



**RIVM opinie m.b.t. de afleiding van een indicatieve
drinkwaterrichtwaarde voor polyvinylalcohol
(CAS nr. 9002-89-5 en 25213-24-5) door adviesbureau**

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/270100/23/BA
Dossiercode	16141
Rapportnummer	2023-1055
Datum aanvraag	12 mei 2023
Datum rapportage	19 december 2023
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetser(s), datum	Marja Pronk (RIVM-VSP), 19 juli 2023
Goedkeuring, datum	Vivian Bos (RIVM-OBP), 10 augustus 2023
Versie en status advies	Deze opinie is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. De opinie is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. De opinie van het RIVM betreft enkel de technisch-inhoudelijke evaluatie van de gezondheidskundige aspecten. De afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde vastgesteld door IenW.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Onderwerp	2
1.2	Vraagstelling	2
2	Informatie over de stof.....	2
2.1	Kenmerken van de stof	2
2.2	Toepassing van de stof.....	4
3	Toxicologische informatie.....	4
3.1	Beoordelingen door RIVM en andere instanties	4
3.2	Evaluatie.....	5
4	Conclusies	8
	Referenties	9
	Bijlage 1. Afkortingen	11

1 Inleiding

1.1 Onderwerp

Door adviesbureau Wood is een voorstel gedaan voor een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor polyvinylalcohol (CAS nrs. 9002-89-5, 25213-24-5) (Wood, 2022). Alvorens het voorstel wordt ingediend bij de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl), vraagt het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat een inhoudelijke toetsing door RIVM.

1.2 Vraagstelling

Beoordeel in hoeverre de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde door Wood (2022) in lijn is met de methodiek die beschreven is in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017). Deze methodiek is mede gebaseerd op de handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen (De Poorter et al., 2015). Bij de beoordeling wordt met name gelet op de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt, genotoxiciteit (wel of geen drempelbenadering), de *No Observed (Adverse) Effect Level* (NO(A)EL) of ander *Point of Departure* (PoD) en de gebruikte assessment factoren (AF).

2 Informatie over de stof

2.1 Kenmerken van de stof

Polyvinylalcohol is een synthetische hars die gemaakt wordt door polymerisatie van vinylacetaat, gevolgd door gedeeltelijke of volledige hydrolyse van de acetaatgroepen (WHO, 2004a/b). De mate van hydrolyse bepaalt het aantal acetaatgroepen in polyvinylalcohol. Er is voor deze stof geen REACH registratie dossier beschikbaar. In de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris zijn twee entries relevant voor polyvinylalcohol: volledig gehydrolyseerde polyvinylacetaat met CAS nr. 9002-89-5 en gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylacetaat met CAS nr. 25213-24-5. In de C&L inventaris bevat CAS nr. 9002-89-5 informatie van 485 notifiers (ECHA, 2023a) en CAS nr. 25213-24-5 informatie van 719 notifiers (ECHA, 2023b).

In tabel 1 staan de stoffeigenschappen samengevat. In tabel 2 staan de fysisch-chemische eigenschappen voor *food grade* polyvinylalcohol zoals deze wordt toegepast in de voedingsmiddelenindustrie. De fysisch-chemische eigenschappen van polyvinylalcohol zijn afhankelijk van de polymerisatie- en de hydrolysegraad.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Polyvinylalcohol (PVOH, PVA)
IUPAC-naam	CAS nr. 9002-89-5: Ethenol, homopolymer CAS nr. 25213-24-5: Acetic Acid Ethenyl Ester co-Polymer with Ethenol
Synoniemen	Poly(Ethenol); Polyethenol; Copolymer of acrylic acid and 2-ethylhexyl acrylate; Polyvinyl alcohol-acetate polymer; Vinyl Alcohol-Vinyl Acetate Copolymer
CAS-nummer	CAS nr. 9002-89-5 en 25213-24-5
Geharmoniseerde classificatie ¹	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	CAS nr. 9002-89-5: STOT SE 2 (H371), Acute Tox. 4 (H302)* CAS nr. 25213-24-5: Eye Irrit. 2 (H319), Acute Tox. 4 (H302), Acute Tox. 4 (H312), Acute Tox. 4 (H332), STOT SE 2 (H371)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Geen
Molecuulformule	CAS nr. 9002-89-5: $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})]_n$ CAS nr. 25213-24-5: $[\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_n$
Smiles	C=CO CC(=O)OC=C.C=CO
Structuurformule	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_n$ Polyvinylalcohol $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_n \left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_m$ Gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol

* 1 van de 485 notifiers geeft ook H332 aan, en 1 andere H360, beide zonder vermelding van de bijbehorende gevarenklasse

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen van food grade polyvinylalcohol en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	±26000-30000		FAO, 2004, EFSA, 2005
Oplosbaarheid in water [mg/L]	-	Oplosbaar in water, (vrijwel) onoplosbaar in ethanol	EFSA, 2014; WHO 2020
Dampspanning [hPa]	-		
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	-		
octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	-		

Er zijn aanwijzingen dat PVA onder specifieke omstandigheden kan worden afgebroken in rioolwaterzuiveringsinstallaties, maar het is onduidelijk of dit ook in 'standaard' RWZi's gebeurt (Rolski & Kelkar, 2021).

2.2 Toepassing van de stof

Polyvinylalcohol is een wateroplosbaar synthetisch polymeer. Commercieel verkrijgbaar polyvinylalcohol kent diverse graden van volledig of gedeeltelijk gehydrolyseerde polymeren, met verschillende functionele toepassingen. Polyvinylalcohol wordt vooral gebruikt als oplosbare folie van vaatwastabletten, of als omhulsel van medicijnen in tabletvorm en van voedingssupplementen onder E-nummer E1203. Ook kan het gebruikt worden als kleefstof in lijmen en verdikkingsmiddel in cosmetica. Het gebruik van polyvinylalcohol als omhulsel, bindmiddel, afdichting en oppervlakteafwerking bij voedingsmiddelen heeft een hydrolysegraad tussen de 86,5 en 89% en een molecuulgewicht van ongeveer 26000 tot 30000 Dalton (WHO, 2004c; EFSA, 2005).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door RIVM en andere instanties

In tabel 3 staan de humaan-toxicologische evaluaties, gericht op orale blootstelling, van polyvinylalcohol door erkende (inter)nationale instanties samengevat.

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
WHO, 2004a/b	ADI: 50 mg/kg lg per dag	Gebaseerd op NOEL van 5000 mg/kg lg per dag uit een 90-dagen en 2-generatiestudie bij ratten en een AF van 100 (niet verder gespecificeerd).

Door het RIVM is voor polyvinylalcohol niet eerder een gezondheidkundige norm afgeleid. In 2003 heeft de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) een ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) afgeleid van 50 mg/kg lg/dag op basis van een No Observed Effect Level (NOEL) van 5000 mg/kg lg/dag uit een 90-dagen en 2-generatiestudie bij ratten (WHO, 2004a/b). Het Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) van EFSA ging bij hun veiligheidsbeoordeling van polyvinylalcohol uit van hetzelfde PoD, maar noemde het een NOAEL (EFSA, 2005).

3.2 Evaluatie

Adviesbureau Wood heeft de ADI zoals afgeleid door JECFA gebruikt als uitgangspunt voor het afleiden van een indicatieve drinkwaterrichtwaarde. De door het RIVM gebruikte aanpak is dat een bestaande gezondheidkundige waarde kan worden overgenomen, als de afleidingsmethodiek aansluit bij de methodiek van De Poorter et al. (2015). Daarbij wordt gekeken naar een aantal zaken, zoals de selectie van de kritische studie, het toxicologische eindpunt en PoD, en de gebruikte assessment factoren. Tevens wordt gecontroleerd of er in de loop van de tijd aanvullende studies zijn gedaan die eventueel van invloed kunnen zijn op de selectie van het kritische eindpunt of PoD. Hiervoor wordt niet uitputtend naar toxiciteitsgegevens gezocht in openbare literatuur, maar gebruik gemaakt van beschikbare samenvattingen in (inter)nationale beoordelingen. Verder wordt gecontroleerd of er aanwijzingen zijn voor genotoxiciteit en of dit is meegenomen en afgedekt in de bestaande gezondheidkundige grenswaarde(n). Deze punten worden hieronder bediscussieerd.

- ### 3.2.1 *Selectie van kritische studie, toxicologische eindpunt en PoD*
- JECFA heeft diverse studies met polyvinylalcohol bekeken, met toediening via verschillende routes en in verschillende diersoorten. Volgens dit comité bleek veel van de beschikbare informatie echter gedateerd te zijn, niet uitgevoerd volgens Good Laboratory Practise (GLP) en/of OECD richtlijnen, niet uitgevoerd met polyvinylalcohol dat voldoet aan de specificaties als voedseladditief, of niet geschikt voor normafleiding voor de orale route. Desalniettemin kon JECFA hieruit concluderen dat polyvinylalcohol zeer slecht geabsorbeerd wordt na orale toediening en dat de stof van zeer lage toxiciteit is (WHO, 2004a/b).

Wel geschikt voor de normafleiding waren volgens JECFA een subchronische toxiciteitstudie en een 2-generatie reproductietoxiciteitstudie uit 2000 (beiden conform GLP en OECD richtlijnen). Hierin kregen ratten oraal via het voer polyvinylalcohol toegediend met een specificatie die voldeed aan de specificaties als voedseladditief. In de subchronische toxiciteitstudie kregen ratten gedurende 90 dagen 0, 2000, 3500 of 5000 mg polyvinylalcohol /kg lg per dag. Het enige wat werd gezien was 'unformed' ontlasting met anogenitale kleuring bij beide geslachten in de twee hoogste doseringsgroepen (3500 en 5000 mg/kg lg per dag). Dit effect werd door de studie-auteurs niet beschouwd als een toxicologisch effect maar als een fysiologisch proces, als gevolg van de grote hoeveelheid niet-geabsorbeerd polyvinylalcohol. Aangezien er geen enkel toxicologisch relevant effect werd waargenomen, stelde JECFA de NOEL vast op 5000 mg/kg lg per dag, de hoogst geteste dosering (WHO, 2004a/b). EFSA noemde deze dosering een NOAEL (EFSA, 2005).

In de 2-generatiestudie kregen ratten ook 0, 2000, 3500 of 5000 mg polyvinylalcohol /kg lg per dag toegediend. In deze studie werden geen effecten op de reproductie- en ontwikkelingsparameters gezien. Evenals in de 90-dagen studie werd wel 'unformed' ontlasting en anogenitale kleuring waargenomen (bij 3500 en 5000 mg/kg lg per dag en soms ook bij 2000 mg/kg lg per dag), wederom als gevolg van de grote hoeveelheid niet-geabsorbeerd polyvinylalcohol. JECFA stelde de NOEL van deze studie op 5000 mg/kg lg per dag, de hoogst geteste dosering (WHO, 2004a/b). EFSA noemde deze dosering een NOAEL (EFSA, 2005).

Voor polyvinylalcohol zijn er geen orale carcinogeniteitsdata beschikbaar. In een 2-jaar studie van het Amerikaanse National Toxicology Program uit 1998 met intravaginale toediening van 25% polyvinylalcohol (molecuulgewicht 24000 Dalton; 88% gehydrolyseerd) aan muizen werden geen stofgerelateerde neoplastische of niet-neoplastische laesies geïdentificeerd (WHO, 2004a/b).

Polyvinylalcohol is beoordeeld door IARC (evaluatie gericht op classificatie t.a.v. mogelijke kankerverwekkende eigenschappen) (IARC, 1987). IARC classificeerde polyvinylalcohol in Groep 3 (is niet onder te brengen voor wat betreft de carcinogeniteit voor de mens).

Het RIVM heeft gezocht naar beschikbare humaan-toxicologische gegevens en naar bestaande evaluaties door erkende nationale en internationale instanties volgens de werkwijze beschreven in de RIVM handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen (De Poorter et al. 2015; zie aldaar). Er is geen nieuwe relevante humaan-toxicologische informatie gevonden op onder meer eChemPortal³, PubChem⁴ en CompTox⁵. Naast bovengenoemde evaluaties door JECFA en EFSA, ontbreken bestaande evaluaties of toxicologische profielen van de stof door andere (inter)nationale erkende instanties volgens de ITER-

³ <https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search>

⁴ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁵ <https://comptox.epa.gov/dashboard/>

database⁶, en ook het RIVM heeft niet eerder de stof beoordeeld. Op basis van de beschikbare data is het RIVM het eens met het selecteren van een NOAEL van 5000 mg/kg lg per dag als uitgangspunt voor normafleiding.

3.2.2 *Genotoxiciteit*

De beschikbare data voor genotoxiciteit met *food grade* polyvinylalcohol zijn negatief. Dit betreffen zowel in vitro testen (mutatietesten in bacteriën en in muizenlymfocytcellen) als een in vivo test (muis micronucleus test). Ook de genotoxiciteitstesten uitgevoerd met polyvinylalcohol waarvan de specificaties onbekend zijn, waren negatief (WHO, 2004 a/b). Op basis daarvan heeft JECFA voor het afleiden van de gezondheidkundige grenswaarde gekozen voor een drempelbenadering.

Het RIVM gaat akkoord met een drempelbenadering voor polyvinyl alcohol gezien de negatieve resultaten van de genotoxiciteitstesten (in vitro/in vivo).

3.2.3 *Selectie van assessment factoren (AF).*

Ondanks het ontbreken van een chronische studie of een studie in een tweede diersoort beoordeelde JECFA de beschikbare gegevens als voldoende voor het vaststellen van een ADI voor polyvinylalcohol, met toepassing van de standaard veiligheidsfactor van 100 op de PoD (WHO, 2004a/b). Deze is niet verder gespecificeerd, maar staat over het algemeen voor een factor 10 voor interspecies verschillen en een factor 10 voor intraspecies verschillen. Deze zelfde factoren worden binnen de Poorter et al. (2015) gehanteerd voor orale studies met ratten. Voor het ontbreken van een orale chronische toxiciteitstudie zou volgens de Poorter et al. (2015) standaard een factor 2 toegepast moeten worden voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstelling. In het geval van polyvinylalcohol kan het RIVM echter akkoord gaan met een totale AF van 100 vanwege de zeer lage toxiciteit van de stof, vanwege de bevinding dat een langere blootstelling in de 2-generatiestudie ten opzichte van de 90-dagen studie niet leidt tot een lagere NOAEL en vanwege het ontbreken van aanwijzingen voor kankerverwekkendheid in een chronische studie met intravaginale toediening van polyvinylalcohol.

3.2.4 *Voorstel indicatieve drinkwater Wood*

Wood (2022) heeft een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 350 mg/L op basis van de ADI van 50 mg/kg lg per dag afgeleid door JECFA (WHO, 2004a/b) (zie 3.1). Uitgaande van een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt met een allocatiefactor van 20% (in lijn met Van der Aa et al., 2017), is de indicatieve drinkwaterrichtwaarde als volgt afgeleid:

$$\frac{50 \text{ mg/kg lg per dag} \times 70 \times 0,2}{2 \text{ L/dag}} = 350 \text{ mg/L}$$

⁶ <https://tera.org/sseus/iternew/searchres.php>

Een (indicatieve) drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van een gezondheidskundige grenswaarde (zoals een TDI (Toelaatbare Dagelijkse Inname), ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) of vergelijkbare waarde) en door uit te gaan van een standaard lichaamsgewicht van 70 kg, waterconsumptie van 2 liter per dag en allocatiefactor van 20% (Van der Aa et al., 2017).

Met het overnemen van de beschikbare ADI en het toepassen van de juiste default waarden is de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde door Wood (2022) in lijn met de methodiek die beschreven is in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017), welke mede is gebaseerd op de handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen (De Poorter et al., 2015). Algemene regel daarin is dat een bestaande gezondheidskundige grenswaarde kan worden overgenomen, als tenminste de afleidingsmethodiek (lettend op de punten zoals beschreven onder 1.2) aansluit bij de manier waarop het RIVM zelf zo'n waarde zou afleiden. Uit de gegevens zoals weergegeven in paragraaf 3.2 blijkt dat het RIVM voor polyvinylalcohol tot dezelfde keuzes zou komen. Het voorstel is als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie heeft de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde vastgesteld.

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE, 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2023a. Classification and Labelling ethenol, homopolymer. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/76668>. Geraadpleegd op 28-6-2023.
- ECHA (European Chemicals Agency), 2023b. Classification and Labelling acetic acid ethenyl ester co-polymer with ethanol. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/35891>. Geraadpleegd op 28-6-2023.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2005. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials inContact with Food on a request from the Commission related to the use of polyvinyl alcohol as a coating agent for food supplements. The EFSA Journal 294, p. 1-15.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Statement on the request for a modification of the specification on solubility of the food additive polyvinyl alcohol (E 1203) in ethanol and its possible impact on the safety assessment. EFSA Journal 12(9):3820.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), 2004. Polyvinyl alcohol (PVA) - 61st Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Meeting - Chemical and Technical Assessment (CTA) 2003.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 1987. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans, Suppl. 7, p. 32 & 70.
- Rolsky C, Kelkar V. 2021. Degradation of Polyvinyl Alcohol in US Wastewater Treatment Plants and Subsequent Nationwide Emission Estimate. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 6027. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116027>.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM, 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO (World Health Organization), 2004a. Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. . WHO Technical Report Series 922, pp. 35-37. WHO, Geneva.
- WHO (World Health Organization), 2004b. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 52, pp. 137-153. WHO, Geneva.
- WHO (World Health Organization), 2020. Evaluation of certain food additives. Eighty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 1027, pp 43-44. WHO, Geneva.

Wood (Wood E&IS GmbH), 2022. Derivation of the indicative Drinking Water Target Value for PVA. Sitech IAZI BV. Project No.: 57966015NL. Report No. 57966015NL_R03-1, 11 July 2022.

Bijlage 1. Afkortingen

ADI	Acceptabele Dagelijkse Inname
AF	Assessment Factor
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
IARC	International Agency for Research on Cancer
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect level
PoD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht