



Advies 14746A01 – MTR_{lucht} borax decahydraat

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/260101/19/CC
Stof	boraxdecahydraat (CAS 1303-96-4)
Datum aanvraag	15-03-2019
Datum rapportage	A00-versie: 13-05-2019 A01-versie: 08-11-2019
Auteur(s)	Valerie van de Weijert (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	A00-versie: 10-05-2019 A01-versie: 22-11-2019
Status	DEFINITIEF In deze versie zijn de opmerkingen verwerkt van de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. Het eerder gerapporteerde i-MTR is niet gewijzigd, de aanpassingen zijn: <ul style="list-style-type: none">• Tekstuele aanpassingen en verduidelijkingen.• Rapportage format

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze.....	2
2.1	Kenmerken van de stof.....	2
2.2	Toepassing van de stof.....	3
3	Toxicologische informatie.....	3
3.1	Absorptie, metabolisme en toxiciteit.....	3
3.2	Overzicht van bestaande risicogrenzen.....	4
3.3	Evaluatie.....	6
4	Conclusies.....	7
5	Status van dit advies/disclaimer.....	7
	Referenties.....	8

1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP voor de volgende stof een humane indicatieve MTR-waarde voor inhalatoire blootstelling (humane $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) en de daarbij behorende VR-waarde (humane $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) afgeleid:

- Borax decahydraat (CAS 1303-96-4)

2 Werkwijze

De afleiding van de humane indicatieve MTR voor lucht is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar dit RIVM-rapport. De afleidingswijze van een Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) is het $\text{MTR}/100$.

2.1 Kenmerken van de stof

Tabel 1 geeft de identiteit en classificatie van de stof, overgenomen uit de REACH registratie voor watervrij dinatrium tetraboraat ($\text{B}_4\text{Na}_2\text{O}_7$, CAS 1330-43-4; ECHA, 2019a) en de Classificatie & Labelling-inventaris (ECHA, 2019b).

Tabel 1. Identiteit en Classificatie

Stofnaam	borax decahydraat
IUPAC-naam	dinatriumtetraboraat-decahydraat
CAS-nummer	1303-96-4
Geharmoniseerde classificatie	borax decahydraat (1303-96-4) en borax watervrij (1330-43-4) zijn beide geclassificeerd als H360FD (Repro 1B; schadelijk voor vruchtbaarheid en ontwikkeling van ongeboren kind)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)	borax watervrij is geïdentificeerd als SVHC borax decahydraat (1303-96-4) en borax watervrij (1330-43-4) zijn beide ZZS vanwege de classificatie repro 1B
Molecuulformule	$\text{B}_4\text{Na}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$
Structuurformule	

Borax in anhydraat vorm is bij kamertemperatuur een witte vaste stof zonder geur en is oplosbaar in water (49,74 g/L bij 20 °C) (ECHA, 2019a). De dampspanning bij 20 °C is te verwaarlozen.

Borax decahydraat vormt in een oplossing hetzelfde product als de stof in anhydraat vorm. Deze boraten verschillen alleen in de hoeveelheid kristalwater en voor sommige toepassingen kunnen beide gebruikt worden (ECHA, 2019a). In het vervolg van de tekst wordt daarom de term 'borax' gebruikt.

Boraten (dat wil zeggen de zouten van het boraat-ion, BO_3^{3-}) hebben vergelijkbare fysisch-chemische eigenschappen. De systemische effecten en sommige van de lokale effecten van borax zijn terug te voeren op boorzuur, dit is de voornaamste vorm van borium bij fysiologische pH (EU-RAR, 2008). Resultaten van verschillende boorzouten kunnen dus als *read across* gebruikt worden voor borax decahydraat (EU-RAR, 2008). Tabel 2 geeft de molecuulgewichten van diverse vormen van borium. De conversiefactoren zijn overgenomen uit EU-RAR (2008) en ECHA (2010).

Tabel 2. Molecuulgewichten van enkele boorzouten.

Stof	Molecuul-formule	Molecuul-gewicht	Conversiefactor equivalente hoeveelheid B
boorzuur	$\text{B}(\text{OH})_3$	61,83	0,1748
borax watervrij	$\text{B}_4\text{Na}_2\text{O}_7$	201,22	0,2149
borax pentahydraat	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	291,30	0,1484
borax decahydraat	$\text{B}_4\text{Na}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	381,37	0,1134

2.2 Toepassing van de stof

In het registratiedossier (ECHA 2019a) staat vermeld dat borax gebruikt wordt voor vele toepassingen. Het zit bijvoorbeeld in consumentenproducten zoals zeep, cosmetica en medicijnen. Borax is toegelaten als biocide voor houtverduurzaming¹ en wordt toegepast in de glas-, keramiek-, hout- en metaalindustrie.

3 Toxicologische informatie

3.1 Absorptie, metabolisme en toxiciteit

In 2013 heeft EFSA een beoordeling uitgevoerd ten behoeve het gebruik van boorzuur en dinatrium tetraboraat als voedseladditief. Absorptie van borax is 100%, zowel via de orale als de inhalatoire route (EU-RAR, 2008; EFSA, 2013). Volgens de EU-RAR (2008) worden anorganische boraten bij fysiologische pH eerst omgezet in boorzuur. Aanvullend bewijs hiervoor is dat boorzuur en natrium tetraboraat na orale inname in de urine worden uitgescheiden als boorzuur (EU-RAR, 2008; EFSA, 2013). Boorzuur wordt in het lichaam niet afgebroken omdat er veel

¹ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/substance/100.014.129>

energie nodig is om de borium/zuurstofverbinding te verbreken (EU-RAR, 2008). De kenmerkende reproductie-effecten (zie onder) zijn zowel met boorzuur als met dinatriumtetraboraat gevonden (EFSA, 2013).

Dermale absorptie is laag. Borax is geen huidirriterende stof, maar is wel irriterend voor de ogen. Werknemers die met boorzuur en boraten werken gaven aan dat zij last kregen van irritatie van de luchtwegen. Een Buehler huidsensibilisatietest toonde aan dat borax geen sensibiliserende stof is (EU-RAR, 2008).

Borax is *in vitro* op mutageniteit getest met een bacteriële mutatie assay in *Salmonella typhimurium* en *Escherichia coli*, in een genmutatie assay in zoogdiercellen, in een bacteriële DNA-schade assay, chromosomale aberratietest en een zusterchromatiden uitwisselingstest in zoogdiercellen. De testen toonden aan dat borax niet mutageen is (EU-RAR, 2008; ECHA, 2010).

Borax is niet geclassificeerd door IARC voor mogelijke carcinogene werking. In een tweejarige carcinogeniteitstudie in ratten die oraal blootgesteld waren aan boorzuur liet deze stof geen carcinogene werking zien (Weir, 1966a,b; Weir & Fisher, 1972).

Borax en andere boraten waaronder boorzuur en booroxide zijn geclassificeerd als reprotoxisch 1B voor vruchtbaarheid en ontwikkeling op basis van diverse orale blootstellingsstudies. Een dosis-gerelateerd effect op de testis werd waargenomen bij ratten, muizen en hertenmuizen, met bevestiging in beperkte studies bij honden (EU-RAR, 2008). Ratten waren de gevoeligste diersoort met effecten op de ontwikkeling als kritisch eindpunt (Price et al., 1996).

3.2 Overzicht van bestaande risicogrenzen

Het RIVM heeft nog niet eerder een MTR_{lucht} of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor borax of andere boraten. Conform de werkwijze zoals beschreven in RIVM-rapport 2015-0057 zijn bestaande humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties gezocht. Dit leverde voor deze stof het volgende resultaat:

- EFSA (2004): afleiding 'tolerable upper intake level' voor borium
- RIVM (2008): voorstel voor een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) voor afleiding speelgoednorm
- EU-RAR (2008): geen langdurige inhalatie-norm voor de algemene bevolking, wel een Derived No Effect Level (DNEL) voor werkers.
- EC (2009): beoordeling als werkzame stof in biociden, geen risicogrens inhalatie, wel een Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) voor werkers
- WHO (2009): voorstel voor een TDI ten behoeve van een 'drinking water guideline value'.
- ATSDR (2010): voorstel voor acute inhalatie Minimal Risk Level (MRL).

- EFSA (2013): voorstel voor een Acceptabele Dagelijkse Inname (ADI) ten behoeve van gebruik van boorzuur en dinatriumtetraboraat als voedseladditief.
- ECHA (2019a): voorstel voor een DNEL voor langdurige inhalatieblootstelling van de algemene bevolking

De evaluaties uit de EU-RAR en de biocidenbeoordeling zijn niet relevant voor het doel van dit advies, omdat er alleen risicogrenzen voor werkers zijn afgeleid. In tabel 3 staan de relevante evaluaties samengevat, een toelichting staat onder de tabel.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de boraten. Voor uitleg en afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
EFSA 2004	oral upper level 0,16 mg B/kg lg/d	NOAEL 55 mg boorzuur/kg lg/d (9,6 mg B/kg lg/d), AF 60
RIVM 2008	TDI 0,16 mg B/kg lg/d	NOAEL 55 mg boorzuur/kg lg/d (9,6 mg B/kg lg/d), AF 60
WHO 2009	TDI 0,17 mg B/kg lg/d	BMDL ₀₅ 10,3 mg B/kg lg/d, AF 60
ASTDR 2010	acute MRL 1,7 mg boraxpentahydraat/m ³ 0,3 mg B/kg lg/d	NOAEL 5 mg boraxpentahydraat/m ³ (0,8 mg B/kg lg/d), vrijwilligersstudie, AF 3
ECHA 2019a	DNEL 3,4 mg/m ³	Gebaseerd op eindpunt reprotoxiciteit, AF 25, verdere details onbekend

EFSA (2004) heeft een 'oral Upper Level' (UL) van 0,16 mg B/kg lg/dag afgeleid, gebaseerd op een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 55 mg boorzuur/kg lg/dag (equivalent aan 9,6 mg B/kg lg/dag) met effecten op de ontwikkeling in ratten als kritisch eindpunt (Price *et al.*, 1996). In deze studie werden vrouwelijke ratten (27-30/dosis) blootgesteld van dag 0-20 van de zwangerschap aan 0, 19, 36, 55, 76 of 143 mg boorzuur/kg lg/dag via de voeding. Een NOAEL van 55 mg boorzuur/kg lg/dag is bepaald door EFSA, gebaseerd op een verminderd foetaal lichaamsgewicht. Er is een onzekerheidsfactor van 60 toegepast op deze NOAEL. Deze is opgebouwd uit een interspecies factor van 10 voor extrapolatie van dier naar mens, een factor van 1,8 voor intraspecies toxicokinetiek (gebaseerd op glomerulaire filtratiesnelheid in zwangere vrouwen als kritische parameter voor excretie van boorzuur in de geïdentificeerde gevoelige groep) en een factor van 3,2 voor intraspecies toxicodynamiek. Dit leidt tot een groeps-ADI voor boorzuur en borax decahydraat van 0,16 mg B/kg lg dag. In de her-evaluatie van 2013 heeft EFSA deze ADI gehandhaafd (EFSA, 2013).

Het RIVM heeft in 2008 een rapport gepubliceerd over chemicaliën in speelgoed (RIVM, 2008). Hierin is voor borium de UL van EFSA (2004) overgenomen als TDI.

De WHO (2009) heeft een 'drinking water guideline value' voor borium afgeleid. Daarbij is gebruik gemaakt van een TDI van 0,17 mg B/kg lg/d die is gebaseerd op een Benchmark Dose Level van 10,3 mg B/kg lg/d voor 5% effect op het foetaal gewicht van ratten (BMDL₀₅). De BMDL₀₅ werd bepaald op basis van diverse studies, waaronder die van Price et al. (1996). De BMDL₀₅ is nagenoeg gelijk aan de NOAEL van 9,6 mg B/kg lg/d uit die studie.

De ATSDR (2010) heeft een acuut inhalatoir minimaal risico level (MRL) (geldend voor blootstellingsduur van maximaal 2 weken) van 0,3 mg B/m³ afgeleid, gebaseerd op een NOAEL van 5 mg borax pentahydraat/m³. Deze NOAEL is gebaseerd op een studie van Cain et al. (2004), waarbij 12 mannelijke vrijwilligers tijdens lichte beweging 20 minuten werden blootgesteld aan 0, 5, 10, 20, 30 of 40 mg borax pentahydraat/m³ (0, 0,8, 1,5, 3,0, 4,5 of 6,0 mg B/m³). Bij 20 mg borax pentahydraat/m³ kregen de vrijwilligers last van lokale irritatie in de neus en keel, terwijl bij 10 mg borax pentahydraat/m³ toegenomen neusuitvloeiing het enige effect was. Volgens de ATSDR volstaat een onzekerheidsfactor van 3 op de NOAEL van 5 mg boraxpentahydraat/m³, waardoor een MRL van 1,7 mg borax pentahydraat/m³ veilig wordt geacht (overeenkomend met 0,3 mg B/m³, afgeronde waarde).

In het REACH-dossier voor watervrij dinatrium tetraboraat vermeldt de registrant een DNEL voor langdurige blootstelling van de algemene bevolking van 3,4 mg/m³. Deze waarde is gebaseerd op reprotoxiciteit, met een AF 25, verdere details zijn onbekend.

3.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een MTR_{lucht} of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor borax decahydraat. Er zijn geen volwaardige inhalatoire toxiciteitsstudies beschikbaar voor boraxdecahydraat. Daarom wordt het i-MTR_{lucht} berekend op basis van de orale referentiewaarden via *route-to-route* extrapolatie, aangevuld met een toets op mogelijke lokale effecten na inhalatie.

De orale NOAEL van 55 mg boorzuur/kg lg/dag zoals gebruikt door EFSA voor de afleiding van de ADI van boorzuur en borax decahydraat kan via route-to-route extrapolatie omgerekend worden naar een inhalatoire NOAEC: 55 mg/kg lg/dag delen door 1,15 m³/kg lg (ademvolume rat) geeft een NOAEC van 47,8 mg boorzuur/m³ (ECHA, 2012). Volgens REACH is er geen allometrische schaling nodig voor extrapolatie van een inhalatoire NOAEC, de defaultfactor voor resterende interspecies verschillen in toxicokinetiek en toxicodynamiek is 2,5. Voor intraspecies verschillen in toxicokinetiek en toxicodynamiek worden dezelfde factoren van 1,8 en 3,2 toegepast als in de EFSA-afleiding. Toepassing van deze factoren leidt tot een i-MTR_{lucht} van 3,3 mg boorzuur/m³. Dit komt overeen met 20,4 mg borax decahydraat/m³. Deze waarde is gebaseerd op systemische effecten en

houdt geen rekening met mogelijk lokale toxische effecten in de luchtwegen.

Op basis van de beschikbare informatie kan zich bij inademing van borax decahydraat irritatie in de luchtwegen voordoen. Om te toetsen op dit effect kan de acute MRL van 1,7 mg borax pentahydraat/m³ (0,3 mg B/m³) gebruikt worden die door de ASTDR is afgeleid op basis van waargenomen irritatie van neus en keel in humane vrijwilligers (ATSDR, 2010). Na correctie voor het verschil in molecuulgewicht komt deze waarde overeen met 2,2 mg borax decahydraat/m³. Dit is lager dan het hierboven afgeleide i-MTR_{lucht} voor borax decahydraat op basis van systemische effecten door middel van *route-to-route* extrapolatie. Dit betekent dat lokale irritatie voor inhalatie waarschijnlijk een gevoeliger criterium is dan de systemische effecten. De acute MRL zoals afgeleid door ATSDR geldt voor een blootstellingsduur van maximaal 2 weken. Er wordt een factor van 3 gebruikt om deze waarde te vertalen naar de levenslange blootstellingsduur waarvoor het i-MTR_{lucht} bedoeld is. Er is gekozen voor een relatief kleine factor, omdat irritatie als toxisch effect primair gedreven wordt door concentratie en niet door blootstellingsduur. Dit leidt tot een i-MTR_{lucht} van 700 µg/m³ (afgeronde waarde).

4 Conclusies

i-MTR_{lucht}: 700 µg/m³
i-VR_{lucht}: 7 µg/m³

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). Het voorstel wordt als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

- ATSDR. 2010. Toxicological profile for boron. November 2010. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Cain WS, Jalowayski AA, Kleinman M, *et al.* 2004. Sensory and associated reactions to mineral dusts: sodium borate, calcium oxide, and calcium sulfate. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 1, 222-236.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM rapport 2015-0057.
- EC. 2009. Disodium tetraborate(PT 8) Assessment report Finalised in the Standing Committee on Biocidal Products at its meeting on 20 February 2009 in view of its inclusion in Annex I to Directive 98/8/EC.
- ECHA. 2010. Committee for Risk Assessment RAC. Annex 1 to the opinion on new scientific evidence on the use of boric acid and borates in photographic applications by consumers. Background Document Adopted 29 April 2010. Helsinki, Finland. European Chemicals Agency.
- ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. Helsinki, Finland. European Chemicals Agency.
- ECHA. 2015. Annex VI – CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Submitted by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands.
- ECHA. 2019a. Registratiedossier disodium tetra. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15357/1>. (Geraadpleegd op 15-04-2019)
- ECHA. 2019b. Summary of Classification and Labelling. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/85475> (Geraadpleegd op 15-04-2019).
- EFSA. 2004. Scientific opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (sodium Borate and Boric Acid). *The EFSA Journal* 2004, 80, 1-22.
- EFSA. 2013. Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives. *The EFSA Journal* 2013, 11 (10), 3407.
- EU-RAR. 2008. Transitional Annex XV Dossier on Disodium tetraborate anhydrous. Submitted by Austria; 01 December 2008.
- Linders JBHJ., *et al.* .1990. Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Rapportnr. 725201003.
- Price CJ, Strong PL, Marr MC, *et al.* 1996. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32, 179-193.
- RIVM. 2008. Chemicals in toys; A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements. Bilthoven, Nederland: RIVM report 320003001/2008.

- Weir RJ. 1966a. Two-year dietary feeding study - albino rats. Boric acid. Final Report. Hazleton Laboratories Inc., Falls Church, VA, July 8th, 1966 and Addendum to Final Report. Unpublished report to US Borax Research Corporation, April 10, 1967.
- Weir RJ. 1966b. Two-year dietary feeding study - albino rats. Borax (Sodium tetraborate decahydrate). Final Report Hazleton Laboratories Inc., Falls Church, VA, July 8th, 1966 and Addendum to Final Report. Unpublished report to US Borax Research Corporation, April 10, 1967.
- Weir RJ, Fisher RS. 1972. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 23: 351-364.
- WHO. 2009. Boron in drinking-water : background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. WHO/HSE/WSH/09.01/2