



Afleiding richtwaarde voor guanylureum, sucralose en urotropine in drinkwater

Advies aangevraagd door:	Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT)
Datum adviesaanvraag:	januari 2017
Kenmerk adviesaanvraag:	email ILT incl. brief met ontheffingsaanvraag
Datum advies:	22-02-2017
Opsteller(s) advies:	Paul Janssen, Emiel Rorije (RIVM/VSP)
Toetsers:	Bianca van de Ven (RIVM/VPZ), Ans Versteegh (RIVM/DMG), Wim Mennes (RIVM/VPZ)
Projectnummer RIVM:	M/300007/17/CA

1. Inleiding

Het drinkwaterbedrijf Evides (brief van 27 oktober 2016) vraagt aan de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) van het ministerie van IenM voor diverse stoffen ontheffing voor de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding. Dit naar aanleiding van een overschrijding voor deze stoffen gedurende meer dan 30 dagen van de kwaliteitseis voor oppervlaktewater van 1 µg/liter voor "Overige antropogene stoffen". In verband hiermee verzoekt ILT het RIVM om een richtwaarde voor drinkwater voor de desbetreffende stoffen. In het huidige document worden de gevraagde richtwaarden afgeleid voor guanylureum, sucralose en urotropine. Hierbij wordt de gebruikelijke methode gevolgd voor de afleiding van drinkwaternormen. Op basis van de beschikbare toxicologische gegevens wordt een toxicologische norm voor levenslange blootstelling afgeleid (Toelaatbare dagelijkse Inname, afgekort TDI, Aanvaardbare Dagelijkse Inname afgekort ADI) en vervolgens wordt een deel daarvan toegerekend naar drinkwater. Dit allocatiepercentage wordt gekozen rekening houdend met de te verwachten mate van blootstelling via andere routes zoals voedsel en het milieu.

2. Afleiding richtwaarde voor guanylureum

Guanylureum is het afbraakproduct in het milieu van het geneesmiddel metformine, dat gebruikt wordt in de behandeling van diabetes. Met guanylureum zijn voor zover bekend geen toxicologische studies uitgevoerd. Het is niet mogelijk om de toxiciteit van guanylureum te schatten op basis van het gebruik van metformine geneesmiddel, omdat deze laatste stof in de mens niet of nauwelijks

wordt gemetaboliseerd (EMA, 2016). Toepassing van de TTC conform RIVM (2015) leidt tot het resultaat dat de stof in Cramer klasse III geplaatst wordt. Zie bijlage 1 voor het resultaat van het programma ToxTree dat gebruikt wordt voor toepassing van de TTC-methode. Dit betekent voor guanylureum een TTC van 90 µg/dag. Deze TTC geldt als indicatieve MTR (i-MTR) en kan gebruikt worden voor afleiding van de gevraagde richtwaarde voor drinkwater. Omdat naar verwachting de blootstelling via andere routes dan drinkwater beperkt is, wordt 50% van de i-MTR toegerekend aan drinkwater (allocatie 50%).

Berekening richtwaarde:

$$\frac{iMTR (= 90 \mu g. dag^{-1}) * 0,5}{consumptie (= 2 L. dag^{-1})} = 22,5 \mu g.L^{-1}$$

Gezien de nauwkeurigheid van de afleiding wordt de waarde afgerond op 0,02 mg/L.

3. Afleiding richtwaarde voor sucralose

Sucralose is een toegelaten zoetstof voor gebruik in menselijke voeding. De stof wordt geproduceerd door gecontroleerde chlorering van sacharose. Het toenmalige *Scientific Committee for Food* (SCF) van de EU heeft in 2000 voor sucralose een ADI vastgesteld van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag (SCF 2000). In 2016 heeft EFSA deze ADI gebruikt in de beoordeling van het gebruik van sucralose in speciale voeding voor medische doeleinden in kinderen (EFSA 2016).

Op basis van de ADI van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan een richtwaarde voor drinkwater berekend worden. Omdat er aanzienlijke blootstelling aan sucralose is via de voeding wordt voor drinkwater een laag allocatiepercentage van 1% gekozen.

Berekening richtwaarde:

$$\frac{ADI (= 15 mg.kg lg^{-1}.dag^{-1}) * 0,01 * lg (= 70 kg)}{consumptie (= 2 L. dag^{-1})} = 5 mg.L^{-1}$$

3. Afleiding richtwaarde voor Urotropine

Andere namen voor urotropine zijn hexamethyleentetramine, hexamine en methenamine. De stof wordt gebruikt als brandstof in tabletvorm voor buitenshuis koken (door kampeers en militairen) en daarnaast ook als voedseladditief en als conserveermiddel in cosmetica. De stof wordt ook gebruikt als geneesmiddel voor de mens in de behandeling van urineweginfecties. De belangrijkste toepassing is in de polymeer- en rubberindustrie als hardingsmiddel en als vulcaniseringsmiddel (EU-RAR 2008).

Urotropine is een goed in water oplosbare gebrugde organische verbinding met brutoformule C₆H₁₂N₄. In de EU-RAR (2008) en EFSA (2014) worden de beschikbare toxicologische gegevens beoordeeld. Urotropine wordt snel opgenomen na orale toediening en voor het overgrote deel

onveranderd uitgescheiden in de urine. Ongeveer 10–20% van de orale dosis wordt omgezet naar formaldehyde. De stof heeft een sensibiliserende werking bij huidcontact, zoals blijkt uit proefdierstudies en beperkte humane data. De met urotropine uitgevoerde orale proefdierstudies zijn alle van relatief oude datum en voldoen niet aan de huidige richtlijnen. In deze studies, die in duur varieerden van subacuut tot chronisch, was geen specifieke orgaantoxiciteit waarneembaar. De NOAELs in de studies van duur ≥ 1 jaar lagen tussen 60 en 2000 mg/kg lichaamsgewicht/dag (EU-RAR 2008).

Arbeidstoxicologische gegevens voor urotropine zijn onvoldoende voor het afleiden van een niveau zonder effecten (EU-RAR 2008). Op basis van de constatering dat bij aanbevolen dosering voor het medisch gebruik van 2 tot 4 gram per dag voor langere periode geen schadelijke effecten gerapporteerd worden, schatte de EU-RAR een NOAEL voor de mens van 4 gram per dag, overeenkomend met 57 mg/kg lg/dag (EU-RAR 2008). Op basis van de recentste versie van de Martindale (2016) is voor urotropine (metheenammine) de aanbevolen dosering 2 of 4 gram per dag als respectievelijk het hippuraat of het mandelaat. Op urotropinebasis komen deze doseringen overeen met 0,88 – 1,9 gram per dag, ofwel 13 – 27 mg/kg lg/dag (voor een persoon van 70 kg). EFSA (2014) vermeldt dat bij therapeutische doseringen tot 4 gram per dag gedurende perioden tot 4 weken (57 mg/kg lg/dag) geen schadelijke gevolgen zijn waargenomen.

De beschikbare gegevens over de mogelijke genotoxiciteit en carcinogeniteit van urotropine zijn onvolledig. In vitro genotoxiciteitsstudies lieten een zwak positief resultaat zien bij zeer hoge concentraties. De beschikbare in vivo studies waren echter negatief. Diverse carcinogeniteitsstudies zijn uitgevoerd in muis en rat maar deze studies zijn van oude datum en voldoen niet aan de huidige maatstaven. In geen van de studies werd een aanwijzing gevonden van een carcinogene werking door urotropine (EU-RAR 2008).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit is beperkt onderzocht in proefdieren. Uit deze experimenten kunnen geen eenduidige conclusies getrokken worden (EU-RAR 2008). Studies in zwangere patiënten die behandeld werden met urotropine (als mandelaat of hippuraat) lieten geen afwijkingen bij nakomelingen zien. Uit de resultaten van deze studies schat de EU-RAR (2008) een NOAEL voor ontwikkelingseffecten bij de mens van 27 mg/kg lg/dag.

EFSA (2014) concludeerde dat de beschikbare toxicologische gegevens onvoldoende waren voor afleiding van een ADI. De marge tussen de blootstelling als gevolg van het gebruik van urotropine als voedseladditief en de therapeutische dosering van 57 mg/kg lg/dag werd echter voldoende ruim geacht (EFSA 2014).

Conform de eerdere afleidingen voor geneesmiddelen in drinkwater (RIVM 2003, 2010) kan voor urotropine een voorlopige ADI afgeleid worden door de laagste farmacologisch effectieve dosis te delen door een veiligheidsfactor van 100. Op basis van 13 mg/kg lg/dag als laagste farmacologisch effectieve dosis leidt dit tot een voorlopige ADI van 0,13 mg/kg lg/dag.

Blootstelling aan urotropine is mogelijk via cosmetica en brandstoftabletten (dermaal) en oraal als gevolg van het beperkte gebruik als voedseladditief (EU-RAR 2008). Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 10% gekozen.

Berekening richtwaarde:

$$\frac{v. ADI (= 0,13 \text{ mg.kg lg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}) * 0,1 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 0,5 \text{ mg.L}^{-1}$$

4. Conclusie

Berekende richtwaarden voor drinkwater:

Guanylureum:	0,02 mg/L
Sucralose:	5 mg/L
Urotropine:	0,5 mg/L

Referenties

EFSA (2014) Scientific Opinion on the re-evaluation of hexamethylene tetramine (E 239) as a food additive. EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal* 2014;12(6):3696

EFSA (2016) Safety of the proposed extension of use of sucralose (E 955) in foods for special medical purposes in young children. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Sucralose (E 955): extension of use in FSMP for young children. *EFSA Journal* 2016 **14**(1):4361 [11 pp]

EMA (2016) Assessment report - Metformin containing medicinal products. 13 October 2016. EMA/867221/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500218638.pdf
(Geraadpleegd op 22-02-2017)

EU-RAR (2008) Methenamine CAS-No.: 100-97-0, EINECS-No.: 202-905-8, 27.05.2008. FINAL APPROVED VERSION.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/d3cf452f-b948-4d63-a28f-5908ce289ee5> (Geraadpleegd op 09-02-2017)

RIVM (2003) Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. RIVM rapport nr. 703719004.
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/703719004.pdf> (Geraadpleegd op 09-02-2017).

RIVM (2010) Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009. RIVM Report 703719064/2010. <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=27a32693-46a7-4344-b683-f71e6ea76f18&type=org&disposition=inline> op 09-02-2017)

RIVM (2015) Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057.
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/juni/Handleiding_voor_de_afleiding_van_indicatieve_milieurisicogrenzen (Geraadpleegd op 09-02-2017)

SCF (Scientific Committee on Food) 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose. Opinion adopted 7 September 2000. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out68_en.pdf (Geraadpleegd op 08-02-2017)

Bijlage 1. Resultaat Toxtree guanylureum (2 tautomeren)

Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach) v2.6.13

File Edit Chemical Compounds Toxic Hazard Method Help

Chemical identifier guanylurea Go!

Available structure attributes	
Cramer rules, with extensi...	High (Class III)
Name	guanylurea
Names	guanylurea
SMILES	[H]N=C(N([H])([H])N([H])C...
cdk:Comment	Name parsed by OPSIN 1....
cramer2.categories.Crame...	1N,2N,3N,43N,5N,6N,42N...

Structure diagram

First Prev 1 / 1 Next Last

Completed.

Toxic Hazard by Cramer rules, with extensions

Estimate

Low (Class I)

Intermediate (Class II)

High (Class III)

Verbose explanation

guanylurea

- Q3. Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No** guanylurea
- Q43. Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3)... **No** guanylurea
- Q5. Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No** guanylurea
- Q6. Benzene derivative with certain substituents **No** guanylurea
- Q42. Possibly harmful analogue of benzene... **No** guanylurea
- Q7. Heterocyclic **No** guanylurea
- Q16. Common terpene **No** guanylurea
- Q17. Readily hydrolysed to a common terpene **No** guanylurea
- Q19. Open chain **Yes** guanylurea
- Q20. Aliphatic with some functional groups (see explanation) **No** guanylurea
- Q22. Common component of food **No** guanylurea
- Q33. Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups **No** Class **High (Class III)** guanylurea

Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach) v2.6.13

File Edit Chemical Compounds Toxic Hazard Method Help

Chemical identifier NC(=O)N=C(N)N Go!

Available structure attributes	
Alert for Acyl Transfer a...	NO
Alert for Michael Accepto...	NO
Alert for SN1 Identified.	NO
Alert for SN2 identified.	NO
Alert for Schiff base for...	NO
Cramer rules, with exten...	High (Class III)
Error when applying the ...	NO
For a better assessment ...	NO
Negative for genotoxic c...	YES
Negative for nongenoto...	YES
No DNA binding alerts id...	YES

Structure diagram

First Prev 1 / 1 Next Last

Completed.

Toxic Hazard by Cramer rules, with extensions

Estimate

Low (Class I)

Intermediate (Class II)

High (Class III)

Verbose explanation

NC(=O)N=C(N)N

- Q3. Contains elements other than C,H,O,N,divalent S **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q43. Possibly harmful divalent sulphur (not detected via Q3)... **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q5. Simply branched aliphatic hydrocarbon or a common carbohydrate **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q6. Benzene derivative with certain substituents **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q42. Possibly harmful analogue of benzene... **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q7. Heterocyclic **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q16. Common terpene **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q17. Readily hydrolysed to a common terpene **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q19. Open chain **Yes** NC(=O)N=C(N)N
- Q20. Aliphatic with some functional groups (see explanation) **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q22. Common component of food **No** NC(=O)N=C(N)N
- Q33. Has sufficient number of sulphonate or sulphamate groups **No** Class **High (Class III)** NC(=O)N=C(N)N