



Advies 14926A01 - Indicatief MTR lucht voor butanonoxime

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/260101/20/CC
Stof	Butanonoxime (CAS nr. 96-29-7)
Datum aanvraag	23-03-2020
Datum rapportage	A00: 03-07-2020 A01: 27-11-2020
Auteur(s)	Valerie van de Weijgert (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	26-06-2020
Versie	Wijziging ten opzichte van A00-versie: Aanpassing i-MTR van 40 naar 39 µg/m ³
Status	DEFINITIEF Deze versie is getoetst volgens de interne RIVM procedure en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	3
4	Toxicologische informatie.....	3
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	3
4.2	Relevante toxicologische informatie	4
4.3	Evaluatie.....	6
5	Conclusies	7
6	Status van dit advies/disclaimer	7
	Referenties	8
	Bijlage 1. Afkortingen	9
	Bijlage 2. Rapportageformulier butanonoxime	10

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) en daarbij behorend Verwaarloosbaar Risiconiveau ($i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) afgeleid voor de stof:

- Butanonoxime (CAS nr. 96-29-7)

2 Werkwijze

De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Het $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ is het $i\text{-MTR}/100$. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

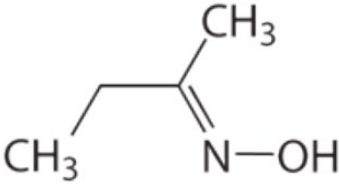
3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Butanonoxime
IUPAC-naam	(2E)-N-hydroxy-2-butanimine, 2-butanonoxime
Synoniemen	Ethylmethylketoxim, mek-oxime, ketoxime, MEKO, methyl ethyl ketoxime
CAS-nummer	96-29-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4 H312 Skin Irrit. 2 H315 Eye Dam. 1 H318 Skin Sens. 1 H317 STOT SE 3 H336 Carc. 1B H350 STOT SE 1 H370 (upper respiratory tract) STOT RE 2 H373
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute tox. 4 (H302), skin corr. 1B (H314), skin irrit. 2 (H315), acute tox. 4 (H332), STOT RE 2 (H373),
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Butanonoxime is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)
Molecuulformule	C ₄ H ₉ NO
Smiles	CCC(=NO)C

Structuurformule	
------------------	--

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	87,1		Chemiekaarten, 2019
Oplosbaarheid in water [mg/L]	100000	25 °C	ECHA, 2020 EpiWin
Dampspanning [Pa]	1070	20 °C	ECHA, 2020
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	93,2	berekend met VP REACH	
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,63	25 °C	ECHA, 2020

Butanonoxime is bij kamertemperatuur en atmosferische druk een heldere, kleurloze vloeistof. De dampdruk bedraagt 1,07 kPa bij 20°C (ECHA, 2020). Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 71% in lucht, 12% in water en 17% in bodem.

3.2 Toepassing van de stof

Butanonoxime wordt gebruikt als antischuimmiddel in verkeersverf, in (semi-)glansverven en in binnen- en buitenlakken (NTP, 1999).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ECHA, 2018	Geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid	

REACH registratiedossier niet gedateerd	Inhalatoire DNEL 2,7 mg/m ³	Afgeleid van een inhalatoire repeated dose studie waarbij leverlaesies en tumoren geobserveerd werden in mannelijke ratten en muizen, NOAEC 54 mg/m ³ , overall AF 5
Substance Evaluation (SEV) door Duitse Competent Authority i.h.k.v. REACH	Inhalatoire DNEL systemische effecten 0,128 mg/m ³	Afgeleid van een chronische inhalatoire repeated dose studie waarbij levereffecten geobserveerd werden in ratten en muizen, LOAEC 54 mg/m ³ , overall AF 75
SEV door Duitse Competent Authority i.h.k.v. REACH	Inhalatoire DNEL lokale effecten 0,0386 mg/m ³	Afgeleid van een subchronische inhalatoire studie waarbij nasale laesies geobserveerd werden in muizen, NOAEC 10,8 mg/m ³ , overall AF 50
SEV door Duitse Competent Authority i.h.k.v. REACH	Inhalatoire DMEL carcinogeniteit 0,482-4,82 µg/m ³	T25 berekend op basis van levertumoren waargenomen in ratten en muizen, risico van 10 ⁻⁵ en 10 ⁻⁶
DFG, 2013	Geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid	Geëvalueerd en carc. 2 en sensibiliserend voor de huid bevonden

4.2 Relevante toxicologische informatie

Toxicokinetiek

Butanonoxime kan oraal, dermaal en inhalatoir opgenomen worden door het menselijk lichaam. Toxicokinetische studies laten zien dat er twee, misschien drie, metabole routes zijn voor butanonoxime in de rat. De hoofdroute is de hydrolyse van butanonoxime tot methylethylketon (MEK), de tweede route is P450-gemedieerde oxidatie van butanonoxime tot butaan-2-nitronaat en de derde mogelijke route is de reductie van butanonoxime (ECHA, 2014).

Beschikbare studies

Voor butanonoxime is een uitgebreide dataset beschikbaar. Voor de orale route zijn er diverse subacute en subchronische toxiciteitstudies beschikbaar, ontwikkelingstoxiciteitstudies in rat en muis en een 2-generatiestudie in ratten. Voor de inhalatoire route zijn er twee subacute toxiciteitstudies in ratten en één in muizen, een subchronische studie in muizen en een gecombineerde chronische toxiciteits- en carcinogeniteitstudie in ratten en muizen (ECHA 2014). Voor de afleiding van de iMTR_{lucht} worden alleen de inhalatoire studies beschreven in dit document.

Inhalatietoxiciteit

In een subacute/subchronische studie werden mannelijke muizen 1, 2, 4 of 13 weken, 6 uur/dag, 5 dagen/week whole body blootgesteld aan 0, 10.8, 36, 108 of 360 mg/m³ (0, 3, 10, 30 of 100 ppm) butanonoxime (Newton et al., 2002). In deze studie werd minimale tot matig ernstige degeneratie van het reukepitheel waargenomen. De incidentie en de ernst waren concentratieafhankelijk en niet progressief bij voortdurende blootstelling. Laesies waren gelokaliseerd in het reukepitheel in het voorste deel van de neusholte. Grote gebieden van lateraal en posterieur reukepitheel bleken onaangetast. Bij 108 mg/m³ (30 ppm) butanonoxime werden bij >50% van de dieren geen effecten op het reukepitheel gevonden, wat aangeeft dat alleen de meest gevoelige dieren reageerden op deze relatief hoge blootstelling. Ook werden er significante toenames in niveaus van niet-proteïne-sulfidrylgroepen in de lever (voornamelijk verminderd glutathion) gemeten na blootstellingen aan 108 en 360 mg/m³ (30 en 100 ppm). De NOAEC voor lokale effecten was 10.8 mg/m³ (3 ppm) en voor systemische effecten 36 mg/m³ (10 ppm).

In een tweede subacute studie werden ratten en muizen gedurende 4 weken, 6 uur/dag, 5 dagen/week whole body blootgesteld aan butanonoxime in concentraties van 0, 90, 360 of 1440 mg/m³ (0, 25, 102, 404 ppm) (IHF, 1990). De resultaten in ratten worden verder buiten beschouwing gelaten, aangezien in alle groepen ratten een virale luchtweginfectie waargenomen werd. Blootstelling aan 1440 mg/m³ veroorzaakte veranderingen in hematologische parameters en een verhoogd absoluut en relatief levergewicht in muizen. De NOAEC in deze studie voor muizen was 360 mg/m³ (102 ppm).

Carcinogeniteit

In vivo en *in vitro* mutageniteit- en genotoxiciteitstudies gaven negatieve resultaten. Butanonoxime veroorzaakte geen reversibele mutaties in Salmonella typhimurium of Escherichia coli stammen. Een enkele reversibele mutatie bacteriële assay, uitgevoerd met de pre-incubatiemethode, rapporteerde een mutagene respons in alleen teststam TA 1535 en alleen in de aanwezigheid van hoge (niet standaard) niveaus van hamsterlever activerende enzymen. In mammalian *in vitro* systemen induceerde butanonoxime geen chromosomale afwijkingen in hepatocyten van ratten, geen genmutaties in lymfoomcellen van muizen, geen uitwisseling van zusterchromatiden of chromosoomafwijkingen in gekweekte CHO-cellen. In *in vivo* testen waarbij verschillende diersoorten werden blootgesteld via drinkwater induceerde butanonoxime geen mutaties in post-meiotisch kiemcellen van mannelijke Drosophila melanogaster, geen micronuclei in perifere erythrocyten van mannelijke en vrouwelijke B6C3F1 muizen en er werd geen significante toename waargenomen van chromosomale afwijkingen in het beenmerg van ratten (ECHA, 2014).

In een gecombineerde chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie werd gevonden dat butanonoxime mogelijk carcinogeen is. In deze studies werden ratten twee jaar en muizen whole-body inhalatoir blootgesteld aan 0, 54, 270 of 1346 mg/m³ (0, 15, 75 of 374 ppm) butanonoxime gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week over een periode van 18 maanden (Newton 2001). In beide diersoorten werden degeneratie van het olfactorisch epitheel en dosis-afhankelijke levertumoren (carcinomen en adenomen) waargenomen bij alle concentraties, voornamelijk in de mannetjes (incidenties 0/100, 2/101, 8/101, 34/102 in ratten, 6/100,

13/100, 12/100 en 24/100 in muizen). De LOAEC voor zowel ratten als muizen is 54 mg/m³.

Het onderliggende mechanisme voor de inductie van de waargenomen tumoren in ratten en muizen is (nog) niet volledig geïdentificeerd. Een mogelijke verklaring is dat butanonoxime wordt gemetaboliseerd in de lever door sulfotransferase tot een carcinogene metaboliet. Daarom kan niet worden uitgesloten dat butanonoxime een genotoxisch potentiaal heeft en DNA kan aantasten.

Lokale effecten

Om te onderzoeken of de lokale effecten op het olfactorisch epitheel reversibel zijn werd een studie uitgevoerd waarin muizen gedurende 1, 2, 4 of 13 weken werden blootgesteld aan concentraties van 0, 10.8, 36, 108 of 360 mg/m³ (0, 3, 10, 30 of 100 ppm). Voor elke blootstellingsperiode was er een groep met een herstelperiode van 4 of 13 weken. De effecten op het reukepitheel bij ≤36 mg/m³ bleken reversibel te zijn, maar na blootstelling aan een concentratie van 108 mg/m³ en een herstel van 13 weken bleek deze reversibiliteit niet volledig. Na blootstelling aan een concentratie van 360 mg/m³ waren de effecten niet reversibel (Newton et al., 2002).

4.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een MTR_{lucht} of een vergelijkbare luchtnorm afgeleid voor butanonoxime.

In het REACH-registratiedossier wordt een DNEL voor langdurige inhalatieblootstelling van de algemene bevolking voorgesteld van 2,7 mg/m³ (ECHA, 2020). Deze DNEL is afgeleid op basis van een inhalatoire chronische toxiciteitsstudie (Newton, 2001). De NOAEC van deze studie is 54 mg/m³ (15 ppm), gebaseerd op leverlaesies en tumoren in mannelijke ratten en muizen bij 270 mg/m³ (75 ppm). Hierop wordt een correctie voor blootstellingsduur (6/24) en een correctiefactor van 5 voor intraspecies verschillen toegepast.

Zoals geconcludeerd in de DNEL-afleiding door de Duitse Competent Authority (ECHA, 2014) is deze afleiding niet conform REACH-richtlijnen. De DNEL-afleiding door de Duitse Competent Authority is gebaseerd op een uitgebreide beoordeling van de beschikbare dataset. Een aantal DNEL's wordt afgeleid. De relevante daarvan voor de huidige i-MTR_{lucht} zijn de chronische inhalatoire DNEL voor systemische effecten in de algemene bevolking, de chronische inhalatoire DNEL voor lokale effecten in de algemene bevolking en de DMEL-afleiding voor de algemene bevolking.

De chronische inhalatoire DNEL voor systemische effecten in de algemene bevolking wordt afgeleid door de Duitse Competent Authority op basis van de inhalatoire chronische toxiciteitsstudie (Newton, 2001), waarbij levereffecten worden waargenomen in ratten en muizen en de LOAEC 54 mg/m³ (15 ppm) is. Deze waarde wordt gecorrigeerd voor blootstellingsduur ((6/24)*(5/7)) en een overall assessmentfactor van 75 (2,5 voor overige interspecies verschillen, 10 als default voor de algemene populatie en 3 als correctie voor LOAEC naar NOAEC) wordt toegepast. Dit leidt tot een DNEL van 0,128 mg/m³ (128 µg/m³).

De chronische inhalatoire DNEL voor lokale effecten in de algemene bevolking wordt afgeleid door de Duitse Competent Authority op basis van de sub-chronische studie (Newton et al., 2002), waarbij nasale leasies werden waargenomen in muizen en de NOAEC 10,8 mg/m³ (3 ppm) is. Deze waarde wordt gecorrigeerd voor blootstellingsduur ((6/24)*(5/7)) en een overall assessmentfactor van 50 (2 voor correctie blootstellingsduur, 2,5 voor overige interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen) wordt toegepast. Dit leidt tot een DNEL van 38,6 µg/m³.

Een DMEL wordt afgeleid door de Duitse Competent Authority voor de potentiële carcinogeniteit. Een T25 van 120,52 mg/m³ wordt berekend en als Point of Departure genomen, gebaseerd op de carcinogeniteitsstudie van Newton et al. (2001). De kankerrisiconiveaus voor levenslange blootstelling van de algemene populatie van 10⁻⁵ tot 10⁻⁶ worden berekend. Dit leidt tot DMEL's van respectievelijk 0,482 en 4,82 µg/m³ (PoD/25.000 of PoD/250.000). Omgerekend naar het MTR-niveau van 10⁻⁴ per leven leidt dit tot een waarde van 48 µg/m³.

Van de drie bovenstaande afleidingen door de Duitse Competent Authority is de waarde van 38,6 µg/m³ het laagste. Afgerond op 2 significante cijfers levert dit een i-MTR_{lucht} van 39 µg/m³.

5 Conclusies

In onderstaande tabel staan de voorgestelde normen voor lucht:

Stof	i-MTR _{lucht}	i-VR _{lucht}
Butanonoxime (Cas nr. 96-29-7)	39 µg/m ³	0,39 µg/m ³

6 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 achteraf getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat besluit over vaststelling.

Referenties

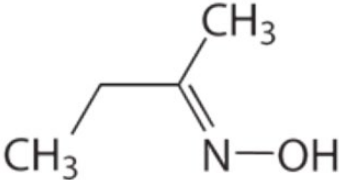
- Chemiekaarten. 2019. Methylethylketonoxim. 34^{ste} editie. Den Haag. TNO/SDU uitgevers, 2019
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). 2013. Butanone oxime. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations.
- ECHA (European Chemical Agency). 2014. Substance Evaluation Report – Submitted by the Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA), Germany.
- ECHA (European Chemical Agency). 2018. Committee for Risk Assessment (RAC) opinion – CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling at EU level. Report nr. CLH-O-0000001412-86-227/F.
- ECHA (European Chemical Agency). Niet gedateerd. Registratiedossier butanone oxime. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14908/1>. Last modified 28 April 2020 (geraadpleegd op 19-05-2020).
- IHF (Industrial Health Foundation). 1990. A four week inhalation toxicity study of ethylethylketoxime in the rat and mouse. Bio/dynamics Inc, No. 90-8249, NTIS OTS 529838.
- Newton, P.E., Wooding, W.L., Bolte, H.F., et al. 2001. A chronic inhalation/oncogenicity study of methylethylketoxime in rats and mice. *Inhalation Toxicology* 13(12): 1093-1116.
- Newton, P.E., Bolte, H.F., Derelanko, H.F., et al. 2002. An evaluation of changes and recovery in the olfactory epithelium in mice after inhalation exposure to methylethylketoxime. *Inhalation Toxicology* 14: 1249-1260.
- NTP (United States National Toxicology Program). 1999. Technical report on the Toxicity Studies of methyl Ethyl Ketoxime. NIH Publication 99-3947.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
DNEL	Derived No Effect Level
DMEL	Derived Minimal Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
TCA	Tolerable Concentration in Air
TDI	Tolerable Daily Intake
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier butanonoxime

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	Butanonoxime
IUPAC-naam	(2E)-N-hydroxy-2-butanimine, 2-butanonoxime
Synoniemen	Ethylmethylketoxim, mek-oxime, ketoxime, MEKO, methyl ethyl ketoxime
CAS-nummer	96-29-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute tox. 4 (H312), skin sens. 1 (H317), eye dam. 1 (H318), carc. 2 (H351)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute tox. 4 (H302), skin corr. 1B (H314), skin irrit. 2 (H315), acute tox. 4 (H332), STOT RE 2 (H373),
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	Butanonoxime is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS)
Molecuulformule	C ₄ H ₉ NO
Smiles	CCC(=NO)C
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	87,1		Chemiekaarten, 2019
Oplosbaarheid in water [mg/L]	100000	25 °C	ECHA, 2020
Dampspanning [Pa]	1,07	20 °C	ECHA, 2020
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	93,2	berekend met VP en SOL REACH	
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,63	25 °C	ECHA, 2020

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL_{inhalatoir}

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	Nee → i-HL _{inhalatie}
	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee, maar mogelijk wel carcinogeen → 3
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4

Stap	Vraag/statement	Resultaat
4	Is het orale en/of inhalatoire 10-4 resp. 10-6 levenslang risico te bepalen?	Ja → 9 Kankerrisico (10^{-4}) van 48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Ja → 9
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{inhalatie} op?	
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10^{-4} resp. 10^{-6} levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	i-HL bestaande TDI/TCA i-HL 10^{-4} resp. 10^{-6} levenslang risico