotillstånd**	Dagligen	Dagligen	Dagligen	Dagligen
	Mortalitet/ morbiditet	Två gånger per dag	Två gånger per dag	Två gånger per dag	Två gånger per dag
I djur som valts ut för funktionella observationer	**Detaljerade kliniska observationer**	– Före den första exponeringen – Inom 8 timmar från dosering, vid uppskattad tidpunkt för högsta verkan – På dag 7 och 14 efter dosering	– Före den första exponeringen – Därefter en gång per vecka	– Före den första exponeringen – En gång under den första eller andra exponeringsveckan – Därefter en gång per månad	– Före den första exponeringen – En gång vid den första exponeringsmånadens slut – Därefter var tredje månad
	Funktionella observationer	– Före den första exponeringen – Inom 8 timmar från dosering, vid uppskattad tidpunkt för högsta verkan – På dag 7 och 14 efter dosering	– Före den första exponeringen – Under den första behandlingsveckan, så nära exponeringsperiodens slut som möjligt	– Före den första exponeringen – En gång under den första eller andra exponeringsveckan – Därefter en gång per månad	– Före den första exponeringen – En gång vid den första exponeringsmånadens slut – Därefter var tredje månad

BILAGA 2I

C.21. JORDLEVANDE MIKROORGANISMER: TEST RÖRANDE OMVANDLING AV KVÄVE

1. METOD

Denna testmetod är i stort sett identisk med OECD TG 216 (2000).

1.1 INLEDNING

Den testmetod som beskrivs här är en laboratoriemetod för undersökning av vilka långtidseffekter en engångsexponering av en kemikalie kan ha på jordlevande mikroorganismers omvandling av kväve. Testmetoden grundar sig i huvudsak på rekommendationerna från Växtskyddsorganisationen för Europa och Medelhavsområdet (EPPO) (1). Även övriga riktlinjer har beaktats, till exempel riktlinjerna från Biologische Bundesanstalt i Tyskland (2), Environmental Protection Agency i USA (3) SETAC (4) och Internationella standardiseringsorganisationen (5). Vid en OECD-workshop om valet av jord och sediment i Belgirate, Italien, 1995 (6), kom man överens om hur många och vilka jordtyper som skall användas i detta test. Rekommendationerna för insamling, hantering och lagring av jordprover grundar sig på ISO-riktlinjer (7) och rekommendationer från workshopen i Belgirate. Vid bedömning och utvärdering av olika ämnens toxiska egenskaper kan det vara nödvändigt att bestämma effekterna på den mikrobiella aktiviteten i jorden, till exempel när det behövs upplysningar om potentiella bieffekter som växtskyddsprodukter kan ha på mikrofloran i jorden, eller när det kan förväntas att de jordlevande mikroorganismerna exponeras för andra kemikalier än växtskyddsprodukter. Testet rörande omvandling av kväve görs för att bestämma sådana kemikaliers effekter på mikrofloran i jorden. Vid testning av jordbrukskemikalier (till exempel växtskyddsprodukter, gödselmedel, skogskemikalier) bör testet omfatta både omvandling av kväve och omvandling av kol. För övriga kemikalier är det tillräckligt med test rörande omvandling av kväve. När sådana kemikalier testas rörande omvandling av kväve och man får EC_{50}-värden som faller inom samma område som gäller för kommersiellt tillgängliga nitrifikationshämmande medel (till exempel nitrapyrin), kan man även göra test rörande omvandling av kol i syfte att få ytterligare upplysningar.

Jord består av levande och icke-levande komponenter som förekommer i komplexa och heterogena sammansättningar. Mikroorganismerna spelar en viktig roll för nedbrytning och omvandling av organiskt material i fertila jordar. Det finns många olika arter av mikroorganismer som inverkar på olika aspekter av jordens fertilitet. Långvariga störningar av dessa biokemiska processer kan även störa kretsloppet av näringsämnen, vilket i sin tur kan leda till förändringar av jordens fertilitet. Omvandling av kol och kväve sker i alla fertila jordar. Även om de mikrobsamhällen som utför dessa processer varierar från jord till jord, följer omvandlingen i huvudsak samma mönster.

Syftet med den testmetod som beskrivs här är att upptäcka de skadliga långtidseffekter som ett ämne kan ha på omvandlingen av kväve i aerob ytjord. Testmetoden kan också användas för att uppskatta olika ämnens effekter på den omvandling av kol som utförs av mikrofloran i jorden. Nitratbildning sker efter att kol-kvävebindningarna har brutits. Om nitratproduktionen sker med samma hastighet i behandlad jord och kontrolljord, är det därför mycket sannolikt att de viktigaste kolnedbrytningsfunktionerna är intakta och välfungerande. Det substrat som har valts för testet (lusernmjöl) har en gynnsam kol/kväve-kvot (i regel mellan 12/1 och 16/1). Därigenom reduceras kolbristen under testets gång, och om ett mikrobsamhälle skadas av en kemikalie är det möjligt att det återhämtar sig inom 100 dagar.

De test som har använts som grund för denna testmetod är primärt utformade för situationer där den mängd ämne som når jorden kan förutses. Så är fallet till exempel för växtskyddsprodukter där man känner till den mängd som har applicerats på en åker. För jordbrukskemikalier räcker det med att testa två sådana doser som är relevanta med tanke på den förväntade dosen. Jordbrukskemikalier kan testas med avseende på aktiva ämnen eller produktsammansättningar. Testet är dock inte begränsat till jordbrukskemikalier. Genom att ändra både mängderna testämne som tillförs jorden och metoderna för utvärdering av data, kan testet även användas för situationer där mängden kemikalie som förväntas nå jorden inte är känd. På så sätt kan man i fråga om andra kemikalier än jordbrukskemikalier bestämma effekterna av en serie koncentrationer på omvandlingen av kväve. Erhållna testdata används för att rita upp en dos-responskurva och beräkna EC_x-värden, där x är den procentuella effekten.

1.2 DEFINITIONER

Omvandling av kväve: Den slutliga nedbrytningen av kvävehaltigt material genom inverkan av mikroorganismer. Nedbrytningen sker via ammonifiering och nitrifiering, och utmynnar i den oorganiska slutprodukten nitrat.

EC_x (effektiv koncentration): Den koncentration av testämnet i jorden som leder till att omvandlingen av kväve till nitrat hämmas till x procent.

EC_{50} (median effektiv koncentration): Den koncentration av testämnet i jorden som leder till att omvandlingen av kväve till nitrat hämmas till 50 procent.

1.3 REFERENSÄMNEN

Inga.

1.4 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Siktad jord förbättras med växtmjöl och behandlas med testämnet eller lämnas obehandlad (kontrollprov). Vid testning av jordbrukskemikalier rekommenderas minst två testkoncentrationer, och dessa bör väljas med beaktande av den högsta koncentration som kan förväntas nå jorden. Efter 0, 7, 14 och 28 dagars inkubation behandlas jordproverna (behandlad jord och kontrolljord) med ett lämpligt lösningsmedel och extrakten analyseras med avseende på nitratmängd. Nitratbildningshastigheten i behandlade prover jämförs med den i kontrollproverna, och den procentuella avvikelsen mellan behandlade prover och kontrollprover beräknas. Alla test bör omfatta minst 28 dagar. Om skillnaderna mellan behandlade och obehandlade prover är minst 25 % dag 28, görs fortsatta bestämningar under en period som maximalt sträcker sig till dag 100. Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier tillförs en serie koncentrationer av testämnet till jordproverna och mängderna bildat nitrat i behandlade och obehandlade prover bestäms efter inkubation i 28 dagar. Resultaten från test med flera koncentrationer analyseras med hjälp av en regressionsmodell och relevanta EC_x-värden beräknas (till exempel EC_{50}, EC_{25} och/eller EC_{10}). Se definitionerna.

1.6 1.5 TESTETS GILTIGHET

Utvärderingen av testresultat rörande jordbrukskemikalier baserar sig på relativt små skillnader (till exempel medelvärde ±25 %) mellan nitratkoncentrationerna i obehandlade och behandlade jordprover. Därför kan stora variationer i de obehandlade proverna leda till falska resultat. Variationen mellan obehandlade replikatprover bör därför vara mindre än ±15 %.

1.7 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.6.1 **Utrustning**

Provbehållarna bör vara tillverkade av kemiskt inert material. Deras volym bör anpassas till det förfarande som används för inkubation av jorden, till exempel inkubation som bulk eller som en serie individuella jordprover (se avsnitt 1.7.1.2). Det är viktigt att minimera vattenförlusterna och sörja för gasväxling under testets förlopp (provbehållarna kan till exempel täckas med perforerad polyetylenfilm). Vid testning av flyktiga ämnen bör förseglingsbara och gastäta behållare användas. Behållarnas storlek bör anpassas så att jordprovet upptar cirka en fjärdedel av behållarens volym.

Därutöver behövs normal laboratorieutrustning, enligt följande:

– Omrörare: en mekanisk skakapparat eller motsvarande.

– Centrifug (3000 g) eller filtreringsutrustning (med nitratfritt filterpapper).

– Instrument för nitratanalys, med adekvat känslighet och reproducerbarhet.

1.6.2 **Valet av jord och antal jordtyper**

Endast en typ av jord används. Följande rekommendationer gäller för jorden:

– Sandhalt: minst 50 % och högst 75 %.

– pH: 5,5–7,5.

– Halten organiskt kol: 0,5–1,5 %.

– Den mikrobiella biomassan bör bestämmas (8), (9) och dess kolhalt bör vara minst 1 % av jordens totala organiska kol.

I de flesta fall är jord med dessa egenskaper ett exempel på sämsta möjliga situation – adsorptionen av testämnet är minimal, medan mikrofloran har maximal tillgång till testämnet. Det betyder att det i regel inte behövs test med andra typer av jord. I vissa fall, till exempel där testämnet mestadels förväntas hamna i speciella jordar såsom sura skogsjordar eller om testämnet består av elektrostatiskt laddade kemikalier, kan det vara nödvändigt att använda en extra jordtyp.

1.6.3 **Insamling och lagring av jordprover**

1.6.3.1 *Insamling*

Man bör ha tillgång till detaljerade upplysningar om historian för den plats där testjorden tas. Upplysningarna bör omfatta exakt läge, växtlighetstäcke, datum för behandlingar med växtskyddsprodukter, behandlingar med organiska och oorganiska gödselmedel, tillförsel av biologiska material eller oavsiktlig förorening. Den plats som väljs för provtagningen bör vara lämpad för långtidsanvändning. Lämpliga platser är fleråriga ängsmark, åkrar med ettåriga spannmålsgrödor (utom majs) och tättsådda grönbeten. Vid provtagningstidpunkten måste det ha gått minst ett år från en eventuell behandling av provtagningsplatsen med växtskyddsprodukter. Det bör även ha gått minst sex månader från tillförsel av organiska gödselmedel. Användning av mineralgödselmedel är godtagbar endast när detta sker med utgångspunkt från grödans behov. Jordprover får inte tas förrän det har gått minst tre månader från gödslingen. Jord som har behandlats med gödselmedel med kända biocideffekter (till exempel kalciumcyanid) bör undvikas.

Provtagning bör undvikas under eller strax efter långa perioder (längre än 30 dagar) av torka eller vattenmättnad. På plöjd mark skall jordproverna tas på ett djup mellan 0 och 20 cm. På gräsmark (ängar) eller annan mark som plöjs sällan (minst en växtsäsong mellan varje plöjning) kan maximidjupet för provtagningen vara lite mer än 20 cm (till exempel 25 cm).

Jordproverna skall transporteras i behållare, och temperaturbetingelserna bör vara sådana att det inte finns risk för signifikanta förändringar av jordens ursprungliga egenskaper.

1.6.3.2 *Lagring*

De jordprover som används skall helst vara nytagna. Om lagring i laboratoriet inte kan undvikas kan jordproverna hållas i mörker vid 4 ±2°C under högst tre månader. Det är viktigt att lagringsbetingelserna är aeroba. Om jordprover tas från områden där marken är frusen under minst tre månader per år kan proverna lagras vid -18°C till -22°C under högst sex månader. Den mikrobiella biomassan hos lagrade jordprover bestäms före varje försök. Biomassans kolhalt bör vara minst 1 % av jordens totala kolhalt (se avsnitt 1.6.2).

1.6.4 **Hantering och beredning av jordprover som testas**

1.6.4.1 *Förinkubation*

För jordprover som har lagrats (se avsnitt 1.6.3.2) rekommenderas en förinkubation under 2–28 dagar. Under förinkubationen bör jordprovet ha samma temperatur och fukthalt som under själva testet (se avsnitten 1.6.4.2 och 1.7.1.3).

1.6.4.2 *Fysikalisk-kemiska egenskaper*

Stora föremål (till exempel stenar och växtdelar) avlägsnas manuellt ur jorden, som därefter siktas fuktig, utan att torkas alltför mycket, till en partikelstorlek som är högst 2 mm. Jordprovets fukthalt justeras med destillerat eller avjoniserat vatten till ett värde mellan 40 % och 60 % av den maximala vattenkapaciteten.

1.6.4.3 *Förbättring med organiskt substrat*

Jorden skall förbättras med ett lämpligt organiskt substrat, till exempel lusern- och gräsmjöl (huvudbeståndsdel: *Medicago sativa* (blålusern)) som har en kol/kväve-kvot mellan 12/1 och 16/1. Den rekommenderade kvoten mellan lusern och jord är 5 g lusern per kilogram jord (torrvikt).

1.6.5 **Beredning av testämnet för applicering i jorden**

Testämnet appliceras i regel med hjälp av en vehikel. Som vehikel kan vatten användas (för vattenlösliga ämnen) eller ett inert fast material såsom fin kvartssand (partikelstorlek: 0,1–0,5 mm). Vätskeformiga vehiklar andra än vatten (till exempel organiska lösningsmedel såsom aceton och kloroform) bör undvikas eftersom de kan skada mikrofloran. Om sand används som vehikel kan den beläggas med testämnet upplöst eller suspenderat i ett lämpligt lösningsmedel. Lösningsmedlet avlägsnas därefter genom avdunstning innan den belagda sanden blandas i jorden. För en optimal fördelning av testämnet i jorden rekommenderas 10 g sand per kilogram jord (torrvikt). Kontrollproverna behandlas med lika stor mängd rent vatten eller ren kvartssand.

Vid testning av flyktiga kemikalier bör förluster under behandlingen minimeras. Likaså bör en homogen fördelning i jorden säkerställas (testämnet bör exempelvis injiceras på flera ställen i jorden).

1.6.6 **Testkoncentrationer**

Vid testning av jordbrukskemikalier bör minst två koncentrationer användas. Den lägre koncentrationen bör minst motsvara den maximimängd som i praktiken förväntas nå jorden, och den högre koncentrationen bör vara en multipel av den lägre koncentrationen. Vid beräkning av koncentrationerna för det testämne som tillförs jorden antas att upptaget är enhetligt ned till jorddjupet 5 cm och att bulkdensiteten är 1,5. Vid testning av jordbrukskemikalier som appliceras direkt i jorden eller kemikalier där den mängd som når jorden kan förutses, rekommenderas dels den maximala PEC-koncentrationen (Predicted Environmental Concentration), dels en femfaldig koncentration av denna. Ämnen som förväntas bli applicerade i jorden flera gånger under en säsong bör testas vid koncentrationer som fås genom att multiplicera PEC-koncentrationen med det maximala antalet förväntade appliceringar. Den högsta testkoncentrationen bör dock inte överskrida mer än tio gånger den maximala koncentrationen vid en enskild applicering. Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier används en geometrisk serie med minst fem koncentrationer. Testkoncentrationerna bör täcka det område som behövs för att bestämma EC_x-värden.

1.7 TESTETS UTFÖRANDE

1.7.1 **Exponeringsbetingelser**

1.7.1.1 *Behandlade prover och kontrollprover*

Vid testning av jordbrukskemikalier delas jorden i tre delar med lika vikt. Två delar blandas med vehikel plus produkt och den tredje blandas med ren vehikel (kontrollprov). Minst tre replikat rekommenderas för behandlade respektive obehandlade jordprover. Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier delas jorden i sex delar med lika vikt. Fem prover blandas med vehikel plus testämne och det sjätte provet blandas med ren vehikel. Tre replikat rekommenderas för behandlade prover respektive kontrollprov. Det är viktigt att säkerställa en homogen fördelning av testämnet i de behandlade jordproverna. Vid inblandningen bör kompaktering eller klumpbildning av jorden undvikas.

1.7.1.2 *Inkubation av jordprover*

Inkubationen av jordprover kan utföras på två olika sätt. Den kan göras med bulkprover av varje behandlat och obehandlat jordprov eller som en serie individuella och lika stora delprover av varje behandlat och obehandlat jordprov. Vid testning av flyktiga ämnen bör man dock alltid använda en serie individuella delprover. Vid inkubation i form av bulk bereds stora mängder av behandlade och obehandlade jordprover. Under testets gång tas behövligt antal delprover för analys. De mängder som bereds för behandlade och obehandlade jordprover beror på storleken hos de delprover som ingår, antalet replikat som används för analys och det förväntade antalet provtagningsgånger. Jordprover som inkuberas i form av bulk bör blandas grundligt innan delprover tas. När jordprover inkuberas i form av en serie individuella prover, delas varje behandlat och obehandlat prov upp i det antal delprover som behövs och används därefter på planerat sätt. Om det är sannolikt med fler än två provtagningstillfällen bör tillräckligt antal delprover beredas med tanke på alla replikat och alla provtagningstillfällen. Minst tre replikatprover av testjorden bör inkuberas under aeroba betingelser (se avsnitt 1.7.1.1). Alla testbehållare som används bör ha ett tillräckligt utrymme ovanför vätskeytan för att anaeroba betingelser inte skall uppstå. Vid testning av flyktiga ämnen bör testet alltid göras med en serie individuella delprover.

1.7.1.3 *Testbetingelser och testperiodens längd*

Testet genomförs i mörker vid en rumstemperatur på 20 ±2°C. Under testets gång bör jordprovernas fukthalt hållas vid 40–60 % av jordens maximala vattenkapacitet (se avsnitt 1.6.4.2). Tillåten variation är ±5 %. Destillerat eller avjoniserat vatten kan tillföras vid behov.

Testet bör omfatta en period på minst 28 dagar. Vid testning av jordbrukskemikalier jämförs nitratbildningshastigheten i behandlade prover och kontrollprover. Om avvikelsen är högre än 25 % dag 28, förlängs testet tills skillnaden är högst 25 % eller tills testet har varat 100 dagar, beroende på vilken gräns som nås först. För andra kemikalier än jordbrukskemikalier avslutas testet efter 28 dagar. På dag 28 bestäms nitratmängderna i behandlade jordprover och kontrollprover, och EC_x-värden beräknas.

1.7.2 **Provtagning och analys av jordprover**

1.7.2.1 *Provtagningsschema*

Vid testning av jordbrukskemikalier analyseras jordproverna med avseende på nitrat, dag 0, 7, 14 och 28. Om testperioden måste förlängas görs tilläggsbestämningarna med 14 dagars intervall efter dag 28.

Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier används minst fem testkoncentrationer, och nitratanalys görs på jordproverna i början (dag 0) och i slutet av exponeringsperioden (dag 28). En delbestämning kan göras till exempel dag 7 om det bedöms vara nödvändigt. De resultat som erhålls dag 28 används för att bestämma EC_x-värdet för kemikalien. Om så önskas kan kontrollprovernas data från dag 0 användas för att rapportera jordens ursprungliga nitrathalt.

1.7.2.2 *Analys av jordprover*

Mängden nitrat som har bildats i vart och ett av de behandlade proverna och kontrollreplikat bestäms för varje provtagningstidpunkt. Nitratet extraheras ur jorden genom att proverna skakas med ett lämpligt lösningsmedel, till exempel 0,1 M kaliumkloridlösning. 5 ml KCl-lösning per gram jord (torrvikt) rekommenderas. För optimal extraktion bör behållarna med jord och extraktionslösning inte vara fyllda mer än till hälften. Blandningarna skakas vid 150 rpm under 60 minuter. Blandningarna centrifugeras eller filtreras och vätskefasens analyseras med avseende på nitrat. Partikelfria vätskeextrakt kan lagras före analys vid –20 ±5°C i högst sex månader.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Vid testning av jordbrukskemikalier registreras mängden nitrat som har bildats i varje replikatprov, och medelvärdena för alla replikat ges i tabellform. Kväveomvandlingshastigheterna utvärderas med lämpliga och allmänt accepterade statistiska metoder (till exempel F-test, 5 % signifikansnivå). Mängderna bildat nitrat uttrycks som mg nitrat/kg torrvikt jord/dag. Nitratbildningshastigheten i varje behandlat prov jämförs med hastigheten i kontrollprovet, och den procentuella avvikelsen från kontrollprovet beräknas.

Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier bestäms mängden nitrat som har bildats i varje replikat, och en dos-responskurva ritas upp för uppskattningen av EC_x-värden. Mängderna nitrat i de behandlade proverna (mg nitrat/kg torrvikt jord) dag 28 jämförs med mängderna i kontrollproverna. Resultatet används för beräkning av den procentuella hämningen för varje testkoncentration. Dessa procentvärden ritas upp mot koncentrationen, och EC_x-värden beräknas med hjälp av statistiska metoder. Konfidensgränserna ($p = 0,95$) för de beräknade EC_x-värdena bestäms med standardmetoder (10), (11), (12).

Om kvävehalterna i de ämnen som testas är höga kan detta påverka mängden nitrat som bildas under testet. Om sådana ämnen testas vid en hög koncentration (till exempel kemikalier som sannolikt kommer att appliceras vid upprepade tillfällen) måste testet omfatta tillbörliga kontrollprover (jord med testämne men utan växtmjöl). De värden som fås för dessa kontrollprover måste beaktas vid beräkning av EC_x.

2.2 TOLKNING AV RESULTATEN

Om resultaten från test rörande jordbrukskemikalier tyder på att nitratbildningshastigheten vid den lägre behandlingsnivån (den maximala förväntade koncentrationen) avviker från hastigheten vid kontrollnivån med högst 25 % vid alla provtagningstidpunkter efter dag 28, kan man anse att produkten inte har någon långtidseffekt på kväveomvandling i jord. Vid utvärdering av test rörande andra ämnen än jordbrukskemikalier används värden för EC_{50}, EC_{25} och/eller EC_{10}.

3 **RAPPORTERING**

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Fullständig identifiering av jorden, inbegripet

– platsens geografiska data (latitud, longitud),
– upplysningar om platsens historia (växtlighetstäcke, behandlingar med växtskyddsprodukter, behandlingar med gödselmedel, oavsiktlig förorening och dylikt),
– användningsmönster (till exempel jordbruksmark eller skog),
– provtagningsdjup (cm),
– halten sand/slam/lera (% torrvikt),
– pH (i vatten),
– halten organiskt kol (% torrvikt),
– halten kväve (% torrvikt),
– ursprunglig nitrathalt (mg nitrat/kg torrvikt),
– katjonbyteskapacitet (mmol/kg),
– mikrobiell biomassa angiven som procentandel av totalt organiskt kol,
– vilka metoder som har använts för bestämning av varje parameter,
– alla upplysningar som hör samman med insamling och lagring av jordproverna,
– detaljupplysningar om eventuell förinkubation av jorden.

Testämne:

– fysikalisk natur och relevanta fysikalisk-kemiska egenskaper,
– kemiska identifieringsdata med angivelse av, där det är relevant, strukturformel, renhetsgrad (för växtskyddsprodukter procentandelen aktivt ämne), kvävehalt.

Substrat:

– källa,
– sammansättning (till exempel lusernmjöl eller lusern- och gräsmjöl),
– halten kol, kväve (% torrvikt),
– siktstorlek (mm).

Testbetingelser:

– detaljupplysningar om förbättring av jorden med organiskt substrat,
– antalet koncentrationer av testkemikalien och, där det är relevant, motivering för de valda koncentrationerna,
– detaljupplysningar om hur testämnet har tillförts jorden,
– inkubationstemperatur,
– jordens fukthalt vid testets början och under testets gång,
– inkubationsmetod (som bulk eller som en serie individuella delprover),
– antalet replikat,
– provtagningstidpunkter,
– metod för extraktion av nitrat ur jorden.

Resultat:

– analysförfarande och apparatur som har använts för analys av nitrat,
– data i tabellform inbegripet individuella och genomsnittliga värden för nitratbestämningarna,
– variationen mellan replikaten för behandlade prover och kontrollprover,
– redogörelse för justeringar som har gjorts vid beräkningarna (om relevant),
– den procentuella variationen för nitratbildningshastigheterna vid varje provtagningstidpunkt eller, där det är relevant, EC_{50}-värde med 95 procents konfidensgräns, övriga EC_x-värden (till exempel EC_{25} eller EC_{10}) med konfidensintervall och en dos-responskurva,
– statisk behandling av resultaten,
– alla upplysningar och observationer som kan vara till nytta vid tolkningen av resultaten.

4 **HÄNVISNINGAR**

(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 (andra utgåvan, 1990).

(3) EPA (1987), "Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule", den 28 september 1987.

(4) SETAC-Europe (1995), "Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides", red. M. R. Lynch, *Pub. SETAC-Europe*, Bryssel.

(5) ISO/DIS 14238 (1995), "Markundersökningar - Bestämning av kvävemineralisering och nitrifiering i jord och kemikaliers inverkan på dessa processer", 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, den 18–20 januari 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), "Markundersökningar - Bestämning av markens mikrobiella biomassa – Del 1: Sustratinducerad respirationsmetod".

(9) ISO 14240-2 (1997), "Markundersökningar - Bestämning av markens mikrobiella biomassa – Del 2: Fumigering - extraheringsmetod".

(10) J. T. Litchfield, och F. Wilcoxon (1949), "A simplified method of evaluating dose-effect experiments", *Jour. Pharmacol. and Exper. Ther.*, **96**, 99–113.

(11) D. J. Finney, (1971), "Probit Analysis", tredje utgåvan, Cambridge, London och New York.

(12) D. J. Finney, (1978), "Statistical Methods in biological Assay", Griffin, Weycombe, Förenade kungariket.

C.22. JORDLEVANDE MIKROORGANISMER: TEST RÖRANDE OMVANDLING AV KOL

1. METOD

Denna metod är i stort sett identisk med OECD TG 217 (2000).

1.1 INLEDNING

Den testmetod som beskrivs här är en laboratoriemetod för undersökning av de potentiella långtidseffekter som en engsångsexponering av jordbruksprodukter, och eventuellt även andra kemikalier, kan ha på jordlevande mikroorganismers omvandling av kol. Testmetoden grundar sig i huvudsak på rekommendationerna från Växtskyddsorganisationen för Europa och Medelhavsområdet (EPPO) (1). Även övriga riktlinjer har beaktats, till exempel riktlinjerna från Biologische Bundesanstalt i Tyskland (2), Environmental Protection Agency i USA (3) och SETAC (4). Vid en OECD-workshop om valet av jord och sediment i Belgirate, Italien, 1995 (5), kom man överens om hur många och vilka typer av jord som skall användas i detta test. Rekommendationerna för insamling, hantering och lagring av jordprover grundar sig på ISO-riktlinjer (6) och rekommendationer från workshopen i Belgirate.

Vid bedömning och utvärdering av olika ämnens toxiska egenskaper kan det vara nödvändigt att bestämma effekterna på den mikrobiella aktiviteten i jorden, till exempel när det behövs upplysningar om de potentiella bieffekter som växtskyddsprodukter kan ha på mikrofloran i jorden, eller när det är sannolikt att de jordlevande mikroorganismerna exponeras för andra kemikalier än växtskyddsprodukter. Testet rörande omvandling av kol görs för att bestämma sådana kemikaliers effekter på mikrofloran i jorden. Vid testning av jordbrukskemikalier (till exempel växtskyddsprodukter, gödselmedel och skogskemikalier) bör testet omfatta både omvandling av kol och omvandling av kväve. I fråga om övriga kemikalier räcker det att testa omvandling av kväve. När sådana kemikalier testas rörande omvandling av kväve och man får EC_{50}-värden som faller inom samma område som gäller för kommersiellt tillgängliga nitrifikationshämmande medel (till exempel nitrapyrin), kan man även göra test rörande omvandling av kol i syfte att få ytterligare upplysningar.

Jord består av levande och icke-levande komponenter som förekommer i komplexa och heterogena sammansättningar. Mikroorganismerna spelar en viktig roll för nedbrytning och omvandling av organiskt material i fertila jordar. Det finns många olika arter och dessa bidrar till de olika aspekter som gäller för jordens fertilitet. Långvariga störningar av dessa biokemikaliska processer kan även störa kretsloppet av näringsämnen, vilket i sin tur kan leda till förändringar av jordens fertilitet. Omvandling av kol och kväve sker i alla fertila jordar. Även om de mikrobsamhällen som utför dessa processer varierar från jord till jord, följer omvandlingen i huvudsak samma mönster.

Syftet med den testmetod som beskrivs här är att upptäcka skadliga långtidseffekter som ett ämne kan ha på omvandlingen av kol i aerob ytjord. Testet är känsligt för förändringar i storlek och aktivitet hos de mikrobsamhällen som svarar för omvandlingen av kol, eftersom de genom testet utsätts för både kemisk stress och kolsvält. För testet används sandhaltig jord med låg halt organiskt material. Jorden behandlas med testämnet och inkuberas under betingelser som möjliggör snabb mikrobiell metabolism. Under sådana betingelser sker en snabb utarmning av jordens innehåll av lättillgängligt kol. Detta leder till kolbrist som dödar mikrobcellerna och inducerar en viloperiod och/eller sporbildning. Om testet körs under en längre tid än 28 dagar kan summan av dessa reaktioner mätas i de obehandlade jordproverna som en progressiv minskning av metaboliskt aktiv mikrobiell biomassa (7). Om biomassan i en kolstressad jord påverkas av en kemikalie under de betingelser som råder under testet, återställs den eventuellt inte till samma nivå som i ett obehandlat jordprov. Störningar som testämnet har orsakat vid någon försökstidpunkt varar då ofta till slutet av testet.

De test som har använts som grund för denna testmetod är primärt utformade för situationer där den mängd ämne som når jorden kan förutses. Så är fallet till exempel för växtskyddsprodukter där man känner till den mängd som har applicerats på en åker. För jordbrukskemikalier räcker det med att testa två sådana doser som är relevanta med tanke på den förväntade applicerade mängden. Jordbrukskemikalier kan testas med avseende på aktiva ämnen eller produktsammansättningar. Testet är dock inte begränsat till kemikalier med förutsägbara halter i miljön. Genom att ändra både mängderna testämne som tillförs jorden och metoderna för utvärdering av data, kan testet även användas för situationer där mängden kemikalie som förväntas nå jorden inte är känd. På så sätt kan man i fråga om andra kemikalier än jordbrukskemikalier bestämma effekterna av en serie koncentrationer på omvandlingen av kol. Erhållna testdata används för att rita upp en dos-responskurva och beräkna EC_x-värden, där x är den procentuella effekten.

1.2 DEFINITIONER

Omvandling av kol: Nedbrytning av organiskt material genom inverkan av mikroorganismer under bildning av slutprodukten koldioxid.

EC_x (effektiv koncentration): Den koncentration av testämnet i jorden som leder till att omvandlingen av kol till koldioxid hämmas till x procent.

EC_{50} (median effektiv koncentration): Den koncentration av testämnet i jorden som leder till att omvandlingen av kol till koldioxid hämmas till 50 procent.

1.3 REFERENSÄMNEN

Inga.

1.4 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Siktad jord behandlas med testämnet eller lämnas obehandlad (kontrollprov). Vid testning av jordbrukskemikalier rekommenderas minst två testkoncentrationer, och dessa bör väljas med beaktande av den högsta koncentration som kan förväntas nå jorden. Efter inkubation under 0, 7, 14 och 28 dagar blandas de behandlade och obehandlade proverna med glukos, och den glukosinducerade respirationen i varje prov mäts under 12 på varandra följande timmar. Respirationen uttrycks som mängden frigjord koldioxid (mg koldioxid/kg torrvikt jord/h) eller mängden förbrukat syre (mg syre/kg jord/h). Den genomsnittliga respirationen i de behandlade jordproverna jämförs med situationen i kontrollproverna, och den procentuella avvikelsen från kontrollprovet beräknas. Alla test bör omfatta minst 28 dagar. Om skillnaderna mellan behandlade och obehandlade prover är minst 25 % dag 28 görs fortsatta bestämningar med 14 dagars intervall under en period som maximalt sträcker sig till dag 100. Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier appliceras en serie koncentrationer av testämnet i jordprover, och efter 28 dagar bestäms den glukosinducerade respirationen (de genomsnittliga mängderna bildad koldioxid eller förbrukat syre). Resultaten från test med en serie koncentrationer analyseras med hjälp av en regressionsmodell och relevanta EC_x-värden beräknas (till exempel EC_{50}, EC_{25} och/eller EC_{10}). Se definitionerna.

1.5 TESTETS GILTIGHET

Utvärderingen av testresultat rörande jordbrukskemikalier baserar sig på relativt små skillnader (till exempel medelvärde ±25 %) mellan frigjord koldioxid eller förbrukat syre i (eller av) obehandlade och behandlade jordprover. Därför kan stora variationer i de obehandlade proverna leda till falska resultat. Variationen mellan obehandlade replikatprover bör därför vara mindre än ±15 %.

1.6 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.6.1 **Utrustning**

Provbehållarna bör vara tillverkade av kemiskt inert material. Deras volym bör anpassas till det förfarande som används för inkubation av jorden, till exempel inkubation som bulk eller som en serie individuella jordprover (se avsnitt 1.7.1.2). Det är viktigt att minimera vattenförlusterna och sörja för gasväxling under testets förlopp (provbehållarna kan till exempel täckas med perforerad polyetylenfilm). Vid testning av flyktiga ämnen bör förseglingsbara och gastäta behållare användas. Behållarnas storlek bör anpassas så att jordprovet upptar cirka en fjärdedel av behållarens volym.

För bestämning av glukosinducerad respiration krävs inkubationssystem och instrument för mätning av producerad koldioxid eller förbrukat syre. Exempel på sådana system och instruments finns i litteraturen (8), (9), (10), (11).

1.6.2 **Valet av jord och antal jordtyper**

Endast en typ av jord används. Följande rekommendationer gäller för jorden:

— Sandhalt: minst 50 % och högst 75 %.
— pH: 5,5–7,5.
— Halten organiskt kol: 0,5–1,5 %.
— Den mikrobiella biomassan bör bestämmas (12), (13) och dess kolhalt bör vara minst 1 % av jordens totala organiska kol.

I de flesta fall utgör jord med dessa egenskaper ett exempel på sämsta möjliga situation – adsorptionen av testämnet är minimal, medan mikrofloran har maximal tillgång till testämnet. Det betyder att det i regel inte behövs test med andra typer av jord. I vissa fall, till exempel där testämnet mestadels förväntas hamna i särskilda jordar såsom sura skogsjordar eller om testämnet består av elektrostatiskt laddade kemikalier, kan det vara nödvändigt att använda en extra jordtyp.

1.6.3 **Insamling och lagring av jordprover**

1.6.3.1 *Insamling*

Man bör ha tillgång till detaljerade upplysningar om historian för den plats där testjorden tas. Upplysningarna bör omfatta exakt läge, växtlighetstäcke, datum för behandlingar med växtskyddsprodukter, behandlingar med organiska och oorganiska gödselmedel, tillförsel av biologiska material eller oavsiktlig förorening. Den plats som väljs för provtagningen bör vara lämpad för långtidsanvändning. Lämpliga platser är fleråriga ängsmark, åkrar med ettåriga spannmålsgrödor (utom majs) och tättsådda grönbeten. Vid provtagningstidpunkten måste det ha gått minst ett år från en eventuell behandling av provtagningsplatsen med växtskyddsprodukter. Det bör även ha gått minst sex månader från tillförsel av organiska gödselmedel. Användning av mineralgödselmedel är godtagbar endast när detta sker med utgångspunkt från grödans behov. Jordprover får inte tas förrän det har gått minst tre månader från gödslingen. Jord som har behandlats med gödselmedel med kända biocideffekter (till exempel kalciumcyanid) bör undvikas.

Provtagning bör undvikas under eller strax efter långa perioder (längre än 30 dagar) av torka eller vattenmättnad. På plöjd mark skall jordproverna tas på ett djup mellan 0 och 20 cm. På gräsmark (ängar) eller annan mark som plöjs sällan (minst en växtsäsong mellan varje plöjning) kan maximidjupet för provtagningen vara lite mer än 20 cm (till exempel 25 cm). Jordproverna skall transporteras i behållare, och temperaturbetingelser bör vara sådana att det inte finns risk för signifikanta förändringar av jordens ursprungliga egenskaper.

1.6.3.2 *Lagring*

De jordprover som används skall helst vara nytagna. Om lagring i laboratoriet inte kan undvikas kan jordproverna hållas i mörker vid 4±2°C under högst tre månader. Det är viktigt att lagringsbetingelserna är aeroba. Om jordprover tas från områden där marken är frusen under minst tre månader per år kan proverna lagras under högst sex månader vid -18°C. Den mikrobiella biomassan hos lagrade jordprover bestäms före varje försök. Biomassans kolhalt bör vara minst 1% av jordens totala kolhalt (se avsnitt 1.6.2).

1.6.4 **Hantering och beredning av jordprover som testas**

1.6.4.1 *Förinkubation*

För jordprover som har lagrats (se avsnitten 1.6.4.2 och 1.7.1.3) rekommenderas en förinkubation under 2–28 dagar. Under förinkubationen bör jordprovet ha samma temperatur och fukthalt som under själva testet (se avsnitten 1.6.4.2 och 1.7.1.3).

1.6.4.2 *Fysikalisk-kemiska egenskaper*

Stora föremål (till exempel stenar och växtdelar) avlägsnas manuellt ur jorden, som därefter siktas fuktig, utan att torkas alltför mycket, till en partikelstorlek som är högst 2 mm. Jordprovets fukthalt justeras med destillerat eller avjoniserat vatten till ett värde mellan 40% och 60% av den maximala vattenkapaciteten.

1.6.5 **Beredning av testämnet för applicering i jorden**

Testämnet appliceras i regel med hjälp av en vehikel. Som vehikel kan vatten användas (för vattenlösliga ämnen) eller ett inert fast material såsom fin kvartssand (partikelstorlek: 0,1–0,5 mm). Vätskeformiga vehiklar andra än vatten (till exempel organiska lösningsmedel såsom aceton och kloroform) bör undvikas eftersom de kan skada mikrofloran. Om sand används som vehikel kan den beläggas med testämnet upplöst eller suspenderat i ett lämpligt lösningsmedel. Lösningsmedlet avlägsnas därefter genom avdunstning innan den belagda sanden blandas i jorden. För en optimal fördelning av testämnet i jorden rekommenderas 10g sand per kilogram jord (torrvikt). Kontrollproverna behandlas med lika stor mängd rent vatten eller ren kvartssand.

Vid testning av flyktiga kemikalier bör förluster under behandlingen minimeras. Likaså bör en homogen fördelning i jorden säkerställas (testämnet bör exempelvis injiceras på flera ställen i jorden).

1.6.6 **Testkoncentrationer**

Om testet gäller växtskyddsprodukter eller andra kemikalier med förutsägbara koncentrationer i miljön, bör minst två koncentrationer användas. Den lägre koncentrationen bör minst motsvara den maximimängd som i praktiken förväntas nå jorden, och den högre koncentrationen bör vara en multipel av den lägre koncentrationen. Vid beräkning av koncentrationerna för det testämne som tillförs jorden antas att upptaget är enhetligt ned till jorddjupet 5 cm och att bulkdensiteten är 1,5. Vid testning av jordbrukskemikalier som appliceras direkt på jorden eller kemikalier där den mängd som når jorden kan förutses, rekommenderas PEC-koncentrationen (Predicted Environmental Concentration) och en femfaldig koncentration av denna. Ämnen som förväntas bli applicerade i jorden flera gånger under en säsong bör testas vid koncentrationer som fås genom att multiplicera PEC-koncentrationen med det maximala antalet förväntade appliceringar. Den högsta testkoncentrationen bör dock inte överskrida mer än tiofaldigt den maximala koncentrationen vid en enskild applicering.

Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier används en geometrisk serie med minst fem koncentrationer. Testkoncentrationerna bör täcka det område som behövs för att bestämma EC_x-värden.

1.7 TESTETS UTFÖRANDE

1.7.1 **Exponeringsbetingelser**

1.7.1.1 *Behandlade prover och kontrollprover*

Vid testning av jordbrukskemikalier delas jorden i tre delar med lika vikt. Två delar blandas med vehikel plus produkt och den tredje blandas med ren vehikel (kontrollprov). Minst tre replikat rekommenderas för behandlade respektive obehandlade jordprover. Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier delas jorden i sex delar med lika vikt. Fem prover blandas med vehikel plus testämne och det sjätte provet blandas med ren vehikel. Tre replikat rekommenderas för behandlade prover respektive kontrollprov. Det är viktigt att säkerställa en homogen fördelning av testämnet i de behandlade jordproverna. Vid inblandningen bör kompaktering eller klumpbildning av jorden undvikas.

1.7.1.2 *Inkubation av jordprover*

Inkubationen av jordprover kan utföras på två olika sätt. Den kan göras med bulkprover av varje behandlat och obehandlat jordprov eller som en serie individuella och lika stora delprover av varje behandlat och obehandlat jordprov. Vid testning av flyktiga ämnen bör man dock alltid använda en serie individuella delprover. Vid inkubation i form av bulk bereds stora mängder av behandlade och obehandlade jordprover. Under testets gång tas behövligt antal delprover för analys. De mängder som bereds för behandlade och obehandlade jordprover beror på storleken hos de delprover som ingår, antalet replikat som används för analys och det förväntade antalet provtagningstillfällen. Jordprover som inkuberas i form av bulk bör blandas grundligt innan delprover tas. När jordprover inkuberas i form av en serie individuella prover, delas varje behandlat och obehandlat prov upp i behövligt antal delprover som därefter används på planerat sätt. Om det är sannolikt med fler än två provtagningstillfällen bör tillräckligt antal delprover beredas med tanke på alla replikat och alla provtagningsgånger. Minst tre replikatprover av testjorden bör inkuberas under aeroba betingelser (se avsnitt 1.7.1.1). Alla testbehållare som används bör ha ett tillräckligt utrymme ovanför vätskeytan för att det inte skall uppstå anaeroba betingelser. Vid testning av flyktiga ämnen bör testet alltid göras med en serie individuella delprover.

1.7.1.3 *Testbetingelser och testperiodens längd*

Testet genomförs i mörker vid en rumstemperatur på 20 ±2°C. Under testets gång bör jordprovernas fukthalt upprätthållas vid 40–60 % av jordens maximala vattenkapacitet (se avsnitt 1.6.4.2). Tillåten variation är ±5%. Destillerat eller avjoniserat vatten kan tillföras vid behov.

Testet bör omfatta en period på minst 28 dagar. Vid testning av jordbrukskemikalier jämförs mängderna koldioxid som frigörs eller syre som förbrukas i behandlade och obehandlade prover. Om avvikelsen är högre än 25 % dag 28, förlängs testet tills skillnaden är högst 25 % eller tills testet har varat 100 dagar, beroende på vilken gräns som nås först. För andra kemikalier än jordbrukskemikalier avslutas testet efter 28 dagar. Dag 28 bestäms mängderna frigjord koldioxid eller förbrukat syre i behandlade jordprover och kontrollprover och EC_x-värden beräknas.

1.7.2 **Provtagning och analys av jordprover**

1.7.2.1 *Provtagningsschema*

Vid testning av jordbrukskemikalier analyseras jordproverna med avseende på glukosinducerad respiration dag 0, 7, 14 och 28. Om testperioden måste förlängas görs tilläggsbestämningarna med 14 dagars intervall efter dag 28.

Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier används minst fem testkoncentrationer, och jordproverna analyseras med avseende på glukosinducerad respiration i början (dag 0) och i slutet av exponeringsperioden (dag 28). En delbestämning kan göras till exempel dag 7 om det bedöms vara nödvändigt. De resultat som erhålls dag 28 används för att bestämma EC_x-värdet för kemikalien. Enligt val kan data rörande kontrollproverna från dag 0 användas för att uppskatta de ursprungliga mängderna metaboliskt aktiv mikrobiell massa i jorden (12).

1.7.2.2 *Bestämning av glukosinducerad respiration*

Den glukosinducerade respirationen bestäms för varje behandlat och obehandlat replikat och för varje provtagningstidpunkt. Jordproverna blandas med en glukosmängd som är tillräcklig för att framkalla en omedelbar och maximal respirationsrespons. Den mängd glukos som behövs för att framkalla en maximal respirationsrepons i en given jordtyp kan bestämmas genom ett preliminärt test som utförs med en serie glukoskoncentrationer (14). För sandhaltig jord med 0,5–1,5 % organiskt kol är det i regel tillräckligt med 2–4 g glukos per kg jord (torrvikt). Glukosen kan malas till pulver med ren kvartssand (10 g sand/kg torrvikt jord) och blandas sedan homogent in i jorden.

Jordproverna med glukos inkuberas vid 20 ± 2°C i ett system som är lämpligt för bestämning av respirationen. Bestämningen kan göras kontinuerligt, varje timme eller var annan timme (se avsnitt 1.6.1). Den koldioxid som frigörs eller det syre som förbrukas mäts under 12 på varandra följande timmar och mätningarna bör inledas så snart som möjligt (1–2 timmar) efter glukostillförseln. De totala mängderna frigjord koldioxid eller förbrukat syre under de 12 timmarna uppmäts och den genomsnittliga respirationen bestäms.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Vid testning av jordbrukskemikalier registreras mängden frigjord koldioxid eller förbrukat syre i varje replikatprov, och medelvärdena för alla replikat ges i tabellform. De värden som erhålls utvärderas med lämpliga och allmänt godtagna statistiska metoder (till exempel F-test, 5% signifikansnivå). De värden som erhålls för den glukosinducerade respirationen uttrycks som mg koldioxid/kg torrvikt jord/h eller mg syre/torrvikt jord/h. Den genomsnittliga koldioxidbildningen eller genomsnittliga syreförbrukningen jämförs med situationen i kontrollprovet och den procentuella avvikelsen från kontrollprovet beräknas.

Vid testning av andra kemikalier än jordbrukskemikalier bestäms mängderna frigjord koldioxid eller förbrukat syre i varje replikat, och en dos-responskurva ritas upp för uppskattningen av EC_x-värden. De värden som efter 28 dagar registreras för den glukosinducerade respirationen (mg koldioxid/kg torrvikt jord/h eller mg syre/torrvikt jord/h) i de behandlade proverna jämförs med motsvarande värden för kontrollprovet. Resultatet används för beräkning av den procentuella hämningen för varje testkoncentration. Dessa procentvärden ritas upp mot koncentrationen, och EC_x-värden beräknas därefter med hjälp av statistiska metoder. Konfidensgränserna (p=0,95) för de beräknade EC_x-värdena bestäms med standardmetoder (15), (16), (17).

2.2 TOLKNING AV RESULTATEN

Om utvärderingen av testresultaten rörande jordbrukskemikalier visar att respirationen vid den lägre behandlingsnivån (den maximala förväntade koncentrationen) avviker från värdet vid kontrollnivån med högst 25% vid alla provtagningstidpunkter efter dag 28, kan man anse att produkten inte har någon långtidseffekt på omvandlingen av kol i jord. Vid utvärdering av test rörande andra ämnen än jordbrukskemikalier används värden för EC_{50}, EC_{25} och/eller EC_{10}.

3 **RAPPORTERING**

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.

Fullständig identifiering av jorden, inbegripet

- platsens geografiska data (latitud, longitud),
- upplysningar om platsens historia (växtlighetstäcke, behandlingar med växtskyddsprodukter, behandlingar med gödselmedel, oavsiktlig förorening och dylikt),
- användningsmönster (till exempel jordbruksmark eller skog),
- provtagningsdjup (cm),
- halten sand/slam/lera (% torrvikt),
- pH (i vatten),
- halten organiskt kol (% torrvikt),
- halten kväve (% torrvikt),
- katjonbyteskapacitet (mmol/kg),
- mikrobiell biomassa angiven som procentandel av totalt organiskt kol,
- vilka metoder som har använts för bestämning av varje parameter,
- alla upplysningar som hör samman med insamling och lagring av jordproverna,
- detaljupplysningar om eventuell förinkubation av jorden.

Testämne:

- fysikalisk natur och relevanta fysikalisk-kemiska egenskaper,
- kemiska identifieringsdata med angivelse av, där det är relevant, strukturformel, renhetsgrad (för växtskyddsprodukter procentandelen aktivt ämne), kvävehalt.

Testbetingelser:

- detaljupplysningar om förbättring av jorden med organiskt substrat,
- antalet koncentrationer av testkemikalien och, där det är relevant, motivering för de valda koncentrationerna,
- detaljupplysningar om hur testämnet har tillförts jorden,
- inkubationstemperatur,
- jordens fukthalt vid testets början och under testets gång,
- inkubationsmetod (som bulk eller som en serie individuella delprover),
- antalet replikat,
- provtagningstidpunkter.

Resultat:

— metod och utrustning som har använts för respirationsbestämningar,

— data i tabellform, inbegripet enskilda och genomsnittliga värden för mängderna koldioxid eller syre,

— variationen mellan replikaten i behandlade prover och kontrollprover,

— redogörelse för justeringar som har gjorts vid beräkningarna (om relevant),

— den procentuella variationen för glukosinducerad respiration vid varje provtagningstidpunkt eller, där det är relevant, EC_{50}-värde med 95 procents konfidensgräns, övriga EC_x-värden (till exempel EC_{25} eller EC_{10}) med konfidensintervall och en dos-responskurva,

— statistisk bearbetning av resultaten, i tillämpliga fall.

— alla upplysningar och observationer som kan vara till nytta vid tolkningen av resultaten.

4 **HÄNVISNINGAR**

(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 (andra utgåvan, 1990).

(3) EPA (1987), "Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule", den 28 september 1987.

(4) SETAC-Europe (1995), "Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides", red. M. R. Lynch, *Pub. SETAC-Europe*, Bryssel.

(5) OECD (1995), "Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments", Belgirate, Italien, den 18–20 januari 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", i "Pesticide Effects on Soil Microflora", red. L. Somerville och M.P. Greaves, kap **3**, 45–60.

(8) Anderson, J.P.E. (1982), "Soil Respiration", i "Methods of Soil Analysis - Part 2: Chemical and Microbiological Properties", *Agronomy Monograph*, **9**, red. A. L. Page, R. H. Miller och 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), "Markundersökningar - Inkubationssystem för bestämning av mineraliseringen av organiska kemikalier i jord under aeroba förhållanden".

(11) O. Heinemeyer, H. Insam, E.A. Kaiser, och G. Walenzik (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), "Markundersökningar - Bestämning av markens mikrobiella biomassa – Del 1: Sustratinducerad respirationsmetod".

(13) ISO 14240-2 (1997), "Markundersökningar - Bestämning av markens mikrobiella biomassa – Del 2: Fumigering - extraheringsmetod".

(14) H. P. Malkomes, (1986), "Einfluß von Glukosemenge auf die Reaktion der Kurzzeit-Atmung im Boden Gegenüber Pflanzenschutzmitteln, Dargestellt am Beispiel eines Herbizide", *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd., Braunschweig*, **38**, 113–120.

(15) J.T. Litchfield, och F. Wilcoxon (1949), "A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *Jour. Pharmacol. and Exper. Ther.*, **96**, 99–113.

(16) D.J. Finney, (1971), "Probit Analysis", tredje utgåvan, Cambridge, London och New-York.

(17) D.J. Finney (1978), "Statistical Methods in biological Assay", Griffin, Weycombe, Förenade kungariket.

C.23. AEROB OCH ANAEROB OMVANDLING I JORD

1. METOD

Denna testmetod är i stort sett identisk med OECD TG 307 (2002).

1.1 INLEDNING

Testmetoden baserar sig på befintliga riktlinjer (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9). Den testmetod som beskrivs här är avsedd för utvärdering av aerob och anaerob omvandling av kemikalier i jord. Bestämningar görs av i) testämnets omvandlingshastighet och ii) karaktären och hastigheterna för bildning och minskning av de omvandlingsprodukter som växter och jordlevande organismer kan exponeras för. Sådana undersökningar behövs för kemikalier som appliceras direkt i jorden eller sannolikt kommer att nå jorden. Resultaten kan också användas för att utarbeta provtagnings- och analysprotokoll för relaterade fältstudier.

För bedömning av omvandlingsmönstren är det i regel tillräckligt med aeroba och anaeroba undersökningar av endast en jordtyp (8), (10), (11). Omvandlingshastigheterna bör bestämmas i minst tre ytterligare jordtyper (8), (10).

Vid en OECD-workshop om valet av jord och sediment som hölls i Belgirate, Italien, 1995 (10), kom man särskilt överens om hur många och vilka typer av jord som skall användas i detta test. De jordtyper som testas bör vara representativa för de miljöbetingelser där användning eller utsläpp förväntas ske. Exempelvis kemikalier som sannolikt kommer att släppas ut i subtropiska till tropiska klimat bör testas med jordmåner i klasserna Ferrasoler eller Nitosoler (FAO-systemet). Workshopen i Belgirate gav också rekommendationer rörande insamling, hantering och lagring av jordprover, baserade på ISO-riktlinjer (15). Även användningen av jord för risodling behandlas i denna metod.

1.2 DEFINITIONER

Testämne: Alla ämnen, oavsett det gäller den ursprungliga föroreningen eller relevanta omvandlingsprodukter.

Omvandlingsprodukter: Alla ämnen som uppstår till följd av biotiska eller abiotiska omvandlingsreaktioner av testämnet, inbegripet CO_2 och produkter i bundna rester.

Bundna rester: Dessa är sådana föreningar i jorden, i växter eller i djur som blir kvar i matrisen i form av ursprungligt ämne eller dess metaboliter eller omvandlingsprodukter efter extraktion. Extraktionsmetoden får inte i avsevärd grad leda till ändringar i själva föreningarna eller matrisens struktur. Bindningens karaktär kan delvis klarläggas genom matrisstörande extraktionsmetoder och sofistikerade analysmetoder. Hittills har man på detta sätt kunnat identifiera till exempel kovalenta bindningar, jonbindningar och sorptiva bindningar samt inneslutning. Generellt sett innebär bildningen av bundna rester att biotillgängligheten blir signifikant mindre (12) (modifierat ur IUPAC 1984 (13)).

Aerob omvandling: Reaktioner som sker i närvaro av molekylärt syre (14).

Anaerob omvandling: Reaktioner som sker utan närvaro av molekylärt syre (14).

Jord: En blandning av mineraliska och organisk-kemiska beståndsdelar. De senare består av föreningar med hög kol- och kvävehalt samt hög molekylvikt. Dessa föreningar påverkas av små organismer (nästintill mikroorganismer). Jord kan hanteras i två olika tillstånd:

a) Ostörd, såsom den har uppstått under tidens gång i karakteristiska skikt av ett flertal olika jordtyper.
b) Störd, vilket normalt gäller för odlad mark eller fall där jordprover tas genom grävning och därefter undersöks med denna testmetod (14).

Mineralisering: Det fullständiga sönderfallet av organiska föreningar till CO_2 och H_2O under aeroba betingelser samt till CH_4, CO_2 och H_2O under anaeroba betingelser. Med mineralisering avses här ett omfattande sönderfall som sker när en ^{14}C-märkt förening används och en märkt kolatom oxideras under frigörande av motsvarande mängd $^{14}CO_2$ (14).

Halveringstid: Betecknas med $t_{0,5}$ – den tid det tar för ett testämne att omvandlas till 50% när omvandlingen kan beskrivas med kinetik av första ordningen. Denna tid är oberoende av koncentrationen.

DT_{50} (tid för försvinnande 50): Den tid inom vilken testämnets koncentration går ned med 50%. Denna tid är inte samma som halveringstiden $t_{0,5}$ i fall där omvandlingen inte följer kinetik av första ordningen.

DT_{75} (tid för försvinnande 75): Den tid inom vilken testämnets koncentration går ned med 75%.

DT_{90} (tid för försvinnande 90): Den tid inom vilken testämnets koncentration går ned med 90%.

1.3 REFERENSÄMNEN

Referensämnen bör användas för karakterisering och/eller identifiering av omvandlingsprodukterna genom spektroskopiska och kromatografiska metoder.

1.4 TESTETS TILLÄMPBARHET

Metoden kan tillämpas på alla kemiska ämnen (omärkta eller radioaktivt märkta) för vilka det finns tillgång till en analysmetod som är tillräckligt exakt och känslig. Metoden kan tillämpas på föreningar som är i viss mån flyktiga, icke-flyktiga, vattenlösliga eller vattenolösliga. Testet bör inte tillämpas på kemikalier som är mycket flyktiga från jord (till exempel desinfektionsmedel, organiska lösningsmedel) och som därför inte hålls kvar i jorden under de försöksbetingelser som gäller för detta test.

1.5 UPPLYSNINGAR OM TESTÄMNET

Omärkta eller märkta testämnen kan användas för bestämning av omvandlingshastigheten. Märkt material behövs för undersökning av omvandlingsmönstret och för bestämning av en massbalans. ^{14}C-märkning rekommenderas, även om andra isotoper, såsom ^{13}C, ^{15}N, ^{3}H och ^{32}P kan användas. Märkningen bör om möjligt finnas i molekylens mest stabila del(ar)[1]. Testämnets renhetsgrad bör vara minst 95 %.

Innan test rörande aerob och anaerob omvandling i jord utförs bör följande upplysningar om testämnet finnas tillgängliga:

a) löslighet i vatten (metod A.6),
b) löslighet i organiska lösningsmedel,
c) ångtryck (metod A.4) och Henrys lag-konstant,
d) fördelningskoefficient n-oktanol/vatten (metod A.8),
e) kemisk stabilitet i mörker (hydrolys) (metod C.7),
f) pK_a om en molekyl är benägen till protonering eller deprotonering (OECD-riktlinje 112) (16).

Det kan även vara till nytta att känna till exempelvis testämnets toxicitet för jordlevande mikroorganismer (testmetoderna C.21 och C.22) (16).

Det bör finnas tillgång till analysmetoder (inbegripet extraktions- och reningsmetoder) för kvantifiering och identifiering av testämnet och dess omvandlingsprodukter.

[1] Om testämnet till exempel innehåller en ring måste märkningen finnas på denna ring. Om testämnet innehåller två eller flera ringar kan det vara nödvändigt med separata undersökningar för utvärdering av vad som händer med de enskilda ringarna och för att få lämpliga upplysningar om bildningen av omvandlingsprodukter.

1.6 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

Jordproverna behandlas med testämnet och inkuberas i mörker i flaskor av biometertyp eller i genomflödessystem under kontrollerade laboratoriebetingelser (konstant temperatur och jordfuktighet). Efter lämpliga tidsintervall extraheras jordproverna och analyseras med avseende på det ursprungliga ämnet och dess omvandlingsprodukter. Flyktiga produkter samlas upp med hjälp av lämplig absorptionsutrustning. Med hjälp av ^{14}C-märkt material kan de olika mineraliseringshastigheterna av testämnet bestämmas genom att den $^{14}CO_2$ som bildas fångas upp. Därefter kan en massbalans som inbegriper bildningen av jordbundna rester upprättas.

1.7 KVALITETSKRITERIER

1.7.1 **Utbyte**

Extraktion och analys av minst dubbla jordprover omedelbart efter tillförsel av testämnet ger en första indikation på analysmetodens repeterbarhet och enhetligheten hos det förfarande som har använts för tillförsel av testämnet. Utbyten för senare stadier av försöken erhålls genom massbalanserna. Utbytena bör vara 90–110% för radioaktivt märkta kemikalier (8) och 70–110 för omärkta kemikalier (3).

1.7.2 **Analysmetodens repeterbarhet och känslighet**

Analysmetodens repeterbarhet (med undantag av den initiala extraktionseffektiviteten) när det gäller att kvantifiera testämnet och omvandlingsprodukterna kan kontrolleras genom en duplikatanalys av samma extrakt ur jorden, som bör ha inkuberats tillräckligt länge för att omvandlingsprodukter skall ha bildats.

Analysmetodens detektionsgräns (LOD) för testämnet och för omvandlingsprodukterna bör vara minst 0,01 mg·kg^{-1} jord (som testämne) eller 1% av den tillförda dosen, beroende på vilket värde som är lägre. Likaså bör kvantifieringsgränsen (LOQ) anges.

1.7.3 **Noggrannheten hos omvandlingsdata**

Genom regressionsanalys av testämneskoncentrationerna som en funktion av tiden fås ungefärliga upplysningar om omvandlingskurvans tillförlitlighet och en möjlighet att beräkna konfidensgränserna för halveringstiderna (när det gäller kinetik av pseudoförsta ordningen) eller DT_{50}-värden och, om tillämpligt, värden för DT_{75} och DT_{90}.

1.8 BESKRIVNING AV TESTMETODEN

1.8.1 **Utrustning och kemiska reagenser**

Inkubationssystemet kan vara ett statiskt slutet system eller ett lämpligt genomflödessystem (7), (17). Exempel på ett lämplig genomflödessystem för inkubation av jord och på flaskor av biometertyp finns i figur 1 respektive figur 2. Båda typerna av inkubationssystem har sina fördelar och begränsningar (7), (17).

Dessutom behövs normal laboratorieutrustning, särskilt följande:

— Instrument för analysmetoder såsom gas-vätskekromatografi (GLC), högtrycksvätskekromatografi (HPLC), tunnskiktskromatografi (TLC), inbegripet tillbörliga detektionssystem för analys av radioaktivt märkta eller omärkta ämnen eller metod med invers isotoputspädning.
— Instrument för identifiering (till exempel genom masspektrometri, GC-masspektrometri, HPLC-masspektrometri, kärnmagnetisk resonans (NMR)).
— Vätskeskintillationsräknare.
— Oxidationsmedel för förbränning av radioaktivt material.
— Centrifug.
— Extraktionsapparatur (till exempel centrifugrör för kallextraktion och Soxhlet-apparatur för kontinuerlig extration med återflöde).

— Utrustning för koncentrering av lösningar och extrakt (till exempel roterande evaporator).
— Vattenbad.
— Mekanisk blandare (till exempel knådningsmaskin eller roterande mixer).

Kemiska reagenser, till exempel följande:

— NaOH, p.a. kvalitet, 2 mol · dm^{-3} eller annan lämplig bas (till exempel KOH, etanolamin).
— H_2SO_4, p.a kvalitet, 0,05 mol · dm^{-3}.
— Etylenglykol, p.a. kvalitet.
— Fasta absorptionsmaterial såsom kalk- och polyuretanproppar.
— Organiska lösningsmedel (p.a. kvalitet), exempelvis aceton eller metanol.
— Skintillationsvätska.

1.8.2 **Tillförsel av testämnet**

Innan testämnet tillförs och fördelas i jorden kan det lösas upp i vatten (avjoniserat eller destillerat) eller vid behov i minsta möjliga mängd aceton eller något annat organiskt lösningsmedel (6) i vilket testämnet är tillräckligt lösligt och stabilt. Den mängd lösningsmedel som används får dock inte ha betydande inverkan på jordens mikrobiella aktivitet (se avsnitten 1.5 och 1.9.2-1.9.3). Lösningsmedel som hämmar den mikrobiella aktiviteten, såsom kloroform, diklormetan och andra halogenerade lösningsmedel, bör undvikas.

Testämnet kan också tillföras i fast form, till exempel inblandat i kvartssand (6) eller i ett litet delprov av testjorden som har lufttorkats och steriliserats. Om testämnet tillförs med hjälp av lösningsmedel måste detta få avdunsta innan det spikade delprovet tillförs det ursprungliga icke-sterila jordprovet.

För allmänna kemikalier, vars som huvudsakligen når jorden genom applicering av avloppsslam eller jordbruksprodukter, bör testämnet först tillföras slammet som därefter blandas i jordprovet (se avsnitten 1.9.2 och 1.9.3).

Användningen av formulerade produkter rekommenderas i regel inte. För svårlösliga testämnen kan dock användningen av formulerat material vara ett lämpligt alternativ.

1.8.3 **Jord**

1.8.3.1 *Valet av jord*

För bestämning av omvandlingsmönstret används en representativ jordtyp – sandy loam, silty loam, loam eller loamy sand (enligt FAO- och USDA-klassificeringen (18)), pH 5,5–8,0, halten organiskt kol 0,5–2,5% och en mikrobiell biomassa som utgör minst 1% av totala mängden organiskt kol (10).

Vid undersökning av omvandlingshastigheter behövs minst tre ytterligare jordtyper som representerar ett urval relevanta jordtyper. Jordtyperna bör vara sinsemellan olika i fråga om halten organiskt kol, pH, lerhalt och mikrobiell biomassa (10).

All jord bör karakteriseras minst med avseende på textur (% sand, % silt, % clay) (enligt FAO- och USDA-klassificering (18)), pH, katjonbyteskapacitet, organiskt kol, bulktäthet, vattenretentionsegenskaper[2] och mikrobiell biomassa (endast vid aeroba undersökningar). Tilläggsupplysningar om jordens egenskaper kan vara till nytta vid tolkning av resultaten. Jordens egenskaper kan bestämmas med de metoder som rekommenderas i hänvisningarna (19), (20), (21), (22), (23). Den mikrobiella biomassan bör bestämmas med SIR-metoden (substratinducerad respiration) (25), (26) eller alternativa metoder (20).

[2] Vattenretentionsegenskaperna hos jord kan mätas som fältkapacitet, vattenkapacitet eller tension (pF). Begreppsförklaringar finns i bilaga 1. I testrapporten bör anges om vattenretentionsegenskaperna och bulktätheten har bestämts i ostörda fältprover eller i störda (bearbetade) prover).

1.8.3.2 *Insamling, hantering och lagring av jord*

Det bör finnas tillgång till detaljerade upplysningar om historian för den plats där testjorden tas. Upplysningarna bör omfatta exakt läge, växtlighetstäcke, behandlingar med kemikalier, behandlingar med organiska och oorganiska gödselmedel, tillförsel av biologiska material eller förorening. Om jorden har behandlats med testämnet eller ett strukturellt analogt ämne inom de fyra senaste åren bör den inte användas för undersökningar rörande omvandling (10), (15).

Jordproverna bör vara nytagna (från A-horisonten eller det översta 20 cm-skiktet) och ha en lämplig vattenhalt med tanke på siktning. För all annan jord än den från risfält bör provtagning undvikas under eller omedelbart efter långa perioder (mer än 30 dagar) av torka, frost eller översvämning (14). Proverna bör transporteras på sådant sätt att förändringar i vattenhalt minimeras. Under transporten bör proverna hållas i mörker med så fri tillgång till luft som det är möjligt. För detta ändamål är det i regel tillräckligt med en löst sluten polyetylenpåse.

Jordproverna bör bearbetas så snart som möjligt efter provtagningen. Först avlägsnas vegetation, större fauna och stenar och därefter får jorden passera ett 2 mm-sikt som fångar upp små stenar, fauna och växtrester. Omfattande torkning eller krossning av jorden före siktningen bör undvikas (15).

Om provtagningen försvåras under vintern (jorden är frusen eller snötäckt) kan proverna tas från en sats jord som har lagrats i växthus under ett växttäcke (till exempel gräs eller gräs-klöverblandning). Alla prover som undersöks bör helst vara nytagna. Om lagring av bearbetade jordprover inte kan undvikas före undersökningen måste betingelserna vara lämpliga och lagringstiden begränsad (4 ±2°C och högst tre månader) för att den mikrobiella aktiviteten skall upprätthållas[3]. Närmare anvisningar om insamling, hantering och lagring av jordprover avsedda för undersökningar av bioomvandling finns i hänvisningarna (8), (10), (15), (26), (27).

Innan ett bearbetat jordprov används för detta test bör provet förinkuberas för att framkalla groning och avlägsnande av frön, och för att återställa jämvikten för den mikrobiella metabolismen efter den ändring av betingelser som sker mellan provtagning eller lagring och inkubation. Det är i regel tillräckligt med en förinkubationsperiod vars längd är 2–28 dagar och vars temperatur- och fuktbetingelser är ungefär desamma som under det egentliga försöket (15). Lagrings- och förinkubationsperioden bör tillsammans inte vara längre än tre månader.

1.9 TESTETS UTFÖRANDE

1.9.1 **Testbetingelser**

1.9.1.1 *Testtemperatur*

Jordproverna bör under hela testperioden inkuberas i mörker vid en konstant temperatur som är representativ för de klimatförhållanden som råder på den plats där testämnet används eller släpps ut. Temperaturen 20 ±2°C rekommenderas för testämnen som kan nå jorden i tempererade klimat. Temperaturen bör övervakas.

För kemikalier som appliceras eller släpps ut i kallare klimat (till exempel i de nordiska länderna under hösten och vintern) bör extra jordprover även inkuberas vid en lägre temperatur (till exempel 10 ±2°C).

[3] Färska forskningsresultat tyder på att jordprover från tempererade zoner även kan lagras vid –20°C under mer än tre månader (28), (29) utan betydande minskningar av den mikrobiella aktiviteten.

1.9.1.2 *Fukthalt*

För omvandlingstest som görs under aeroba betingelser bör jordens fukthalt[4] justeras till ett pF-värde mellan 2,0 och 2,5 och upprätthållas på denna nivå (3). Jordens fukthalt uttrycks som massan vatten per massan torr jord. Fukthalten bör regelbundet kontrolleras (till exempel med två veckors intervall) genom vägning av inkubationsflaskorna. Vattenförluster kompenseras genom att tillföra vatten (helst sterilfiltrerat kranvatten). När vatten tillförs är det viktigt att förebygga eller minimera förluster av testämnet eller omvandlingsprodukter som kan ske genom avdunstning eller fotonedbrytning (i förekommande fall).

Vid omvandlingstest som görs under anaeroba betingelser och risfältsbetingelser mättas jorden med vatten genom översvämning.

1.9.1.3 *Aeroba inkubationsbetingelser*

I genomflödessystem upprätthålls de aeroba betingelserna genom periodisk spolning eller kontinuerlig ventilering med fuktad luft. I biometerflaskorna upprätthålls luftväxlingen genom diffusion.

1.9.1.4 *Sterila aeroba betingelser*

Får att få upplysningar om relevansen hos ett testämnes abiotiska omvandling kan jordproverna steriliseras (steriliseringsmetoder beskrivs i hänvisningarna 16 och 29), behandlas med sterilt testämne (till exempel så att lösningen tillförs genom ett sterilt filter) och luftas med fuktad steril luft (se avsnitt 1.9.1.3. När det gäller jord för risodling bör jord och vatten steriliseras, och inkubationen görs därefter enligt beskrivningen i avsnitt 1.9.1.6.

1.9.1.5 *Anaeroba inkubationsbetingelser*

För att etablera och upprätthålla anaeroba betingelser inkuberas jorden efter behandlingen med testämnet i aeroba betingelser under en period vars längd är 30 dagar, en halveringstid eller DT_{50} (beroende på vilken tid som är kortast). Därefter mättas jorden med vatten (1–3 cm vattenskikt) och inkubationssystemet spolas med en inert gas (till exempel kväve eller argon[5]. Testsystemet måste vara utformat så att pH, syrehalt och redoxpotential kan bestämmas, och det måste innehålla uppfångare för flyktiga produkter. System av biometertyp måste vara slutna för att luftinträngning genom diffusion skall undvikas.

1.9.1.6 *Inkubationsbetingelser för ris*

Vid undersökning av omvandlingen i jord för risodling översvämmas jorden med ett vattenskikt på 1–5 cm och testämnet tillförs vattenfasen (9). Jorddjupet bör vara minst 5 cm. Systemet ventileras med luft på samma sätt som vid försök i aeroba betingelser. Vattenskiktets pH, syrehalt och redoxpotential bör övervakas och rapporteras. Före det egentliga försöket behövs en förinkubationsperiod på minst två veckor (se avsnitt 1.8.3.2).

---

[4] Jorden får inte vara för våt eller för torr med tanke på upprätthållandet av tillbörlig luftning och näring för mikrofloran i jorden. De rekommenderade fukthalterna för optimal mikrobiell tillväxt är 40–60% vattenkapacitet (WHC) och 0,1–0,33 bar (6). Det senare motsvarar pF-området 2,0–2,5. Typiska fukthalter för olika jordtyper anges i bilaga 2.

[5] Aeroba betingelser är dominerande i ytjord och även i jord under ytan, såsom visas i ett forskningsprojekt som fått stöd från EU (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, den 17–21augusti 1992, Sigtuna, Sverige). Anaeroba betingelser förekommer endast sporadiskt vid översvämningar efter skyfall eller när risfältsbetingelser etableras i risfält.

1.9.1.7 *Testets varaktighet*

Försöken rörande hastighet och mönster bör normalt inte överskrida 120 dagar[6] (3), (6), (8). Det beror på att jordens mikrobiella aktivitet efter denna period sannolikt börjar minska med tiden, eftersom det gäller ett konstgjort laboratoriesystem som är isolerat och inte får naturlig påfyllning. Om det finns ett behov för att karakterisera minskningen av testämnet samt bildningen och minskningen av viktiga omvandlingsprodukter, kan försöksperioden förlängas (till exempel till 6 eller 12 månader) (8). Förlängda inkubationsperioder bör motiveras i testrapporten, som då även bör innehålla resultat från bestämningar av biomassa under och vid slutet av dessa perioder.

1.9.2 **Testets utförande**

Omkring 50–200 g jord (torrvikt) placeras i varje inkubationsflaska (se figurerna 1 och 2 i bilaga 3), och jorden behandlas med testämnet genom en av de metoder som beskrivs i avsnitt 1.8.2. Om organiska lösningsmedel används för tillförsel av testämnet bör lösningsmedlet avlägsnas från jorden genom avdunstning. Jorden blandas grundligt med en spatel och/eller genom att skaka flaskan. Om försöket görs under risfältsbetingelser, bör jord och vatten blandas grundligt efter tillförseln av testämnet. Små delprover (till exempel 1 g) av den behandlade jorden bör analyseras med avseende på testämnet för att kontrollera att fördelningen är jämn. En alternativ metod beskrivs nedan.

Tillförseln av testämne bör motsvara den högsta dosen som anges i bruksanvisningen för en växtskyddsprodukt, och en jämn tillförsel till ett lämpligt djup i åkern (till exempel 10 cm av det översta jordskiktet[7]). Till exempel för kemikalier som appliceras på bladen eller på jorden, utan att blandas ned i jorden, är 2,5 cm ett lämpligt djup för beräkning av hur mycket kemikalie som bör tillföras varje flaska. För kemikalier som tillförs in i jorden används det djup som anges i produktens bruksanvisning. För allmänna kemikalier bör dosen uppskattas enligt den mest relevanta tillförselvägen. Om till exempel den viktigaste tillförselvägen till jorden är via avloppsslam, bör kemikalien doseras i slammet i sådan mängd att koncentrationen motsvarar den förväntade koncentrationen i det slam som används på åkern, och den mängd slam som tillförs testjorden skall motsvara det som normalt tillförs jordbruksjordar. Om denna koncentration inte är tillräckligt hög för att det skall vara möjligt att identifiera de viktigaste omvandlingsprodukterna kan man försöka med att inkubera separata jordprover som innehåller högre halter. Mycket höga halter som påverkar jordens mikrobiella funktioner bör dock undvikas (se avsnitten 1.5 och 1.8.2).

Alternativt kan en större jordsats (till exempel 1–2 kg) behandlas med testämnet. Satsen blandas därefter omsorgsfullt i en lämplig blandare och överförs i mindre portioner (50–200 g) till inkubationsflaskorna (till exempel med hjälp av provfördelare). Små delprover (till exempel 1 g) av den behandlade jordsatsen bör analyseras med avseende på testämnet för att kontrollera att fördelningen är jämn. Detta förfarande rekommenderas eftersom det ger möjlighet till en jämnare fördelning av testämnet i jorden.

Även obehandlade jordprover inkuberas under samma betingelser (aeroba) som de prover som har behandlats med testämnet. Proverna används för bestämningar av biomassa under och vid slutet av försöken.

---

[6] Aeroba försök kan avslutas mycket tidigare, förutsatt att omvandlingsmönstret och mineraliseringen med säkerhet har nått sin absoluta slutpunkt vid försökets slut. Det är möjligt att avsluta testet efter 120 dagar eller när minst 90 % av testämnet har omvandlats, dock endast om minst 5 % CO_2 har bildats.

[7] Den ytbaserade initialkoncentrationen beräknas med följande ekvation:

$$C_{soil}[mg/kg_{soil}] = \frac{A[kg/ha] \cdot 10^6 [mg/kg]}{l[m] \cdot 10^4 [m^2/ha] \cdot d[kg_{soil}/m^3]}$$

C_{soil} = Initialkoncentration i jorden ($mg \cdot kg^{-1}$)

A = Dosering ($kg \cdot ha^{-1}$), l = jordskiktets tjocklek (m), d = bulktäthet för torr jord ($kg \cdot m^{-3}$).

Som en tumregel gäller att en dosering som är 1 $kg \cdot ha^{-1}$ ger en koncentration i jorden som ligger kring 1 $mg \cdot kg^{-1}$ i ett 10 cm skikt (när bulktätheten är 1 $g \cdot cm^{-3}$).

När testämnet tillförs jorden upplöst i organiskt lösningsmedel bör jordprover som har behandlats med samma mängd lösningsmedel inkuberas under samma betingelser (aeroba) som gäller för de prover som har behandlats med testämnet. Dessa prover används för bestämning av biomassan i början, under och i slutet av undersökningen, i syfte att kontrollera lösningsmedlets inverkan på den mikrobiella massan.

Behållarna som innehåller behandlat jordprov monteras i ett genomflödessystem av det slag som beskrivs i figur 1 eller försluts med en absorptionskolonn av det slag som visas i figur 2 (se bilaga 3).

1.9.3 **Provtagning och mätning**

Dubbla inkubationsflaskor tas ur systemet med lämpliga intervall, jordproverna extraheras med lämpliga lösningsmedel med olika polaritet och analyseras därefter med avseende på testämnet och/eller omvandlingsprodukter. Ett välplanerat test skall omfatta så många flaskor att två flaskor kan tas ur systemet vid varje provtagningstillfälle. Likaså avlägsnas absorptionslösningar eller fasta absorptionsmaterial med olika intervall (7 dagars intervall under den första månaden och därefter 17 dagars intervall) under och i slutet av inkubationsperioden för varje jordprov, och analyseras med avseende på flyktiga produkter. Utöver ett jordprov som tas direkt efter tillförseln (dag 0) bör testet omfatta minst 5 ytterligare provtagningstillfällen. Tidsintervallerna bör väljas på sådant sätt att mönstret för minskningen av testämnet och mönstren för bildning och minskning av omvandlingsprodukter kan bestämmas (till exempel 0, 1, 3, 7 dagar, 2, 3 veckor, 1, 2, 3 månader).

Vid användning av ^{14}C-märkt testämne kvantifieras icke-extraherbar radioaktivitet genom förbränning och en massbalans beräknas för varje provtagningsintervall.

När det gäller anaerob inkubation och risfältsinkubation analyseras jord- och vattenfaserna tillsammans med avseende på testämnet och omvandlingsprodukter, eller separeras genom filtrering eller centrifugering före extraktion och analys.

1.9.4 **Valfria tilläggstest**

Aeroba, icke-sterila undersökningar vid ytterligare temperaturer och jordfukthalter kan vara till hjälp för uppskattningen av temperaturens och fukthaltens inverkan på omvandlingshastigheten i jord för ett testämne och/eller dess omvandlingsprodukter.

Man kan även försöka få en närmare karakterisering av den icke-extraherbara radioaktiviteten till exempel med hjälp av superkritisk vätskeextraktion.

2 DATA

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Mängden testämne, omvandlingsprodukter, flyktiga ämnen (endast i %) och icke-extraherbara ämnen bör anges som procent av initialkoncentrationen för det tillförda ämnet och, där det är lämpligt, som $mg \cdot kg^{-1}$ jord(torrvikt) för varje provtagningsintervall. En massbalans bör anges som procent av initialkoncentrationen för det tillförda ämnet för varje provtagningsintervall. Med hjälp av en grafisk presentation av testämnets koncentration mot tiden kan halveringstiden för testämnets omvandling eller DT_{50} uppskattas. De viktigaste omvandlingsprodukterna bör identifieras och deras koncentrationer bör plottas mot tiden så att bildnings- och minskningshastigheterna kan bestämmas. En viktig omvandlingsprodukt är varje produkt som utgör ≥ 10 % av den tillförda dosen vid varje tidpunkt medan undersökningen pågår.

De uppfångade flyktiga produkterna ger en viss indikation om testämnets och dess omvandlingsprodukters potentiella flyktighet ur jord.

Mer exakta bestämningar av halveringstiderna eller DT_{50} och, vid behov, DT_{75} och DT_{90} bör göras med hjälp av lämpliga beräkningar med kinetiska modeller. Värdena för halveringstid och DT_{50} bör rapporteras tillsammans med en beskrivning av vilken modell som har använts, vilken ordning av kinetik som har tillämpats och bestämningskoefficient (r^2). Första ordningens rekommenderas, utom om $r^2 < 0,7$. Vid behov bör beräkningar även göras för viktiga omvandlingsprodukter. Exempel på lämpliga modeller beskrivs i hänvisningarna 31–35.

Om hastigheterna undersöks vid flera temperaturer bör omvandlingshastigheterna beskrivas som en funktion av temperaturen inom försökstemperaturintervallet. För detta används Arrhenius-förhållandet enligt följande formel.

$$k = A \cdot e^{-B/T} \quad eller \ \ln k = \ln A - \frac{B}{T},$$

där ln A och B är regressionskonstanter från skärningspunkten respektive lutningen för en anpassad linje som har erhållits genom linjär regression av ln k mot 1/T, där k är hastighetskonstanten vid temperaturen T och T är temperaturen uttryckt som grader Kelvin. Det är viktigt att notera att Arrhenius-förhållandet endast är giltigt inom ett begränsat temperaturområde i situationer där omvandlingen sker genom mikrobiell aktivitet.

2.2 UTVÄRDERING OCH TOLKNING AV RESULTATEN

Trots att undersökningarna görs i ett konstgjort system i laboratoriebetingelser, ger resultatet ändå en möjlighet att uppskatta testämnets omvandlingshastighet och omvandlingsprodukternas bildnings- och minskningshastighet i fältbetingelser (36), (37).

En undersökning av mönstret för omvandlingen av ett testämne ger upplysningar om hur ett ämne som tillförs jorden förändras strukturellt genom kemiska och mikrobiella reaktioner.

3 RAPPORTERING

TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla följande:

Testämne:

- trivialnamn, kemiskt namn, CAS-nummer, strukturformel (med angivelse av märkningsposition om radioaktivt märkt material används) och relevanta fysikalkemiska egenskaper (se avsnitt1.5),
- testämnets renhet (orenheter),
- strålningskemisk renhet hos märkta kemikalier och specifik aktivitet (vid behov).

Referenstämnen:

- kemiskt namn och struktur för referensämnen som används för karakterisering och/eller identifiering av omvandlingsprodukter.

Testjord:

- upplysningar om provtagningsstället,
- provtagningsdatum och -förfarande,
- jordens egenskaper, såsom pH, halten organiskt kol, textur (% sand, % silt, % clay), katjonbyteskapacitet, bulktäthet, vattenretentionsegenskaper och mikrobiell biomassa,
- hur länge jorden har lagrats och lagringsbetingelserna (i förekommande fall).

Testbetingelser:

— undersökningsdatum,
— mängden tillfört testämne,
— lösningsmedel som har använts och hur testämnet har tillförts,
— initialvikt hos det behandlade jordprovet och vikten hos varje prov som tas för analys,
— beskrivning av inkubationssystemet,
— luftflödeshastigheter (endast genomflödessystem),
— försökstemperatur,
— jordens fukthalt under inkubationen,
— mikrobiell biomassa i början, under och i slutet av de aeroba försöken,
— pH, syrehalt och redoxpotential i början, under och i slutet av anaeroba försök och risfältsförsök,
— extraktionsmetod(er),
— metoder för kvantifiering och identifiering av testämnet och viktiga omvandlingsprodukter i jorden och i absorptionsmaterial,
— antalet replikat och antalet kontrollprover.

Resultat:

— resultaten från bestämning av mikrobiell aktivitet,
— analysmetodens repeterbarhet och känslighet,
— utbyten (procentvärden för en valid undersökning anges i avsnitt 1.7.1),
— resultaten i tabellform, uttryckta som procentandel av initialdosen och, där det är lämpligt, som $mg \cdot kg^{-1}$ jord (torrvikt),
— massbalans under och i slutet av försöken,
— karakterisering av icke-extraherbar (bunden) radioaktivitet eller rester i jorden,
— kvantifiering av frigjord CO_2 och andra flyktiga föreningar,
— kurvor där koncentrationerna av testämnet och, i tillämpliga fall, viktiga omvandlingsprodukter i jorden har avsatts mot tiden,
— halveringstid eller DT_{50}, DT_{75} och DT_{90} för testämnet och, i tillämpliga fall, viktiga omvandlingsprodukter, inbegripet konfidensgränser,
— en uppskattning av abiotisk sönderfallshastighet under sterila betingelser,
— en bedömning av omvandlingskinetiken för testämnet och, i tillämpliga fall, för viktiga omvandlingsprodukter,
— förslag till omvandlingsmönster, där det är lämpligt,
— diskussion och tolkning av resultaten,
— rådata (till exempel kromatogram för prover, beräkningar av provernas omvandlingshastigheter och metoder som har använts för att identifiera omvandlingsprodukterna).

4 HÄNVISNINGAR

(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) Europeiska unionen (EU) (1995), "Kommissionens direktiv 95/36/EG av den 14 juli 1995 om ändring av rådets direktiv 91/414/EEG om utsläppande av växtskyddsprodukter på marknaden. Bilaga II, del A och bilaga III, del A: Omvandling, spridning och fördelning i miljön".

(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), "Markundersökningar - Inkubationssystem för bestämning av mineraliseringen av organiska kemikalier i jord under aeroba förhållanden".

(8) SETAC (1995), "Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides", Mark R. Lynch, red.

(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, Italien, den 18–20 januari 1995.

(11) J. A. Guth (1980), "The study of transformations. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J.Hance, red)", *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" (antagen den 12 maj 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) Bilaga V till direktiv 67/548/EEG.

(17) J. A. Guth (1981), "Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil", *Progress in Pesticide Biochemistry*, (red. D. H. Hutson, T. R. Roberts), J. Wiley & Sons, Vol **1**, 85–114.

(18) Soil Texture Classification (US and FAO systems), *Weed Science*, ***33***, Suppl. 1 (1985) och *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.*, **26**, 305 (1962).

(19) Methods of Soil Analysis (1986), "Part 1, Physical and Mineralogical Methods" (red. A. Klute), *Agronomy Series*, **9**, andra utgåvan.

(20) Methods of Soil Analysis (1982), "Part 2, Chemical and Microbiological Properties", (red. A. L. Page, R. H. Miller och D.R. Kelney), *Agronomy Series*, **9**, andra utgåvan.

(21) ISO Standard Compendium Environment (1994), "Soil Quality - General aspects; chemical and physical methods of analysis; biological methods of analysis", första utgåvan.

(22) E. Mückenhausen (1975), "Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen, *DLG-Verlag*, Frankfurt am Main.

(23) F. Scheffer, P. Schachtschabel (1975), "Lehrbuch der Bodenkunde", F. Enke Verlag, Stuttgart.

(24) J.P.E. Anderson, K. H. Domsch (1978), "A physiological method for the quantitative measurement of microbial biomass in soils", *Soil Biol. Biochem.*, **10**, 215–221.

(25) ISO 14240-1 och 2 (1997). Markundersökningar - Bestämning av markens mikrobiella biomassa – Del 1: Sustratinducerad respirationsmetod. Del 2: Fumigering - extraheringsmetod.

(26) J.P.E. Anderson (1987), "Handling and storage of soils for pesticide experiments", *Pesticide Effects on Soil Microflora*, (red. M. P. Somerville och Greaves), 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) O. Keuken, J.P.E. Anderson (1996), "Influence of storage on biochemical processes in soil", *Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality*, 59–63 (SETAC-Europa).

(29) B. Stenberg, M. Johansson, M. Pel, K. Sjödahl-Svensson, J. Stenström, L. Torstensson (1996), "Effect of freeze and cold storage of soil on microbial activities and biomass", *Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality*, 68–69 (SETAC-Europa).

(30) M. Gennari, M. Negre, R. Ambrosoli (1987), "Effects of ethylene oxide on soil microbial content and some chemical characteristics", *Plant and Soil*, **102**, 197–200.

(31) J. P.E. Anderson (1975), "Einfluss von Temperatur und Feuchte auf Verdampfung, Abbau und Festlegung von Diallat im Boden", *Z. PflKrankh Pflschutz*, Sonderheft **VII**, 141–146.

(32) J.W. Hamaker (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) C.A.I. Goring, D.A. Laskowski, J.W. Hamaker, R.W. Meikle (1975), "Principles of pesticide degradation in soil", *Environmental Dynamics of Pesticides,* (red. R. Haque och V.H. Freed), 135–172.

(34) G. Timme, H. Frehse, V. Laska (1986), "Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues" *II. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer*, **39**, 188–204.

(35) G. Timme, H. Frehse (1980), "Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues", *I. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer*, **33**, 47–60.

(36) D.I. Gustafson, L. R. Holden (1990), "Non-linear pesticide dissipation in soil; a new model based on spatial variability", *Environm. Sci. Technol.*, **24**, 1032–1041.

(37) K. Hurle, A. Walker (1980), "Persistence and its prediction", *Interactions between Herbicides and the Soil*, (red. R. J. Hance), *Academic Press*, 83–122.

BILAGA 1

TENSION, FÄLTKAPACITET (FC) OCH VATTENKAPACITET (WHC)(1)

Vattenpelarens höjd (cm)	pF[a]	bar[b]	Anmärkningar
10^7	7	10^4	Torr jord
$1{,}6 \cdot 10^4$	4,2	16	Permanent vissningsgräns
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 för fältkapacitet[d]
60	1,8	0,06	
33	1,5	0,033	
10	1	0,01	WHC (ungefärligt värde)
1	0	0,001	Vattenmättad jord

a) pF = logaritmen av cm vattenpelare.
b) 1 bar = 10^5 Pa.
c) Motsvarar en ungefärlig vattenhalt på 10% i sand, 35% i loam och 45% i clay.
d) Fältkapaciteten är inte konstant utan varierar enligt jordtyp mellan pF 1,5 och 2,5.

Tensionen mäts i cm vattenpelare eller i bar. På grund av det stora området för tensionen uttrycks den i praktiken som ett pF-värde som är ekvivalent med logaritmen av cm vattenpelare.

Fältkapaciteten definieras som den mängd vatten som en naturjord kan hålla mot gravitationen i två dagar efter en längre regnperiod eller efter tillräcklig bevattning. Den bestäms på platsen i ostörd jord. Denna bestämning kan således inte göras på störda jordprover i laboratorium. FC-värden som bestäms med störd jord kan uppvisa stora systematiska variationer.

Vattenkapaciteten (WHC) bestäms i laboratoriet med ostörd och störd jord genom att mätta en jordkolonn med vatten genom transport genom kapillärkraft. WHC är särskilt användbar för störda jord och kan vara upp till 30% högre än fältkapaciteten (1). Det är också försöksmässigt enklare att bestämma WHC än att få tillförlitliga FC-värden.

(1) E. Mückenhausen (1975), "Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen", DLG-Verlag, Frankfurt am Main.

BILAGA 2

JORDENS FUKTHALT (g vatten per 100 g torr jord) I OLIKA JORDTYPER FRÅN OLIKA LÄNDER

Jordtyp	Land	Jordens fukthalt vid		
		WHC[1]	pF = 1,8	pF = 2,5
Sand	Tyskland	28,7	8,8	3,9
Loamy sand	Tyskland	50,4	17,9	12,1
Loamy sand	Schweiz	44,0	35,3	9,2
Silt loam	Schweiz	72,8	56,6	28,4
Clay loam	Brasilien	69,7	38,4	27,3
Clay loam	Japan	74,4	57,8	31,4
Sandy loam	Japan	82,4	59,2	36,0
Silt loam	USA	47,2	33,2	18,8
Sandy loam	USA	40,4	25,2	13,3

[1] Vattenkapacitet

BILAGA 3

Figur 1

Exempel på genomflödesapparatur för undersökning av kemikaliers omvandling i jord (1), (2)

1: Nålventil

2: Gastvättflaska med vatten

3: Ultramembran (endast sterila betingelser), porstorlek 0,2 µm

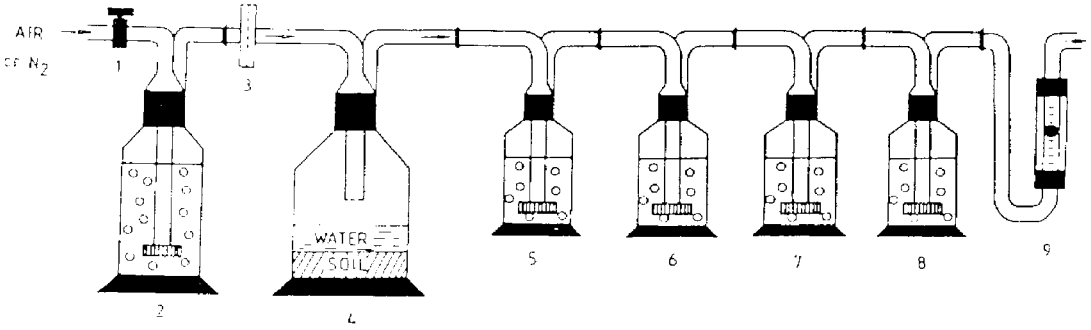
4: Flaska för jordmetabolism (vattenmättad endast vid anaeroba betingelser och risfältsbetingelser)

5: Etylenglykoluppfångare för organiska flyktiga ämnen

6: Svavelsyrauppfångare för alkaliska flyktiga ämnen

7, 8: Natriumhydroxiduppfångare för CO_2 och andra sura flyktiga ämnen

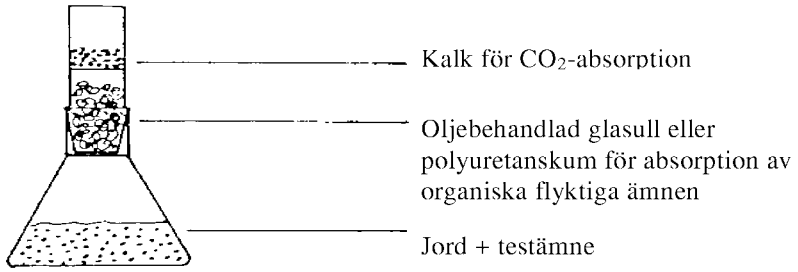
9: Flödesmätare



Air or N2 = Luft eller N2, Water = Vatten, Soil = Jord

Figur 2

Exempel på en flaska av biometertyp för undersökning av kemikaliers omvandling i jord (3)



(1) J.A. Guth, (1980), "The study of transformations", *Interactions between Herbicides and the Soil* (red. R. J. Hance.), *Academic Press*, 123–157.

(2) J.A. Guth, (1981), "Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil", *Progress in Pesticide Biochemistry*, (red. D.H. Hutson, T. R. Roberts), *J. Wiley & Sons*, Vol. **1**, 85–114.

(3) J.P.E. Anderson, (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 OCH ANAEROB OMVANDLING I AKVATISKA SEDIMENTSYSTEM

1. METOD

Denna metod är i stort sett identisk med OECD TG 308 (2002).

1.1 INLEDNING

Kemikalier kan nå grunda eller djupa ytvatten exempelvis via direkt applicering, spridning med vinden, avrinning, dränering, bortskaffande av avfall eller utsläpp från industrin, hushåll, jordbruk och från atmosfären. Den testmetod som beskrivs här är en laboratoriemetod för bedömning av aerob och anaerob omvandling av organiska kemikalier i akvatiska sedimentsystem. Metoden grundar sig på existerande riktlinjer (1), (2), (3), (4), (5), (6). Vid en OECD-workshop om valet av jord och sediment som hölls i Belgirate, Italien, 1995 (7), kom man särskilt överens om hur många och vilka typer av sediment som skall användas i detta test. Workshopen i Belgirate gav också rekommendationer rörande insamling, hantering och lagring av sedimentprover, baserade på ISO-riktlinjer (15). Sådana undersökningar behövs för kemikalier som tillsätts direkt i vatten eller som sannolikt når vattenmiljön på det sätt som beskrivs ovan.

Betingelserna i naturliga akvatiska sedimentsystem är ofta aeroba i den övre vattenfasen. Sedimentets ytskikt kan vara aerobt eller anaerobt, medan djupare liggande sediment i regel är anaeroba. Med tanke på detta beskrivs både aerobt och anaerobt test i detta dokument. I det aeroba testet simuleras en aerob vattenpelare över ett aerobt sedimentskikt under vilket det finns en anaerob gradient. I det anaeroba testet simuleras ett fullständigt anaerobt vatten/sediment-system. I situationer där det krävs betydande avvikelser från dessa rekommendationer, till exempel i fråga om intakta sedimentkärnor eller sediment som kan ha exponerats för testämnet, kan andra metoder användas (9).

1.2 DEFINITIONER

Under alla omständigheter bör SI-enheter användas.

Testämne: Alla ämnen, oavsett det gäller en ursprunglig förorening eller relevanta omvandlingsprodukter.

Omvandlingsprodukter: Alla ämnen som uppstår till följd av biotiska eller abiotiska omvandlingsreaktioner av testämnet, inbegripet CO_2 och bundna rester.

Bundna rester: Sådana föreningar i jorden, i växter eller i djur som blir kvar i matrisen i form av ursprungligt ämne, dess metaboliter eller dess omvandlingsprodukter efter extraktion. Extraktionsmetoden får inte i avsevärd grad leda till förändringar i själva föreningarna eller matrisens struktur. Bindningens karaktär kan delvis klarläggas genom matrisstörande extraktionsmetoder och sofistikerade analysmetoder. Hittills har man på detta sätt kunnat identifiera till exempel kovalenta bindningar, jonbindningar och sorptiva bindningar samt inneslutning. Generellt sett innebär bildningen av bundna rester en betydande minskning av biotillgängligheten (10) (modifierat ur IUPAC 1984 (11)).

Aerob omvandling (oxidation): Reaktioner som sker i närvaro av molekylärt syre (12).

Anaerob omvandling (reduktion): Reaktioner som sker utan närvaro av molekylärt syre (12).

Naturliga vatten: Ytvatten som fås från dammar, floder, strömmar etc.

Sediment: En blandning av mineraliska och organisk-kemiska beståndsdelar. De senare består av föreningar med hög kol- och kvävehalt samt hög molekylvikt. Sediment deponeras genom inverkan av naturligt vatten och bildar ett gränssnitt med detta vatten.

Mineralisering: Det fullständiga sönderfallet av organiska föreningar till CO_2 och H_2O under aeroba betingelser, och till CH_4, CO_2 och H_2O under anaeroba betingelser.
Med mineralisering avses här ett omfattande sönderfall som sker när en radioaktivt märkt förening används och en märkt kolatom oxideras eller reduceras kvantitativt under frigörande av motsvarande mängd $^{14}CO_2$ eller $^{14}CH_4$.

Halveringstid, $t_{0,5}$ – den tid det tar för ett testämne att omvandlas till 50% när förloppet kan beskrivas med kinetik av första ordningen. Halveringstiden är oberoende av koncentrationen.

DT_{50} (tid för försvinnande 50): Den tid inom vilken testämnets koncentration minskar med 50%.

DT_{75} (tid för försvinnande 75): Den tid inom vilken testämnets koncentration minskar med 75%.

DT_{90} (tid för försvinnande 90): Den tid inom vilken testämnets koncentration minskar med 90%.

1.3 REFERENSÄMNEN

Referensämnen bör användas för identifiering och kvantifiering av omvandlingsprodukterna genom spektroskopiska och kromatografiska metoder.

1.4 UPPLYSNINGAR OM TESTÄMNET

Omärkta eller isotopmärkta testämnen kan användas för bestämning av omvandlingshastigheten. Helst bör dock märkta ämnen användas. Märkt material behövs för undersökning av omvandlingsmönstret och för bestämning av en massbalans. ^{14}C-märkning rekommenderas, även om andra isotoper, såsom ^{13}C, ^{15}N, ^{3}H och ^{32}P kan användas. Märkningen bör om möjligt finnas i molekylens mest stabila del(ar)[1]. Kemikalien eller den radioaktiva kemikalien bör ha en renhetsgrad som är minst 95%.

Innan ett test utförs bör följande upplysningar om testämnet finnas tillgängliga:

a) Vattenlöslighet (metod A.6).
b) Löslighet i organiska lösningsmedel.
c) Ångtryck (metod A.4) och Henrys lag-koefficient.
d) fördelningskoefficient n-oktanol/vatten (metod A.8).
e) Adsorptionskoefficient (K_d, K_f eller K_{oc}, om lämpligt) (metod C.18).
f) Hydrolys (metod C.7).
g) Dissociationskonstant (pK_a) (OECD-riktlinje 112) (13).
h) Testämnets struktur och isotopens (isotopernas) placering, om tillämpligt.

Anmärkning: Den temperatur vid vilken mätningarna görs bör rapporteras.

Övriga användbar information är till exempel upplysningar om testämnets toxicitet för mikroorganismer, upplysningar om lätt eller inneboende bionedbrytbarhet och upplysningar om aerob och anaerob omvandling i jord.

[1] Om testämnet till exempel innehåller en ring måste märkningen finnas på denna ring. Om testämnet innehåller två eller flera ringar kan det vara nödvändigt med separata försök för utvärdering av vad som händer med de enskilda ringarna och för att få lämpliga upplysningar om bildningen av omvandlingsprodukter.

Det bör finnas tillgång till analysmetoder (inbegripet extraktions- och reningsmetoder) för identifiering och kvantifiering av testämnet och dess omvandlingsprodukter i vatten och i sediment (se avsnitt 1.7.2).

1.5 PRINCIP FÖR TESTMETODEN

I den testmetod som beskrivs här används ett aerobt och ett anaerobt akvatiskt sedimentsystem (se bilaga 1). Det ger möjlighet till följande:

(i) bestämning av testämnets omvandlingshastighet i ett vatten/sediment-system,
(ii) bestämning av testämnets omvandlingshastighet i sedimentet,
(iii) bestämning av testämnets och/eller omvandlingsprodukternas mineraliseringshastighet (när ^{14}C-märkta testämnen används),
(iv) identifiering och kvantifiering av omvandlingsprodukterna i vatten- och sedimentfaserna samt upprättandet av en massbalans (när radiomärkt testämne används),
(v) bestämning av testämnets och omvandlingsprodukternas fördelning mellan de två faserna under en inkubationsperiod i mörker (för att undvika till exempel algblomning) vid konstant temperatur. Halveringstiderna samt värden på DT_{50}, DT_{75} och DT_{90} kan bestämmas i de fall där tillräckliga data erhålls, men bör inte extrapoleras till tidpunkter som ligger långt efter försöksperioden (se avsnitt 1.2).

Minst två sedimenttyper och motsvarande vatten behövs för både den aeroba och anaeroba undersökningen (7). Det kan dock förekomma fall där fler än två akvatiska sediment bör används, till exempel om den kemikalie som testas kan förekomma i sötvattenmiljö och marin miljö.

1.6 TESTETS TILLÄMPBARHET

Metoden kan allmänt tillämpas på alla kemiska ämnen (omärkta eller radioaktivt märkta) för vilka det finns tillgång till en analysmetod som är tillräckligt exakt och känslig. Metoden kan tillämpas på föreningar som är i viss mån flyktiga, icke-flyktiga, lösliga i vatten eller svårlösliga i vatten. Testet bör inte tillämpas på kemikalier som är mycket flyktiga från vatten (till exempel desinfektionsmedel och organiska lösningsmedel) och som därför inte hålls kvar i vatten eller sediment under de försöksbetingelser som gäller för detta test.

Metoden har hittills använts för att undersöka kemikaliers omvandling i sötvatten och sediment, men kan i princip även tillämpas på flodmynning/hav-system. Metoden är inte lämplig för simulering av betingelserna i strömmande vatten (till exempel floder) eller i öppet hav.

1.7 KVALITETSKRITERIER

1.7.1 **Utbyte**

Extraktion och analys som görs av minst dubbla vatten- och sedimentprover omedelbart efter tillförsel av testämnet ger en första indikation på analysmetodens repeterbarhet och enhetligheten hos det förfarande som använts för tillförsel av testämnet. Utbyten för senare stadier av försöken erhålls genom massbalanserna (när märkt material används). Utbytena bör vara 90–110% för märkta kemikalier (6) och 70–110% för omärkta kemikalier.

1.7.2 **Analysmetodens repeterbarhet och känslighet**

Analysmetodens repeterbarhet (med undantag av den initiala extraktionseffektiviteten) när det gäller att kvantifiera testämnet och omvandlingsprodukterna, kan kontrolleras genom en duplikatanalys av samma extrakt ur vatten- eller sedimentprover som har inkuberats tillräckligt länge för att omvandlingsprodukter skall ha bildats.

Analysmetodens detektionsgräns (LOD) för testämnet och för omvandlingsprodukterna bör vara minst 0,01 $mg \cdot kg^{-1}$ i vatten eller sediment (som testämne) eller 1% av den dos som ursprungligen tillfördes testsystemet, beroende på vilket värde som är lägre. Likaså bör kvantifieringsgränsen (LOQ) anges.

1.7.3 **Noggrannheten hos omvandlingsdata**

Genom regressionsanalys av testämnets koncentrationer som en funktion av tiden fås ungefärliga upplysningar om omvandlingskurvans exakthet och en möjlighet att beräkna halveringstidernas konfidensgränser (när kinetik av pseudo-första ordningen tillämpas) eller DT_{50}-värden och, om tillämpligt, DT_{75}- och DT_{90}-värden.

1.8 BESKRIVNING AV METODEN

1.8.1 **Testsystem och utrustning**

Försöken bör utföras i glaskärl (till exempel flaskor eller centrifugrör), utom om förhandsupplysningarna (såsom fördelningskoefficient n-oktanol-vatten eller sorptionsdata) indikerar att testämnet kan bindas till glas, i vilket fall ett alternativt material (till exempel teflon) bör övervägas. Om det är känt att testämnet binds till glas kan problemet eventuellt lindras med en eller flera av följande metoder:

— bestämning av den massa testämne och omvandlingsprodukter som binds till glas,
— säkerställande av att alla glaskärl tvättas med lösningsmedel i slutet av testet,
— användning av formulerade produkter (se även avsnitt 1.9.2),
— användning av en större mängd hjälplösningsmedel för tillförsel av testämnet till systemet – hjälplösningsmedlet får dock inte leda till så kallad solvolys av testämnet.

Exempel på typisk testutrustning, till exempel genomflödessystem och system av biometertyp, visas i bilagorna 2 respektive 3 (14). I hänvisning 15 beskrivs andra lämpliga inkubationssystem. Försöksutrustningen bör vara utformad på sådant sätt att luft- eller kväveväxling kan ske och flyktiga produkter kan uppfångas. Utrustningen bör ha sådana mått att testvillkoren uppfylls (se avsnitt 1.9.1). Ventilation kan ordnas genom försiktig bubbling eller genom att låta luft eller kväve passera över vattenytan. I det senare fallet kan det vara rekommendabelt med en försiktig omblandning av vattnet för bättre fördelning av syre eller kväve i vattnet. CO_2-fri luft bör inte användas eftersom detta kan leda till att vattnets pH-värde stiger. Det är under alla omständigheter önskvärt att om möjligt undvika störningar av sedimentet. Kemikalier som är i viss mån flyktiga bör testas i ett system av biometertyp med försiktig omblandning av vattenytan. Man kan även använda stängda kärl där utrymmet ovanför vätskeytan innehåller atmosfärsluft eller kväve och interna kärl för uppfångning av flyktiga produkter (16). Vid aeroba test behövs regelbunden växling av gasen i utrymmet ovanför vätskeytan för att kompensera för biomassans syreförbrukning.

Lämpliga uppfångare för flyktiga omvandlingsprodukter är till exempel kalium- eller natriumhydroxidlösning (1 M) för koldioxid[2], och etylenglykol, etanolamin eller tvåprocentig paraffin i xylen för organiska föreningar. Flyktiga ämnen som bildas under anaeroba betingelser, såsom metan, kan uppfångas till exempel med molekylsiktar. Sådana flyktiga ämnen kan förbrännas exempelvis till CO_2 genom att leda gasen genom ett kvartsrör fyllt med Cuo vid 900°C och fånga upp den bildade CO_2-gasen i en absorberare med alkali (17).

[2] Eftersom dessa alkaliska absorptionslösningar även absorberar ventilationsluftens koldioxid och den koldioxid som bildas genom respiration vid aeroba försök, måste lösningarna regelbundet bytas ut för att de inte skall mättas och förlora sin absorptionskapacitet.

Det behövs också laboratorieinstrument för kemisk analys av testämnet och dess omvandlingsprodukter (till exempel gas-vätskekromatografi (GLC), högtrycksvätskekromatografi (HPLC), tunnskiktskromatografi (TLC), masspektrometri (MS), gaskromatografi-masspektrometri (GC-MS), vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS), kärnmagnetisk resonans (NMR)), inbegripet detektionssystem för radioaktivt märkta eller omärkta kemikalier enligt behov. När radioaktivt märkt material används krävs också en vätskeskintillationsräknare och ett oxidationsmedel (för förbränning av sedimentprover före analys med avseende på radioaktivitet).

Likaså behövs övrig normal laboratorieutrustning för fysikalisk-kemiska och biologiska bestämningar (se tabell 1, avsnitt 1.8.2.2), glasvaror, kemikalier och reagenser, efter behov.

1.8.2 **Valet av akvatiska sediment, antal sediment**

Provtagningsplatserna bör alltid väljas i enlighet med testets ändamål. Vid valet av provtagningsplats måste hänsyn tas till eventuella utsläpp från jordbruk, industri eller hushåll till tillrinningsområden och till vatten som ligger uppströms. Sediment som inom de senaste fyra åren har förorenats med testämnet eller strukturellt analoga föreningar får inte användas.

1.8.2.1 *Valet av sediment*

För de aeroba försöken används i regel två sedimenttyper (7). De två sedimenttyper som väljs ut bör ha olika egenskaper med avseende på halten organiskt kol och textur. Ett av sedimenten bör ha en hög halt organiskt kol (2,5–7,5 %) och en fin textur, medan det andra sedimentet bör ha en låg halt organiskt kol (0,5–2,5%) och en grov textur. Skillnaden mellan halterna organiskt kol bör i regel vara minst 2 %. Ett sediment har en fin textur när halten clay + silt[3] överstiger 50 % och en grov textur när halten clay + silt understiger 50%. Skillnaden mellan de två sedimenttyperna med avseende på halterna clay + silt bör i regel vara minst 20 %. I fall där en kemikalie också kan nå havsvatten måste minst det ena vatten/sediment-systemet vara av marint ursprung.

För strikt anaeroba försök bör två sedimenttyper (med motsvarande vatten) tas från de anaeroba zonerna i ytvattenförekomster (7). Både sediment- och vattenfaserna bör hanteras och transporteras varsamt i syrefria betingelser.

Det kan även finnas andra parametrar som är viktiga vid valet av sediment, och dessa bör beaktas från fall till fall. Exempelvis sedimentens pH-område är en viktig faktor vid testning av kemikalier vars omvandling eller sorption kan vara pH-beroende. Ett sådant beroende kan framgå av testämnets pK_a-värde.

1.8.2.2 *Karakterisering av vatten/sediment-prover*

I tabellen som följer finns en översikt av de nyckelparametrar som måste bestämmas och rapporteras (med angivelse av den metod som använts) både för vatten och sediment. Likaså anges i vilket skede av testet dessa parametrar bör bestämmas. Metoder för bestämning av dessa parametrar beskrivs i hänvisningarna (18), (19), (20), (21).

Därutöver kan det, beroende på fall, vara nödvändigt att bestämma och rapportera andra parametrar (till exempel för sötvatten: partiklar, alkalinitet, hårdhet, konduktivitet, NO_3/PO_4 (förhållande och individuella värden), för sediment: katjonbyteskapacitet, vattenkapacitet, karbonat, totalkväve och totalfosfor samt för marina system: salinitet). Sediment och vatten behöver kanske också analyseras med avseende på nitrat, sulfat, biotillgängligt järn och eventuellt andra elektronmottagare, i syfte att bedöma redoxbetingelserna, särskilt med tanke på den anaeroba omvandlingen.

[3] Clay + silt är den mineralfraktion vars partikelstorlek är mindre än 50 μm.

Bestämning av parametrar för karakterisering av vatten/sediment-prover (7), (22), (23)

Parameter	Skede av testförfarandet					
	Fält-provtagning	**Efter-behandl.**	**Start av acklimatis.**	**Start av test**	**Under test**	**Slut av test**
Vatten						
Ursprung/källa	x					
Temperatur	x					
pH	x		x	x	x	x
TOC			x	x		x
Syrehalt*	x		x	x	x	x
Redoxpotential*			x	x	x	x
Sediment						
Ursprung/källa	x					
Skiktets djup	x					
pH		x	x	x	x	x
Partikelstorleksfördelning		x				
TOC		x	x	x		x
Mikrobiell biomassa**		x		x		x
Redoxpotential*	Observationer (färg/lukt)		x	x	x	x

* Färska forskningsresultat tyder på att bestämningar av vattnets syrehalt och redoxpotential inte har något mekanistiskt eller prognostiskt värde när det gäller tillväxt och utveckling hos de mikrobiella populationerna i ytvatten (24), (25). Bestämning av den biokemiska syreförbrukningen (BOD, vid provtagning, start och slut av testet) och koncentrationerna för mikro- och makronäringsämnena Ca, Mg och Mn (vid start och slut av testet) i vatten, och bestämning av totalt N och totalt P i sediment (vid provtagning och vid slut av testet) kan vara bättre metoder när det gäller att tolka och utvärdera hastigheter och rutter för den aeroba bioomvandlingen.

** Metod för mikrobiell respiration (26), desinfektionsmetod (27) eller plate count-mätning (till exempel bakterier, aktinomyceter, svamp och kolonier totalt) för aeroba försök; metanogenes för anaeroba försök.

1.8.3 **Insamling, hantering och lagring**

1.8.3.1 *Insamling*

Anvisningarna i utkastet till ISO-riktlinjer om provtagning av bottensediment (8) bör följas vid provtagning av sediment. Sedimentproverna bör tas från sedimentets hela övre skikt (5–10 cm). Tillhörande vatten bör tas från samma plats och vid samma tidpunkt som sedimentprovet tas. För det anaeroba försöket bör sediment- och tillhörande vattenprov tas och transporteras under syrefria betingelser (28) (se avsnitt 1.8.2.1). I litteraturen finns beskrivningar av ett antal olika provtagningsutrustningar (8), (23).

1.8.3.2 *Hantering*

Sedimentet avskiljs från vatten genom filtrering och våtsiktas (2 mm) med användning av vattenöverskott (vatten från provtagningsplatsen). Detta vatten slängs efter siktningen. Därefter blandas kända mängder sediment och vatten i önskat förhållande (se avsnitt 1.9.1) i inkubationsflaskor och bereds för acklimatiseringsperioden (se avsnitt 1.8.4). Alla hanteringssteg som hör till det anaeroba försöket bör göras under syrefria betingelser (29), (30), (31), (32), (33).

1.8.3.3 *Lagring*

De sediment- och vattenprover som används skall allra helst vara nytagna. Om proverna ändå måste lagras bör sediment och vatten siktas enligt beskrivningen ovan och lagras tillsammans, med vattenmättnad (6–10 cm vattenskikt) i mörker och vid 4±2°C[4] under högst fyra veckor (7), (8), (23). Proverna för aeroba försök bör lagras med fri tillgång till luft (till exempel i en öppen behållare), medan proverna för anaeroba försök bör lagras i syrefria betingelser. Under transport och lagring får sediment eller vatten inte frysa, och sedimentet får inte torka ut.

1.8.4 **Beredning av sediment/vatten-proverna för testet**

Innan testämnet tillförs bör proverna genomgå en acklimatiseringsperiod. För detta placeras varje sediment/vatten-prov i det inkubationskärl som kommer att användas under själva testet, och acklimatiseringen genomförs under exakt samma betingelser som gäller vid inkubationen under testet (se avsnitt 1.9.1). Acklimatiseringsperioden behövs för att systemet skall nå en tillräcklig stabilitet vad gäller pH, syrehalt i vatten, redoxpotential hos sediment och vatten samt makroskopisk separation av faserna. Acklimatiseringsperioden bör i regel omfatta en till två veckor, och bör inte överskrida fyra veckor. Resultaten från de bestämningar som görs under denna period bör rapporteras.

1.9 TESTETS UTFÖRANDE

1.9.1 **Testbetingelser**

Testet bör utföras i inkubationsutrustning (se avsnitt 1.8.1) med ett volymförhållande vatten/sediment mellan 3:1 och 4:1, och ett sedimentskikt med en tjocklek av 2,5 cm (±0,5 cm)[1]. En minimimängd av 50 g sediment (baserat på torrvikt) per inkubationskärl är rekommenderad.

Testet bör genomföras i mörker vid en konstant temperatur inom intervallet 10–30°C. Lämplig temperatur är 20 ±2°C. Vid behov kan ytterligare en lägre temperatur (till exempel 10°C) övervägas från fall till fall, beroende på vilka upplysningar man vill få genom testet. Inkubationstemperaturen bör övervakas och rapporteras.

[4] Färska undersökningar tyder på att lagring vid 4°C kan leda till en minskning av sedimentets halt av organiskt kol, vilket eventuellt kan leda till en minskning av den mikrobiella aktiviteten (34).

1.9.2 **Behandling och tillförsel av testämnet**

En enda testkoncentration av kemikalien används[5]. För växtskyddskemikalier som appliceras direkt i vattendrag används den maximidos som anges på etiketten, beräknad på grundval av vattenytan i testkärlet. I alla andra fall måste den koncentration som används basera sig på prognoser från utsläpp i miljön. Det är viktigt att säkerställa att den koncentration av testämnet som används är lämplig med tanke på karakterisering av omvandlingvägarna samt bildning och minskning av omvandlingsprodukter. Det kan vara nödvändigt att använda högre doser (till exempel 10-faldiga) i situationer där koncentrationerna av testämnet i början av försöket ligger nära detektionsgränserna, eller om viktiga omvandlingsprodukter inte utan svårighet kan detekteras när halterna är 10 % av testämnesdosen. Om högre testkoncentrationer används får de dock inte ha betydande negativa effekter på den mikrobiella aktiviteten i vatten/sediment-systemet. För att få en konstant koncentration av testämnet i kärl av varierande storlek kan det vara lämpligt med en justering enligt den mängd material som har tillförts. Justeringen görs på grundval av vattenpelarens djup i kärlet i förhållande till vattendjupet på provtagningsplatsen (vilket antas vara 100 cm, även om andra djup kan användas). I bilaga 4 finns ett exempel på en beräkning.

Testämnet skall helst tillföras i form av vattenlösning i testsystemets vattenfas. I tvingande fall kan användningen av små mängder vattenlösliga lösningsmedel (såsom aceton eller etanol) tillåtas för tillförsel och fördelning av testämnet. Lösningsmedlets halt får dock inte överskrida 1 % (v/v) och det får inte ha negativa verkningar på den mikrobiella aktiviteten i testsystemet. Vattenlösningen av testämnet bör beredas med omsorg – det kan behövas genereringskolumner och förblandare för att säkerställa fullständig homogenitet. Efter tillsats av vattenlösningen till testsystemet rekommenderas varsam omblandning av vattenfasen, med så liten störning av sedimentet som möjligt.

Användningen av formulerade produkter rekommenderas i regel inte, eftersom de ingående beståndsdelarna kan påverka fördelningen av testämnet eller omvandlingsprodukter mellan vatten- och sedimentfaserna. För testämnen som är svårlösliga i vatten kan dock användningen av formulerat material vara ett lämpligt alternativ.

Antalet inkubationskärl beror på antalet provtagningstillfällen (se avsnitt 1.9.3). Testet bör omfatta tillräckligt många system så att två system kan tas ut vid varje provtagningstillfälle. Om testet omfattar kontrollenheter för varje akvatiskt sedimentsystem bör dessa enheter inte behandlas med testämnet. Kontrollenheterna kan användas för att bestämma den mikrobiella biomassan i sedimentet och totalt organiskt kol i vatten och sediment vid testets försökets slut. Två kontrollenheter (en kontrollenhet för varje akvatiskt sediment) kan användas för att övervaka de behövliga parametrarna i sediment och vatten under acklimatiseringsperioden (se tabellen i avsnitt 1.8.2.2). Två extra kontrollenheter måste tas in i fall där testämnet tillförs med hjälp av ett lösningsmedel, för bedömning av de negativa verkningarna på den mikrobiella aktiviteten i testsystemet.

1.9.3 **Testets varaktighet, provtagning**

Försöksperioden skall i regel inte sträcka sig över 100 dagar (6), och den bör fortsätta tills nedbrytningvägen och fördelningsmönstret för vatten och sediment har fastställts eller när 90 % av testämnet har omvandlats eller förflyktigats. Antalet provtagningstillfällen bör vara minst sex (inbegripet tidpunkt noll), med en valfri förhandsundersökning (se avsnitt 1.9.4) som görs i syfte att fastställa ett lämpligt provtagningsschema och testets varaktighet, i fall där det inte finns tillgång till tillräckliga data om testämnet från tidigare undersökningar. För hydrofoba testämnen kan det under försökets inledningsperiod behövas ytterligare provtagningstillfällen i syfte att bestämma hur fördelningen sker mellan vatten- och sedimentfaserna.

[5] Test med en extra koncentration kan vara till nytta i fråga om kemikalier som når yttvatten via olika rutter (vilket leder till avsevärt varierande koncentrationer) förutsatt att den lägre koncentrationen kan analyseras med tillräcklig exakthet.

Vid provtagningstidpunkterna avlägsnas inkubationskärlen i sin helhet (med replikat) för analys. Sediment och ovanliggande vatten analyseras separat[6]. Ytvattnet bör avlägsnas omsorgsfullt med minsta möjliga störning av sedimentet. Extraktionen och karakteriseringen av testämnet och omvandlingsprodukterna bör följa tillbörliga analysförfaranden. Det är viktigt att avlägsna material som kan ha adsorberats till inkubationskärlet eller mellanliggande slangar som används för att fånga upp flyktiga ämnen.

1.9.4 **Valfritt förförsök**

Om testets varaktighet och provtagningsschemat inte kan fastställas med stöd av andra relevanta undersökningar rörande testämnet kan det vara nödvändigt med ett valfritt förförsök. Detta bör utföras under samma betingelser som gäller för det slutliga försöket. I förekommande fall bör testrapporten innehålla en översiktlig redogörelse för relevanta försöksbetingelser och resultat från förförsöket.

1.9.5 **Mätningar och analys**

Vid varje provtagningstillfälle bör testämnets och omvandlingsprodukternas koncentration bestämmas i vatten och sediment, samt rapporteras (som en koncentration och som procentandel av den tillförda koncentrationen). Som allmän regel gäller att identifiering bör göras av alla omvandlingsprodukter som vid något provtagningstillfälle har detekterats med en andel som är ≥10 % av den radioaktivitet som tillförts det totala vatten/sediment-systemet, utom om det finns goda skäl för att låta bli. Likaså bör identifiering av omvandlingsprodukter vars koncentrationer kontinuerligt ökar under försökets gång övervägas (även i fall där dessa koncentrationer inte går över de gränser som anges ovan), eftersom ökningen kan tyda på beständighet. Denna fråga bör övervägas från fall till fall, och motiveringarna bör anges i rapporten.

Resultaten från system för uppfångning av gaser och flyktiga ämnen (CO_2 och övriga, till exempel flyktiga organiska ämnen) bör rapporteras för varje provtagningstillfälle. Mineraliseringshastigheterna bör rapporteras. Icke-extraherbara (bundna) rester i sediment bör rapporteras för varje provtagningstillfälle.

2 **DATA**

2.1 BEHANDLING AV RESULTATEN

Den totala massbalansen eller utbytet (se avsnitt 1.7.1) av tillförd radioaktivitet bör beräknas för varje provtagningstillfälle. Resultatet bör rapporteras som en procentandel av den tillförda radioaktiviteten. Fördelningen av radioaktivitet mellan vatten och sediment bör rapporteras som koncentrationer och procentandelar, för varje provtagningstillfälle.

Halveringstiden, DT_{50} och, om tillämpligt, DT_{75} och DT_{90} för testämnet bör beräknas inbegripet konfidensgränser (se avsnitt 1.7.3). Upplysningar om den hastighet med vilken testämnet försvinner i vatten och sediment kan erhållas med hjälp av lämpliga utvärderingsmetoder. Dessa kan omfatta tillämpning av kinetik av pseudoförsta ordningen, empiriska kurvanpassningstekniker där grafiska eller numeriska lösningar används och mer komplexa bedömningar där till exempel modeller med en eller flera behållare används. Närmare upplysningar finns i relevant litteratur (35), (36), (37).

[6] I fall där det förekommer en benägenhet till återoxidation av anaeroba omvandlingsprodukter bör de anaeroba betingelserna upprätthållas under provtagning och analys.

Alla metoder har sina för- och nackdelar samt stora variationer med avseende på komplexitet. Ett antagande om första ordningens kinetik kan innebära en för stark förenkling av nedbrytnings- och fördelningsprocesserna, men ger – i fall där detta antagande kan tillämpas – en term (hastighetskonstanten eller halveringstiden) som är lättbegriplig och av värde vid simuleringsmodellering och beräkningar av förväntade koncentrationer i miljön. Empiriska metoder eller linjära transformationer kan ge bättre anpassning av kurvorna till data, och därmed en bättre uppskattning av halveringstider, DT_{50} och, om tillämpligt, DT_{75} och DT_{90}. Användningen av härledda konstanter är dock begränsad. Med modellen med behållare kan man få ett antal användbara konstanter av värde vid riskbedömning. Dessa beskriver nedbrytningshastigheten i olika behållare och fördelningen av kemikalien. De bör också användas för uppskattning av hastighetskonstanter för bildning och nedbrytning av viktiga omvandlingsprodukter. Under alla omständigheter måste den metod som används motiveras, och anpassningsgraden bör demonstreras grafiskt eller statistiskt.

3 RAPPORTERING

3.1 TESTRAPPORT

Testrapporten skall innehålla nedan angivna uppgifter.
Testämne:

— trivialnamn, kemiskt namn, CAS-nummer, strukturformel (med angivelse av märkningsposition(er) om radioaktivt märkt material används) och relevanta fysikalisk-kemiska egenskaper,
— testämnets renhet (orenheter),
— strålningskemisk renhet hos märkta kemikalier och molär aktivitet (vid behov).

Referensämnen:

— kemiskt namn och struktur för referensämnen som används för karakterisering och/eller identifiering av omvandlingsprodukter.

Testsediment och -vatten:

— platsangivelse och beskrivning av provtagningsplats(er) för akvatiska sediment inklusive, om möjligt, föroreningshistoria,
— alla upplysningar rörande insamling, lagring (i förekommande fall) och acklimatisering av vatten/sediment-system,
— egenskaperna hos vatten/sediment-proverna (se tabellen i avsnitt 1.8.2.2).

Testbetingelser:

— testsystem (till exempel genomflöde, biometer, ventilationssätt, omblandningsmetod, vattenvolym, sedimentmassa, tjocklek hos vatten- respektive sedimentskikt, testkärlens mått)
— tillförsel av testämnet till testsystemet: testkoncentration, antalet replikat och kontrollprover, hur testämnet har tillförts (till exempel om lösningsmedel har använts),
— inkubationstemperatur,
— provtagningstidpunkter,
— exktraktionsmetoder och deras effektivitet samt analysmetoder och detektionsgränser,
— metoder för karakterisering och identifiering av omvandlingsprodukter,

— avvikelser från testprotokollet eller testbetingelserna under försökets gång.

Resultat:

— rådata för representativa analyser (alla rådata måste arkiveras enligt principerna om god laboratoriesed),
— analysmetodens repeterbarhet och känslighet,
— utbyten (procentvärden för en valid undersökning anges i avsnitt 1.7.1),
— tabeller med resultaten uttryckta som procentandel av den tillförda dosen och som $mg \cdot kg^{-1}$ i vatten, sediment och totalsystemet (endast procent) för testämnet och, om tillämpligt, för omvandlingsprodukter och icke-extraherbar radioaktivitet,
— massbalans under och i slutet av försöken,
— en grafisk presentation av omvandlingen i vatten, i sediment och i totalsystemet (inbegripet mineralisering),
— mineraliseringshastigheter,
— halveringstid, DT_{50} och, om tillämpligt, DT_{75} och DT_{90} för testämnet och, om tillämpligt, för viktiga omvandlingsprodukter, inbegripet konfidensgränser i vatten, sediment och totalsystemet,
— en bedömning av omvandlingskinetiken för testämnet och, om tillämpligt, för viktiga omvandlingsprodukter,
— förslag till omvandlingsmönster, om tillämpligt,
— diskussion av resultaten.

4 HÄNVISNINGAR

(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.

BILAGA 1

VÄGLEDNING RÖRANDE AEROBA OCH ANAEROBA TESTSYSTEM

Aerobt testsystem

Det aeroba testsystem som beskrivs i denna testmetod består av ett aerobt vattenskikt (typisk syrehalt är 7–10 $mg \cdot l^{-1}$) och ett sedimentskikt som är aerobt vid ytan och anaerobt under ytan (den typiska genomsnittliga redoxpotentialen (E_h) i sedimentets anaeroba zon ligger mellan –80 och –190 mV). Fuktad luft leds över vattenytan i varje inkubationsenhet för att upprätthålla tillräcklig syrehalt i utrymmet ovanför vätskeytan.

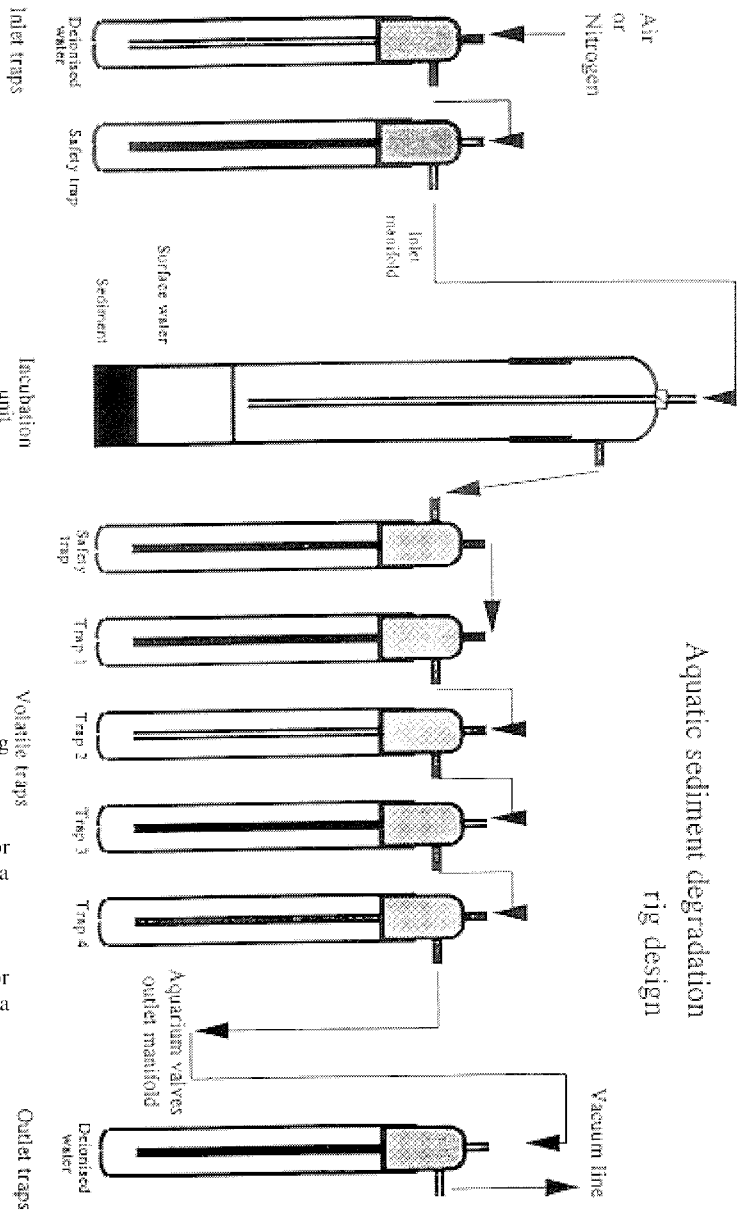
Anaerobt testsystem

Testförfarandet är till väsentliga delar samma i ett aerobt som i ett anaerobt testsystem, med undantag av att fuktad kvävgas leds över vattenytan i varje inkubationsenhet för att upprätthålla en kvävgasatmosfär. Sediment och vatten anses vara anaeroba när redoxpotentialen (E_h) är lägre än –100 mV.

I anaeroba test inbegriper bedömningen av mineraliseringen även bedömning av frigjord koldioxid och metan.

BILAGA 2

EXEMPEL PÅ EN GENOMFLÖDESUTRUSTNING



Säkerhetsuppfångare, tom

Uppfångare 1:
Etylenglykol för uppfångning av organiska flyktiga ämnen

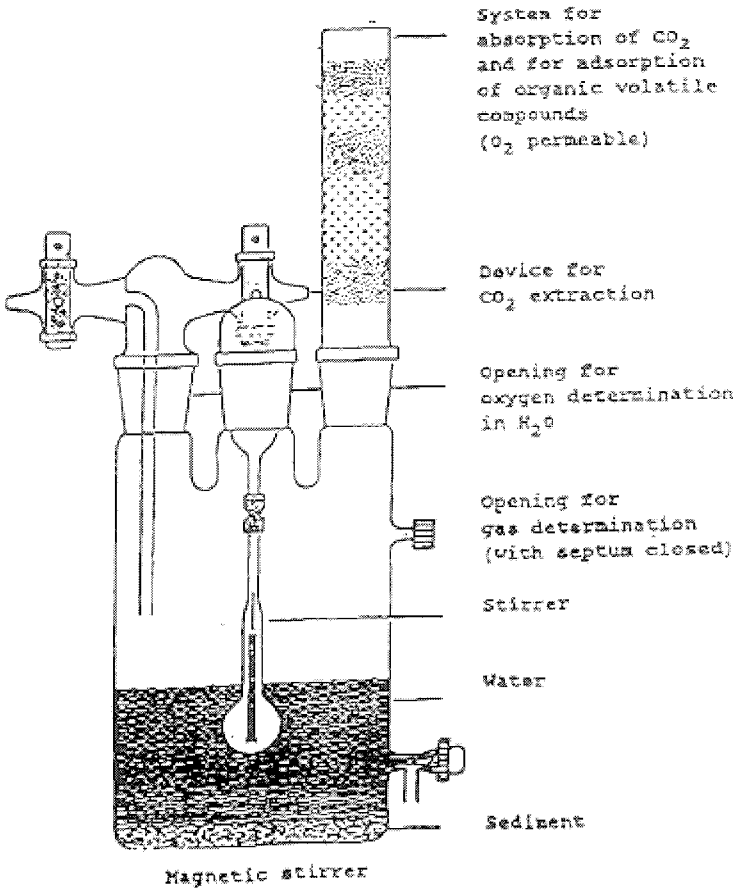
Uppfångare 2:
Svavelsyra (0,1 M) för uppfångning av alkaliska flyktiga ämnen

Uppfångare 3 och 4:
Natriumhydroxid (2 M) för uppfångning av CO_2 och andra sura flyktiga ämnen

Aquatic sediment degradation rig design = Utformning av system för nedbrytning av akvatiskt sediment,
Air or nitrogen = luft eller kväve, deionised water = avjoniserat vatten,
safety trap = säkerhetsuppfångare, inlet traps = ingångsuppfångare
inlet manifold = inloppsrör, surface water = ytvatten,
incubation unit = inkubationsenhet, trap n = uppfångare n, volatile traps = uppfångare för flyktiga ämnen,
aquarium valves outlet manifold = vattenfasens utloppsventiler,
vacuum line = vakuumrör, oulet traps = utloppsuppfångare

BILAGA 3

EXAMPEL PÅ EN BIOMETERUTRUSTNING



System for absorption of $CO_2$and for adsorption of organic volatile compounds (O_2 permeable) = system för absorption av CO_2 och adsorption av organiska flyktiga ämnen (O_2-permeabel),
device for. CO_2 extraction. = utrustning för CO_2-extraktion,
Opening for oxygen determination in H_20. = Öppning för syrgasbestämning i H_2O,
Opening for gas determination (with septum closed) = Öppning för gasbestämning (med sluten skiljevägg),
stirrer = omblandare,
water = vatten,
sediment = sediment,
magnetic stirrer = magnetomrörare

BILAGA 4

EXAMPELBERÄKNINGAR FÖR DEN DOS SOM TILLFÖRS TESTKÄRLEN

Cylinderns innerdiameter:	= 8 cm
Vattenpelarens djup exklusive sediment:	= 12 cm
Yta: 3,142 x 4^2	= 50,3 cm^2
Dosering: 500 g testämne/ha motsvarar 5 µg/cm^2	
Totalt i µg: 5 x 50,3	= 251,5 µg
Justering av mängden till att motsvara djupet 100 cm: 12 x 251,5 ÷ 100	= 30,18 µg
Vattenpelarens volym: 50,3 x 12	= 603 ml
Koncentration i vatten: 30,18 ÷ 603	= 0,050 µg/ml eller 50 µg/l