

bausa:

Federal Institute for Occupational
Safety and Health



Federal Institute for Occupational
Safety and Health

Modelle und Parameter: Auswahlkriterien

Modelle und Parameter: Auswahlkriterien

Disclaimer

Diese Information ist eine Interpretation der Biozidverordnung (EU) Nr. 528/2012. Sie wurde mit größtmöglicher Sorgfalt erstellt und basiert auf fundierten Kenntnissen des Chemikalienrechts. Da die Auslegung der Biozid-Verordnung sich in der Entwicklung befindet, sind im Einzelfall auch andere Auslegungen möglich. Etwaige rechtliche Empfehlungen, Auskünfte und Hinweise sind unverbindlich, eine Rechtsberatung findet ausdrücklich nicht statt.

Haftungsansprüche materieller oder ideeller Art gegen die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der angebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht werden, sind grundsätzlich ausgeschlossen.

Modelle und Parameter: Eingangsbemerkung

- **Es gibt sehr viele unterschiedliche Anwendungen von Bioziden.**
- **Die dazugehörige Exposition kann mittels Expositionsmessungen bestimmt oder mittels Expositionsmodellierung abgeschätzt werden.**
- **Der Vortrag hat beispielhaft folgenden Fokus:**
 - Exposition von Arbeitnehmern
 - Flüchtige Desinfektionsmittel
 - Flächendesinfektionen

Expositionsbeurteilung: Warum?

- **Rechtsgrundlage: BPR, Anhang III, 7.10.1 sowie Anhang VI**
- **„Die zu erwartende Exposition muss vom Antragsteller beschrieben werden.“**
- **Hierzu können Messungen entsprechender Qualität oder Modellierungen herangezogen werden.**
- **Aufgrund des Preisunterschieds wird meistens die Modellierung bevorzugt.**
- **Messungen sind ggf. nicht immer übertragbar.**

Beispiel

- **Desinfektionsmittel für kleine Flächen mittels Wischen**
- **Produktart: PT 02 („product type“)**
- **Konzentrat in flüssiger Form (20% Wasserstoffperoxid)**
- **Vor Anwendung wird das Produkt verdünnt**
- **Wirkstoff: Wasserstoffperoxid**
- **Herstellen der Anwendungslösung: 10% (m/m) Biozidprodukt und 90% (m/m) Wasser**
- **2% Wirkstoffkonzentration in Anwendungslösung**

Wie findet man das richtige Modell?

- Das Modell zur Expositionsabschätzung ist abhängig von der Anwendungsart des Biozidprodukts sowie Produkt- und Substanzeigenschaften (z. B. Dampfdruck).

Vorgehen:

- Harmonisierung vorhanden? (Datenlage?)
- Verwendung und/oder Substanz schon einmal beschrieben (Wirkstoffbericht, Produktbewertungsbericht)?
- Individuelle Modellfestlegung?

Literaturstellen (Modelle und Parameter)

Harmonisierte Parameter vorhanden?


- **Guidance on the BPR: Volume III Human Health, Assessment + Evaluation (Parts B+C, 2017)**
 - Einführung und Grundlagen
- **Biocides Human Health Exposure Methodology (117 MB, 2015)**
 - Parameter, Methoden und Modellvorschläge
 - Atemschutzfaktoren, Atemvolumen pro Stunde, Körpergewicht etc.
- **18 Opinions of the Human Exposure Expert Group (“HEEG opinion”)**
 - Mehrere Dokumente: Informationen zu Teilbereichen
- **17 Recommendations of the Ad hoc Working Group on Human Exposure (“HEAdhoc recommendations”)**
 - Mehrere Dokumente: Informationen zu Teilbereichen
 - HEAdhoc recommendation 6: Übersicht zur Modellauswahl
- **Technical agreements for biocides (TAB)**

Fortlaufende Diskussion (Modelle und Parameter)

Verwendung schon einmal beschrieben?

- **Protokolle der Working Group TOX (WG HH)**
 - Parameter, Methoden und Modellvorschläge
- **Protokolle der Coordination Group meetings (CG meetings)**
 - Parameter, Methoden und Modellvorschläge
- **Protokolle des Biocidal product comitees (BPC)**
- **Wirkstoffberichte („Assessment report“, AR)**
- **Produktbewertungsberichte („Product assessment report“, PAR)**

- ...



Resultate
überwiegend in
Zulassungen
vorhanden

Modellauswahl: Beispiel Wischen kleiner Flächen

– Welches Modell soll zur Expositionsermittlung verwendet werden?

– Erste Quelle bei Modellauswahl: HEAdhoc recommendation 6:

5.	PT2, PT4 ³	Professional hard surfaces disinfection (floors, walls etc.) by wiping /mopping	Liquid	<p><u>Dermal exposure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Surface disinfection Model 1, TNsG 2002 Surface disinfection Model 3 in addition to Model 1 for body exposure <p><u>Inhalation exposure:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Surface disinfection Model 1, TNsG 2002 ConsExpo 4.1: Exposure to vapour, increase release area <p>For volatile compounds the assessment of vapour in addition is necessary.</p>	<p><u>Indicative dermal exposure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hand: 1030 mg/min (without protective gloves) 10.3 mg/min (inside glove) Body (Surface disinfection Model 3): 87.6 mg/min <p><u>Inhalation exposure:</u></p> <p>Indicative value (Surface disinfection Model 1): 22.9 g/m³</p> <p>Additional parameters for ConsExpo 4.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Room volume: 80 m³ Application duration: 15 min Amount: 1840 g Mol. Weight matrix: 18 Mass transfer rate based on Sparks method <p>Exposure duration: 220 minutes wiping, 110 min mopping (based on indicative value for an isolation room in hospitals, TNsG p. 175, according to HEAdhoc Recommendation no. 2 - Professional Mopping and Wiping</p>	<p>For the scenario of professional mopping, Mixing and loading is already covered by Surface Disinfection Model 1. Mixing and Loading Model 2 should be used only when mixing and loading is assessed separately (e.g. in case of different dermal absorption values for the concentrate and diluted product). The same considerations are valid for application by wiping.</p> <p>Assessment of Member States for <u>dermal exposure:</u></p> <p>Exposure durations: 240 min per shift for mopping; 30 min, twice per shift, 7 h per shift, Wiping 110 min (22 rooms x 10 min); Mopping 110 min (22 rooms x 5 min); 60 min/shift, 360 min/shift, 180 min/shift</p> <p>In the HEAdhoc Recommendation no. 2 - Professional Mopping and Wiping Time Used for cleaning Hard Surfaces (PT2) 110 min duration for mopping and 220 min per shift for wiping were agreed.</p> <p>Assessment of Member States for <u>inhalation exposure:</u></p> <p>Exposure durations: 30 min, twice per shift, 7 h per shift, 240 min per shift for mopping</p>
----	-----------------------	---	--------	--	---	---

→ Ein Modell ist verfügbar, aber die Parameter sind nur anteilig genannt.

Parameter sind abhängig von der betrachteten Situation!

- **Expositionsermittlung laut BPR soll folgende Fälle abdecken:**
 - Normale Verwendung
 - Realistischer worst case
- **In der regulatorischen Praxis wird die normale Verwendung unter realistischen worst-case-Bedingungen ermittelt.**
- **Erfahrungsgemäß lässt sich der worst case am leichtesten mathematisch durch Vergleich ermitteln**
 - Mittels Simulation können viele Situationen miteinander verglichen werden

Ein glücklicher(?) Fall: Viele Parameter sind harmonisiert

- **Inhalative Exposition, lokale Wirkung, 2% H₂O₂, Dampf:**
- **ConsExpo-Eingabe**
 - Application:
 - Weitere Parameter aus HEAdhoc recommendation 9 und 15
 - (release area, exposure duration, application duration, room volume, ventilation rate)
 - Weitere Angaben notwendig: Anwendungsrate in mL/m², ggf. auch Abweichungen von den o. g. harmonisierten Werten

Beispiel:
Desinfektion
kleiner
Flächen

The screenshot displays the 'ConsExpo' software interface for configuring an exposure scenario. The scenario is named 'Test Wiping' with a frequency of 'Normal (6, 2)' and a duration of 'per day'. The 'Inhalation' tab is active, showing various settings:

- Model settings:** Mode of release is 'Evaporation', exposure duration is '20 minute'.
- Distribution settings:** Distribution type is 'None'.
- Product settings:** Molecular weight matrix is '18 g/mol', product amount is '25 g', weight fraction substance is '2 %', room volume is '80 m³', ventilation rate is '1.5 per hour', and inhalation rate is '1.25 m³/hr'.
- Estimates:** 'Langmuir's method' is selected.
- Release area mode:** 'Increasing' is selected, with a release area of '0.5 m²' and an application duration of '1 minute'.

Buttons for 'Save' and 'Close' are visible at the bottom right.

Vorgehen bei fehlenden Parametern

- **Liefert die Beschreibung des Expositionsszenarios gegebenenfalls die fehlenden Parameter?**
- **Gibt es möglicherweise in der Literatur (z. B. ConsExpo Fact Sheets) Annahmen zu ähnlichen Anwendungen, die übertragen werden können?**
- **Umfragen bei Kunden oder Anwendern (z. B. Raumgrößen, Anwendungs- und Expositionsdauer)**
- **Produktspezifikationen und Betriebsabläufe (z. B. vorgegebene Anwendungsmengen)**
- **Expertenurteil („Expert Judgement“) (inkl. Begründung)**

Modellwahl zur Vorhersage inhalativer Exposition (Wischen von Biozidprodukten mit flüchtigen Bestandteilen)

- **Können die relevanten Parameter weitestgehend eingegrenzt werden?**
 - Ja: ConsExpo/2-Komponentenmodell; Nein: ART (Advanced REACH Tool)
- **Wird das Biozidprodukt mehrfach verwendet, ohne dass es zwischendurch komplett abdampfen kann?**
 - Ja: ART (Advanced REACH Tool) (Ausnahme z. B. HEAdhoc 9)
- **Handelt es sich um Umfüllvorgänge (Mixing and Loading)?**
 - TNsG-Modell oder ART, je nach Situation

ConsExpo (Evaporation modul)

- **Massenbilanz-basiertes Modell**
 - **Viele Parameter sind notwendig**
 - **Berechnung von Verdampfung von Reinstoffen aus inertem Medium**
 - **Entwickelt für die Expositionsermittlung für Verbrauchertätigkeiten**
 - **Frei verfügbares Online-Tool**
 - **Annahme (Evaporation modul): Gleichmäßige Verteilung der Substanz im Raum**
 - **Annahme: Keine Weiterreaktion der verdampfenden Substanz**

 - **Ergebnis (Luftkonzentration) als „mean event concentration“ (MEC) oder ein Konzentrationsverlauf als Diagramm.**
 - **Eine vollständige Validierung des Modells zur Biozidproduktbewertung steht noch aus.**
- <https://consexpweb.nl/my.policy>, abgerufen am 08.05.2024.

2-Komponentenmodell

- Massenbilanz-basiertes Modell
- Viele Parameter sind notwendig
- **Berechnung von Verdampfung von Reinstoffen aus verdampfendem Medium; für Dampfdruck Reinsubstanz (H₂O₂) < Dampfdruck Lösungsmittel (Wasser)**
- „Erweitertes ConsExpo“
- Frei verfügbares Online-Tool
- Annahme: Gleichmäßige Verteilung der Substanz im Raum
- Annahme: Keine Weiterreaktion der verdampfenden Substanz

- Ergebnis (Luftkonzentration) als „mean event concentration“ (MEC) oder als Diagramm.
- Eine vollständige Validierung des Modells zur Biozidproduktbewertung steht noch aus.

ART (Advanced REACH Tool)

- **Faktor-basiertes Modell, welches Aerosol- und verdampfende Anteile berechnet**
- **Viele „Fragen“ müssen beantwortet werden, welche dann in der Festlegung des nächsten Faktors resultieren.**
- **ART basiert auf Messreihen.**
- **Die Zuordnung von Faktoren ist nicht auf den ersten Blick ersichtlich.**
- **Frei verfügbares Online-Tool**
- **Annahme: Keine Weiterreaktion der verdampfenden Substanz**

- **Ergebnis (Luftkonzentration) in Form von verschiedenen Perzentilen verfügbar.**
- **Eine vollständige Validierung des Modells zur Biozidproduktbewertung steht noch aus.**

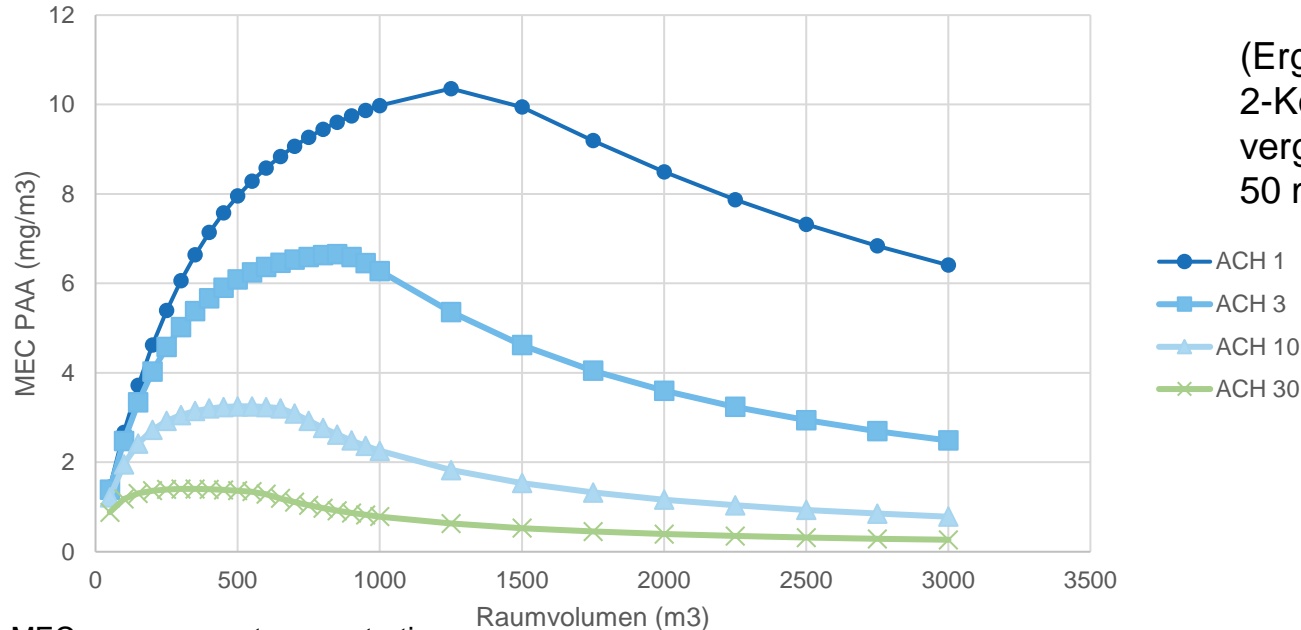
<https://www.advancedreachtool.com/>, abgerufen am 08.05.2024.

Beispiel: Was ist die worst-case Raumgröße? (Moppen, Beispiel)

2-Komponentenmodell: Vergleich verschiedener Lüftungsraten

Beispiel: Peressigsäure (PAA)

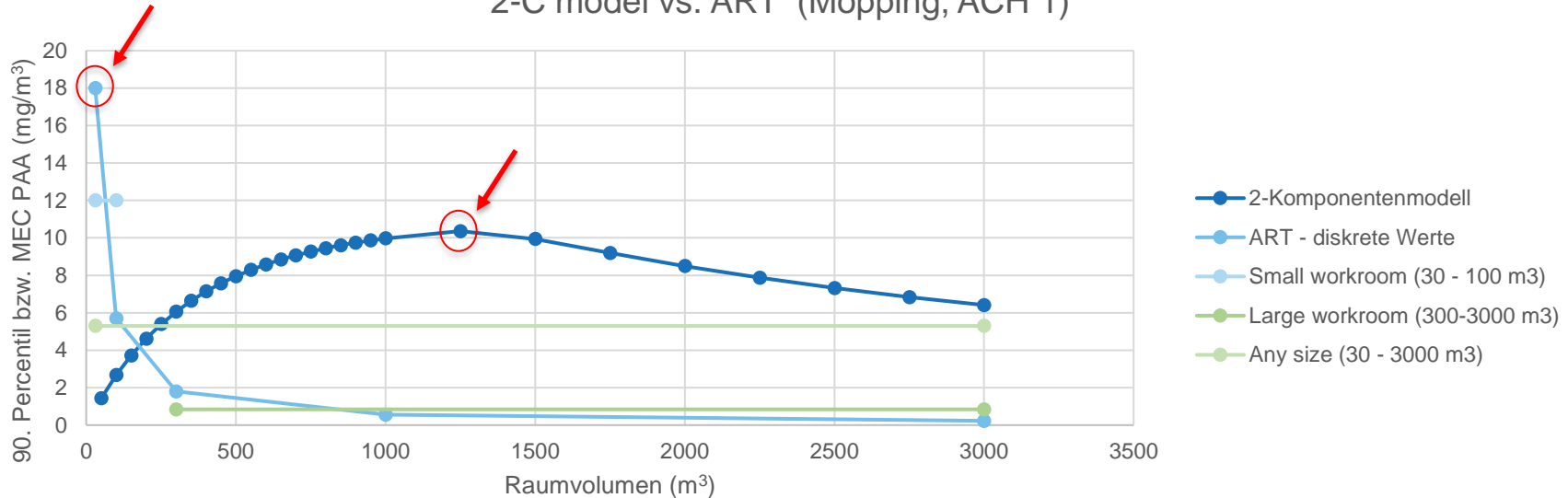
(Ergebnisse für ConsExpo und 2-Komponentenmodell sind vergleichbar;
50 mL/m² Anwendungsmenge)



MEC = mean event concentration

Beispiel: Was ist die worst-case Raumgröße? (Moppen, Beispiel)

2-C model vs. ART (Mopping, ACH 1)



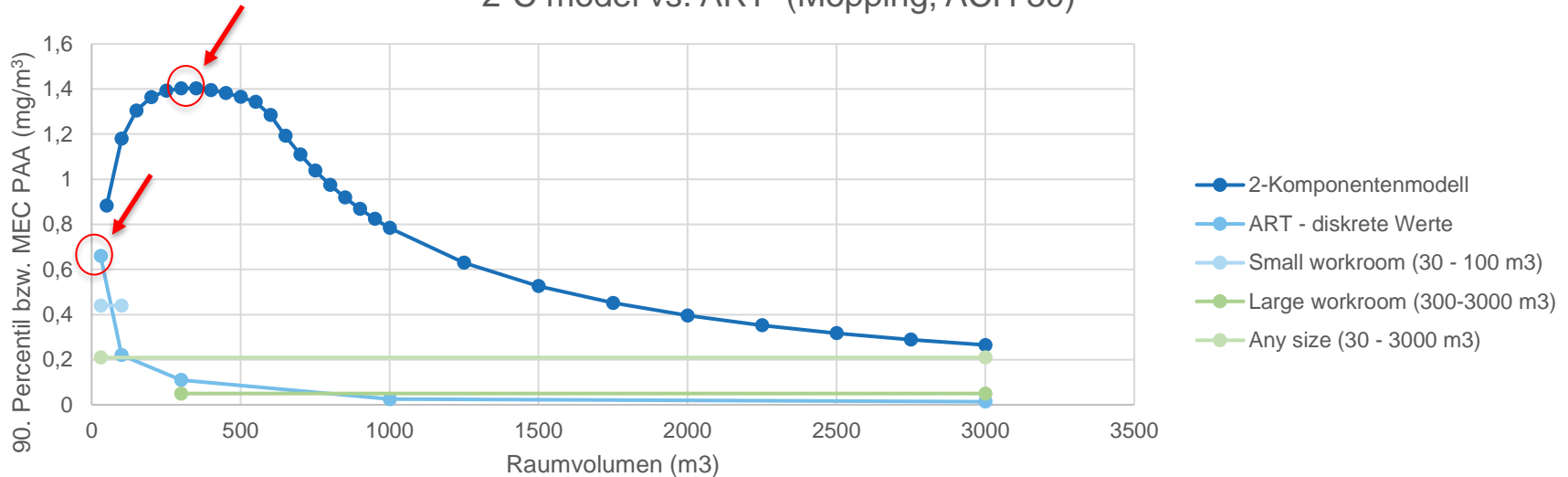
Worst case bei einem Luftwechsel pro Stunde (ACH 1):

→ ART: Moppen im 30 m³-Raum

→ 2-Komponentenmodell: Moppen im 1250 m³-Raum (ACH 30)

Beispiel: Was ist die worst-case Raumgröße? (Moppen, Beispiel)

2-C model vs. ART (Mopping, ACH 30)



Worst case bei 30 Luftwechseln pro Stunde (ACH 30):

→ ART: Moppen im 30 m³-Raum

→ 2-Komponentenmodell: Moppen im 300 m³-Raum

Beispiel: Worst-case Raumgröße? Was gilt nun?

Vorsicht: Die gezeigten Ergebnisse sind abhängig von Substanz und Parametern. Die Beispiele können nicht 1:1 übertragen werden!

- **Gegenteilige Ergebnisse von ConsExpo / 2-Komponentenmodell und ART!**
- **Vorzugsweise harmonisiertes Modell verwenden, soweit vorhanden und sinnvoll (abhängig von Anwendung).**
- **ART: „Any size workroom“ ist empfehlenswert „als Mittelwert“**

- **Weitere Modellevaluierungen wären wünschenswert (und sind aber ein Thema für die Forschung)**
- **Für Antragsteller/Behörden: Harmonisierte Modelle verwenden soweit vorhanden und sinnvoll; Abweichung muss erklärt werden**

„Tiered approach“: Tier 2-Betrachtungen

- In der HEAdhoc recommendation 6 wird eine **Massentransferkoeffizientenbestimmung gemäß Sparks empfohlen.**
- **Niedrigere Massentransferkoeffizienten (< 10 m/h) führen zu langsamerer Verdampfung und somit bei kurzen Tätigkeiten mathematisch zu niedrigerer Exposition.**
- **Bei Re-Entry-Szenarien führen niedrige Massentransferkoeffizienten zu längeren Wiederbetretenszeiten („Re-Entry“-Zeiten).**

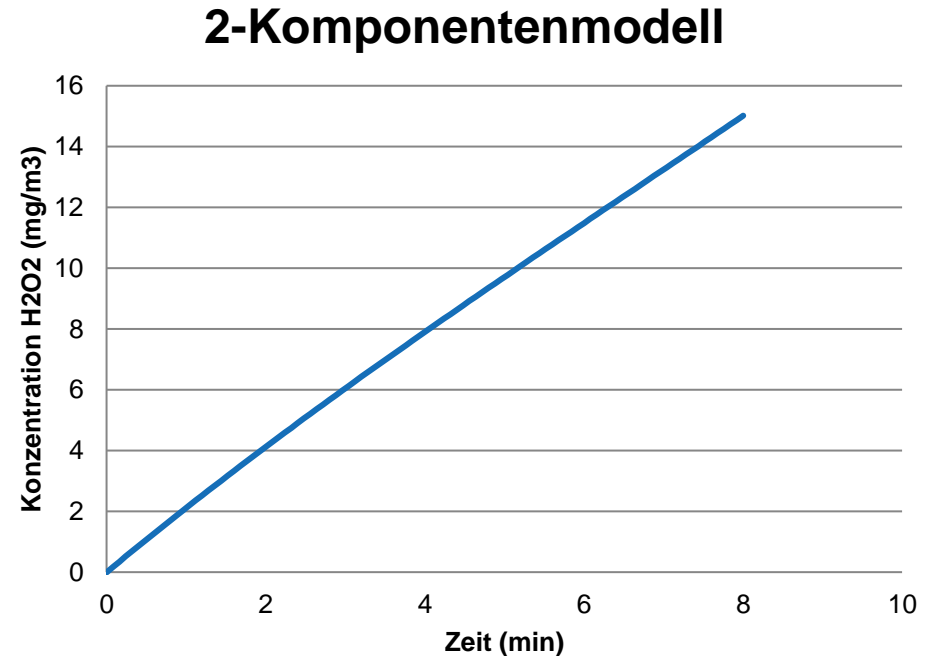
Wiederbetreten von desinfizierten Räumen („Re-Entry“)

- Die Verdampfung von flüchtigen Wirkstoffen und Lösungsmitteln erfolgt zeitverzögert.
- Dadurch kann während oder auch erst nach einer Desinfektion ein Grenzwert für die Luftkonzentration überstiegen werden.
- Wann ein Grenzwert wieder unterschritten wird, hängt von der Lüftungsrate (und der Reaktionsfähigkeit der Substanz) ab.
- Es muss also die Lüftungszeit abgeschätzt werden, die für ein Wiederbetreten des Raums („Re-Entry“) erforderlich ist.

Re-Entry: Beispiel Moppen

- Anwendung: Moppen
- Raum: Volumen = 80 m³, behandelte Fläche = 32 m²
- Biozidprodukt mit 2% (m/m) Wasserstoffperoxid
- 20 mL Biozidprodukt pro Quadratmeter behandelter Fläche
- Arbeitsgeschwindigkeit = 4 m² / Minute
- Tier 1: Massentransferkoeffizient = 10 m/h

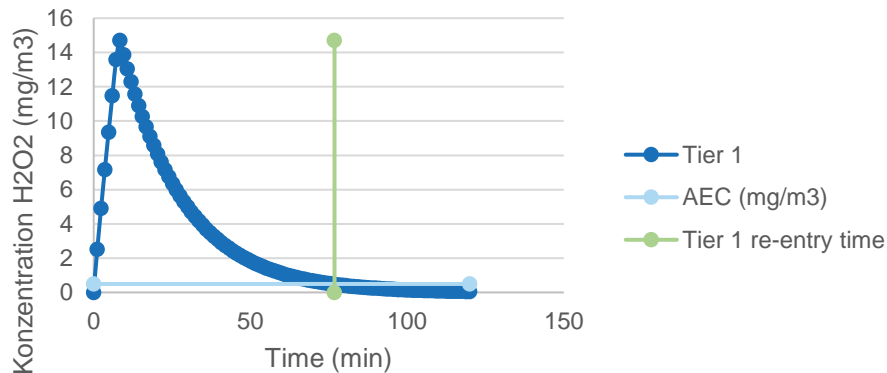
- MEC = 7,8 mg/m³
- (AEC = 1,25 mg/m³)



Re-Entry ConsExpo

- Mit ConsExpo können Re-Entry-Zeiten berechnet werden, wenn die Expositionszeit entsprechend hochgesetzt wird.
- Es muss anhand des Diagramms ermittelt werden, wann der AEC unterschritten wird.
- Der MEC hat bei der Berechnung der Re-Entry-Zeiten keine Aussagekraft

Concentration of hydrogen peroxide over time



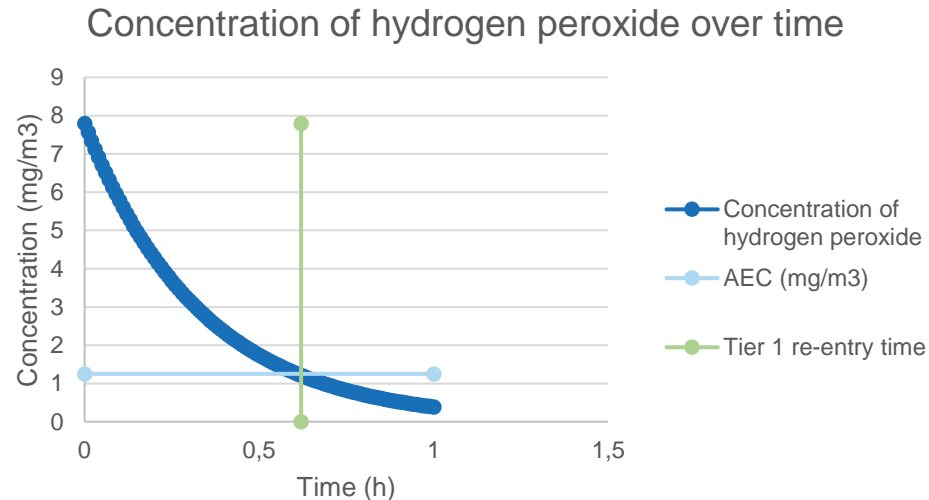
~~Mean event concentration~~
~~MEC = 3,0 mg/m³~~

Wiederbetretenszeit:
76 Minuten

8 Minuten desinfizieren + 68
Minuten draußen warten

„Re-Entry ART“

- ART sieht keine Berechnungen von Re-Entry-Szenarien vor.
- Ausgehend von einer Luftkonzentration (entsprechendes Percentil) kann eine Lüftungskurve berechnet werden.
- Formel: $\text{Konzentration (t)} = \text{Ausgangskonzentration} * e^{-(\text{Lüftungsrate} * \text{abgelaufene Zeit})}$



Wiederbetretenszeit:

0,62 h

37 Minuten

**Keine Berücksichtigung
von Trocknungszeiten!**

Re-Entry-Szenarien Gedanken

- Sowohl ConsExpo, das 2-Komponentenmodell wie auch ART sehen keine Abreaktion vor. → Exposition wird überschätzt
- Die Berechnung Massentransferkoeffizienten enthält Annahmen und damit Unsicherheiten. → Exposition wird unterschätzt/überschätzt
- ART enthält keine Angaben zu (je nach Zusammenhang) wichtigen Parametern (z. B. zu behandelten Flächen, verwendeter Produktmenge, Arbeitsgeschwindigkeit) → Exposition wird unterschätzt/überschätzt
- Für verzögert verdampfende Substanzen „gibt ART“ (zu?) kurze Re-Entry-Zeiten aus.

Re-Entry-Szenarien Gedanken

- **ART gibt als Ergebnis Percentile aus. Die Wahl des passenden Percentils ist nicht harmonisiert → Exposition wird unterschätzt/überschätzt**
- **In der Praxis können die Gegebenheiten ggf. von den harmonisierten Standardparametern abweichen. Dementsprechend passt die Berechnung nicht mehr. → Re-Entry-Zeit wird unterschätzt/überschätzt**
 - Besser: Berechnung für Re-Entry-Zeiten nur „exemplarisch“ verstehen („Eher 10 Minuten oder doch 5 Stunden?“)
 - Festlegung, dass relevante Konzentrationen vor Wiederbetreten unterschritten werden als Schutzmaßnahme.
- Durch den Anwender: Messungen zur Ermittlung von Wiederbetretenszeiten empfehlenswert!

Kernthesen Modell- und Parameterauswahl

- Eine ausführliche Beschreibung des Expositionsszenarios ist essenziell.
- Der realistische worst case soll beschrieben werden.
- **Bei der Modell- und Parameterauswahl soll soweit wie möglich und sinnvoll auf harmonisierte Werte/Absprachen zurückgegriffen werden.**
- Die Parameterauswahl kann zu Einschränkungen in der Produktzulassung führen.
- Falls kein geeignetes Modell vorliegt sind Messungen erforderlich: **Absprache mit Behörde vor der Durchführung!**

Literaturliste (Stand Mai 2024)

- **Biozidverordnung**
 - <https://www.echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/legislation>
- **Guidance on the BPR: Volume III Human Health, Assessment + Evaluation (Parts B+C, 2017)**
 - https://www.echa.europa.eu/documents/10162/2324906/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094?t=1512979002065
- **Biocides Human Health Exposure Methodology (117MB, 2015)**
 - https://www.echa.europa.eu/documents/10162/992289/bpr_exposuremethodbiochh_en.rtf/17e40d4c-5f48-4e12-952b-5372bfe2403c?t=1444729148304
- **Opinions of the Human Exposure Expert Group (“HEEG opinion”)**
 - <https://www.echa.europa.eu/support-biocides-heeg-opinions>
- **Recommendations of the Ad hoc Working Group on Human Exposure (“HEAdhoc recommendations”)**
 - <https://www.echa.europa.eu/recommendations-of-the-ad-hoc-working-group-on-human-exposure>
- **Technical agreements for biocides (TAB)**
 - https://echa.europa.eu/documents/10162/20733977/technical_agreements_for_biocides_en.pdf/4280fdc4-dfb0-405e-898e-70f3cdf62ce2
- **CA documents on Biocidal product family concept**
 - https://circabc.europa.eu/ui/group/e947a950-8032-4df9-a3f0-f61eefd3d81b/library/19446bd9-4a46-45bf-a74c-f1d7270533e2?p=1&n=10&sort=modified_DESC
- **Protokolle der Working Groups (z. B. Human Health)**
 - <https://webgate.ec.europa.eu/s-circabc/w/browse/845c07a2-b0d1-49c5-9620-90a037c6d1e4>

Literaturliste (Stand Mai 2024)

- **Protokolle der Coordination Group meetings (CG meetings)**
 - <https://www.echa.europa.eu/bpr-coordination-group>
- **Protokolle des Biocidal product comitees (BPC)**
 - <https://www.echa.europa.eu/web/guest/about-us/who-we-are/biocidal-products-committee/meetings-of-the-biocidal-products-committee/2024>
- **Massentransferkoeffizienten – Berechnung (Auswahl)**
 - Sparks, L.E.; Tichenor, B.A.; Chang, J.; Guo, Z. "Gas-Phase Mass Transfer Model for Predicting Volatile Organic Compound (VOC) Emission Rates from Indoor Pollutant Sources", Indoor Air 1996, 6, 31-40.
 - Consumer Exposure Model (CEM), Version 3.2, User Guide, 2023, p. 51.
- **Aktivitätskoeffizienten – Berechnung (Auswahl)**
 - Radl S, Ortner S, ConsExpo und DokSungkorn R, Khinast JG. The engineering of hydrogen peroxide decontamination systems. J Pharm Innov. 2009;4:51–62.
 - AIOMFAC (Aerosol Inorganic-Organic Mixtures Functional groups Activity Coefficients). <http://www.aiomfac.caltech.edu/>. Accessed 6 Oct 2023.
- **ConsExpo Dokumentation**
 - <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0197.pdf>
 - <https://www.rivm.nl/en/consexpo/fact-sheets>

Literaturliste (Stand Mai 2024)

– 2-Komponentenmodell

- https://www.echa.europa.eu/documents/10162/1154636/recommendation-16_applicability_consexpo_water_en.pdf/fe02a869-69b1-8336-b758-fa69798fd0a5?t=1561390905482
- https://www.echa.europa.eu/documents/10162/1154636/annex_modelling_approaches_for_calculations_en.xlsm/12d18e8b-2a3f-4895-a00d-34775cbf2221?t=1561390862059
- Tischer M., Roitzsch M. Estimating inhalation exposure resulting from evaporation of volatile multicomponent mixtures using different modelling approaches. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:1957.

– Advanced REACH Tool

- <https://www.advancedreachtool.com/>
- https://www.advancedreachtool.com/assets-1.5.12110.3/doc/ART_User_Guide_1.pdf
- https://www.advancedreachtool.com/assets-1.5.12110.3/doc/ART%20Mechanistic%20model%20report_v1_5_20130118.pdf

– Wirkstoffberichte

- <https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>

– Produktbewertungsberichte

- <https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-products>



Federal Institute for Occupational
Safety and Health

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**