

Vurdering av plantevernmidlet

Nordox 75 WG – kobber(I)oksid

vedrørende søknad om godkjenning

Seksjon for nasjonale godkjenninger, Ås

Saksbehandlere:

Anne G. Kraggerud, Abdelkarim Abdellaue, Roger Holten, Pauline Book-Bratbak

For Vitenskapskomiteen for mattrygghet, faggruppe 2
Oktober 2007

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag	1-1
1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data	1-1
1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske	1-1
1.3 Rester i produkter til mat eller fôr	1-2
1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	1-2
1.5 Dokumentasjonens kvalitet	1-4
2. Status for preparatet	2-1
3. Agronomi	3-1
3.1 Bruk/virkning	3-1
3.2 Behandlingsmåte og dosering	3-1
4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)	4-1
5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske	5-1
5.1 Kobber(I)oksid	5-1
5.1.1 Toksikokinetikk	5-1
5.1.2 Akutt toksisitet	5-2
5.1.3 Irritasjon/allergi	5-3
5.1.4 Gentoksisitet	5-3
5.1.5 Subkronisk toksisitet	5-5
5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft	5-7
5.1.7 Reproduksjonstoksisitet	5-7
5.1.8 Teratogenese	5-8
5.1.9 Nevrotoksisitet	5-9
5.1.10 Spesielle forsøk	5-9
5.1.11 Humane data	5-10
5.1.12 Klassifisering og merking	5-11
5.1.13 Forslag til nasjonale normer	5-11
5.2 Metabolitter	5-12
5.3 Formuleringstoffer	5-12
5.4 Preparat	5-12
5.4.1 Akutt toksisitet	5-12
5.4.2 Irritasjon/allergi	5-13
5.4.3 klassifisering og merking	5-13
5.4.4 Dermal absorpsjon	5-13
5.5 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur	5-13
6. Rester i produkter til mat eller fôr	6-1
7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	7-1
7.1 Kobber(I)oksid	7-1
7.1.1 Skjebne i jord	7-1
7.1.2 Nedbrytning i vann	7-3
7.1.3 Skjebne i luft	7-4
7.1.4 Effekt på terrestriske organismer	7-4
7.1.5 Effekt på akvatiske organismer	7-7
7.2 Formuleringstoffer	7-8
7.3 Preparat	7-8
7.4 Eksponering (miljø)	7-8
7.4.1 Skjebne i miljøet	7-8
7.4.2 Organismer	7-9
8. Dokumentasjonens kvalitet	8-1
Referanser	8-1

1. Sammendrag

Nordox 75 WG er et nytt preparat med nytt virksomt stoff. Preparatet søkes godkjent mot soppsykdommer i frukttrær, bærbusker, juletre, pyntegrønt og snitt. Normert arealdose er 300 g per dekar (tilsvarende 258,6 g virksomt stoff per dekar). Preparatet brukes tidlig om våren eller etter høsting. Sprøyteutstyr er tåkesprøyte og høytrykkssprøyte.

1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Nordox 750 WG
Virksomt stoff	Kobber(I)oksid
Formulering	Vanndispergerbart granulat
Konsentrasjon av virksomt stoff	862 g/kg
IUPAC-navn	Copper(I)oxide
CAS nummer	1317-39-1
Strukturformel	Cu ₂ O
Molekylvekt	143,1
Vannløselighet	Tilnærmet uløselig i vann.
Damptrykk	Ikke relevant.
Henrys kons.	Ikke relevant.
log Pow	Ikke relevant.
pKa	Ikke relevant.

1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Kobberoksid

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Absorpsjonen ved oralt inntak hos rotte er begrenset til omlag 13 % mens hos mennesker var absorpsjonen 12-77 % avhengig av administrert dose.

Distribusjon: Kobber distribueres hovedsakelig til lever og muskelmassen. Noe kobber finnes også i nyrene og blod samt hjernen.

Utskillelse: Mye av absorbert kobber skilles ut via galle. Ved oralt inntak blir derfor mesteparten av kobber utskilt i avføring.

Akutt toksisitet

Kobberoksid er farlig ved innånding og svelging. Det er lite giftig ved hudkontakt. Kobberoksid er ikke hudirriterende men er svak øyeirriterende. Det er ikke funnet allergifremkallende.

Gentoksisitet

Kobber ser ut til å ha en viss gentoksisk potensiale både *in vitro* og ved i.p tilførsel *in vivo*. Tester ved oralt tilførsel var imidlertid negative.

Subkronisk/kronisk toksisitet

I kortidsforsøk er målorganene lever, nyre, magetarmkanalen og blod. Kobber gir cellulære endringer i disse organene ved relativt høye doser. Rotte og hund er mer følsome enn mus og kobber løst i vann er mer giftig enn når det tilsettes i fôr. Lavest NOAEL ligger på ca. 8-15 mg/kg kv./dag.

Kreftfremkallende potensial

Kobber er ikke undersøkt i langtidforsøk på forsøksdyr. Økte nivåer av kobber hos personer med defekter i kobberutskillelse (personer med ubehandlet *Wilson's Disease* eller hos barn med Indian Childhod Cirrhosis (ICC)) har blitt assosiert med mulig økning i forekomsten av kreft i lever. Det foreligger imidlertid ikke bevis på at økt kobber inntak i normal populasjon er assosiert med økt kreftforekomst.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet: Kobber ga ingen effekt på reproduksjonsindeksene, men det ble sett redusert miltvekt både hos foreldre og avkom i forsøk på rotte.

Teratogenese: Kobber har ved intravenøst tilførsel tidlig i drektigheten, gitt alvorlige misdannelser i mus. I et forsøkt i rotte ved høye doser oralt ble det også sett alvorlige misdannelser. I et annet forsøk på rotte ved relativt lave doser oralt, ble det imidlertid sett kun forsinket forbeining. Denne effekten ble sett ved doser som ga ingen toksisitet hos mødrene. Effekten var imidlertid reversibel. Forsinket forbeining ble også sett, men ved doser som var toksiske for mødrene, i forøket på kanin. Dette forsøkt viste at kanin er meget følsom for kobber da dødelighet ble sett ved relativt lave doser.

Spesielle forsøk

Det er utført et forsøk på rotte som tyder på at kobber kan påvirke normal funksjon av immunsystemet.

Humane data

Akutt toksisitet er sjelden, men kan forekomme ved konsum av kontaminert mat eller drikkevann. Kobber fører imidlertid til oppkast og har dårlig smak slik at alvorlig forgiftning hindres. Det foreligger undersøkelser som viser at doser opptil 10 mg kobber/person/dag ikke har gitt noen toksisk effekt hos voksne mennesker.

Nordox 750 WG

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Preparatet vurderes som farlig ved innånding. Det er lite giftig ved svelging og hudkontakt. Preparatet er ikke hudirriterende eller øyeirriterende. Det er ikke funnet allergifremkallende.

Dermal absorpsjon

Dermalt opptak av kobber i Nordox 750 WG settes til 0,06 % ved utblanding. Ved sprøyting settes opptaket til 4,2 %.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Nordox 750 WG. Beregnet eksponering tangerer foreslått AOEL for kobber i tysk modell- 75 percentil ved bruk av full pakke med verneutstyr. Det er innlevert beregninger som viser at arbeidere som håndterer behandlede planter eksponeres for mengder under AOEL selv når det ikke benyttes verneutstyr.

1.3 Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting og sorpsjon

Kopper brytes ikke ned i jord, vann eller sediment. Enverdig kopper, Cu^+ vil raskt oksidere til Cu^{2+} som videre relativt raskt avhengig av blant annet pH og andre forhold, bindes til ulike organiske eller uorganiske ligander og danne mer eller mindre løselige komplekser. Kopper bindes sterkt og biotilgjengeligheten reduseres med tiden. Kopperforbindelser er lite mobile i jord men partikkelbundet kopper kan transporteres til

vannforekomster først og fremst via erosjon. Kun en liten andel fritt Cu^{2+} vil til enhver tid forekomme i landbruksjord eller i vannforekomster. Kopper som kommer til vann, vil raskt sedimentere. Det er vist at kopper kan akkumulere i jord og sediment.

Eksponering

I henhold til en enkel modell anbefalt av EUs arbeidsgruppe FOCUS blir forventet konsentrasjon (PIEC, predicted initial environmental concentration) i jord 4 og 2 mg Cu/kg jord etter siste sprøyting med hhv. bar jord og 50 % plantedekke ved tilførsel av 2x150 g Cu/daa.

Tilførsler til vannforekomster ved overflateavrenning fra behandlede felt kan beregnes etter en eldre modell i henhold til ECPA (1995). PIEC som følge av overflateavrenning vil da være 7,0 µg/l uten bruk av sikkerhetssone ved bruk av høyeste engangsdose mot rothalsrate (281,3 g Cu/daa).

Terrestriske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Pattedyr

Kopper(I)oksid er **akutt oralt giftig** for rotte (LD50: 261-435 mg Cu/kg kv).

Fugl

Kopper(I)oksid er **moderat akutt giftig (oralt)** for Japanvaktel, akutt oral LD50: 650 mg Cu/kg kv. Moderat giftig i diett (LC50: 3360 mg v.s./kg fôr) og kronisk giftig (NOEC: 57,5 mg v.s./kg fôr).

Konservative beregninger i henhold til EUs trinn 1 med insektspisende fugl gir akutt TER = 7 med to sprøytinger pr. år med 14 dagers intervall. Dette er under EUs grense på 10, og en overskridelse i forhold til grenseverdien.

TER for korttids eksponering er beregnet til 52 med to sprøytinger i sesongen og 14 dagers intervall mellom behandlingene. Dette er over EUs grense på 10, og ingen overskridelse i forhold til grenseverdien.

Kun ett langtidsforsøk med fugl er utført i hht DAR, der det er kopperhydroksyd som er testet. TER for kronisk eksponering er beregnet til 0,9 med to sprøytinger og 14 dagers intervall mellom behandlingene. Dette er under EUs grense på 5, altså en overskridelse av grenseverdien.

I og med at kopper er fytotoksisk vil sprøyting skje på tidspunkt der vekstene har et minimum med grønne blader, dvs. tidlig på våren og sent på høsten. Dette bidrar trolig til redusert eksponering overfor fugler, spesielt fordi mange arter ikke oppholder seg i landet i dette tidsrommet.

Bier

lav til moderat ved kontakt eksponering, LD50 (kontakt): >22 µg Cu/bie. **Lite oralt giftig** for bier med LD50 = 116 µg Cu/bie. Farekvotienter for oral- og kontakteksponering er henholdsvis 19 og 27. Dette er *ikke* en overskridelse av EUs grense på 50.

Andre leddyr

Beregningen av LR50 er basert på testen med *A. rhopalosiphi* beregnet til 3920 g Cu/daa, noe som gir en farekvotient (HQ) på <0,01. Farekvotienten er langt under EUs grense på 2.

Meitemark

Moderat til lite akutt giftig (LC50: 217 mg Cu/ kg jord). **Langtidseffekter er påvist** i ulike studier med effekter sett ved konsentrasjoner på 9-200 mg Cu/kg jord (NO(A)EC: 30-210 mg Cu/kg), men dette er dårlig dokumentert i innsendt dokumentasjon. TER for akutt og kronisk eksponering er beregnet til hhv. 55 og 8. Dette overskrider *ikke* EUs grenseverdier på hhv. 10 og 5.

Mikroorganismer

En test er utført på preparatet Kopper(I)oksid WP indikerer ingen langtidseffekter (> 25 %) på verken respirasjon eller nitrogentransformasjon. Det er indikasjoner fra andre data på negative effekter på nitrogenmineraliseringen, fosfataseaktiviteten og ureaseaktiviteten ved forhøyede verdier (3- 4 ganger bakgrunnsverdien, dvs. ca 45 – 60 mg/Cu/kg).

Akvatiske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Fisk

Ekstremt akutt giftig (LC50: 0,01-4,4 mg Cu/l) og kronisk giftig (NOEC: 0,0017 mg Cu/l).

Med en avstand til vann på 30 meter blir TER mellom 1,4-8,6 i alle kulturer uansett behandlingstidspunkt. Dette er en overskridelse av EUs grenseverdi som er satt til 100.

Invertebrater

Meget akutt giftig (EC50: 0,45 mg Cu/l) og kronisk giftig for dafnier (NOEC: 0,06-0,1 mg Cu/l).

Med en avstand til vann på 30 meter blir TER 58 - 87 ved tidlig behandling i frukt. Dette er en overskridelse av EUs grenseverdi som er satt til 100 for invertebrater. Med en avstand til vann på 30 meter blir TER 111-167 ved sein behandling i frukt. Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdi. Med en avstand til vann på 20 meter blir TER 190 i bærvekster. Dette er heller ingen overskridelse av EUs grenseverdi.

Sedimentlevende invertebrater

Meget giftig for fjærmygglarver (NOEC: 0,52 mg Cu/l, kobbersulfat benyttet i forsøket). Med en avstand til vann på 30 meter blir TER 100 - 193 ved behandling i frukt. Dette er ikke overskridelser av EUs grenseverdi som er satt til 100 for invertebrater. Med en avstand til vann på 30 meter blir TER 67 ved tidlig behandling i frukt med dosen 225 g Cu/daa (store frukttrær). Dette er en overskridelse av EUs grenseverdi. Med en avstand til vann på 20 meter blir TER 220 i bærvekster. Dette er heller ingen overskridelse av EUs grenseverdi.

Alger

Meget til ekstremt giftig (ErC50: 0,11 mg Cu/l, EbC50: 0,045 mg Cu/l).

Med en sikkerhetssone på 30 meter vil EUs grenseverdi på 10 for alger overskrides ved tidlig behandling i frukt (TER 6-9). Ved sein behandling unngår man overskridelser med å sette en sikkerhetssone på 30 meter (TER 11-17). Høyeste engangsdose i bær medfører en sikkerhetssone på 20 meter (TER 19) for å unngå en overskridelse av EUs grense.

Mesokosmos

I et studie utført med kopperhydroksid foreslår RMS å benytte laveste NOEC-verdi (3,12 µg Cu/l) som endepunkt. RMS konkluderer med at "recovery" kan være et problem i akvatisk miljø.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

En svensk rapport konkluderer med at dette potensialet er lavt i fisk pga effektive utskillingsmekanismer.

1.5 Dokumentasjonens kvalitet

Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en toksikologisk og økotoksikologisk vurdering av virksomt stoff og preparat.

2. Status for preparatet

Saksnummer	04/15647
Virksomt stoff	Kobber(I)oksid
Preparatnavn	Nordox 75 WG
Tilvirker	Nordox Industrier AS
Importør	Nordox Industrier AS
Konsentrasjon av virksomt stoff	862 g/kg
Formulering	Vanndispergerbart granulat
Pakningsstørrelse	10 kg papirsekk (4 lag med HDPE innerliner og 3 papirlag)
Type preparat	Soppmiddel
Type sak	Nytt preparat inneholdende nytt virksomt stoff.
Søknadsdato	22.03.2005
Forrige godkjenningsperiode utløp(er)	-/-

Opplysninger om lignende virksomt stoff- kopperoksyklorid:

Sist vurdert Kopperkalk Bayer - kopperoksyklorid ble sist vurdert i rådsmøtet 23.06.2003.

Krav Ved forrige behandling ble det satt fram krav om innlevering av følgende dokumentasjon ved eventuell søknad om fornyet godkjenning:

Kopperkalk Bayer:

- Akutt inhalasjonsforsøk i rotte eller dokumentasjon på støvfordelingen i preparatet
- Hudirritasjonsforsøk i rotte
- Øyeirritasjonsforsøk i kanin
- Mulige effekter på bier må undersøkes
- Akutt giftighet skal utføres for en art av alger, invertebrater og fisk

Formuleringsstoffer:

Helse-, miljø- og sikkerhetsdatablad for alle formuleringsstoffene må oppdateres i henhold til gjeldende forskrift, bl a inkludert CAS-nr, 2 gentoksisitetsforsøk (et tilbakemutasjonsforsøk i bakterier og et forsøk for kromosomforstyrrelser) og et subkronisk forsøk (28 eller 90 dagers), samt økotoksikologisk dokumentasjon (akutt giftighet for dafnier og fisk, veksthemming på alge, bakteriehemmende effekt, lett nedbrytbarhetstest og screeningforsøk med hensyn på adsorpsjon/desorpsjon).

Kopperoksyklorid:

- Teratologiforsøk i rotte
- Reproduksjonsforsøk i rotte

Omsetning

Kobber har vært på det norske markedet siden før 1987, og var godkjent i Kopperkalk Bayer som kopperoksyklorid. Kopperkalk Bayer ble trukket av importør 30.09.2007. Gjennomsnittlig omsetning av kopperoksyklorid de siste 5 år var 7 860 kg per år. Tabellen nedenfor viser utviklingen i omsetningen fra 1997 til 2006.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
kopperoksyklorid	5940	7330	10624	6374	8708	9106	22298	414	196	7288

Status i EU

Kobber(I)oksid er notifisert i EU og er på liste 3A i revurderingsprogrammet.

Nordox 75 WG er godkjent i følgende land:

Land	Kultur	Behandlingsfrist
Danmark	-/-	
Sverige	-/-	
Andre EU-land	Iflg tilvirker: FR, ES, P, IT, LU, SL, KR, U, PL	

3. Agronomi

Teksten i dette kapitlet er hentet fra Bioforsk PlanteHelse sin agronomiske vurdering samt etikettforslag fra importør.

3.1 Bruk/virkning

Bruksområde	Eple, pære, plomme, søt- og surkirsebær, bjørnebær, bringebær, hageblåbær, rips, solbær, stikkelsbær samt bartreplanter og andre vintergrønne planter.
Virkeområde	Frukttre: Rothalsrote og honningsopp Eple og pære: Frukttrekreft, epleskurv, pæreskurv Plomme: Plommepung, grå monilia, haglskuddsyke Søt- og surkirsebær: Haglskuddsyke (både pga. sopp og bakteriekreft) Hageblåbær: Greindød Bringebær og bjørnebær: Flekkskurv, skuddsyke, greinbrann og andre stengelsykdommer Juletre, pyntegrønt og snitt: Nålefallsopper, buksbomkreft Bartre i planteskoler: Gråskimmel, furuas knopp- og greintørke, fildsopp, rustsopper
Virkemåte	Kontaktmiddel med forebyggende virkning som hindrer soppen i å etablere seg.
Virkemekanisme	Kobber tas opp i sopp sporer, men i og med at sopp mangler utskillingsmekanismer for kobber akkumuleres det, hemmer enzymaktivitet og forhindrer sporulering.
Nytteorganismer/ Integrert plantevern	Ingen kjent skade mot nyttedyr.
Resistens	Ikke kjent for soppsjukdommer, men resistente bakteriestammer av <i>Pseudomonas syringae</i> (årsak til bakteriekreft) er oppgitt fra andre land. Med den avgrensede sprøytingen det er mot bakteriekreft i kirsebær, er det lite trolig resistens i Norge, men det kan ikke utelukkes.

3.2 Behandlingsmåte og dosering

Maksimal total dosering per kultur og sesong er 400 gram per daa

Kultur	Skadegjører	Preparat i gram pr. 100 liter vann	Sprøytetid/kommentar
Frukttrær generelt	Rothalsrøte, honningsopp	250 g	Vaskesprøyting av stammebasis før knoppsprett om våren og 1-2 behandlinger etter bladfall.
Eple/Pære	Frukttrekreft	75-150 g 150-200 g	Sprøyt 1-2 ganger før "tett klynge". Sprøyt ved begynnende bladfall etter høsting.
	Eple/pæreskurv	75-150 g	Sprøyt 1-2 ganger, siste behandling før "tett klynge".
Plomme	Plommepung, grå monilia og haglskuddsyke	100-150 g	Sprøyt før "tett klynge" og på "ballongstadiet".
Sør- og surkirsebær	Haglskuddsyke pga. sopp	100-150 g	Sprøyt før "tett klynge" og evt også ved bladfall om høsten.
	Haglskuddsyke pga. bakteriekreft	150 g	Sprøyt før blomstring.
		200g	Sprøyting ved bladfall om høsten.
Hageblåbær	Greindød	150 g	Sprøyting før blomstring og etter høsting.
Rips, solbær og stikkelsbær	Bærbuskbladfall og bærbuskbladfleksopp	100 g	Sprøyting fra knoppsprett til 1-2 uker etter blomstring.

Bringebær og bjørnebær på friland og plasttunell	Flekkskurv, skuddsyke og greinbrann	100 g	Sprøyt når skuddene er 10-15 cm høye, gjenta behandlingen når de er 20-25 cm høye.
Juletre, pyntegrønt og snitt	Nålefalssopper	150 g	Sprøyt når nye skudd er fra noen millimeter til 3 cm og gjenta behandlingen etter 14 dager pga ulik brytningstidspunkt hos trærne.
	Buksbomkreft	150 g	Sprøyt to ganger med 14 dagers mellomrom før veksten starter om våren.
Bartrær i planteskoler	Gråskimmel, furuas knopp- og greintørke, fildsopp, rustsopper	150 g	Sprøyt ved begynnende angrep. Behandlingen gjentas etter behov med ca. 14 dagers intervall

Væskemengder

Frukt

Normalvæskemengde: I tettplantinger/ slank spindel (2-3 m og kronediameter 2 m) brukes 50 liter per 100 m rad (kjøring mellom radene) før blomstring og etter bladfall. I nyplantinger reduseres væskemengden. I fri spindelplantinger (3-4 m trehøyde og 2-3 m kronediameter) brukes inntil 75 liter per 100 meter rad. Bruk væskefølsomt papir til kontroll. Ved luftassistert sprøyting (tåkesprøyting) og varierende planestørrelse, se oppdatert sjekklister for sprøyteutstyr i frukt.

Rips, solbær, stikkelsbær, og hageblåbær

Normalvæskemengde: I middels kraftige, utlauva bærbusker (1,2 m høye og 1,2 m i diameter) brukes 40-50 liter per 100 m rad, størst væskemengde etter blomstring. Bruk væskefølsomt papir til kontroll. Ved tåkesprøyting og varierende plantestørrelse, se oppdatert sjekklister for sprøyteutstyr i bærkulturer.

Bringebær og bjørnebær

Normalvæskemengde: I middels tett, utlauva plantehekk (1,8 m høy) brukes 40-50 liter per 100 m rad, størst væskemengde etter blomstring. Bruk væskefølsomt papir til kontroll. Ved tåkesprøyting og varierende plantestørrelse, se oppdatert sjekklister for sprøyteutstyr i bærkulturer.

Juletre, pyntegrønt og snitt

Normalvæskemengde: Avhengig av plantestørrelse brukes det 20-70 liter væske per dekar ved sprøyting til avrenning. Bruk væskefølsomt papir til kontroll. Ved tåkesprøyting og varierende plantestørrelse, se oppdatert sjekklister for sprøyteutstyr i bærkulturer.

NAD

Med bakgrunn i preparatets dosering i eple (mot frukttrekraft) fastsettes normert arealdose (NAD) til 300 g per dekar. Dette tilsvarer 258,6 g v.s./daa.

Spredestyr

Tåkesprøyte og høytrykksprøyte.

4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)

IUPAC-navn	Copper(I)oxide
CAS nummer	1317-39-1
Strukturformel	Cu_2O
Molekylvekt	143,1
Vannløselighet	Tilnærmet uløselig i vann.
Damptrykk	Ikke relevant.
Henrys konstant	Ikke relevant.
log Pow	Ikke relevant.
pKa	Ikke relevant.

5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske

Vurderingen er basert på tilvirkers dokumentasjon som hovedsakelig er en sammenstilling av publikasjoner fra åpen litteratur. Forsøk med hensyn til akutte og lokale effekter på virksomt stoff og preparatet Nordox 750 WG er utført av tilvirker. Vurderingen er også basert på EU monografi fra 2007 (vedlegg T1) samt vurdering fra EUs Scientific Committee on Food (SCF) fra 2003 (vedlegg T2) og vurdering fra VKMs faggruppe 4 fra 2007 (vedlegg T3).

5.1 Kobber(I)oksid

5.1.1 Toksikokinetikk

Generelt om absorpsjon, utskillelse og distribusjon av kobber basert på tilvirkers sammenstilling av data fra åpen litteratur hovedsakelig fra IPCS rapport om kobber fra 1998):

Kobber er et essensielt sporstoff som inngår i en rekke enzymer som oksidasjon/reduksjonsenzymer og enzymer involvert i beskyttelse mot frie radikaler. Kobber kan imidlertid ved høye doser, og i likhet med andre essensielle sporstoffer som jern og sink, være giftig.

Absorpsjon

Forsøk med radioisotoper av kobber viser at noe kobber kan absorberes fra magesekken, mens det hovedsakelig absorberes i tolvfingertarmen. Absorpsjonen gjennom epitelcellene i tarmen skjer ved at kobber passerer først passivt cellenes ytre membran ved hjelp av spesifikke reseptorproteiner. I epitelcellene er kobber bundet til metallothionin og til transportproteiner. Ved normalt inntak vil overføring fra epitelcellene til blodet, gjennom epitelcellenes indre cellemembran, skje via et aktivt og energikrevende transportsystem som også involverer spesifikke transportproteiner. Ved høyt inntak mettes dette systemet og opptaket skjer i tillegg ved hjelp av diffusjon.

Distribusjon

Kobber i portalblod er hovedsakelig bundet til albumin. Affiniteten til albumin varierer mellom arter. Albumin hos hund og gris har lav affinitet til kobber mens affiniteten er høy hos menneske, rotte og ku. Den lavere affiniteten skyldes det at aminosyren histidin i bindingsetet for kobber er erstattet med tyrosin hos hund og gris. Kobber i portalblod blir hovedsakelig tatt opp av lever men noe distribueres med blodet til andre organer som nyre. I lever blir kobber hovedsakelig inkorporert i metallothionin og superoksid dismutase. I blodet forligger kobber i røde blodceller og i plasma bundet til proteiner. Omlag 50 % av kobber i blodet er i erytrocytter bundet til superoksid dismutase og til små peptider. Hos menneske er 80-90 % kobber i plasma bundet til ceruloplasmin og resten er bundet til albumin og aminosyrer. Av totalt innhold i kroppen hos voksne mennesker inneholder leveren 20 % og muskelmassen inneholder ca 40 %. Hjernen inneholder ca 20 % og blod og nyre inneholder ca 8 %.

Utskillelse

Utskillelse via galle utgjør den viktigste utskillelsesveien for kobber fra lever. Forsøk med radioisotoper av kobber viser at metallothionin og glutathion er involvert i utskillelse av kobber. Hos menneske og rotte er utskillelse via galle høy mens hos sau er denne lav, noe som fører til retensjon av kobber i lever. Lite kobber skilles ut i urinen (30 -60 ug/dag), hår og svett.

Absorpsjon,
menneske

Absorpsjonen av kobber fra magetarmkanalen ble studert hos 11 unge menn som fikk 0,785 (lav kobber i dietten), 1,68 (normal kobber i dietten) eller 7,53 mg kobber/dag (høyt kobber i dietten) som kobbersulfat. Det ble sett en nedgang i absorpsjonen med økende dose i første studie (55, 36 og 12 % ved henholdsvis lav, mellom og høy dose). I et oppfølgingsstudie fikk de samme personene doser på 0,38; 0,66 eller 2,49 mg/dag. I forsøket ble absorpsjonen målt til 77, 73 og 66 % ved henholdsvis 0,38; 0,66 og 2,49 mg/dag når det ble tatt hensyn til mengde utskilt i galle (Turnlund, 1989, 1998 publisert)

Rotte enkel og gjentatt dosering

Ikke utført. Tilvirker mener at kunnskap om dette er dekket i sammenstillingen av foreliggende data fra åpen litteratur som oppsummert ovenfor. Er faggruppen enig i dette?

Komparativ absorpsjon av ulike kobberforbindelser

Målet med forsøket var å sammenligne opptaket av kobber fra ulike kobberforbindelser. En mengde kobberforbindelse tilsvarende en dose på 21-25 mg kobber/kg ble gitt til gallekanulerte hannrotter. Resultatene fra dette forsøket er oppsummert i tabellen nedenfor:

Vev	Prosent av administrert dose					
	Kobber sulfat	Kobber hydroksid	Kobber oksyklorid	Bordeaux Mixture	Tribasic kobber sulfat	Kobberoksid
Blod	0,26	0,29	0,26	0,24	0,32	0,27
Lever	3,02	3,90	3,66	3,74	3,15	3,01
Skrott	6,43	5,63	5,20	6,80	6,88	5,29
Galle	1,94	2,48	1,83	1,78	1,54	1,84
Urin	0,39	0,20	0,23	0,35	0,28	0,27
Magesekken	2,45	0,53	2,66	9,72	4,75	1,06
Tarmkanalen	19,75	39,86	44,27	40,43	30,96	40,004
Avføring	73,82	67,71	63,97	76,34	72,14	74,05
Burvask	0,90	0,59	0,79	1,70	0,85	0,89
Absorbert	12,03	12,50	11,18	12,91	12,17	10,69
Ikke absorbert	96,92	108,69	111,69	128,20	108,7	118,04
Gjenfunnet	108,96	121,19	122,87	141,11	120,87	128,73

Forsøket viser sammenlignbar absorpsjon på ca 10 til 13 %. Gjenfinningen var langt over 100 %. Dette ble oppgitt å være på grunn av bakgrunnsnivå av kobber i føret som inntas etter tilførsel av stoffet (Himmelstein, 2004 sponset av tilvirker).

Problemområde:

Tilvirker bruker dette forsøket som argument for å benytte forsøk utført med kobbersulfat som grunnlag for vurdering av kobberoksid og andre kobberforbindelser. Er faggruppen enig i dette?

Forsøket ble utført på et kjønn da det, i følge tilvirker, ikke var noe forskjell i følsomhet mellom kjønn i 90 dagers forsøket på rotte. Dette forsøket viser imidlertid at hunner kan være mer følsomme enn hanner (se problemområde under rotte oralt, 90 dagers forsøk). Er det akseptabelt med at dette forsøket er utført kun på et kjønn?

Oral, geit/høne enkel og gjentatt dosering

Forsøkene utføres hovedsakelig for vurdering av metabolisme og fastsettelse av restnivåer i animalske produkter og er derfor ikke tatt med i denne vurderingen.

Sammendrag (toksikokinetikk)

Absorpsjon: Absorpsjonen ved oralt inntak hos rotte er begrenset til ca.13% mens hos mennesker var absorpsjonen 12-77 % avhengig av administrert dose.

Distribusjon: Kobber distribueres hovedsakelig til lever og muskelmassen. Noe kobber finnes også i nyrene og blod.

Utskillelse: Mye av absorbert kobber skilles ut via galle. Ved oralt inntak blir derfor mesteparten av kobber utskilt i avføring.

5.1.2 Akutt toksisitet

Generelt: Akutte effekter av kobber varierer mellom arter. Gris hund og spesielt sau er mer følsomme enn rotte. Løselige kobbersalter er mer giftig enn ikke løselige salter.

Data fra forgiftningstilfeller hos mennesker viser at symptomene var blødning i magetarmkanalen, intravaskular hemolyse, met(hb)aemia og leverskade samt akutt nyresvikt. Ved forgiftning med lave doser ser man lignende symptomer som ved matforgiftning (hodepinne, oppkast og diaré). For kobbersalter er det estimert en letal dose for menneske på ca. 200 mg/kg kv (WHO, 1993)

Kobberoksid:

Akutt oral	LD50 i rotter var 300-500 mg/kg kv (Xn; R22). Det var en rekke kliniske symptomer som srittende pels, letargi, diaré, redusert respirasjonsrate og ukoordinering i bevegelse OECD 423 (Driscoll, 1999).
Akutt dermal	LD50 var > 2000 mg/kg kv. OECD 402 (Driscoll, 1999).
Inhalasjon	Akutt LC50, 1 time, ved inhalasjon i rotte var 3,34 mg/L luft (Xn; R20). Kun nese eksponering i form av aerosol. MMAD var fra 2.29 til 2.58 um og prosentandel andel under 6 um var fra ca 90 %. (Blagden 2001). Avvik fra OECD guideline: Rottene ble kun eksponert for 1 time istedenfor 4 timer, aktuell konsentrasjon ble ikke målt og ingen patologiske undersøkelser utført.

Sammendrag (akutt toksisitet):

Kobberoksid er farlig ved innånding og svelging. Det er lite giftig ved hudkontakt.

5.1.3 Irritasjon/allergi

Kobberoksid:

Hudirritasjon	Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var 0 for erytem og 0 for ødem. OECD 404. (Driscoll, 1999).
Øyeirritasjon	Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 0.7 for uklarheter i hornhinnen, 0.4 for skader i regnbuehinnen, 1.6 for ødem i bindehinnen og 1.9 for rødhet i bindehinnen. OECD 405. (Driscoll, 1999).
Allergi	Kobberoksid er ikke funnet allergifremkallende i en maksimeringstest i marsvin. OECD 406. (Driscoll, 1999).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Kobberoksid er ikke hudirriterende men er svak øyeirriterende. Det er ikke vist allergifremkallende.

5.1.4 Gentoksisitet

Forsøkene er oppsummert i en tabell:

	Forsøk	Testorganisme	Doser/ metabolsk aktivator	Resultat	Referanse/ retningslinje/ GLP
<i>In vitro:</i>					
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,TA153, 1538 og 102	Kobbersulfat 100, 200, 400 og 800 µg/skål +/- S9	Negativt *	Ballantyne 1994/ OECD 471 GLP
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,TA153 og TA 1538	Kobberoksyklorid 33, 100, 333, 1000, 3333 og 10000 µg/skål +/- S9	Svakt positivt i TA 100 uten S9**.	Dillon 1994 OECD 471 GLP

	Forsøk	Testorganisme	Doser/ metabolsk aktivator	Resultat	Referanse/ retningslinje/ GLP
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535,TA153 og TA 1538	<u>Bordeaux mixture</u> 33, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/skål +/- S9	Svakt positivt i TA100 med S9***	Dillon 1994 OECD 471 GLP
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	<i>S.typhimurium</i> TA98 og TA100	<u>Kobber Nordox</u> 0.1, 1, 10, 20 og 20 µg/skål +/- S9	Negativt ****	Bossotto 2000 OECD 471 med avvik Ikke GLP
DNA skade	UDS test	Ferske rotte hepatocytter,	<u>Kobbersulfat</u> 7.9, 15.7, 41.4, 78.5 µM	Positivt	Denizeau 1989 Guideline ikke oppgitt Ikke GLP
<i>In vivo:</i>					
DNA skade	UDS test	Rotte hepatocytter, oralt med sonde	<u>Kobbersulfat</u> 623.5, 2000 mg/kg	Negativt	Ward, 1994 OECD 482/ GLP
Kromosom- skader	Mikrokjerne- test	CD-1 Mus oralt	<u>Kobbersulfat</u> 447 mg/kg/dag i to dager	Negativt	Rileys 1994 OECD GLP
	Mikrokjerne- test	CBA mus, i.p	<u>Kobber sulfat</u> 6.6, 13.2 og 19,8 mg/kg	Negativt	Tinwell, 1990 # Guideline ikke oppgitt, GLP ikke oppgitt, men forsøket er utført av ICI CTL som er et GLP lab.
	Kromosom- abberasjoner	Mus, Swiss mice, i.p	<u>Kobber sulfat</u> 1.1, 1.65, 2, 3.3, og 6,6 mg/kg	Positivt	Agarwal, 1990# Ikke oppgitt, men følger OECD guidelines intensjoner. Ikke GLP
	Mikrokjerne- test Sperm- abnormalitet Kromosom- abberasjoner	Mus, Swiss mice, i.p.	<u>Kobbersulfat</u> 5, 10 og 20 mg/mg/kg kv	Positivt	Bhunya, 1987## Ikke oppgitt Ikke GLP

*800 µg/skål var cytotoxisk uten S9.

** forsøket ga en svak økning ved 3333 µg/skål i TA 100, men var ikke over kriteriet for signifikant resultat (1,5 ganger økning i antall mutanter enn kontrollen) forsøket ble gjentatt to ganger med 4000 og 5000 µg/skål med TA 100. Første gjentak ga en svak økning men under kriteriet for signifikant økning. I Andre gjentak var økningen på 1,53 ganger.

*** forsøket ga en svak økning ved 3333 µg/skål, I men var ikke over kriteriet for signifikant resultat (1,5 ganger økning i antall mutanter) forsøket ble gjentatt to ganger med 4000 og 5000 µg/skål med TA 100. Første gjentak ga en svak økning men under kriteriet for signifikant økning. I Andre gjentak var økningen på 1,56 ganger. Det ble også sett en økning i mutanter med TA 98 som ikke oversteg cut-off verdien, men dette ble ikke reproduert i gjentakene.

**** det er kun to stammer som ble benyttet og dosene var lave på grunn av cytotoxisitet.

publisert i *Mutation Research*.

publisert i *Cytologia*

Sammendrag og konklusjon (gentoksisitet):

Kobber ser ut til å ha en viss gentoksisisk potensiale både *in vitro* og ved i.p tilførsel *in vivo*. Tester ved oralt tilførsel var imidlertid negative.

Problemområde: EU SCF (2003) konkluderte med at resultater fra foreliggende forsøk er motstridende, noe som gjør det vanskelig å konkludere med hensyn til gentoksisitet *in vivo*. Datagrunnlaget som komiteen vurderte omfattet imidlertid ikke UDS, mikrokjernet og Ames forsøkene fra 1994 (se tabell).

Rapportørmedlemsland i EU og tilvirker mener at fri kobber i organismen kan ha gentoksisk potensial, men at kobber ved normalt inntak oralt vil alltid være bundet til proteiner og dermed ikke kunne utøve en gentoksisk effekt *in vivo*. Hvordan vurderer faggruppen kobber med hensyn til gentokssitet?

5.1.5 Subkronisk toksisitet

- Rotte, oralt, 2 uker Dosenivåer på 0, 300, 1000, 3000 og 10 000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobbersulfat var 0, 41, 113, 175 og 140 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 39, 102, 121 og 120 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via drikkevann til 5 rotter/kjønn/gruppe. Ikke oppgitt men generelt følger OECD guideline /GLP.
Resultater: Alle rotter ved 10 000 ppm og 1 hunnrotte ved 3000 ppm døde eller ble avlivet. Kliniske symptomer omfattet strittende pels, hyperaktivitet, muskelsjølvinger, utmattelse og ukordinerte bevegelser. Kroppsvektsøkning var redusert ved 3000 ppm. Vanninntaket var redusert ved de to høyeste dosene. Ved mikroskopi ble det sett deponering av proteindråper i epitelceller i proksimal tubuli i nyrene hos hanner ved 300 og 1000 ppm. **NOAEL** : 1000 ppm for hunner basert på redusert kroppsvekt, vanninntak og dødelighet. **NOAEL** for hanner er < 300 ppm = 10 mg kobber/kg/dag og er basert på histopatologiske endringer i nyrene (Hébert, 1993, publisert).
- Mus, oralt, 2 uker Dosenivåer på 0, 300, 1000, 3000 og 10 000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobbersulfat var 0, 41, 95, 226 og 524 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 58, 140, 245 og 683 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via drikkevann til 5 mus/kjønn/gruppe. Ikke oppgitt men følger generelt OECD guideline/GLP.
Resultater: Alle mus ved 10 000 ppm og 4 mus ved 3000 ppm døde eller ble avlivet. Kliniske symptomer omfattet strittende pels, hyperaktivitet, muskelsjølvinger, utmattelse og ukoordinerte bevegelser. Kroppsvektsøkning var redusert ved 3000 ppm. Vanninntaket var redusert ved de to høyeste dosene. Ved mikroskopi ble det sett endringer i en rekke organer ved de to høyeste dosene. **NOAEL:** 1000 ppm = 25 mg kobber/kg /dag for hanner og 36 mg kobber/kg/dag for hunner basert på dødelighet og histopatologiske endringer (Hébert, 1993, publisert).
- Rotte, oralt, 2 uker Dosenivåer på 0, 1000, 2000, 4000, 8000 og 16000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobbersulfat var 0, 92, 180, 363, 777 og 1275 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 89, 174, 637, 679 og 1121 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 5 rotter/kjønn/gruppe. Ikke oppgitt men generelt følger OECD guideline /GLP.
Resultater: Det var ingen kliniske symptomer eller dødelighet. Kroppsvektsøkning var redusert ved 8000 og 16000 ppm hos begge kjønn. Fôrintaket var redusert ved høyeste dose. Ved mikroskopi ble det ved 2000 ppm og oppover sett hyperplasi og hyperkeratose i mukosaceller i formagesekken hos begge kjønn. Det ble også sett betennelse i lever ved de to høyeste dosene hos hanner og ved høyeste dose hos hunner. Det ble sett redusert antall bloddannende celler og økt fettceller i beinmarg hos begge kjønn ved de høyeste dosene. Beinmassen var også redusert ved høyeste dose og dette ble oppgitt å være en konsekvens av redusert kroppsvekt. Minimal til moderat reduksjon i bloddannelse i milten ble notert ved høyeste dose. Det var en økning i antall og størrelse av proteindråper i nyrene ved de tre høyeste dosene. **NOAEL:** 1000 ppm = 23 mg kobber/kg/dag for hanner og hunner, basert på effekter i magesekken.(Hébert, 1993, publisert).
- Mus, oralt, 2 uker Dosenivåer på 0, 1000, 2000, 4000, 8000 og 16000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobbersulfat var 0, 168, 362, 773, 1154 og 2817 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 210, 408, 849, 1563 og 3068 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 5 mus/kjønn/gruppe. Ikke oppgitt men følger generelt OECD guideline/GLP.
Resultater: Det var ingen kliniske symptomer eller dødelighet. Kroppsvektsøkning var redusert ved 8000 og 16000 ppm hos begge kjønn. Fôrintaket var redusert ved høyeste dose. Ved mikroskopi ble det ved 2000 ppm og oppover sett hyperplasi og hyperkeratose i mukosaceller i formagesekken, men dette var mindre alvorlig enn i rotte. **NOAEL:** 1000 ppm = 92 mg kobber/kg/dag for hanner og 104 mg kobber/kg/dag for hunner, basert på effekter i magesekken.(Hébert, 1993, publisert).
- Mus, oralt, 13 uker Dosenivåer på 0, 1000, 2000, 4000, 8000 og 16000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobber var 0, 44, 97, 187, 398 og 815 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 52, 126, 267, 536 og 1058 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 10 rotter/kjønn/gruppe. Ikke

oppgitt men generelt følger OECD guideline 408/GLP.

Resultater: Det var ingen kliniske symptomer. Kroppsvektsøkning var redusert hos hanner fra 2000 ppm. Histopatologiske endringer i form av hyperplasi med hyperkeratose i mukosaceller i formagesekken ble sett fra 4000 ppm og oppover.

NOAEL: 1000 ppm = 44 mg/kg kv/dag for hanner basert på redusert kroppsvekt og 2000 ppm = 125 mg/kg kv/dag for hunner basert på patologiske endringer (Hébert, 1993, publisert).

Rotte, oralt, 13 uker Dosenivåer på 0, 500, 1000, 2000, 4000 og 8000 ppm kobbersulfat, tilsvarende mottatt dose kobber var 0, 8, 16, 32, 66 og 140 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 8, 16, 34, 68 og 134 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 10 rotter/kjønn/gruppe. En tilleggsgruppe på 10 rotter/kjønn/gruppe ble benyttet for klinisk patologi. Ikke oppgitt men følger generelt OECD guideline 408/GLP.

Resultater: Det var ingen kliniske symptomer. Kroppsvektsøkning var redusert hos hannrotter ved de to høyeste dosene og hos hunnrotter ved den høyeste dose. Forinntaket var redusert ved høyeste dose hos begge kjønn. I starten av forsøket ble det sett en økning i HCT, HGB, antall plater og RBC ved 8000 ppm. Disse rottene var dehydrerte. Ved dag 21 var HCT, GHB, MCV og MCH signifikant redusert. Disse parametrene ble redusert helt frem til slutten av forsøket. Det var økt ALT og SDH aktivitet fra 2000 ppm og oppover. Total albumin og protein var redusert og blod urea nitrogen var økt i alle behandlingsgrupper, men dette viste ikke klar dose respons. Histopatologiske endringer i form av hyperplasi med hyperkeratose i formagesekk og betennelse i lever samt deponering av proteindråper i nyrene ble sett fra 2000 ppm og høyere hos hanner (se tabell nedenfor). Deponering av proteindropper ble sett fra 1000 ppm og høyere hos hunner.

	Forekomst og (gjennomsnitt alvorlighetsgrad*)					
	0 ppm	500 ppm	1000 Ppm	2000 ppm	4000 Ppm	8000 ppm
Hanner						
Hyperplasi og hyperkeratose i formagesekk	0	-	0	10 (1.6)	10 (2.8)	10 (2.8)
Betennelse i lever	0	-	0	1 (1)	10 (2.8)	10 (1.)
Proteindråper i nyre	0	-	0	3 (1)	10 (2)	10 (2.59)
Forstørret nyre	0	-	0	0	0	10 (1)
Hunner						
Hyperplasi og hyperkeratose i mukosaceller i formagesekk		-	0	7 (1.3)	10(2.5)	10(2.5)
Betennelse i lever	0	-	0	0	6(1.2)	10 (2.5)
Proteindråper i nyrene	0	-	1 (1)	9 (1)	10 (1)	10 (1)
Forstørret nyre	0	-	0	0	0	10 (1.1)
Degenerering i nyrene	0	-	0	0	0	3(1.3)

* Alvorligheten av skaden ble gradert fra 1 (minimal) til 4(alvorlig).

NOAEL: 1000 ppm = 16 mg/kg /dag for hanner, basert på patologiske endringer i en rekke organer og 500 ppm = 8 mg/kg kv/dag for hunner basert på deponering av proteindråper i nyrene (Hébert, 1993, publisert).

Problemområde: I EU monografien er NOAEL fastsatt til 16 mg/kg/dag. Ved 16 mg/kg/dag ble det sett en økning i deponering av proteindråper i nyrene. Selv om dette kun ble sett hos 1 hunn ved denne dosen kan man ikke utelukke at dette er behandlingsrelatert, spesielt når dette ikke er notert hos kontrollen og det ikke er vurdert med hensyn til historisk kontrollldata. Dersom man tar hensyn til dette blir NOAEL = 8 mg/kg/dag. Er faggruppen enig i dette?

Hund, oralt 1 år

Dosenivåer på 0, 3, 15 og 60 mg kobber/kg/dag som kobbesulfat. Tilført i fôr til 6-8 beagle hunder/kjønn/gruppe. Guideline: Ikke oppgitt. Ikke GLP. **Resultater:** Det var ingen dødelighet eller kliniske symptomer som kunne relateres til behandlingen. Det var ingen histopatologiske endringer i de organene som ble undersøkt. Etter 6 og 12 måneder med behandling, ble det notert en dose-relatert økning i deponering av kobber

i nyrene, lever og milt som var signifikant ved høyeste dose. Dette var delvis reversibelt etter behandlingsfri periode på 12 uker ved den høyeste dosen. **NOAEL:** 15 mg/kg/dag for hanner basert på deponering av kobber (Shanaman, 1972, publisert).

5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft

Rotte, oralt 15 uker Ni grupper av 4 rotter/ gruppe ble benyttet i forsøket. Gruppene 1 til 6 fikk 2000 ppm kobbersulfat i opptil 15 uker og gruppe 7 til 9 ble benyttet som kontroll. Gruppene 1 til 6 ble henholdsvis avlivet i uke 1, 2, 3, 6, 9 og 15. To dyr fra kontrollgruppene ble avlivet samtidig med avliving av behandlede grupper. **Resultater:** Det var ingen dødelighet. Behandlede grupper hadde redusert kroppsvekstsøkning. Makroskopiske undersøkelser avdekket klare nekrotiske områder i lever fra uke 6. Ved uke 9 var disse områdene mindre klare og ved uke 15 hadde leveren små arr, men leverutsende var ellers normalt igjen.

Histopatologiske endringer begynte ved uke 2 med hypertrofi i periportale celler. Kobber akkumulering ble notert i ytre soner av lobulene. Periportal betennelse ble utviklet fra uke 3 samtidig som kobberdeponering økte. Cellene økte i størrelse og noen hadde tegn på nekrose. Ved uke 6 var det klare histopatologiske endringer i leveren i form av nekrose og betennelse samt hyperplasi i gallekanalene. Fra uke 9 ble det sett cellerenergering og kobberinnholdet gikk ned slik at endringene ved uke 15 var mindre utalte. Hyperplasi i gallekanalene og noen nekrotiske eosinofile endringer i portalområde var imidlertid fortsatt å se ved slutten av forsøket. (Haywood, 1985 publisert).

Rotte, oralt 15 uker Dosenivåer på 3000, 4000, 5000 og 6000 ppm tilsvarende 150, 200, 250 og 300 mg/kg/dag gitt i fôr som kobbersulfat til 24 hannrotter/gruppe. En kontroll gruppe fikk vanlig diett som inneholdt 10 mg/kg fôr. 4 dyr/ gruppe ble avlivet ved henholdsvis 2, 3, 4, 5, 6 og 15. Høydosegruppen ble avsluttet ved uke 6 da rottene var i dårlig tilstand. **Resultater:** Dyr ved 3000 ppm hadde lavere tilvekst enn kontrollen og dyr ved 4000 og 5000 ppm hadde i tillegg kliniske symptomer. Dyr ved 6000 ppm hadde ingen tilvekst i og var i dårlig helsetilstand selv om de fortsatte å ete. To dyr døde ved uke 2 og ved uke 6 hadde alle dyr diaré og vekttap. To til tre uker etter forsøkstart ble det sett mikroskopiske endringer tilsvarende det som ble nevnt i forsøket ovenfor. Endringene startet tidligere med økende dose. På slutten av forsøket ble det sett cellerenergering og recovery fra skadene men celler hadde en del heterogene kjerner. Hyperplasi i gallekanaler samt hyaline celler i portalområde var fortsatt til stede. **LOAEL = 150 mg/kg/dag.** (Haywood, 1985, publisert)

Problemområde: Det er ikke innlevert noen kroniske forsøk. Forsøkene beskrevet ovenfor er subkroniske forsøk og tilvirker mener at de kan tas med her da de er mer detaljert med hensyn til patologi og forsøkne viser at rotte utvikler en adaptasjon til toksiske doser av kobber. Er faggruppen enig i dette? Gir innleverte forsøk tilstrekkelig grunnlag for å vurdere effekter ved gjentatt dosering av kobber eller bør det kreves flere forsøk?

Sammendrag subkronisk og kronisk toksisitet og kreft:

Kritisk effekt/målorgan: I kortidsforsøk er målorganet lever, nyre, magetarmkanalen og blod. Kobber gir cellulære endringer i disse organene ved relativt høye doser. Rotte og hund er mer følsome enn mus og kobber løst i vann er mer giftig enn når det tilsettes i fôr.

Kreft: Kobber er ikke undersøkt i langtidsforsøk på forsøksdyr. Økte nivåer av kobber hos personer med defekter i kobberutskillelse (personer med ubehandlet *Wilson's Disease* eller hos barn med Indian Childhod Cirrhosis) har blitt assosiert med mulig økning i forekomsten av kreft i lever. Det foreligger imidlertid ikke bevis på at økt kobber inntak i normal populasjon er assosiert med økt kreftforekomst

5.1.7 Reproduksjonstoksisitet

Rotte, 2-generasjonsforsøk Dosenivåer på 0, 100, 500, 1000 og 1500 ppm kopparsulfat, tilsvarende mottatt dose var 0, 1, 8, 15., og 23 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 2, 8, 17 og 26 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i fôret. 30 rotter kjønn/gruppe. Fulgt USEPA guideline som tilsvarer OECD

guideline 416/GLP.

Resultater: Systemiske effekter hos foreldre: Det ble ikke notert noen kliniske symptomer eller endringer i kroppsvekt og forinntak verken i første eller andre generasjonen. Miltvekt hos P1 var redusert ved høyeste dose og dette var statistisk signifikant hos hunner. Hos hanner var reduksjonen ikke statistisk signifikant men det var en trend for reduksjon ved de to høyeste dosene. Det ble ikke sett noen histopatologiske endringer. Kobberkonsentrasjon i lever økte hos F1 hanner ved 1000 og 1500 ppm og hos P1 og F1 hunner ved 1500 ppm. Kopper i hjernen var økt hos F1 hunner ved 1500 ppm. Jernkonsentrasjon i lever var redusert hos P1 hunner ved 1500 ppm.

Reproduksjonsindekser: Kobber hadde ingen påvirkning på reproduksjonsindeksene.

F1 og F2 avkom: Miltvekt var redusert hos F1 og F2 begge kjønn ved 1500 ppm. Kobberkonsentrasjon i lever økte hos F1 og F2 hos begge kjønn ved 1000 og 1500 ppm. Kopper i hjernen var økt hos F1 og F2 hanner ved 1500 ppm. Jernkonsentrasjon i lever var redusert hos F1 og F2 hanner ved 1500 ppm. Jern i plasma var også redusert hos F2 hanner og hunner ved 1500 ppm. **NOAEL(systemisk effekter hos foreldre):** 1000 ppm = 15. 2 mg/kg kv/dag basert redusert miltvekt ved høyeste dose. **NOAEL (for reproduksjon):** 1500 ppm = 26mg/kg/dag som var den høyeste dosen testet. **NOAEL(avkom):**1000 ppm = 15 mg/kg kv/dag basert på redusert miltvekt ved høyeste dose (Mylchreest, 2005, ikke publisert, sponset av tilvirker)

5.1.8 Teratogenese

Mus, oralt

Dosenivåer på 0, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 og 4000 ppm gitt i fôr som kobbersulfat tilsvarende 0, 65, 130, 195, 260, 390 og 520 mg/kg/dag fra dag 0 til 18 av drektigheten. 7-22 mus /gruppe. Guideline: ikke oppgitt/ikke GLP

Resultater: Effekter på drektige dyr ble ikke rapportert. Effekter på foster er oppsummert i tabellen under:

	Dose i ppm						
	0	500	1000	1500	2000	3000	4000
C5BL mus							
Antall drektige	21	10	18	7	10	22	18
Antall levende foster (%)	65 (83.1)	46 (89.2)	81 (87.1)	31 (87.1)	42 (78.6)	55 (72.8)	35 (71.5)
Antall døde foster (%)	11 (16.9)	5 (10.8)	11 (13.5)	4 (12.9)	9 (21.4)	15 (27.2)	10 (28.5)
Kullstørrelse	3.09	4.60	4.50	4.42	4.20	2.50	1.94
Fostervekt (g)	1.10	1.35	1.22	1.14	1.25	1.00	0.99
Foster med misdannelser						1 (1.89)	3 (8.5)
DBA mus							
Antall drektige	17	10	10	14	10	18	20
Antall levende foster (%)	76 (84.3)	54 (90.8)	51 (88.3)	58 (82.8)	41 (83.0)	56 (75)	45 (70.4)
Antall døde foster (%)	12 (15.7)	5 (9.2)	6 (11.7)	10 (17.2)	7 (17)	14 (25)	16 (26.4)
Kullstørrelse	4.47	5.40	5.10	4.14	4.10	3.11	2.70
Fostervekt	0.96	1.24	1.19	1.17	1.13	1.11	1.09
Foster med misdannelser						2 (3.7)	4 (7.4)

Det var økt fosterdødelighet og redusert kullstørrelse ved de to høyeste dosene. Foster av begge musstammene hadde misdannelser ved 3000 og 4000 ppm. Misdannelsene ved 3000 ppm omfattet sammensydde ribbein (unilateralt) og lumbar virvel sammensyd med sakrum. Ved 4000 ppm ble det sett brokk i brystvegg, vannhode og sammensyd brystribbein og virvler. **NOAEL(mødre):** ikke oppgitt. **NOAEL(avkom):**2000 ppm = 260 mg/kg kv/dag basert på økt forekomst av misdannelser og fosterdødelighet (Lecky, 1980, publisert).

- Mus, i.v.** Forsøket omfattet en *in vivo* del og en *in vitro* del. *In vivo*: En dose på 0,08 mg kobber /mus (tilsvarende ca. 4 mg kobber/kg kv.) gitt intravenøst som kobbersulfat til en gruppe av 6 drektige mus i drektighetsdagene 7, 8 eller 9 (tidlig eller seint på dagen). Musene ble avlivet ved dag 10. Det var i tillegg en gruppe på to hunner som ble injisert ved dag 8 og avlivet dag 12.
In vitro: Embryo fra ubehandlede mus ble tatt ut ved dag 9 av drektigheten og holdt i kultur i kobber konsentrasjoner på 0.332, 1.60 og 3.2 ug/ml.
Resultater: Injeksjonen tidlig i dag 7 produserte ingen levende embryo. Alle implantasjonene ble klassifisert som resorpsjoner. Injeksjonen seint samme dag ga resorpsjoner hos fire av 6 dyr og to dyr hadde embryos i forsinket utvikling. Injeksjonen ved dag 8 ga nevrallrørsmiddannelser og hjertedefekter i 81/92 embryo. Injeksjonen ved dag 9 resulterte i anomalier hos 4/65 embryo. Hos hunnene som ble avlivet dag 12, ble det notert en høy forekomst av foster med anomalier i kraniet. *In vitro* forsøkene ga tilsvarende misdannelser som *in vivo* (O'Shea, 1979, publisert).
- Rotte, oralt** En dose 0,185 % kobber gitt som kobberacetat i vann (tilsvarende 588 mg/l og 82 mg kobber/kg kv/dag) gitt til en gruppe rotter. En kontroll gruppe ble gitt demineralisert vann. Behandlingen startet 7 uker før drektigheten og fortsatte i løpet av drektigheten. En gruppe på 7 rotter i kontrollen og 14 i behandlet gruppe ble avlivet etter 11. 5 dager i drektighetsperioden. En annen gruppe på samme størrelse ble avlivet etter 21.5 dager i drektighetsperioden. En tredje gruppe på samme størrelse fikk unger. **Resultater:** Det var ingen toksisk effekt på mødrene, men kobber innholdet i lever og nyre var økt. Hos 11.5 dager gamle foster ble det sett redusert yolk-sekk diameter og "crown-rump" lengde. Hos 21.5 dager gamle foster ble det sett reduksjon i forbeining i alle forbeiningsområder som ble undersøkt mens hos nyfødte ble dette kun sett i servikale og kaudale virvler samt falanger i forlabber. Resultatene tyder på at reduksjon i forbeining er reversibel (Haddad, 1990, publisert).
- Kanin, oralt** Dosenivåer på 0, 6, 9 eller 18 mg kobber/kg kv/dag ble gitt som kobberhydroksid fra dag 7 til 28 av drektigheten. Tilført med sonde til 22 kaniner /gruppe. Fulgt OECD guideline 414/GLP
Resultater: Tre dyr døde og to aborterte ved 18 mg/kg/dag. Et dyr aborterte ved 6 mg/kg/dag ved dag 27 av drektigheten, men dette ble ikke betraktet som behandlingsrelatert. Det var tap i kroppsvekten ved 9 og 18 mg/kg i begynnelsen, men disse gruppene tok igjen vekt fra midten av forsøket slik at ved slutten av forsøket var det en reduksjon i kroppsvektøkningen på 32 og 72 % i forhold til kontrollen for henholdsvis 9 og 18 mg/kg/dag. Fôrintaket var også redusert ved disse dosene. Fostervekt var redusert ved den høyeste dosen. Det ble sett en svak økning i forekomsten av foster med variasjoner og forsinket forbeining ved de to høyeste dosene. **NOAEL (mødre):** 6 mg/kg kv/dag basert på redusert kroppsvektøkning **NOAEL(avkom):** 6 mg/kg kv/dag basert på økning i forekomst av variasjoner og forsinket forbeining (Munley, 2003, ikke publisert, sponset av tilvirker).

Sammendrag (reproduksjonstoksisitet og teratogenese):

Reproduksjonstoksisitet: Kobber ga ingen effekt på reproduksjonsindeksene, men det ble sett redusert miltvekt både hos foreldre og avkom.

Teratogenese: Kobber har ved intravenøst tilførsel tidlig i drektigheten, gitt alvorlige misdannelser i mus. I et forsøkt i rotte ved høye doser oralt ble det også sett alvorlige misdannelser. I et annet forsøk på rotte ved relativt lave doser oralt, ble det imidlertid kun sett forsinket forbeining. Denne effekten ble sett ved doser som ga ingen toksisitet hos mødrene. Effekten var imidlertid reversibel. Forsinket forbeining ble også sett, men ved doser som var toksiske for mødrene i forøket på kanin. Dette forsøkt viste at kanin er meget følsom for kobber da dødelighet ble sett ved relativt lave doser.

5.1.9 Nevrotoksisitet

Ikke utført.

5.1.10 Spesielle forsøk

Grupper av mus ble gitt doser på 50, 100 og 200 ppm (300 ppm for måling av DHT) kobber som kobbersulfat løst i vann for 3 til 10 uker. Fire testemetoder ble benyttet for å undersøke immunsystemet: 1) Proliferasjonstesten: Lymfocytene fra milten av

behandlede mus ble dyrket *in vitro*, ble tilsatt radiomerket tymidin og stimulert med konkanavalin og lipopolysakarid (LPS) av *E. Coli*. 2) Produksjon av antistoff: Mus immunisert med SRBC i.p og fem dager etter ble lymfocytene tatt fra milten og antall IgM plaque-forming celler i kultur med SRBC ble bestemt. 3) Testing for autoantistoff produksjon ble utført ved eksponering av lymfocytter fra behandlede mus til bromalin-RBC fra ikke-behandlet mus. 4) Testing av Delayed-Type-Hypersensitivity (DTH): Dette ble testet ved å injisere behandlet mus med SRBC etterfulgt av subkutan administrasjon av antigenet. Her ble det i tillegg benyttet en dose på 300 ppm og undersøkelsene ble foretatt etter 5 og 10 uker.

Resultater: Det ble oppgitt at vanninntaket var redusert ved høyeste dose og kroppsvekten var ikke påvirket. Hemming av proliferativ respons til konkanavalin ble sett ved 100 ppm etter 8 uker og ved 200 ppm ved 3 og 8 uker. Ved 50 og 100 ppm ble det derimot sett økt proliferativ respons mot LPS etter 3 uker. Dette var imidlertid redusert etter 8 uker. Mus eksponert for 50 eller 200 ppm hadde økt produksjon av autoantistoffer. DHT var ikke påvirket etter 3 uker med behandling ved 100 ppm, men ble redusert etter 5 uker ved denne dosen. Reduksjon i DHT ble også sett ved 200 ppm etter 10 uker og 300 ppm ved 5 og 10 uker. Forsøket viser at normal funksjon av immunsystemet kan forstyrres av kobber (Marisol, 1991, publisert) .

5.1.11 Humane data

Akutt giftighet

Akutt toksisitet er sjelden men kan forekomme ved konsum av kontaminert mat eller drikkevann. Kobber fører imidlertid til oppkast og har dårlig smak slik at forgiftning hindres. Symptomer på forgiftning omfatter økt spyttutskillelse, magesmerter, oppkast og diaré. Oppkast er rapportert ved konsum av drikkevarer med kobber innhold mellom 25 og 840 mg/L.

Subkronisk giftighet

Araya (2001) utføre et forsøk på 179 individer fra tre forskjellige nasjonaliteter: Santiago Chile (60), Grand Forks, USA (61) og Corleraine Nord Irland (58). Personene fastet kvelden før og fikk 200 ml kopparsulfat løst i vann en dag per uke (om morgen) i fem uker. Konsentrasjonen av kopper var 0, 2, 4, 6 og 8 mg/l. Subjektene fylte ut et "tegn på symptom"-skjema før forsøket og 15 min etter forsøket samt 24 timer etter forsøket per telefon. Det ble også observert i en time etter forsøket. Av de magetarmkanalplagene som ble notert (kvalme, smerter i magen, oppkast og diaré), var kvalme den mest rapporterte (av 27 %) i løpet av 15 minuttene etter eksponering. Kvalme var forbigående i de fleste tilfellene. Oppkast sammen med kvalme forekom hos fem personer: 1 hver i 4 og 6 mg/l og 3 i 8 mg/l. Et tilfelle med oppkast forekom ved 6 mg/l, men ble ikke relatert til eksponeringen. Diaré ble rapportert å forekomme 1 til 24 timer etter eksponering og ble notert hos 5 personer (2.8 %) og var assosiert med kvalme og oppkast. Statistisk analyse av data ga en **NOAEL på 2 mg/l**.

Pratt (1985) ga 10 mg/kg kobberglukonat til 14 frivillige personer i 12 uker. Det var ingen økning i kobber, zinc eller magnesium in serum, urine eller hår. Hematocrit, triglycider, SGOT, GGT, LDH og kolesterol nivåer var ikke signifikant påvirket av behandlingen. **NOAEL = 10 mg/person/dag**.

Kronisk giftighet

Det foreligger få data om kronisk toksisitet hos mennesker. Man kjenner til to tilstander der kobber fører til toksisitet.

Indian Childhod Cirrhosis (ICC) er en dødelig tilstand som er karakterisert med høyt kobber akkumulering i lever og som opprinnelig ble assosiert med oppbevaring av melk i kobber redskaper. Tilstanden er imidlertid vist å ha en genetisk predisposisjon i mange tilfeller av ICC. Isolerte tilfeller av Idiopathic Copper Toxicosis (ICT) som er identisk til ICC er også blitt rapportert i USA og Europa.

Wilson's Disease (WD) er en autosomal recessiv defekt i gener som regulerer intracellulær transport av kobber. Defekten fører til forstyrrelse i intracellulær transport av kobber slik at det ikke bindes til ceruloplasmin eller skilles ut i galle. Det oppstår en akkumulering av kobber i lever, hjerne og øye som fører til levercirrose og nevrologisk degenerering samt deponering av kobber i kornea. Asymptomatiske bærere av Wilson

desease kan også ha unormal akkumulering av kobber (Brewer & Yuzbasian-Gurkan, 1992), men data som støtter dette er begrenset. Heterozygot bærere er estimert å forekomme med en hyppighet på 1 i 100 individer (IPCS, 1988) og kan derfor være en risikogruppe.

Økte nivåer av kobber hos voksne med ubehandlet WD eller hos barn med ICC har blitt assosiert med mulig økning i forekomsten av hepatomer. Det foreligger imidlertid ikke bevis på økt kobber inntak i normal populasjon er assosiert med økt kreftforekomst.

Arbeideres helse

Det er publisert flere undersøkelser om såkalt Vineyard Sprayer´s Lung (VSL) hos arbeidere som brukte "Bordeaux Mixture" (løsning av kobbersulfat). I en publikasjon ble det rapportert om to personer som sprøytet med hjemmelaget "Bordeaux Mixture" i druetrær. Disse fikk opprinnelig diagnose tuberkulose og fikk behandling mot dette. Den ene ble ikke helt frisk og den andre ble frisk, men ble syk igjen. Lungebiopsi ved kirurgi, avdekket at alveolene var fullt opp med makrofager. Det ble også sett granulomer i alveolveggene og fibro-hyalin noduler. Det ble funnet kobber i makrofagene. Disse funnene ble sett ved test på marsvin. Det påstås at denne tilstanden er relatert til ukontrollert bruk av hjemmelagd Bordeaux Mixture uten verneutstyr (Pimentel, 1969).

I en annen publikasjonen ble det rapportert om tre arbeidere som sprøytet druetrær med hjemmelagd Bordeaux Mixture. Alle disse hadde lungeskader som ble beskrevet ovenfor. Lever var i tillegg undersøkt og det ble funnet proliferering og svelling av Kuppfer celler og dannelse av granulomer som inneholdt kobber. Disse funne var alltid lokalisert nær portalen (Pimetel, 1977)

I en reviewstudie av 20 000 autopsier av arbeidere fra landbruksområder i Portugal ble (VSL) identifisert hos 832 personer tilsvarende 4 % av alle autopsier og 20 % av de som hadde respiratoriske problemer.

Publikasjonen nevner 33 pasienter som var hospitalisert i Lisbon university Hospital. Pasientene var i en lader fra 35 til 76 og 24 % av de var røykere. Syv tilfeller av disse hadde lungekreft. Det ble oppgitt at kvinne i 50 års alder som hadde utviklet VSL hadde sprøytet druetrær siden hun var 10-14 år (Villar 1980).

En studie publisert av Plamenac i 1985 der arbeidere som sprøytet med Bordeaux mixture ble sammenlignet med ikke-landbruksarbeidere fra landbruksområder som kontroll gruppe. Makrofager innholdende kobber ble funnet i 64 % arbeidere. Ingen slike funn ble gjort i kontrollen. Celleendringer i lungene hos arbeidere ble sett hyppigere hos røykere enn ikke røykere.

Et abstrakt av en publikasjon oppsummerer endringer i lever hos arbeidere i druetrær og noterer at tilsvarende endringer er også sett hos arbeidere som ble eksponert til annen tye støv (sement, pels, plast og ved) (Menzes, 1996)

Førstehjelp ved forgiftning

Ingen antidoter er nevnt. Ved forgiftning anbefales bruk av BAL. Dersom dette ikke er tilgjengelig kan man bruke eggehvite i det kobber bindes til albumin.

5.1.12 Klassifisering og merking

Kobberoksid er ikke oppført i Stofflisten. Foreslått klassifisering: **[Xn; helseskadelig]; [R20/22 Farlig ved innånding og svelging].**

5.1.13 Nasjonale normer

ADI

Problemområde: EUs SCF har satt øvre grense for tolerabelt inntak til 5 mg/person/dag for voksne. Dette er basert på humandata der 10 mg/person/dag ikke ga effekter. SCF har brukt en UF på 2 for å ta hensyn til forskjeller i følsomhet mellom individer. Dette støttes også av VKM faggruppe 4. Dette gir en ADI på 0,08 mg/kg/dag.

RMS i EU har ikke benyttet humandata for å fastsette av ADI og begrunner dette med at LOEL for mennesker ikke er fastsatt. RMSs forslag til ADI er å benytte NOAEL på 15 mg/kg/dag ut fra vurdering av subkroniske forsøk og UF på 100 dette gir en ADI på 0,15 mg/kg/dag.

Tilvirker mener at den øvre verdien av WHO's 1982 anbefaling om tolerabel daglig inntak på 0,05- 0,5 mg/kg/dag bør benyttes som ADI.

Dersom NOAEL i subkronisk forsøk blir satt til 8 mg/kg/dag (se problemområde under subkronisk forsøk) og med en UF på 100, blir gir ADI = 0,08 mg/kg/dag. Dette vil være i samsvar med EUs SCF og VKM sine anbefalinger.

Alle forslag nevnt ovenfor er basert på subkroniske forsøk da det ikke foreligger langtidsforsøk med kobber. Bør en ekstra UF benyttes ved beregning av ADI for kobber?

AOEL

Problemområde: Det foreslås å benytte NOAEL på 15 mg/kg/dag fra et års forsøk på hund og reproduksjonsforsøk på rotte. Med en UF på 100 gir dette en AOEL på 0,15 mg/kg/dag. Absorpsjon oralt i rotte er imidlertid ca. 13 % og dersom dette benyttes blir AOEL = 0,02 mg/kg/dag.

AOEL forslag i EU er basert på NOAEL på 16 mg/kg/dag fra 90-dagers forsøk på rotte og en UF på 30, dette gir en AOEL på 0,25 mg/kg/dag når det korrigeres for oralt absorpsjon på 50 %. Det er ikke gitt noen klar begrunnelse for valg av UF og 50 % for oralt absorpsjon.

Teratologiforsøk på kanin har en NOAEL på 6 mg/kg/dag. Forsøket er ikke anbefalt, av tilvirker og RMS, benyttet i risikovurdering av kobber. Årsaken er at kobber er oppgitt å ha en baktericid effekt på mikrofloraen i magetarmkanalen som er viktig for fordøyelsen hos kanin. Det er også oppgitt at dosen kaninene eksponeres for vil være vanskelig å bestemme da det er vannlig for kanin og ete noe av sin avføring som er hovedutskillelsesvei for kobber.

ARfD

Akutt referansedose er ikke relevant i dette tilfellet da kobber har lav toksisitet ved akutt eksponering.

5.2 Metabolitter

Ikke relevant da kobber ikke metaboliseres.

5.3 Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

5.4 Preparat – Nordox 75 WG

5.4.1 Akutt toksisitet

Akutt oral

LD50 i rotter er 3165 mg/kg (Longobardi 2000). Ni dyr døde ved den høyeste dosen benyttet (4800 mg/kg) og 2 døde ved 2400 mg/kg. Det var en rekke kliniske symptomer i disse gruppene men også hos dyr i de to laveste dosegruppene (600 og 1200 mg/kg). Symptomene var borte innen 7 dager hos alle dyr bortsett fra dyr som overlevde ved høyeste dose.

Akutt dermal

LD50 i rotte var > 2000 mg/kg kv. Det var igjen dødelighet eller kliniske symptomer (Driscoll 2000).

Akutt inhalasjon

LC50 var > 4.8 mg/L luft (den eneste dosen testet). Det var ingen dødelighet men en rekke kliniske symptomer ble notert. MMAD var på 5.17 µm. (Wesson 2000). Forsøket med virksomt stoff ble utført med MMAD på 2-3 µm og som gir grunnlag for R20 Farlig ved innånding. Det kan derfor ikke utelukkes at preparatet som inneholder 862 g/kg kobberoksid ville ha gitt samme resultat som virksomt stoff dersom preparat hadde blitt testet med MMAD tilsvarende virksomt stoff.

Sammendrag (akutt toksisitet):

Nordox 750 WG vurderes som farlig ved innånding (**R20 Farlig ved innånding**). Det er lite giftig oralt og ved hudkontakt.

5.4.2 Irritasjon/allergi

Hudirritasjon	Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var 0 for erytem og 0 for ødem. (Driscoll, 2000).
Øyeirritasjon	Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 0.6 for uklarheter i hornhinnen, 0,6 for skader i regnbuehinnen, 1.7 for ødem i bindehinnen og 1 for rødhet i bindehinnen. (Moore, 1999)
Allergi	Nordox 75 WG er ikke funnet allergifremkallende i en maksimeringstest i marsvin. (Driscoll, 1999).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Nordox 750 WG er ikke hud- eller øyeirriterende og er heller ikke allergifremkallende ved hudkontakt.

5.4.3 Klassifisering og merking

Preparatet Nordox 750 WG klassifiseres [**Xn; Helsekadelig, R20 Farlig ved innånding**]. Det er tatt hensyn til klassifiseringen av virksomt stoff, formuleringsstoffer, og forsøkene på preparatet.

5.4.4 Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjon in vitro, menneske	Det ble brukt hud fra menneskebryst fra personer i alder 22-66 år. Split-thickness hud ble benyttet. En dose på 5,40 mg/cm ² av konsentrert preparat ble benyttet. Eksponeringstid varte i 6 timer men måling av kobber i reseptorvæsken ble fortatt i 24 timer. Kun 0,06 % kobber ble tatt opp. Med hensyn til fortynnet preparat ble det ikke utført forsøk med kobberoksid. I et annet forsøk med fortynnet preparat innholdende kobberhydroksid (50% WP) ble absorpsjon på 4,2 %. I dette forsøket ble flere kobberforbindelser og preparater testet. Resultatene var sammenfallende og viser minimal absorpsjon av kobber (0-0,12 %) for konsentrert preparat og 0-4.2 for fortynnet preparat (Roper, 2004)
Dermal absorpsjon in vivo, rotte	Ikke utført

Sammendrag (dermal absorpsjon):

Dermalt opptak av kobber i Nordox 750 WG settes til 0,06 % ved utblanding. Ved sprøyting settes opptaket til 4,2 %.

5.5 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur**Eksponering ved bruk**

NAD for [preparatet] er satt til 300 g /daa (basert på sprøyting i frukt). Sprøytemetoden er traktormontert sprøyte. Forventet eksponering er beregnet vha 3 modelleringer, oppsummert i tabellen nedenfor. Eksponeringen er sammenlignet med en foreslått AOEL for kobber er 0,02 mg/kg kv/dag (basert på 90-dagers forsøk på rotte)

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verneutstyr	% av foreslått AOEL med fullt verneutstyr
	Uten verne Utstyr	Hansker Utbl	Hansker utbl/spr	Hansker utbl/spr + maske utbl	Hansker utb/spr + overtr.-dress spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr + overtrekk spr+ hoddebeskyttelse		
Europoem** Kun indikative verdier (modellen har få data for WG)	0,78					0,6		3900	300
UKPoem Solid formulering (med tysk ubl. data 75 percentil) **	1,65			1,1				8250	550
Tysk modell, 75 percentil **	0,53						0,0209	260	100

* Felles parametre for alle modellene: Dermal absorpsjon 0,06 % for konsentrat og 4,2 % for fortyntet, sprøytetid 6 timer, sprayvolum 150 l/ha. Kroppsvekt = 60 kg.

**Sprøyteareal 10 ha basert på sprøyting i frukt.

Beregnet eksponering varierer fra 0,53 mg/kg/dag til 1,65 mg/kg kv/dag uten bruk av verneutstyr, dvs. overskridelse av foreslått AOEL i samtlige modeller.

Med Tysk modell 75 percentil tangeres foreslått AOEL ved bruk av full pakke verneutstyr under utblanding og sprøyting.

Med UKPoem med utblandingsdata fra Tysk modell – 75 percentilen overskrides foreslått AOEL selv ved bruk av hansker og maske (FFP2), og det er med denne modellen ikke mulig å velge mer verneutstyr (kan velge maske med FFP3 filter, eksponeringen blir da 1,1 mg/kg/dag d.v.s. fremdeles over foreslått AOEL).

Europoem gir kun indikative verdier i dette tilfellet, dvs. at det er for få datapunkter i modellen som dekker dette scenariet. Svakheten med de andre modellene er at det ikke gis en tilsvarende melding ved manglende datagrunnlag i modellen.

Eksponering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur:

Det er innlevert beregninger som viser at arbeidere som håndterer behandlede planter eksponeres for mengder under AOEL selv når det ikke benyttes verneutstyr.

Konklusjon og sammendrag eksponering:

Det er utført eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Nordox 750 WG. Beregnet eksponering tangerer foreslått AOEL for kobber i tysk modell- 75 percentil ved bruk av full pakke med verneutstyr. Det er innlevert beregninger som viser at arbeidere som håndterer behandlede planter eksponeres for mengder under AOEL selv når det ikke benyttes verneutstyr.

6. Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Vurderingen er i hovedsak basert på EUs "Draft Assessment Report" (DAR) skrevet av "Rapporteur Member State" (RMS) Frankrike i 2007 (Vedlegg Ø1), to svenske vurderinger (KEMI) fra hhv. 1991 (Vedlegg Ø2) og 1992 (Vedlegg Ø3), en norsk helhetsvurdering fra 2003 samt dokumentasjon fra tilvirker.

Anbefalt dosering medfører en maksimal tilførsel til miljøet per behandling på 281,3 g Cu/daa mot rothalsråte i frukt, 225 g Cu/daa i større frukttrær (3-4 m), 150 g Cu/daa i mindre frukttrær (2-3 m) og 169 g Cu/daa i bærevikster. Det kan sprøytes en til tre ganger pr. sesong i frukt og bær, enten om våren før blomstring eller om høsten etter innhøsting og ved bladfall. NAD er satt til 225 g preparat/daa (169 g Cu/daa).

7.1 Kobber(I)oksid

7.1.1 Skjebne i jord

Nedbrytning og binding/kompleksdannelse:

Kobber brytes ikke ned og oppfører seg annerledes i jord enn organiske forbindelser vil gjøre. De vanlige datakravene på skjebne i miljøet blir mer eller mindre meningsløse for metaller og det er derfor ikke mulig å vurdere kobber på samme måte som vanlige plantevernmidler. Det gis derfor en mer generell oppsummering av kobbers egenskaper og skjebne i jord.

Kobber er et naturlig forekommende grunnstoff og tungmetall i jord. I Norge har man funnet at bakgrunnsverdiene for kobber ligger i området 5-12 mg/kg jord i humussjiktet og 15-47 mg/kg jord i uforstyrret mineraljord (Ø2, NILU OR 12/2003). Kobber brytes altså ikke ned men kan foreligge på ulike former og inngår i ulike komplekser i jord og vann avhengig av bl.a. pH og redokspotensial. Kobber kan forekomme på ioneform, enten ett- (Cu^+), eller toverdige (Cu^{2+}), eller inngå i organiske eller uorganiske komplekser. Den totale mengden av kobber på disse formene i vannfasen i jorda utgjør det som kalles totalt løselig kobber og som da er biotilgjengelig. Dette utgjør som regel mindre enn 1 % av den totale mengden Cu i jord (DAR, Ø1). Det vil si at 99 % eller mer av kobberet i jord foreligger som bundet til den faste fasen i jorda. I en studie referert i DAR ble 24 jordtyper undersøkt og der fant man at den totale kobbermengden lå på 4-64 mg/kg jord. I denne studien ble det i de ulike jordtypene vist at mellom 0,1 og 3 % av kobberet var mineralbundet, mellom 13 og 46 % var bundet til organisk materiale og 3-36 % var bundet til oksider ("oxide occluded"). I de fleste jordtypene var likevel mesteparten av kobberet knyttet til en restmengde på mellom 24 og 77 % i de ulike jordtypene.

Kobber kan foreligge som frie ioner, enten som toverdige Cu^{2+} med den hydratiserte formen $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ eller som enverdige, Cu^+ , avhengig av redoksforholdene. Under anoksiske/reduserende forhold vil ofte Cu^+ være den dominante formen for kobber (Cu^{2+} reduseres til Cu^+). Vannmetting av jord vil ofte kunne føre til at Cu^+ , og i noen tilfeller elementært kobber, Cu^0 , blir mer termodynamisk stabile enn Cu^{2+} (EU DAR, Ø1). Cu^+ inngår da oftest i forbindelser/komplekser som har kovalente bindinger og som på grunn av dette ofte blir mer stabile og lite vannløselige (Ø2). Dette er da forbindelser som for eksempel $\text{Cu}(\text{I})_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{II})$ sulfider og $\text{Cu}(\text{I})$ sulfid. I jordbruksjord vil det oftest være aerobe forhold og den mest dominerende formen for kobber vil i hovedsak være komplekser hvor toverdige kobber inngår. Cu^{2+} -salter er ofte lettløselige i vann og dissosierer som regel fullstendig, men sulfider, oksider og hydroksykarbonater av toverdige kobber er lite eller ikke løselige i vann (Ø2).

pH

pH er en annen viktig faktor som kan bestemme hvilke former for Cu man har i jord. Ved $\text{pH} < 6$ foreligger det meste som toverdige kobber ($\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$), mens det ved $\text{pH} > 8$ er enverdige Cu i det uorganiske komplekset $\text{CuOH}(\text{H}_2\text{O})_5^+$ ($\text{Cu}(\text{OH})^+$) som dominerer (EU DAR, Ø1).

Uorganiske komplekser

En rekke uorganiske forbindelser kan danne komplekser med $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$. De mest vanlige ligandene er: OH^- , $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$, $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$, Cl^- , SO_4^{2-} og S^{2-} . Kobber vil som regel i første omgang hydratiseres i vannløsninger. Graden av hydratisering vil avhenge av pH. Ved $\text{pH} < 7$ vil Cu^{2+} -ioner være dominerende, mens $\text{Cu}(\text{OH})^+$ blir viktigere etter hvert som pH øker. Ved $\text{pH} > 7$ vil $\text{Cu}(\text{OH})_2^0$ og CuCO_3^0 være dominerende og man kan få utfellinger. Partialtrykket til CO_2 vil ha betydning for hvor mye CuCO_3^0 som dannes. Øker CO_2 -konsentrasjonen i jorda ti ganger i forhold til den atmosfæriske konsentrasjonen vil CuCO_3^0 -konsentrasjonen være tilnærmet lik $\text{Cu}(\text{OH})_2^0$ -konsentrasjonen. Ytterligere økning av CO_2 -konsentrasjonen gir enda høyere CuCO_3^0 -konsentrasjon. Andre komplekser vil være mindre viktige i det pH-området som er vanlig i jord, som for eksempel CuSO_4^0 og CuCl^0 . For at de to siste skal oppstå kreves reduserende forhold. I tillegg kan Cu bindes sterkt til metalloksider (Fe og Mn) i jord (EU DAR, Ø1).

Organiske komplekser

Kobber danner også organiske komplekser i jord. Kobber kan danne komplekser med ulike organiske ligander som for eksempel alifatiske syrer, aminosyrer, fenolsyrer, peptider, proteiner, polysakkarider, humussyrer og fulvinsyrer ("fulvic acids"). Akkurat i rotsonen antar man at det er enkle forbindelser som alifatiske syrer og fenoler, som danner komplekser sammen med Cu. Mer komplekse molekyler som humus- og fulvinsyrer antas å være viktigere i kompleksdannelsen med Cu ellers i jorda. Kobberkomplekser med fulvinsyrer er mer løselige i vann enn Cu-humuskompleksene, som ofte feller ut. Avhengig av pH kan organisk bundet kobber variere fra mindre enn 20 % til nærmere 100 % av det totale løselige kobberet (som ofte ikke overstiger 1 % av totalt kobberinnhold i jorda). Ved lav pH ser man for eksempel at andelen av organisk bundet kobber er minimal pga at potensielle bindingssteder er protonert. Ved $\text{pH} < 4$ foreligger kobberet på ioneform som Cu^{2+} mens nær 100 % er bundet til organiske komplekser ved $\text{pH} 8$ (DAR, Ø1). Det kobberet man finner løst i jordvann og grunnvann er som regel bundet til organisk materiale (Ø2).

Transport av kobber:

Når det gjelder transport av kobber kan noe, men sannsynligvis en svært liten del, transporteres via røtter til dypere jordlag (Ø2). Snøsmelting eller mye nedbør i sandrike jordtyper kan transportere kobber bundet til humus ned til overflatenært grunnvann. Videre er det mulig at man kan få overflateavrenning/erosjon av kobber som for eksempel er bundet til humus og mineralisk materiale (Ø2). Videre vil en del kobber kunne tas opp i planter og "fjernes" ved innhøsting (norsk helhetsvurdering, 1997).

I DAR'en (Ø1) referes til en reviewstudie utført av Cetois et al., 2003 når det gjelder potensialet for vertikal og lateral (avrenning) transport av kobber. Det konkluderes med at Cu ikke transporteres i særlig grad vertikalt i jord, men bindes i de øverste jordlagene (0-30 cm). Funn av høye konsentrasjoner (95-100 mg Cu/kg) i dypere jordlag (40-60 cm) i vindruedistrikter er forklart med menneskelig aktivitet (utskifting av vindruerplanter). Videre er det beskrevet et studie fra et vindistrikt i frankrike (Gilbin, 2001) der lateral transport/overflateavrenning av plantevernmidler er undersøkt over flere år. To plott som ble utsatt for ulik behandling ble undersøkt. Det ene ble pløyd det andre ble bare herbicidbehandlet. De to plottene inneholdt hhv. 70 og 110 mg Cu/kg jord i de øverste 15 cm. I avrenningsvannet fra de to plottene fant man i gjennomsnitt 26 og 32 μg Cu/l, noe som indikerer noe høyere avrenning av kobber fra plottet som ikke ble pløyd. Jorda i dette plottet inneholdt også mer Cu i utgangspunktet. I andre studier beskrevet i Ø1 er transport via erosjon undersøkt. Det er vist at dette er en viktigere transportmekanisme for kobber enn både vertikal transport og overflateavrenning. For ytterligere detaljer henvises til Ø1.

Oppsummering skjebne i jord

Ved behandling av en kultur med kobber(I)oksid er skjebnen til kobberet avhengig av mange parametere. På bakgrunn av den generelle kunnskapen som er presentert ovenfor kan man gjøre en del antagelser. Kobberet i kobber(I)oksid er på redusert form som Cu^+ . I jordbruksjord er det som regel aerobe forhold og man kan anta at kobberet vil oksidere til Cu^{2+} ganske raskt som videre hydratiseres i kontakt med vann ($\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})^{2+}$). Man vil deretter kunne få kompleksdannelse med både organisk og uorganisk materiale. Ved den pH som er vanlig i norsk jordbruksjord vil sannsynligvis

det meste av kobberet som tilsettes etter hvert foreligge som hydratisert kobber, mer eller mindre løselige kobbersalter eller bundet til organisk materiale. Dette vil forandres hvis pH endres eller man får anaerobe forhold. Enkelte representative jordtyper på Østlandet kan ha pH på 5-6 og gjerne under 5 og en mindre andel av kobberet vil da være bundet til organisk materiale.

Det er svært vanskelig å forutse/bestemme hvor lang tid det kan ta før tilført kobber er blitt så sterk bundet at det ikke lenger er biotilgjengelig. Cu^{2+} er svært reaktivt, og man kan anta at det etter kort tid bindes til ulike komponenter i jorda. Dette er ikke dokumentert i innsendt litteratur.

Erosjon er ellers en viktigere transportrute for kobber til vannforekomster enn både transport nedover i jordprofilen og overflateavrenning.

Akkumulering i jord Akkumulering i jord er ikke usannsynlig. Kobber brytes ikke ned, verken biotisk eller abiotisk, men vil under de fleste forhold bindes sterkt til materiale i jorda. I områder hvor kobberforbindelser er benyttet i plantevernssammenheng er det påvist svært høye konsentrasjoner i jord. Dette er for eksempel sett i områder i UK (eplehager, opp til 1500 mg Cu/kg jord), Frankrike (vingårder, opp til 200-300 mg Cu/kg jord) og Tyskland (vingårder, opp til 1280 mg Cu/kg jord) (Ø1).

Rester i overflate- og grunnvann

Norge: Kobber er ikke med i JOVA-programmet. Dataene er hentet fra ulike rapporter.

- Sedimenter: Ca 10-400 mg/kg tørrvekt (Statlig program for forurensningsovervåking. Overvåkingsrapport nr. 819/01 TA-nr. 1797/2001, vedlegg Analyser 1990-1997, SFT/NIVA 2001).
- Jordsmonn: 6-27 mg Cu/kg jord (SFT, rapport nr. TA 986/1993), 1,7-210 mg/kg jord (Jordforsk, 2001).
- Grunnvann: < 1-71 µg Cu/l (SFT, rapport nr. TA 986/1993).
- Drikkevann (overflatekilder): 0,2-793 µg Cu/l (medianer mellom 9 og 22,7 µg Cu/l) (SFT, rapport nr. TA 986/1993).
- Kloakkslam: 27-2309 mg Cu/kg tørrstoff (SFT, rapport nr. TA 986/1993).
- Vassdrag og innsjøer: 0,5-37,5 µg/l (SFT, rapport nr. TA 986/1993).
- Fjorder: 0,5-8,7 µg/l (SFT, rapport nr. TA 986/1993).
- Ytre kystområder og åpne farvann: 0,5-181 ng Cu/l (SFT, rapport nr. TA 986/1993).

Andre land: Sverige: 0,1-3 µg tot-Cu /l (overflatevann), 1 µg tot-Cu /l (grunnvann) og 10-55 µg tot-Cu /l (marine og ferskvannssedimenter). Dette er bakgrunnsverdier og høyere verdier er funnet på enkelte forurensede lokaliteter, bl.a. 1-3 mg Cu i enkelte sedimenter langs Svenskekysten (norsk helhetsvurdering, 1997).

7.1.2 Nedbrytning i vann

Hydrolyse Ikke relevant.

Fotolyse i vann Ikke relevant.

Lett nedbrytbarhet Ikke relevant.

Vann/sediment Det er ikke levert standard vann-/sedimentforsøk, men et mikrokosmosforsøk (Schäfers, 2000) som er beskrevet i EU-rapporten (Ø1) er vurdert.

I dette studiet ble et vann/sedimentsystem behandlet med følgende doser av preparatet Funguran-OH 50 WP ($\text{Cu}(\text{OH})_2$): 2,5, 12, 24, 120 og 250 µg Cu/l. Hvert mikrokosmos, som bestod av naturlig vann og sediment, ble så behandlet 6 ganger med jevne mellomrom (dag 0, 10, 21, 31, 42, og 52). Total mengde Cu per testkonsentrasjon ble liggende på 11,2, 53,6, 107, 536 og 1071 mg basert på et toaltvolum på 750 l.

Mikrokosmosene inneholdt også akvatiske organismer og planter. pH lå på 8-9 i hvert mikrokosmos og oksygeninnholdet lå på 70-115 %. Vannet i mikrokosmosene inneholdt bakgrunnsverdier av kobber på < 2 µg/l, mens sedimentene lå på mellom 0,5 og 1,9 µg Cu/l porevann. Studiet konkluderer med at det meste av kobberet i mikrokosmosene var bundet til materiale i vannfasen. Like etter tilsetning av kobber til vannfasen ble det

naturlig nok målt forhøyede verdier av løst kobber i vannfasen, men påfølgende tilsetninger medførte ikke slike initielle forhøyede verdier. Etter 122 dager var det først i de mikrokosmosene som fikk tilsatt 120 og 240 µg/l man så kobberkonsentrasjoner i vannfasen som var høyere enn i kontrollene. I de mikrokosmosene hvor man tok ut prøver fra øvre deler av sedimentene så man en signifikant sammenheng mellom økning i kobberdoser og konsentrasjon i sedimentene sammenlignet med kontrollene. Porevannskonsentrasjonene i disse systemene lå på 10-40 µg Cu /l mens det i kontrollene lå på mindre enn 10 µg Cu/l. Basert på første ordens kinetikk ble halveringstiden for forsvinning fra vannfasen beregnet til 29 dager. RMS (Rapporteur Member State) kom frem til en halveringstid på 30,5 dager med de samme rådata og benyttet denne verdien i sin risikovurdering. Studiet er vurdert av RMS til å være akseptabelt.

Et annet studie (Wagemann og Barica, 1979) som er vurdert i DAR'en (Ø1) opererer man med halveringstider for forsvinning fra vannfasen i naturlige dammer (in situ) på 1-7 dager. I dette studiet ble kobbersulfat benyttet. Kobberkonsentrasjonene før behandling lå i området 1-12 µg/l, mens de rett etter behandling med kobbersulfat økte til 48-350 µg/l. Etter 10 dager var systemene gått tilbake til "steady state" med kobberkonsentrasjoner på 4-71 mg/l i de åpne dammene. Dammene var små og grunne og hadde ikke noe naturlig inn- og utløp. I vannfasen fikk man raskt utfelling av tenoritt (CuO) og malakitt (Cu₂(OH)₂CO₃) som så i sin tur raskt gikk over i sedimentene. I dette studiet ble også en rekke andre komplekser dannet ettersom de to mineralene dissosierte og beregninger viste at den største andelen av kobberet (II) forelå som organisk bundet (5-55 %), Cu(OH)₂ (33-75 %) og CuCO₃ (5,7-19 %) i de ulike dammene (pH 8,0-9,4). Dannelsen av organiske kobberkomplekser ble vist å være pH-avhengig med mindre mengder dannet ettersom pH i vannfasen økte. Ettersom pH økte og mengden organisk bundet kobber ble redusert så man samtidig en økning i mengden Cu(OH)₂ noe som forhindret en økning i Cu²⁺-konsentrasjonen (<0,1-0,4 %). I sedimentene, hvor anaerobe forhold dominerer, er det i studiet antatt at dannelsen av tungt løselige forbindelser som CuS og Cu₂S reduserer mengden fritt og tilgjengelig Cu²⁺. Dette studiet er i DAR'en akseptert som "supporting data".

Et tredje studie (Masuda og Boyd, 1993) er også vurdert i DAR'en som "supporting data". Dette studiet gir lite ny informasjon i forhold til Wagemann og Barica, 1979.

7.1.3 Skjebne i luft

Fotolyse i luft	Ikke relevant.
Nedbrytning i luft	Ikke relevant.
Fordampning	Ikke relevant.

7.1.4 Effekt på terrestriske organismer

En rekke studier med ulike kobberforbindelser er utført på ulike organismer, både terrestriske og akvatiske, men denne vurderingen er i utgangspunktet basert på studier som er gjort med kobber(I)oksid, siden det er forbindelsen det er søkt om godkjenning for. For enkelte organismer er det derimot ikke innlevert studier på kobber(I)oksid som er akseptert av RMS i DAR. I disse tilfellene er det i denne vurderingen tatt med resultater fra tester med andre kobberforbindelser. I enkelte tilfeller er det foretatt tilleggstester med andre kobberforbindelser enn kobber(I)oksid, og der dette er aktuelt er også disse tatt med. Når det i effektstudiene er snakk om LD/EC/LC50-verdier på x mg **Cu**/kg eller l, menes i alle tilfeller kobberionet Cu²⁺.

Pattedyr	Kobber(I)oksid er akutt oralt giftig for pattedyr, akutt oral LD50 rotte: henholdsvis 300 og 500 mg/kg kv for hanner og hunner, tilsvarende henholdsvis 261 og 435 mg Cu/kg kv for hanner og hunner (Driscoll, 1999a).
Fugler	Kobber(I)oksid er moderat akutt giftig (oralt og diett) for Japanvaktel, akutt oral LD50: 650 mg Cu/kg kv diett: 3306 mg Cu/kg kv. Kroniske effekter sett i reprodudie med Kobberhydroksid, NOEC: 57,5 mg Cu/kg diett.

Testforbindelse	Art	Studietype	LD50 (mg Cu/kg kv)	NOEL/NOEC (mg Cu/kg kv)	Studiekvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid (84,5% kobber)	Japanvaktel	Akutt oral	1183	845 (NOEL)	Akseptert av RMS i DAR	Dickhaus, S./ Heisler, E. (1988b)
Kobber(I)oksid WG*	Nordkrattvaktel	Akutt oral	650	375 (ca)		Bossotto, A.P (2000)
Kobber(I)oksid	Nordkrattvaktel	Diett	3306	136 (NOEC) 32,0 mg Cu/kg kv/d (NOEL)		Gallagher, Mitchell, Beavers, VanHoven (2002)

* Kobber(I)oksid WG ("Cobre Nordox Super" 75 WG, kobberinnhold 75% w/w, 86,2% kobber(I)oksid, ukjent batchnr.)

Reproforsøk: Utført med kobberhydroksid (technical, 88% kobberhydroksyd, 57,5% kobber), testet på nordkrattvaktel (*C. virginianus*) og stokkand (*A. platyrhynchos*). Negative effekter på en rekke parametre ved høyeste dose (2500 ppm) for begge arter. NOEC: 57,5 mg Cu/kg diett.

Bier

Giftigheten av kobber(I)oksid overfor bier er **lav til moderat** ved kontakt eksponering, LD50 (kontakt): >22 µg Cu/bie. Lite oralt giftig for bier med LD50 = 116 µg Cu/bie.

Testforbindelse	Varighet	Kontakt LD50	Oral LD50	Studiekvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid	48 t	>22 µg Cu/bie	-	Akseptert av RMS i DAR	Hoxter, Lynn (1991)
Kobber(I)oksid WG ¹	48 t	-	116 µg Cu/bie		Bossotto, 2000
Kobber(I)oksid WG ²	48 t	>82,5 µg Cu/bie			Wilkins, (2002d)

¹ Preparat: "Cobre Nordox Super" 75 WG. 82% kobber(I)oksid.

² Preparat: "Nordox Super" 75 WG, batch nr 200602. 75% kobber(I)oksid.

Andre leddyr

Giftigheten av kobber(I)oksid er i følge de utførte testene med preparat **lav**, med dødelighet under 50 % for standard artene *A. rhopalosiphi* (Moll, Bützler, 2002b) og *T. pyri* (Go*mann, A, 2002b). Laboratorietester er utført med preparatet Kobber(I)oksid WP ("Nordox Cuprous Oxide, Agro Grade", batch nr. 100501, 98 % kobberoksid w/w, 87 % kobber w/w), på *A. rhopalosiphi* og *T. pyri*.

For *A. rhopalosiphi* er **giftigheten lav**, med dødelighet på 10 % i høyeste dose (4500 g/daa). Parasiteringsraten ble signifikant redusert fra laveste tilsatte dose (55,7 g CuO/daa (48 g Cu/daa)) opp til 500 g CuO/daa (440 g Cu/daa), mens reduksjonen ikke var signifikant ved de to høyeste eksponeringsdosene. LR50>3920 g/daa.

For *T. pyri* er **giftigheten lav**, med dødelighet på 6 % etter 3 og 6 dager ved eksponeringsdose på 3000 g CuO/daa (2610 g Cu/daa). Korrigert dødelighet var 3,1 % etter 6 dager.

Meitemark

Kun en akutt preparattest på meitemark er akseptert i DAR, og denne viser at kobberoksid er **moderat til lite giftig** med tanke på dødelighet (se tabell: 14 d LC50 = 862 mg Cu/ kg jord). Et endepunkt fra et studie med kobbernitrat (Heimbach, 1985, LC50: 217 mg Cu/kg jord) er benyttet i eksponeringsberegningene.

Studier fra åpen/publisert litteratur viser imidlertid en stor variasjon i meitemarks følsomhet overfor kobber, avhengig av fysiske og kjemiske egenskaper ved jorden, tilstedeværelse av kobber og andre metaller fra tidligere, samt art av meitemark. Andre studier har kommet frem til akutt (14 d) LC50 verdier på 181 mg Cu/kg (CuSO₄) (Streit, B., 1984), 353 (kobbernitrat) og 522 (CuSO₄) mg Cu/kg (Callahan et.al., 1994), 683 mg/kg (kobbernitrat, Spurgeon, 1994), 217 mg Cu/kg (kobbernitrat, Heimbach, 1985) og 536-637 mg/kg (kobberoksyklorid, Haque, A./Ebing, W, 1983). Disse studiene er i hovedsak utført på *E. foetida*, i OECD jord. Et studie utført i på *L. terrestris* i jord viste

en LC50 verdi på 58 – 69 (Verdier hentet fra DAR; RMS har ikke funnet denne informasjonen i originale publikasjoner og kan ikke bekrefte gyldigheten).

I DAR omtales litteraturstudier med mye nyttig informasjon, men RMS har ikke akseptert dette da det som er levert fra tilvirker er en "forvirrende samling av studier på fransk og engelsk der enkelte av figurene ikke er synlige, og dokumentet er vanskelig å lese" (ref. kommentar fra RMS i DAR). Enkelte av de omtalte funnene nevnes allikevel her. LC50-verdier oppgis fra 650 – 850 mg Cu/kg jord, men de subletale effektene, som reproduksjon og utvikling, trekkes frem som mer sensitive parametere enn dødelighet. Produksjon av kokonger har vist seg å bli påvirket i doser fra 50 – 200 mg/kg jord. Seksuell utvikling oppgis også som en sensitiv parameter, der forsinket fertilitet har blitt observert i doser fra 9 – 109 mg/kg jord (lab. studie).

I henhold til det samme litteraturstudiet ble det funnet at konsentrasjonene av kobber i vev hos meitemarken er tilnærmet lineært proporsjonalt med konsentrasjon i miljøet, i lave til moderate konsentrasjoner kobber i jorden. I følge ett studie var konsentrasjonen i meitemark 10 – 63 mg Cu/kg der konsentrasjonen i jord var fra 6,7 – 109,7 mg Cu/kg jord. Ved høye konsentrasjoner i jord ser det derimot ikke ut til at meitemarken konsentrerer kobber i vev. Normalt kobbernivå hos meitemark er ca 8 mg/kg, og maksimumskonsentrasjon i levende mark er målt til 110 – 120 mg/kg. Ved konsentrasjoner i miljøet på over 40 mg Cu/kg er nivået i meitemark signifikant lavere enn i jorden. Samtidig viser andre studier en linearitet mellom konsentrasjoner i jord og vev hos meitemark ved konsentrasjoner opp til mellom 400 og 800 mg/kg jord.

Vedlegg Ø2 (s.8) nevner også subletale effekter, der doser på 35 mg/kg oppgis som laveste toksiske grense for meitemark (reduisert tilvekst og reproduksjon oppstår).

Langtidforsøk er utført og innlevert av tilvirker, men RMS har ikke akseptert disse verdiene, da de fleste oppgis i forbindelse med litteraturstudiet som er nevnt over. NO(A)EC-verdiene som oppgis ligger derimot mellom 30 – 210 mg Cu/kg (studiene er utført på ulike meitemark arter, i ulike jordtyper og med ulike kobberforbindelser). Når det gjelder langtidseffekter oppgir flere studier at toksisiteten overfor meitemark er lavere i jord som har vært kontaminert over lang tid enn jord som nylig har blitt kontaminert (mange av studiene som er utført er foretatt i nylig kontaminert jord).

Feltforsøk

Tilvirker har startet opp et feltforsøk i Syd-Tyskland (Niefern og Heiligenzimmern), som fortsatt pågår.

Test-forbindelse	Art	Eksponering	EC/LC50 (mg Cu/kg)	Studie-kvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid WP*	Eisenia foetida	Akutt 14 d	862	Akseptert av RMS i DAR	Gilham, A.M. (2001b)

* Preparat: "Kobber(I)oksid 75% WP", batch nr. 200601, 86% kobber w/w

Mikroorganismer

En test er utført på preparatet Kobber(I)oksid WP ("Nordox super 75 WP", batch nr. 200601, 75% kobber w/w). Testen indikerer ingen langtidseffekter (> 25%) på verken respirasjon eller nitrogentransformasjon.

I Landbrukstilsynets helhetsvurdering, som ble utført på Kobberkalk i 2003, opplyses det derimot at det er sett tegn på negative effekter på nitrogenmineraliseringen, fosfataseaktiviteten og ureaseaktiviteten ved forhøyede verdier (3- 4 ganger bakgrunnsverdien, dvs. ca 45 – 60 mg/Cu/kg). Effektnivå ansen å være avhengig av jordens kjemiske og fysikalske egenskaper, der lav pH forsterker de negative effektene.

Planter

Funn viser at kobber er fytotoksisk for planter fra konsentrasjoner på 0,02 mg Cu/L (ICA, 1999) i "nutrient media without the interference of soil binding". Toleransen varierer; enkelte gressarter vokser i konsentrasjoner opp til 11000 mg cu/kg (Hunter et.al 1987), mens enkelte trær ikke tåler konsentrasjoner på 12,5 mg Cu/kg (Powell og Lyons, 1995). Basert på litteraturstudier, utført i forbindelse med forurensing fra industri (akseptert av RMS).

7.1.5 Effekt på akvatiske organismer

Fisk

Kobber(I)oksid er **ekstremt akutt giftig** for regnbueørret, med LC50 = 0,01-4,4 mg Cu/l.

Testforbindelse	Art	Eksposering	LC50 (mg Cu/l)	NOEC (mg Cu/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid	Regnbueørret (<i>O.mykiss</i>) (flow-through)	Akutt 96 t	0,0344 ³	0,0184 ³	Akseptert av RMS i DAR, men RMS har flere kommentarer til tilvirkers tolkning av resultater samt den store variasjonen i resultatene.	Schäfers, C. (2002a)
Kobber(I)oksid ¹	Regnbueørret (<i>O.mykiss</i>) (flow-through)	Akutt 96 t	0,0106 ³	0,00548 ³		Schäfers, C. (2002)
Kobber(I)oksid ²	Karpe (<i>C.carpio</i>) (semi-statisk)	Akutt 96 t	4,37 mg Cu/l ⁴	1,5 mg Cu/l ⁴		Bossotto, A.P. (2000b)
Trebasisk kobber sulfat	Regnbueørret (<i>O.mykiss</i> , juvenile) (flow-through)	Kronisk, 21 d	-	0,97 mg Cu/L ⁴		Wütrich, V. (1992c)
Kobber-hydroksyd WP	Regnbueørret (<i>O.mykiss</i> , ELS)	Kronisk, 92 d	0,0044 mg Cu/L ³	0,0017 mg Cu/L		Schäfers, C. (2000b)
Kobber-hydroksyd WP	Regnbueørret (<i>O.mykiss</i> , Statisk test, med sediment)	Akutt, 96 t	0,18 mg Cu/L ⁵	0,125 mg Cu/L ⁵		Schäfers, C. (2000b)
Kobber(I)oksid	Sebrafisk (<i>D.rerio</i> , Statisk test)	Akutt, 48 t	1,58 mg Cu/L ³	1,06 mg Cu/L ³		Schäfers, C. (2000d)

¹ Kobber(I)oksid WP (batch nr. 200601, 75% kobber w/w)

² Kobber(I)oksid WG (ukjent batchnr., 75% kobber w/w), 86,2% kobber(I)oksid (w/w)

³ Oppløst, gjennomsnittlig målt konsentrasjon

⁴ Nominell konsentrasjon

⁵ Tilvirker har oppgitt andre EC50 og NOEC verdier; nominelle og "peak" målte. RMS er uenig i denne tilnærmingen, og har beregnet nye EC50 og NOEC verdier, basert på målte konsentrasjoner (oppløst, gjennomsnittlig målt).

Invertebrater

Kobber(I)oksid er **meget akutt giftig** for *D. magna*, med EC50 = 0,45 mg/l. NOEC_{kronisk} = 0,06 – 0,1 mg Cu/l.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg /l)	NOEC (mg eller µg /l)	Studie-kvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid ¹	Daphnia magna	Akutt 48 t	0,45 mg Cu/l ²	0,1 mg Cu/l ²	Akseptert av RMS i DAR	Noack, M. (1993)
Kobber oksyklorid	Daphnia magna	Kronisk 21 d	-	0,059 mg Cu/L ² (immobilisering og reproduksjon)		Noack, M. (2001)
Trebasisk kobber sulfat	Daphnia magna	Kronisk 21 d	-	0,059 mg Cu/L ³		Wütrich, V. (1992d)

¹ Kobber(I)oksid technical ("URA-17030", batchnr. 3557, 88% kobber)

² Nominell konsentrasjon

³ Totalt, gjennomsnittlig målt

Sedimentlevende organismer

Ett studie er innlevert der kobber(I)oksid er testet på *C. riparius*, men dette er ikke akseptert av RMS i DAR. Tabellen under viser resultater fra ett studie blant flere andre, utført med andre kobberforbindelser. Disse er akseptert av RMS.

Testforbindelse	Art	NOEC	Studie-kvalitet	Referanse
Trebasisk kobbersulfat	<i>C. riparius</i>	0,52 mg	Akseptert	Stäbler, D.

Testforbindelse	Art	NOEC	Studie-kvalitet	Referanse
		Cu/L*	av RMS i DAR	(2002b)

* Nominell konsentrasjon

Vannplanter Ingen studier for kobber(I)oksid oppgitt i DAR.

Alger Kobber(I)oksid er **meget til ekstremt giftig** for alger, med EC50 på henholdsvis 0,045 og 0,113 mg Cu/l for biomasse og vekstrate.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 ² (mg Cu/l)	NOEC ² (mg Cu/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Kobber(I)oksid ¹	<i>P. subcapitata</i>	72 t.	0,045 (biomasse)	< 0,115		Wenzel, A. (2002)
			0,113 (vekstrate)			

¹ Kobber(I)oksid WP ("Nordox super" 75% WP, kobber(I)oksid 75% WP, batchnr. 200601, 75% kobber w/w.

² Oppløst, gjennomsnittlig målt konsentrasjon

Mikrokosmos Ett akvatisk mikrokosmos studie er utført med Kobberhydroksyd WP (Schäfers, C., 2000a). Studiet er akseptert av RMS i DAR, og RMS har foreslått å benytte den laveste NOEC verdien, som er 3,12 µg Cu/L (oppløst, gjennomsnittlig målt). Den valgte NOEC verdien begrunnes med at lang eksponeringstid av overflatevann er sannsynlig, og gjenvinning av normal tilstand (recovery) hos akvatiske organismer kan være vanskelig.

7.2 Formuleringsstoffer

Ingen formuleringsstoffer har miljøklassifisering eller dokumenterte effekter på miljøet.

7.3 Preparat

Det er utført en rekke preparatforsøk, men pga det svært høye innholdet av virksomt stoff og få formuleringsstoffer, er disse studiene vurdert i kap. 7.1 virksomt stoff.

7.4 Eksposering (miljø)

7.4.1 Skjebne i miljøet

Jord Kobber brytes ikke ned i jord, men avhengig av bl.a. pH inngår kobber i ulike organiske og uorganiske komplekser. Svært lite fritt Cu²⁺ finnes i jord, da kobber er svært reaktivt. Kobber er vist å kunne akkumulere i jord.

PIEC (predicted initial environmental concentration) i jord ved tilførsel av høyeste engangsdose på 281,3 g Cu/daa (mot rothalsråte) blir 3,8 mg Cu/kg jord i jord uten plantedekke. På jord med 50 % plantedekke blir PIEC 1,9 mg Cu/kg jord etter en sprøyting med maksdosen. Man kan behandle flere ganger mot rothalsråte samme sesong, men maksimal total dosering er 300 g Cu/daa per sesong. Man kan altså ikke benytte den høyeste dosen mer enn en gang pr sesong. Påfølgende behandlinger må i så fall skje med lavere doser og totalt sett ikke overstige 300 g Cu/daa.

For å beregne en slags totalbelastning for miljøet etter behandling med kobber er det tatt utgangspunkt i den maksimale totale doseringen per kultur og sesong på 400 g prep/daa (300 g Cu/daa) og fordelt denne på to behandlinger med 14 dagers mellomrom som en slags "worst case". Etter 2 sprøytinger med 14 dagers mellomrom med dosen 150 g Cu/daa blir PIEC 4 og 2 mg Cu/kg jord etter siste sprøyting med hhv. bar jord og 50 % plantedekke.

Grunnvann Kobberoksid er praktisk talt uløselig i vann. Kobber bindes svært godt til både jord og sediment, spesielt til organisk materiale men også til uorganiske komplekser. Kobber kan transporteres nedover i et jordprofil langs planterøtter. Det antas at det er liten eller ingen vertikal transport av kobber dypere enn ca 20 - 30 cm.

Vann/sediment Kobber brytes ikke ned i vann, men bindes til ulike komplekser, evt. feller ut, og går over i sedimentene der akkumulering vil kunne skje. Det er beregnet første ordens halveringstider for forsvinning fra vannfasen på opp til 30 dager.

Avdrift: Realistisk belastning av vannforekomster som følge av sprøyteavdrift kan beregnes ved hjelp av Rautmann et al. (2001). Forventet konsentrasjon i vann, PIEC, vil være avhengig av den sikkerhetssonen og den doseringen som benyttes (frukt: høyeste dose, 200 meter rad/daa, 150 l vann/daa, 3-4 m trehøyde. Bærbusker: høyeste dose, 300 meter rad/daa, 150 l vann/daa):

Sikkerhetssone, meter	PEC, µg/l		
	Frukt (høyeste dose på 225 g Cu/daa, en sprøyting)		Bær (høyeste dose på 169 g Cu/daa, en sprøyting)
	tidlig	seint	
5	149,2	63,1	20,4
10	88,6	27,0	6,9
20	20,8	8,2	2,4
30	7,8	4,1	1,2

Overflateavrenning: Det er usikkert om det i dette tilfellet er relevant å bruke FOCUS_{sw} til å estimere PEC_{sw} all den tid modellene er utviklet til bruk for organiske plantevernmidler. Tilførsler til vannforekomster ved overflateavrenning fra behandlede felter kan beregnes etter en eldre modell i henhold til ECPA (1995). PIEC som følge av overflateavrenning vil da være 7,0 µg/l uten bruk av sikkerhetssone ved bruk av høyeste dose mot rothalsrate (281,3 g Cu/daa).

7.4.2 Organismer

To doser er brukt i utregningene av giftighet overfor terrestriske og akvatiske organismer. For fugl og meitemark er en dose på 150 g Cu/daa x 2 sprøytinger pr år brukt, noe som totalt gir den tillatte maksimumsdosen pr. år (300 g Cu/daa). For bier og akvatiske organismer utføres beregningene med en dose, og det er da valgt å benytte den høyeste tillatt brukte engangsdosen (169 g Cu/daa).

Fugl

Terrestrisk miljø

Giftigheten av kobber, i form av kobberoksid, overfor fugl er moderat ved en dose på 150 g Cu/daa. Som en slags "worst case" er det tatt utgangspunkt i den totale maksimumsdosen per kultur per sesong (300 g Cu/daa) og fordelt denne over to behandlinger. Beregninger i henhold til EUs trinn 1 med insektspisende fugl gir akutt TER = 7 med to sprøytinger pr. år med 14 dagers intervall. Dette er under EUs grense på 10, og i så måte en overskridelse i forhold til grenseverdien.

TER for korttids eksponering er beregnet til 52 med to sprøytinger i sesongen og 14 dagers intervall mellom behandlingene. Dette er over EUs grense på 10, og ingen overskridelse i forhold til grenseverdien.

Kun ett langtidsforsøk med fugl er utført i hht DAR, der det er kobberhydroksyd som er testet. TER for kronisk eksponering er beregnet til 0,9 med to sprøytinger og 14 dagers intervall mellom behandlingene. Dette er under EUs grense på 5, altså en overskridelse av grenseverdien.

For beregning av TER for kort-tids og kronisk eksponering er "default"-verdien på 0,35 benyttet for omregning fra mg/kg diett til mg/kg kv/dag. Denne verdien ble foreslått av PPR panelet ved vurdering av azinfos-metyl (EFSA Q 2003-007).

Mattilsynets beregninger er foretatt med utgangspunkt i Rødstrupe og Gråtrost, og ut fra opplysninger om fuglenes levesett er det sannsynlig at disse artene vil oppholde seg i områder som sprøytes. Med unntak av gråtrost om høsten, spiser imidlertid disse fuglene primært insekter, larver og meitemark. Slik vil de få i seg eksponert føde sekundært, og ikke direkte. Fuglene kan overvintre i deler av landet, men de fleste flyr sørover i løpet september/oktober, og kommer tilbake i mars/april.

Rødstrupa er en typisk skogsfugl som også er vanlig i hager, parker, bær- og frukt kulturer. Arten er insektspesialist og tar både voksne og larver. Gråtrosten har meitemark som viktig føde, noe den finner i mange ulike kulturer. Om høsten er også bær en viktig del av kosten, og arten oppholder seg ofte i bærkulturer (rapport, Vidar Bakken og Karl-Birger Strann, desember 2006).

I og med at kobber er fytotoksisk vil sprøyting skje på tidspunkt der vekstene har et minimum med grønne blader, dvs. tidlig på våren og sent på høsten. Dette bidrar trolig til redusert eksponering overfor fugler, spesielt fordi mange arter ikke oppholder seg i landet i dette tidsrommet.

- Bier** For beregning av farekvotient for bier er den høyeste tillatte engangsdosen benyttet. Denne er på 225 g Cu/daa i store frukttrær (3-4 meter). Farekvotienter for oral- og kontakteksponering er henholdsvis 19 og 27 (kontakt LD50 = 82,5 µg/bie, oral LD50 = 116 µg Cu/bie) og overskrider dermed ikke EUs grense på 50.
- Leddyr** Giftigheten av kobber overfor de testede leddyrene (*A. rhopalosiphi* og *T. pyri*) er lav, med dødelighet under 50 % relatert til kontrollgruppene. LR50 er for den utførte testen med *A. rhopalosiphi* beregnet til 3920 g Cu/daa, noe som gir en farekvotient (HQ) på <0,01. Farekvotienten er langt under EUs grense på 2.
- Meitemark** Kobber ser ikke ut til å være giftig for meitemark. Ett studie fra tilvirker er akseptert i DAR, og dette er et preparatstudie som viser en LC50 verdi på 862 mg Cu/kg. Studier fra åpen/publisert litteratur viser derimot at giftigheten av kobber overfor meitemark er svært variabel, avhengig av art, pH og fysisk-/kjemiske forhold i jorden. Andre LC50 verdier oppgitt i DAR ligger i området 217 – 683 mg/kg jord. Mattilsynet har basert sine beregninger på den laveste LC50-verdien oppgitt i DAR'en på 217 mg/kg (Ø1, Heimbach 1985).
- I og med at kobber ikke brytes ned er DT50 satt til 1000 dager. Som en slags worst case er det tatt utgangspunkt i den totale maksimumsdosen per kultur per sesong (300 g Cu/daa) og fordelt denne over to behandlinger. Med en dose på 150 g Cu/daa, to behandlinger og 14 dager mellom behandlingene er PIEC for jord uten plantedekke beregnet til 2,0 etter første behandling og 4,0 etter siste behandling. Med LC50 = 217 mg/kg gir dette en TER på 109 og 55 etter hhv første og siste behandling. Ingen av disse verdiene er overskridelser i forhold til EUs grenseverdi som er satt til 10.
- NOEC-verdiene fra langtidsforsøk, som oppgis i DAR, er ikke akseptert av RMS, men i og med at andre studier ikke er innlevert, benyttes disse som et utgangspunkt i beregningene her, for å få en indikasjon på giftigheten over tid. Verdiene ligger mellom 30 – 100 mg/kg, og en NOEC verdi på 30 gir en TER på 15 og 8, etter henholdsvis første og siste behandling. Dette er over EUs grense for TER som er satt til 5 for kroniske effekter på meitemark. Man får altså ingen overskridelse av EUs grenseverdi i dette tilfellet. Samtidig er det viktig å påpeke sannsynligheten for at konsentrasjonen av kobber i jorden vil øke ved ytterligere behandlinger ettersom kobber ikke brytes ned, selv om dette skjer ved senere tidspunkt. Dette kan øke eksponeringen av de jordlevende organismene over tid.
- Fisk** Akvatisk miljø
I TER-beregningene for fisk er det tatt utgangspunkt i laveste akutt LC50-verdi fra forsøk med mest følsomme standard art (regnbueørret), (LC50: 10,6 µg Cu/l). Beregninger er utført med høyeste tillatte engangsdoser som sprøytes i frukt (225 g Cu/daa for store trær, 150 g Cu/daa i små trær og 169 g Cu/daa i bær).

Sikkerhetssone, meter	TER, akutt giftighet for fisk 150 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for fisk 225 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for fisk 169 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>
	<i>Frukt, tidlig</i>	<i>Frukt, seint</i>	<i>Frukt, tidlig</i>	<i>Frukt, seint</i>	<i>Bærbusker</i>
5	0,1	0,3	0,1	0,2	0,5
10	0,2	0,6	0,1	0,4	1,5
20	0,8	1,9	0,5	1,3	4,5
30	2,0	3,9	1,4	2,6	8,6

EU har satt en grenseverdi for TER på 100 for fisk. Beregningene viser at selv med en sikkerhetssone på 30 meter vil EUs grenseverdi overskrides.

Invertebrater

I TER-beregningene er det tatt utgangspunkt i den laveste akutte EC50-verdien for virksomt stoff for invertebrater (EC50: 450 µg Cu/l). Beregninger er utført med høyeste tillatte engangsdoser som sprøytes i frukt (225 g Cu/daa for store trær, 150 g Cu/daa i små trær og 169 g Cu/daa i bær).

Sikkerhetssone, meter	TER, akutt giftighet for invertebrater 150 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 225 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 169 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>
	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Bærbusker
5	4,5	10,7	3,0	7,1	22,1
10	7,6	25,0	5,1	16,7	64,9
20	32,5	82,6	21,7	55,0	190,2
30	86,5	166,7	57,7	111,1	363,1

EU har satt en grenseverdi for TER på 100 for invertebrater. Beregningene viser at selv med en sikkerhetssone på 30 meter vil EUs grenseverdi overskrides ved tidlig behandling i frukt. Ved sein behandling unngår man overskridelser med å sette en sikkerhetssone på 30 meter. Høyeste engangsdose i bær medfører en sikkerhetssone på 20 meter for å unngå en overskridelse av EUs grense.

Sed.levende org.

I TER-beregningene er det tatt utgangspunkt i NOEC = 0,52 µg Cu/l for *Chironomus riparius*. Beregninger er utført med høyeste tillatte engangsdoser som sprøytes i frukt (225 g Cu/daa for store trær, 150 g Cu/daa i små trær og 169 g Cu/daa i bær).

Sikkerhetssone, meter	TER, akutt giftighet for invertebrater 150 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 225 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 169 g Cu/daa <i>O. mykiss</i>
	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Bærbusker
5	5,2	12,4	3,5	8,2	25,5
10	8,8	28,9	5,9	19,3	75,0
20	37,5	95,4	25,0	63,6	219,8
30	100,0	192,6	66,7	128,4	419,6

EU har satt en grenseverdi for TER på 100 for invertebrater. Beregningene viser at en sikkerhetssone på 30 meter er nok for å unngå en overskridelse av grenseverdien i frukt bortsett fra ved tidlig behandling med høyeste engangsdose på 225 g Cu/daa. I bærvekster er en sikkerhetssone på 20 meter nok til å unngå en overskridelse av grenseverdien.

Alger

I TER-beregningene er det tatt utgangspunkt i den laveste akutte EC50-verdien for virksomt stoff (fra preparatstudie) for alger (EC50: 45 µg Cu/l). Kun ett preparatstudie er vurdert for alger i DAR. Beregninger er utført med høyeste tillatte engangsdoser som sprøytes i frukt (225 g Cu/daa for store trær, 150 g Cu/daa i små trær og 169 g Cu/daa i bær).

Sikkerhetssone, meter	TER, akutt giftighet for invertebrater 150 g Cu/daa <i>P. subcapitata</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 225 g Cu/daa <i>P. subcapitata</i>		TER, akutt giftighet for invertebrater 169 g Cu/daa <i>P. subcapitata</i>
	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Frukt, tidlig	Frukt, seint	Bærbusker
5	0,5	1,1	0,3	0,7	2,2
10	0,8	2,5	0,5	1,7	6,5
20	3,2	8,3	2,2	5,5	19,0
30	8,7	16,7	5,8	11,1	36,3

EU har satt en grense for TER på 10 for alger. Beregningene viser at selv med en sikkerhetssone på 30 meter vil EUs grenseverdi overskrides ved tidlig behandling i frukt. Ved sein behandling unngår man overskridelser med å sette en sikkerhetssone på 30 meter. Høyeste engangsdose i bær medfører en sikkerhetssone på 20 meter for å unngå en overskridelse av EUs grense.

Biokonsentrering Ikke beregnet pga stor usikkerhet og variasjon omkring hva som skjer med kobberet under ulike fysiske forhold.

I forrige helhetsvurdering av et kobberpreparat skrev Landbrukstilsynet følgende: Lite akkumulering sett i fisk og meitemark. I akvatisk miljø kan visse organismer som alger, makrofyter, leddormer, mollusker, krepsdyr og insekter ha BCF > 1000 (Ø2) da en del vannlevende organismer ikke har effektive utskillingsmekanismer for kobber. Høyere krepsdyr og fisk har kobberregulerende mekanismer. I vedlegg Ø3 konkluderes det med at man generelt kan si at biokonsentreringsfaktoren synker med økt trofisk nivå og at det ikke finnes indikasjoner på at kobber biokonsentreres i næringskjedene.

8. Dokumentasjonens kvalitet

Toksikologi	Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en toksikologisk vurdering av virksomt stoff og preparat.
Økotoksikologi	Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en økotoksikologisk vurdering av virksomt stoff og preparat.

Referanser

Følgende vedlegg sendes til ekspertene innen henholdsvis toksikologi og økotoksikologi:

- T1: EU Draft Assessment Report, 2007 (RMS France)
- T2: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Intake Level of Copper. March 2003
- T3: Risikovurdering fra VKMs faggruppe 4 fra 2007.

- Ø1: EU Draft Assessment Report, 2007 (RMS France)
- Ø2: KEMI, Koppar, PM - Exponering och effekter av koppar i terrester och akvatisk miljö, 1991.
- Ø3: KEMI, Ecotoxicological evaluation of copper in antifouling paints, Copper, Cuprous oxide, Cuprous thiocyanate, 1992.

Andre referanser:

- ECPA 1995. Estimation of Initial Exposure for Environmental Safety/Risk Assessment of Pesticides. ECPA Position Paper, January 1995. European Crop Protection Association.
- Rautmann et al. 2001. New basic drift values in the authorization procedure for plant protection products. Mitt. Biol. Bundesanst. Land- Forstwirtschaft. 383, 2001.
- SFT, rapport nr. 93:23, TA 986/1993
- Statlig program for forurensningsovervåking. Overvåkningsrapport nr. 819/01 TA-nr. 1797/2001, vedlegg Analyser 1990-1997, SFT/NIVA 2001.
- NILU OR 12/2003, TA-1950/2003