



Advies 14593A00 - indicatieve normen butoxy polypropyleen glycol

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

Aanvrager	Maurice Gerits, Waterschap Limburg
Projectnummer RIVM	M/270103/18/AH
Datum aanvraag	24 mei 2018
Datum rapportage	30 November 2018
Auteur(s)	Els Smit, Paul Janssen (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Charles Bodar, Femke Affourtit, Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	15 juni 2018 / 6 september 2018
Status	Definitief

Inhoud

1	Inleiding	1
2	Informatie over de stof	2
3	Indicatieve richtwaarde voor drinkwater	2
4	Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit	2
5	Discussie met betrekking tot de risico's voor oppervlaktewater	3
6	Conclusie	4
7	Status van dit advies	4
	Referenties	4
	Bijlage 1. Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde	6
	Bijlage 2. Afkortingen	8

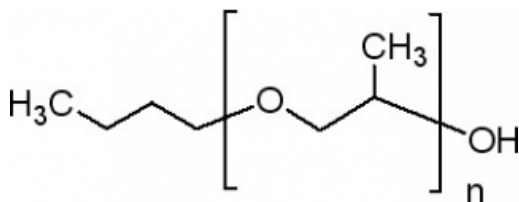
1 Inleiding

Waterschap Limburg heeft het RIVM verzocht om indicatieve normen voor oppervlaktewater voor de stof butoxypolypropyleen glycol (BPG CAS 9003-13-8). De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (i-JG-MKN_{zoet} en i-MAC-MKN_{zoet, eco}) en een indicatieve richtwaarde voor drinkwater.

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). De afleiding van de indicatieve richtwaarde voor drinkwater is uitgevoerd volgens RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar deze rapporten.

2 Informatie over de stof

BPG (Figuur 1) wordt gebruikt als (component) van hydraulische vloeistoffen, metaalbewerkingsvloeistoffen en smeermiddelen, oplosmiddelen en antischuimmiddelen. BPG is in de USA toegelaten als bestanddeel van een insectenwerend middel (US EPA, 2007), het wordt dan vaak toegepast in combinatie met insecticiden zoals pyrethrinen en pyrethroiden. De stof was ook opgenomen in de lijst van bestaande werkzame stoffen van biociden in de inmiddels vervallen Verordening 1451/2007/EG, maar is in Europa niet verdedigd voor gebruik in biociden. Er is een REACH dossier voor BPG (ECHA, 2018). Hierin staan gegevens van commerciële formuleringen 'DOWANOL™ TPNB-H Glycol Ether' en 'DOWFROTH™ B-300 Flotation Frother', waarin analogen van BPG lijken te zitten, zoals [(butoxymethylethoxy)methylethoxy]propan-1-ol. BPG valt in de categorie UVCB's (*Substances of Unknown or Variable Composition, Complex reaction products or Biological Materials*).



Figuur 1. Structuurformule van butoxypolypropyleen glycol.

3 Indicatieve richtwaarde voor drinkwater

De beschikbare toxicologische gegevens voor BPG zijn beperkt. De US EPA (2007) berekende een chronische Reference Dose van 1,2 mg/kg lichaamsgewicht per dag, maar achtte het uitvoeren van een aanvullende studie nodig om deze afleiding te kunnen verifiëren. Op basis van informatie in het REACH-dossier kan een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht per dag worden afgeleid (afgeronde waarde; zie Bijlage 1). Uitgaande van deze TDI en de standaard aannames van een lichaamsgewicht van 70 kg, een dagelijkse waterinname van 2 L en een maximale bijdrage van drinkwater aan de TDI van 20% (Van der Aa et al, 2017), wordt een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 1,4 mg/L.

4 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

Zoals hierboven is aangegeven (zie § 2), is BPG een UVCB. De indicatieve methodiek voor oppervlaktewaterkwaliteitsnormen zoals beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015) is niet toegesneden op dit soort verbindingen. Vanwege de variabele samenstelling van UVCB's, kunnen de stoffeigenschappen zoals log Kow, oplosbaarheid en vluchtigheid verschillen afhankelijk van de gebruikte batch. Daarom is in dit geval geen rapportageformulier bijgevoegd. Op basis van modelschattingen concludeert de US EPA (2007) dat BPG waarschijnlijk slecht afbreekbaar is.

Er zijn zeer weinig ecotoxiciteitsgegevens. De ecotoxiciteitsstudies in het REACH dossier zijn uitgevoerd met commerciële producten en structuuranalogen. Er zijn studies met algen, kreeftachtigen en vissen. De resultaten zijn samengevat in Tabel 1.

Tabel 1. Ecotoxiciteitsgegevens uit het REACH dossier

Teststof	Taxon	Soort	LC50 of EC50 [mg/L]
DOWANOL TPnB-H Glycol Ether	algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	WAF ^a van 333 mg/L
Dowanol TPnB	kreeftachtigen	<i>Daphnia magna</i>	>1000
SYNALOX 100-20B ^b	kreeftachtigen	<i>Daphnia magna</i>	>100
butanol initiated propoxylate	vissen	<i>Danio rerio</i>	104
Dowanol TPnB ^c	vissen	<i>Poecilia reticulata</i>	564

a: Water Accommodated Fraction (zie tekst)

a: tripropylene glycol n-butyl ether

c: in de samenvatting aangeduid als 'dipropylene glycol mono-n-buthylether initiated alkoxyate'

De studie met algen is uitgevoerd met een Water Accommodated Fraction (WAF). Hierbij werd de teststof aan water toegevoegd en enige tijd geschud. Er ontstond een olie-achtige laag, het water onder die laag is gebruikt voor de algenstudie (ECHA, 2018). Het is niet bekend wat de geteste concentratie is.

De gegevens uit de US EPA Ecotox database (US EPA, 2018) zijn samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 2. Ecotoxiciteitsgegevens voor butoxypolypropyleen glycol uit de US EPA Ecotox database (US EPA, 2018).

Taxon	Soort	Tijdsduur	Parameter	Waarde [mg/L]
kreeftachtigen	<i>Daphnia magna</i>	48 h	EC50 ^a	95
kreeftachtigen	<i>Gammarus fasciatus</i>	96 h	LC50 ^b	17
vissen	<i>Pimephales promelas</i>	96 h	LC50	50

a: EC50 = concentratie waarbij 50% effect optreedt

b: LC50 = lethale concentratie voor 50% van de organismen

Er zijn acute ecotoxiciteitsgegevens voor kreeftachtigen en vissen. De studie met algen uit Tabel 1 is niet bruikbaar omdat niet duidelijk is welke concentratie er is getest. Er zijn geen gegevens over insecten, maar omdat BPG zelf geen insecticide is (het is een insectenwerend middel), wordt een extra veiligheidsfactor niet nodig geacht. Bij deze combinatie van geteste soorten wordt de i-JG-MKN afgeleid met een veiligheidsfactor van 5000 op de laagste LC50 van 17 mg/L, voor de i-MAC-MKN wordt een veiligheidsfactor van 300 toegepast. Met deze veiligheidsfactoren is het resultaat een i-JG MKN van 3,4 µg/L en een i-MAC-MKN van 57 µg/L.

5 Discussie met betrekking tot de risico's voor oppervlaktewater

Bij de waarden voor *Daphnia magna* en *Pimephales promelas* staat het product Stabilene genoemd. Volgens een recent veiligheidsinformatieblad voor dit middel (met 100% BPG) is BPG niet oplosbaar in water¹ en dit staat ook vermeld in US EPA (2007). Volgens schattingen met het programma EpiWin (US EPA 2000-2012) is BPG echter zeer goed oplosbaar. Dit heeft waarschijnlijk te maken met aannames over de ketenlengte. In de beoordeling als insectenwerend middel noemt de US EPA (2007) een gemiddelde ketenlengte van n=18 (zie Figuur 1), de

¹ <https://www.greenbook.net/bayer-environmental-science/stabilene-fly-repellent>

EpiWin-schatting geldt voor BPG met molecuulformule $C_{14}H_{30}O_6$, dus een veel kortere keten.

Er zijn weinig ecotoxiciteitsgegevens, alleen acute gegevens voor twee soorten van de basisset. Als er aanvullende gegevens uit experimentele toetsen met algen beschikbaar zijn, kan een 5 keer lagere veiligheidsfactor (1000) worden toegepast op de laagste waarde. De laagste veiligheidsfactor van 10 mag alleen worden toegepast als er langetermijn toetsen beschikbaar zijn voor de drie taxonomische groepen (alg, kreeftachtige, vis).

Het is niet duidelijk met welke stof de ecotoxiciteitstoetsen in Tabel 2 zijn uitgevoerd en de informatie die aan Waterschap Limburg is verstrekt bevat geen verdere specificatie van de te lozen stof. Informatie over de geteste verbinding en de te lozen stof is noodzakelijk om te beoordelen of de testresultaten en de daarmee afgeleide indicatieve normen, relevant zijn. De waarden uit de US EPA Ecotoxdatabase, met name voor de kreeftachtige *Gammarus fasciatus*, zijn wel lager dan die uit het REACH-dossier en er is een relatief hoge veiligheidsfactor gebruikt. Op basis hiervan wordt aangenomen dat de afgeleide waarden voldoende beschermend zijn.

6 Conclusie

De indicatieve **drinkwaterrichtwaarde is 1,4 mg/L.**

Voor toetsing van de lozing kan worden gerekend met een **i-JG-MKN van 3,4 µg/L** en een **i-MAC-MKN van 57 µg/L**. Deze waarden gelden als opgeloste concentratie. Er kan geen omrekening naar totaalconcentratie worden gemaakt, omdat er geen geschikte gegevens zijn over de binding aan zwevend stof. Informatie over de geteste verbinding en de te lozen stof is noodzakelijk om te beoordelen of de testresultaten en de daarmee afgeleide indicatieve normen, relevant zijn.

7 Status van dit advies

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (*WK normstelling water en lucht*). De normvoorstellen worden als wetenschappelijk advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor de officiële vaststelling.

Referenties

(inclusief referenties uit de bijlage)

Cal-EPA. 2002. Summary of toxicology data Butoxypolypropylene glycol (stabilene®). California Environmental Protection Agency, Department of pesticide regulation, Medical toxicology branch. <http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/170.pdf> (geraadpleegd op 14-juni 2018).

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. 2018. Registratiedossier Poly[oxy(methyl-1,2-ethanediyl)], α -butyl- ω -hydroxy. Geraadpleegd 7/11 juni 2018.
<https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.105.514>
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer program). Version 4.1.
Washington DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- US EPA. 2007. Reregistration Eligibility Decision for Polypropylene Glycol, September 25, 2007 US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs.
https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/poly_glycol_red.pdf
- US EPA. 2018. US EPA Ecotox database. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via:
http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick_query.htm. Geraadpleegd op 4 juni 2018.
- 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.

Bijlage 1. Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

BPG wordt toegepast als insectenwerend middel voor dieren (merknaam Stabilene). Voor deze toepassing heeft US-EPA een toelatingsbeoordeling uitgevoerd (US-EPA 2007). Daarnaast is van de stof een REACH-registratiedossier waarin de beschikbare toxicologische studies worden samengevat en een orale DNEL (Derived No Effect Level) wordt afgeleid.

De beschikbare toxicologische gegevens voor BPG zijn beperkt. US-EPA (2007) concludeert dat de stof niet genotoxisch is op basis van de uitgevoerde studies (in vitro en in vivo maar studies niet gespecificeerd in het US-EPA rapport). Op basis van de structuur zijn er geen aanwijzingen voor een mogelijke carcinogene werking. Voor wat betreft toxiciteitsstudies met herhaalde toediening zijn er slechts twee dermale studies beschikbaar (geen orale studies). Op basis van een semichronische dermale studie in ratten leidde US-EPA een chronische RfD af voor BPG. In deze studie werd bij 4000 mg/kg lg/dag verminderde groei, verminderde voerconversie en afwijkingen in hematologische parameters (niet gespecificeerd) gevonden. De NOAEL in deze studie was 1000 mg/kg lg/dag. Met een absorptiepercentage van 12% rekende US-EPA deze dermale NOAEL om naar een orale waarde van 120 mg/kg lg/dag. Met een assessmentfactor van 100 (10 interspecies, 10 intraspecies) berekende US-EPA een chronische Reference Dose van 1,2 mg/kg lg/dag. Deze waarde dient als voorlopig beschouwd te worden omdat US-EPA het uitvoeren van een orale 28-dagenstudie nodig achtte om deze afleiding te kunnen verifiëren (US-EPA 2007).

Cal-EPA (2002) vermeldt een chronische rattenstudie uit 1959 maar deze studie wordt als onvoldoende betrouwbaar ingeschat wegens tekortkomingen in de beschrijving van de resultaten.

Het REACH-registratiedossier voor BPG in de ECHA-database voert diverse studies op met verwante stoffen of met mengsels waarin BPG aanwezig is. De in vitro genotoxiciteitsdata waren negatief (Amestest, chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten, genmutaties in CHO-cellen) (geen in vivo studies opgevoerd). Deze testen werden uitgevoerd met een mengsel van BPG en tetrapropyleenglycol-monobutylether. Voor wat betreft toxicologische studies met herhaalde toediening geeft de ECHA-database een orale semichronische drinkwaterstudie in ratten uit 1992, uitgevoerd met tripropyleenglycol-n-butylether. In deze studie was bij 1000 mg/kg lg/dag de groei vertraagd en werden bij doseringsniveaus van 350 en 1000 mg/kg lg/dag statistisch significante afwijkingen gezien in diverse hematologische en klinische chemische parameters en in de gewichten van lever en nieren. Volgens de beoordeling in de ECHA-database hebben deze afwijkingen geen eenduidige toxicologische betekenis. Bij 100 mg/kg lg/dag (het laagste geteste niveau) was in deze studie het enige effect een verhoging van levergewicht in de mannetjes. Volgens de beoordeling in de ECHA-database is de verhoging in levergewicht bij 100 en 350 mg/kg lg/dag bij mannetjes niet toxicologisch relevant aangezien deze niet geassocieerd waren met histopathologische effecten.

Een recentere orale studie (jaar 2010) werd uitgevoerd met een mengsel van BPG en tetrapropyleenglycol-monobutylether. Dit was een orale 4-wekenstudie (toediening via maagsonde) met een screening voor reproductie-effecten in ratten (studie volgens OECD Guideline 422). In deze studie werden geen effecten op de reproductie waargenomen. Bij 500 mg/kg lg/dag werden klinische symptomen waargenomen (bevuilde snuit, spiertrekkingen, verminderde activiteit) alsmede verhoogd levergewicht en verhoogde frequentie van hypertrofie in lever en

schildklier. De NOAEL in deze studie was 100 mg/kg lg/dag. Voor ontwikkelingstoxiciteit worden alleen twee dermale studies opgevoerd met respectievelijk propyleenglycol-n-butyl ether en dipropyleenglycol-n-butylether en een inhalatoire studie met tripropyleenglycol-methylether als teststof. Het enige effect in deze studies was een bevulde snuit in moederdieren bij de hoogste doseringsgroep in de inhalatiestudie (ECHA database).

In het REACH registratiedossier wordt voor BPG een chronische orale DNEL afgeleid van 0,42 mg/kg lg/dag. In de afleiding van deze DNEL wordt een overall assessmentfactor van 240 gebruikt. Verdere informatie over deze afleiding ontbreekt (ECHA database).

Afleiding indicatieve TDI en drinkwaterrichtwaarde

Op basis van de NOAEL van 100 mg/kg lg/dag uit de orale 4-wekenstudie in ratten (OECD 422 studie) kan een indicatieve TDI van 0,2 mg/kg lg/dag (afgeronde waarde) worden afgeleid. Conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017) is daarbij de NOAEL van 100 mg/kg lg/dag gedeeld door een totale assessmentfactor van 600 ($AF_1 = 10$; $AF_2 = 10$; $AF_3 = 6$; $AF_4 = 1$; $AF_5 = 1$; $AF_6 = 1$; $AF_7 = 1$)².

Op basis van de indicatieve TDI van 0,2 mg/kg lg/dag kan een drinkwaterrichtwaarde berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default).

Berekening richtwaarde:

$$\frac{i - TDI (= 0,20 \text{ mg.kg lg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}) * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 1,4 \text{ mg.L}^{-1}$$

² Zie voor uitleg van de verschillende veiligheidsfactoren De Poorter et al. (2015) en Van der Aa et al. (2017).

Bijlage 2. Afkortingen

Normtypen

i-JG-MKN _{humanaan, voedsel}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor de route mens via vis, uitgedrukt als een concentratie in biota
i-JG-MKN _{water, voedselketen}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor water op basis van effecten in de voedselketen
i-JG-MKN _{zoet}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zoet, eco}	indicatieve jaargemiddelde aanvaardbare milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van ecotoxiciteit
i-JG-MKN _{zoet, eco-acute}	indicatieve jaargemiddelde aanvaardbare milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van acute ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}	indicatieve jaargemiddelde aanvaardbare milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zout}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zout oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zout, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zout oppervlaktewater op basis van ecotoxiciteit
i-HL _{oraal}	indicatieve humane limietwaarde voor orale blootstelling
i-MAC-MKN _{zoet, eco}	indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (altijd gebaseerd op ecotoxiciteit)
i-MAC-MKN _{zout, eco}	indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (altijd gebaseerd op ecotoxiciteit)

overige afkortingen

TDI	tolerable daily intake
BCF	bioconcentratie factor
BMF	biomagnificatie factor
DNEL	Derived No Effect Level
EC ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt
LC ₅₀	concentratie waarbij 50% van de organismen sterft
NOEC	No Observed Effect Concentration

