



Advies 14810A01 - Indicatieve MTR's lucht voor tetraethyleenglycoldimethylether (tetraglyme), triethyleenglycoldimethylether (triglyme) en diethyleenglycoldimethylether (diglyme)

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
Datum aanvraag	20-11-2019
Datum rapportage	A00: 27-01-2020 A01: 20-03-2020
Auteur(s)	P. Janssen, E. Smit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	V. van de Weijgert, J. Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	13-01-2020, 27-01-2020
Status	Definitief In de A01-versie zijn de opmerkingen verwerkt van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . Dit betreft de tekstuele opbouw van het advies, de conclusies zijn niet gewijzigd

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Gegevens aanvraag	2
1.2	Algemene werkwijze	2
1.3	Somaanpak	2
2	Informatie over de stoffen	2
3	Evaluaties door (inter)nationale instanties	5
3.1	Diglyme	5
3.2	Triglyme.....	6
3.3	Tetraglyme.....	8
4	Discussie	10
5	Conclusie.....	10
6	Status van dit advies/disclaimer	11
	Referenties.....	12

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Het RIVM is door een bevoegd gezag verzocht om indicatieve normen voor lucht voor de stoffen:

- Tetraethyleenglycoldimethylether CAS-Nr.: 143-24-8;
- Triethyleenglycoldimethylether CAS-Nr.: 112-49-2;
- Diethyleenglycoldimethylether CAS-Nr.: 111-96-6.

Deze stoffen zijn ook bekend als respectievelijk tetraglyme, triglyme en diglyme. In de navolgende tekst worden deze namen gebruikt. De gevraagde normen zijn een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (i-MTR) en Verwaarloosbaar Risiconiveau (i-VR).

1.2 Algemene werkwijze

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor lucht is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd rapport.

1.3 Somaanpak

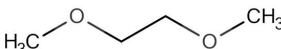
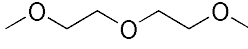
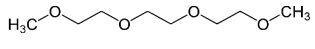
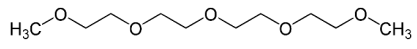
Het RIVM heeft nog niet eerder indicatieve normen voor lucht afgeleid voor diglyme, triglyme en tetraglyme. Wel zijn er in 2017 orale TDI-waarden afgeleid ten behoeve van drinkwaterrichtwaarden (RIVM, 2017). In die beoordeling heeft het RIVM een sombenadering toegepast, omdat de beschikbare gegevens wijzen op een overeenkomstige werking voor wat betreft ontwikkelingstoxiciteit en testeseffecten. Een recente opinie van het Europese *Risk Assessment Committee* (RAC) ondersteunt deze som-aanpak (ECHA, 2018b). Het is aannemelijk dat de effecten van glymes zijn terug te voeren op de vorming van de twee gemeenschappelijke metaboliëten, 2-methoxyethanol en 2-methoxyazijnzuur. Beide zijn geclassificeerd als reprotoxisch 1B.

In dit advies voor een MTR-lucht wordt ook een som-aanpak gevolgd. In het volgende hoofdstuk wordt eerst algemene informatie gegeven over de stoffen. Hoofdstuk 3 bespreekt de beschikbare evaluaties voor di-, tri- en tetraglyme. De discussie en conclusies staan in Hoofdstuk 4 en 5.

2 Informatie over de stoffen

Tabel 1 geeft een overzicht van de identiteit en status van de glymes. Voor de volledigheid is monoglyme meegenomen in het overzicht. Alle vier de stoffen zijn geregistreerd onder REACH. Mono-, di- en triglyme zijn geïdentificeerd als *Substance of Very High Concern* (SVHC) vanwege de classificatie voor reproductie toxiciteit, voor tetraglyme ligt er een voorstel van het RAC voor eenzelfde classificatie (ECHA, 2018b). Tabel 2 geeft een aantal stoffeigenschappen.

Tabel 1. Identiteit en status van mono-, di-, tri- en tetraglyme.

Stof	monoglyme	diglyme	triglyme	tetraglyme
Stofnaam	ethyleenglycoldimethylether (EGDME)	diethyleenglycol-dimethylether	triethyleenglycol-dimethylether	tetraethyleenglycol-dimethylether
IUPAC-naam	1,2-dimethoxy-ethaan	1-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)ethaan	2,5,8,11-tetraoxadodecaan	2,5,8,11,14-pentaoxapentadecaan
Synoniemen	1,2-ethaandiol dimethyl ether	bis(2-methoxyethyl)ether	1,2-bis(2-methoxyethoxy)ethaan	bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl) ether
CAS-nummer	110-71-4	111-96-6	112-49-2	143-24-8
Geharmoniseerde classificatie	Repro. 1B (H360FD ¹)	Repro. 1B (H360FD)	Repro. 1B (H360Df)	Repro. 1B (H360FD) ²
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	SVHC/ZZS	SVHC/ZZS	SVHC/ZZS	potentiële ZZS vanwege voorgenomen classificatie Repro. 1B
Molecuulformule	C ₄ H ₁₀ O ₂	C ₆ H ₁₄ O ₃	C ₈ H ₁₈ O ₄	C ₁₀ H ₂₂ O ₅
Smiles	COCCOC	COCCOCCOC	COCCOCCOCCOC	COCCOCCOCCOCCOC
Structuurformule				

¹ F/f = aangetoond / verdacht van effect op vruchtbaarheid, D/d = aangetoond / verdacht van effect op ontwikkeling

² Voorgestelde classificatie, gepubliceerde RAC-opinie (ECHA, 2018)

Tabel 2. Geselecteerde stofeigenschappen van mono-, di-, tri- en tetraglyme en informatie over het gedrag in het milieu.

Eigenschap	monoglyme	diglyme	triglyme	tetraglyme	Bron^a
Molecuulgewicht [g/mol]	90,12	134,2	178,2	222,3	
Oplosbaarheid in water [g/L]	mengbaar met water 1000 (exp.)	mengbaar met water 1000 (exp.)	mengbaar met water 249 (geschat)	mengbaar met water 254 (geschat)	ECHA EpiWin
Dampspanning [Pa]	6600 (20 °C) 6400 (20 °C; exp.)	60 (20°C) 395 (25 °C)	2,7 5,4 (25°C; exp.)	0,099 (20°C) 1,2 (25°C; geschat)	ECHA EpiWin
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	5,1 (berekend)	0,3 (25°C)	2,3E-02 (25°C; berekend)	1,0E-03 (25°C; berekend)	EpiWin
log Kow	-0,21 (exp.)	-0,36 (exp.)	-0,32 (geschat)	-0,45 (geschat)	BioLoom
Verdeling bij 100% emissie naar lucht lucht [%] water [%] bodem [%]	35,7 19,5 44,8	22,3 21,2 56,4	<0,1 17,5 82,4	<0,1 35 65	EpiWin

a: Bron: ECHA = REACH registratiedossiers; EpiSuite (US EPA, 2002-2012); BioLoom (Biobyte, 2006)

3 Evaluaties door (inter)nationale instanties

3.1 Diglyme

In tabel 3 staan de beschikbare relevante humaan-toxicologische evaluaties door erkende internationale instanties samengevat, een toelichting staat onder de tabel

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof diglyme. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
WHO (2002)	Guidance value 0,6 mg/m ³	LOAEC 25 ppm (140 mg/m ³) uit ontwikkelingstoxstudie rat; AF 200
REACH registratiedossier (ECHA, 2019a)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 6,7 mg/m ³	orale NOAEL 25 mg/kg lg/d uit ontwikkelingstoxstudie konijn; AF 10
RAC (2015)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,3 mg/m ³	NOAEC 167 mg/m ³ voor reproductie- effecten, 2 weken inhalatie rat; AF 100
RIVM (2017)	TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg/dag; geldt voor som di-, tri- en tetraglyme	orale NOAEL 25 mg/kg lg/dag uit ontwikkelingstoxstudie konijn met diglyme; AF 500

De WHO (2002) gebruikte een LOAEC van 25 ppm (140 mg/m³) afkomstig uit een ontwikkelingstoxiciteitstudie in ratten (afgenomen foetusgewicht, toegenomen frequentie van variaties bij deze LOAEC). In de afleiding werd een factor van 2 toegepast voor extrapolatie naar een NOAEL, een factor van 10 voor interspeciesverschillen en een factor van 10 voor intraspeciesverschillen. Dit leidt tot een waarde van 'circa 0,1 ppm', overeenkomend met 0,6 mg/m³ (WHO 2002).

In het REACH registratiedossier voor diglyme (ECHA, 2019a) zijn de volgende studies aanwezig (alleen studies voor diglyme zelf worden hier genoemd):

- subacute orale toxiciteit in de rat (20-dagen),
- subacute inhalatiestudies in de rat,
- orale ontwikkelingstox-studie in konijnen,
- orale ontwikkelingstox-studie in de muis,
- genotoxiciteit (4 keer Amestest, in vitro UDS assay, in vivo dominant letaaltest rat voor genotoxische werking met inhalatoire toediening, in vivo chromosoomaberratietest rat).

Diglyme is niet genotoxisch. De registrant gebruikt de orale ontwikkelingsstudie met konijnen voor het afleiden van de Derived No Effect Level (DNEL) voor chronische blootstelling van de algemene bevolking. Het RAC heeft de inhalatiestudies als uitgangspunt genomen voor de DNEL.

In het REACH-registratiedossier heeft de registrant een DNEL afgeleid van 6,7 mg/m³. Deze waarde is afgeleid op basis van een orale NOAEL van 25 mg/kg lg/dag uit de ontwikkelingstoxiciteitstudie met diglyme in konijnen. In deze studie was de LOAEL 50 mg/kg lg/dag, met als effecten een afgenomen prenatale groei en levensvatbaarheid en een verhoogd voorkomen van misvormingen. De NOAEL werd omgerekend naar een inhalatoire NOAEC van 66,5 mg/m³ en vervolgens gedeeld door een assessment factor van 10 voor intraspecies verschillen (ECHA, 2019a).

Het RAC heeft als onderdeel van het REACH autorisatieproces DNELs afgeleid voor diglyme (ECHA, 2015). Voor de inhalatoire DNEL werden drie studies geselecteerd: twee subacute 2-weken inhalatiestudies in ratten en een ontwikkelingstoxiciteitstudie in ratten met inhalatoire blootstelling. De laagste DNEL was 0,3 mg/m³ op basis van een NOAEC van 167 mg/m³ (30 ppm) uit een rattenstudie met blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen week over een periode van 2 weken. Bij de LOAEC van 558 mg/m³ (100 ppm) werden testes-effecten waargenomen. In de afleiding werden de volgende assessment factoren gebruikt: factor 2,5 voor resterende interspecies verschillen, factor 10 voor intraspecies verschillen, een factor 4 voor extrapolatie van subacuut naar chronisch. Daarnaast is gecorrigeerd voor de blootstellingsduur met een factor van 6/24 x 5/7. De standaard assessment factor van 6 voor extrapolatie van subacuut naar chronisch werd niet noodzakelijk geacht vanwege de relatief korte duur van het spermatogenesep proces en omdat er geen bioaccumulatie van diglyme gerapporteerd is (ECHA, 2015).

Het RIVM heeft in 2017 een orale TDI afgeleid van 0,05 mg/kg lg/dag. Deze waarde geldt voor de som van diglyme, triglyme en tetraglyme. Zoals uitgelegd in 1.3, werd een som-TDI afgeleid vanwege de overeenkomstige werking voor wat betreft testes- en ontwikkelingstoxiciteit.

3.2 Triglyme

In tabel 4 staan de beschikbare relevante humaan-toxicologische evaluaties door erkende internationale instanties samengevat, een toelichting staat onder de tabel.

Tabel 4. Relevante beoordelingen van de stof triglyme. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2017)	TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg/dag; geldt voor som di-, tri- en tetraglyme	orale NOAEL 25 mg/kg lg/d uit ontwikkelingstoxstudie konijn met diglyme; AF 500
ECHA (2018a)	DNEL (inhalatoir; algemene bevolking) 19,9 mg/m ³	orale NOAEL 75 mg/kg lg/d uit ontwikkelingstoxstudie konijn met triglyme; AF 10
ECHA (2018a)	DNEL (oraal, algemene bevolking) 3,13 mg/kg lg/dag	orale NOAEL 75 mg/kg lg/d; AF 24

In het REACH registratiedossier voor triglyme (ECHA, 2018a) zijn de volgende studies aanwezig (alleen studies voor triglyme zelf worden hier genoemd):

- subacute orale toxiciteit in ratten (28-dagen),
- orale reprotoxiciteit continuous breeding-studie in muizen,
- orale ontwikkelingstoxiciteitsstudie in konijnen
- orale ontwikkelingstoxiciteitsstudies in de muis (vier studies)
- genotoxiciteitstudie (Amestest)

De Ames-test was negatief. In de met triglyme uitgevoerde studies werden de volgende effecten gezien: effecten op de testes (orale 28 dagen studie in ratten), verminderde reproductieprestatie (orale reprotox-studie in muizen), verhoogd postimplantatieverlies (orale ontwikkelingstoxiciteitstudie muis) en verhoogde foetale sterfte en foetale misvormingen (orale ontwikkelingstoxiciteitsstudies in muis en konijn). Dezelfde effecten werden ook gevonden met mono-, di- en tetraglyme (ECHA, 2018a).

In het REACH-registratie dossier (ECHA, 2018a) staat een Derived No Effect Level (DNEL) voor de chronische blootstelling van de algemene bevolking van 19,9 mg/m³. Deze waarde is afgeleid op basis van een orale NOAEL van 75 mg/kg lg/dag uit een ontwikkelingstoxiciteitstudie met triglyme in konijnen (LOAEL 250 mg/kg lg/dag, waargenomen effecten zijn verhoogde prenatale sterfte en verhoogd voorkomen van misvormingen). De NOAEL werd met een correctie voor het ademvolume omgerekend naar een inhalatoire NOAEC van 199,5 mg/m³ en vervolgens gedeeld door een assessment factor van 10 voor intraspecies verschillen. De orale DNEL uit het REACH-registratie is afgeleid met dezelfde studie en NOAEL en assessmentfactoren van 2,4 (interspecies konijn-mens) en 10 (intraspecies).

3.3 Tetraglyme

In tabel 5 staan de beschikbare relevante humaan-toxicologische evaluaties door erkende internationale instanties samengevat, een toelichting staat onder de tabel.

Tabel 5. Beschikbare beoordelingen van de stof tetraglyme. Voor afkortingen, zie de tekst onder de tabel.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2017)	TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg/dag; geldt voor som di-, tri- en tetraglyme	orale NOAEL 25 mg/kg lg/d uit ontwikkelingstoxstudie konijn met diglyme; AF 500
ECHA (2019b)	DNEL (inhalatoir; algemene bevolking) 0,5 µg/m ³	TTC-benadering
ECHA (2019b)	DNEL (oraal; algemene bevolking) 1 µg/kg lg/d	TTC-benadering

In het REACH-registratiedossier voor tetraglyme (ECHA 2019b) zijn de volgende studies aanwezig (alleen studies voor tetraglyme zelf worden hier genoemd):

- subacute orale toxiciteit in de rat (28-dagen),
- orale ontwikkelingstoxiciteit/reprotoxiciteit screening studie in de rat (OECD 421)
- orale ontwikkelingstoxiciteit range finding-studie in de rat (OECD 414).

In de met tetraglyme uitgevoerde studies werden effecten op de testes gezien (orale 28 dagen studie in ratten), misvormingen bij nakomelingen (orale ontwikkelingstoxiciteitsstudie volgens OECD 414 in ratten) en verhoogd post-implantatieverlies (orale ontwikkelingstoxiciteit en reprotoxiciteitstudie volgens OECD 421 in ratten).

In het REACH-registratiedossier (ECHA, 2019b) staat een Derived No Effect Level (DNEL) voor de chronische blootstelling van de algemene bevolking van 0,5 µg/m³, op basis van de *Toxicological Threshold of Concern* (TTC). Daarbij wordt het volgende aangetekend: *“Use of tetraglyme in consumer product is not supported by the registrant of this dossier. The general population should not be exposed to tetraglyme and a DNEL for the general population is not relevant. Due to the historical reasons the general population exposure may have been occurred, however. The threshold values based on the TTC concept provided in this dossier is solely for the purpose of the risk assessment [of exposures]³; that may have been occurred in the past.”*

³ toevoeging RIVM

4 Discussie

In de afleiding van de orale TDI voor di-, tri- en tetraglyme heeft het RIVM een sombenadering gevolgd omdat de stoffen soortgelijke effecten hebben op de vruchtbaarheid en ontwikkeling (RIVM, 2017). De RAC-opinie over de classificatie van tetraglyme ondersteunt deze aanpak. Het RAC heeft daarin *read across* toegepast van mono-, di- en triglyme naar tetraglyme (ECHA, 2018b). De effecten die in de studies met tetraglyme werden gezien, zijn ook gevonden in studies met di-, tri- en monoglyme. Het is aannemelijk dat de effecten van glymes zijn terug te voeren op de vorming van de twee gemeenschappelijke reprotoxische metabolieten, 2-methoxyethanol en 2-methoxyazijnzuur. Voor diglyme is de vorming van deze metabolieten aangetoond in toxicokinetische studies. Simulaties met de OECD QSAR Toolbox geven aan ze ook ontstaan door omzetting van mono-, tri- en tetraglyme (ECHA, 2018b).

Het zou kunnen dat de glymes met langere ketens minder potent zijn, omdat biobeschikbaarheid en metabolisme afnemen bij toenemende ketenlengte (RAC, 2018b). Er zijn verder geen gegevens om dit te kwantificeren en de *worst case* aanname voor tri en tetraglyme is dat ze een even sterke toxische werking hebben als diglyme. Voor de combinatie van di-, tri- en tetraglyme wordt daarom uitgegaan van de inhalatoire DNEL voor diglyme van 0,3 mg/m³ (300 µg/m³). Deze waarde wordt gebruikt als i-MTR voor lucht voor de som van di-, tri- en tetraglyme, het VR is 3 µg/m³. Tetraglyme heeft een lage dampspanning, maar kan deze concentratie in lucht wel bereiken.

Monoglyme kan een grotere toxische potentie hebben dan diglyme. Als het mengsel van glymes ook monoglyme bevat, moet deze stof ook worden beoordeeld om vast te stellen of de voorgestelde som-norm voor di-, tri- en tetraglyme dan nog steeds beschermend is.

5 Conclusie

Tabel 6 geeft een samenvatting van de voorgestelde indicatieve MTR's en VR's voor lucht.

Tabel 6. Overzicht van voorgestelde indicatieve MTR's en VR's voor lucht.

Stof	CAS-nr	i-MTR µg/m ³	i-VR µg/m ³
diethyleenglycoldimethylether (diglyme)	111-96-6	300	3
triethyleenglycoldimethylether (triglyme)	112-49-2		
tetraethyleenglycoldimethylether (tetraglyme)	143-24-8		

6 Status van dit advies/disclaimer

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK normstelling water en lucht). Het advies wordt voorgelegd aan het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows. Claremont, USA, Biobyte Corp.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 2015-0057.
- ECHA. 2018a. Registratiedossier voor 1,2-bis(2-methoxyethoxy)ethane (= triglyme) (CAS-nr. 112-49-2). Last revised 13-Nov-2018. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/10247> (Geraadpleegd op 9-12-2019)
- ECHA. 2018b. Committee for Risk Assessment RAC - Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ether; tetraglyme EC Number: 205-594-7 CAS Number: 143-24-8CLH-O-0000001412-86-215/F, Adopted 8 June 2018. <https://echa.europa.eu/documents/10162/8a9a02a0-498f-17e5-683a-f9f303a20c0e> (Geraadpleegd op 9-12-2019)
- ECHA. 2019a. Registratiedossier voor Bis(2-methoxyethyl) ether (= diglyme) CAS-nr. 111-96-6 Last revised 06-Feb-2019. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/13478/1> (Geraadpleegd op 9-12-2019)
- ECHA. 2019b. Registratiedossier voor Bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl) ether (= tetraglyme) (CAS-nr. 143-24-8). Last revised 19 July 2019. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14547/1> (Geraadpleegd op 9-12-2019)
- ECHA. 2015. Application for authorisation: DNEL setting for reprotoxic properties of diglyme. RAC/33/2015/08 rev 1 Final, Helsinki, 05 June 2015. https://echa.europa.eu/documents/10162/21961120/rac_33_referen ce_dnels_diglyme_en.pdf/00c1b594-7a47-467e-a12e-8e35ed7e009b (Geraadpleegd op 9-12-2019)
- RIVM. 2017. Afleiden richtwaarden voor drinkwater voor de volgende stoffen: Diglyme, triglyme en tetraglyme, Cafeïne, etc. . RIVM-VPZ advies nr. 14498A00 d.d. 27-11-2017.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- WHO. 2002. Concise International Chemical Assessment Document 41 Diethylene glycol dimethyl ether. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad41.pdf?ua=1>