



Advies 14931A01 - Indicatief MTR lucht voor 2-methoxypropylacetaat

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	2-methoxypropylacetaat
Datum aanvraag	27-02-2020
Datum rapportage	A00: 03-07-2020 A01: 27-11-2020
Auteur(s)	H.S. Hendriks (RIVM-VSP)
Toetser(s)	P. Janssen (RIVM-VSP); J. Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	25-06-2020; 02-07-2020
Versie	Wijziging ten opzichte van A00-versie: tekstuele aanpassingen, het i-MTR is niet veranderd
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.....	5
5	Conclusies.....	6
6	Status van dit advies/disclaimer	6
	Referenties.....	7
	Bijlage 1. Afkortingen.....	8
	Bijlage 2. Rapportageformulier 2-methoxypropylacetaat (70657-70-4) ..	9

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:

- 2-methoxypropylacetaat (CAS-nr 70657-70-4)

2 Werkwijze

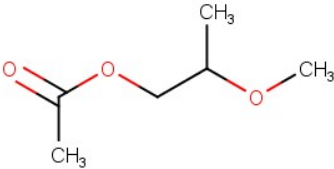
De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ($i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$). Het $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$ 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 stofeigenschappen zijn overgenomen uit REACH registratie en Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	2-methoxypropylacetaat (1PG2MEA)
IUPAC-naam	2-methoxypropyl acetate
Synoniemen	2-methoxy-1-acetoxypropane; 2-Methoxy-1-propanol acetate; 2-Methoxypropylacetat-1; Acetate de 2-méthoxypropyle
CAS-nummer	70657-70-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	H335 (STOT eenm. 3; Kan irritatie van de luchtwegen veroorzaken.), H360D (Repro 1B; Kan het ongeboren kind schaden.)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	ZZS, stof is geclassificeerd als Repro 1B volgens CLP
Molecuulformule	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$
Smiles	<chem>O=C(OCC(OC)C)C</chem>
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]	132,16		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	∞	Volledig oplosbaar	(ECETOC, 2005)
Dampspanning [Pa]	2,9 hPa	Bij 20°C	(ECETOC, 2005)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,367	Geschat, bond method	EPI Suite
	4,2	Berekend met oplosbaarheid 33 g/L en dampdruk 1000 Pa	Epi Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,52	Geschat	EPI Suite

1 ppm = 5,496 mg/m³

1 mg/m³ = 0,182 ppm

Het programma EpiWin voorspelt de massaverdeling over de milieucompartmenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 22% in lucht, 16% in water en 62% in bodem.

3.2 Toepassing van de stof

2-methoxypropylacetaat behoort tot de groep van de glycolethers. Glycolethers worden veel toegepast als oplosmiddel in onder andere verf, inkt en schoonmaakmiddelen, maar ook als antivries middel in vliegtuigbrandstof en als vloeistof in hydraulische systemen. 2-methoxypropylacetaat is een kleurloze vloeistof met een milde etherische geur; de stof is vaak als verontreiniging aanwezig in commerciële producten van propyleenglycolmonomethylether en propyleenglycolmonomethyletheracetaat. De Commissie WGD (Werkgroep van Deskundigen van de Nederlandse Gezondheidsraad) achtte het vanwege de beperkte blootstelling in 1993 vooralsnog irrelevant een grenswaarde voor deze stof te adviseren. Wel werd als voorwaarde gesteld dat het gehalte 2-methoxypropylacetaat als vervuiling in commerciële producten niet meer dan 5% mag zijn (DECOS, 1993; ECETOC, 2005).

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.

Van deze stof zijn alleen afleidingen van arbeidstoxicologische grenswaarden beschikbaar (geen normaflleiding voor de algemene bevolking).

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof. Alle waarden betreffen arbeidstoxicologische waarden.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
IFA 2020 (database)	110 mg/m ³	8 uur TWA in Oostenrijk en Denemarken
Hartwig 2019	28 mg/m ³ (~5 mL/m ³)	8 uur TWA Duitsland, Spanje, Zwitserland
IFA 2020 (database)	100 mg/m ³	8 uur TWA Polen

4.2 Relevante toxicologische informatie

Deze stof behoort tot de groep van de glycolethers, een groep van stoffen waarvan een aantal vertegenwoordigers bekend staan als toxisch voor reproductie (met name testotoxiciteit) en ontwikkeling.

Er is geen REACH-registratiedossier beschikbaar. ECETOC (2005) geeft een overzicht van de voor de verschillende glycolethers beschikbare toxicologische data. De beschikbare toxiciteitsgegevens voor de verschillende glycolethers variëren. Volgens het overzicht in ECETOC (2005) zijn er voor 2-methoxypropylacetaat geen gegevens over de reproductietoxiciteit maar wel voor ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen gegevens over effecten van 2-methoxypropylacetaat op mensen beschikbaar (ECETOC 2005; Hartwig 2019).

2-Methoxypropylacetaat is onder CLP geclassificeerd als reproductietoxisch (categorie 1B). De stof is daarom in Nederland geïdentificeerd als zeer zorgwekkende stof (ZZS).

2-methoxypropylacetaat is teratogeen in ratten en konijnen. Dit zou toegeschreven kunnen worden aan de metaboliet die gevormd wordt: door hydrolyse wordt 2-methoxypropylacetaat omgezet in 2-methoxypropanol wat vervolgens onder invloed van alcoholdehydrogenase omgezet wordt in 2-methoxypropionzuur (ECETOC, 2005; Hartwig 2019). Verder zijn er geen genotoxiciteits- of carcinogeniteitsgegevens bekend.

Overzicht beschikbare studies:

- Irritatie:
 - Huid- en oogstudie konijn
- Subactuet:
 - 14 dagen rat oraal (BASF, 1982 in ECETOC, 2005)
 - 28 dagen rat inhalatie (Klimisch et al., 1984; Ma-Hock et al., 2005)
- Reproductie/ontwikkelingstoxiciteit
 - Rat inhalatoir (Merkle et al., 1987)

- Konijn dermaal (Merkle et al., 1987)
- Konijn inhalatoir (Merkle et al., 1987)

Huid- en oogirritatie

Onverdund 2-methoxypropylacetaat veroorzaakte op de huid van konijnen geen irritatie (Braun, 1997a in ECETOC, 2005). 2-methoxypropylacetaat dampen (400 ppm/2200 mg/m³) veroorzaakte lichte irritatie in de ogen van konijnen (Braun, 1997b in ECETOC, 2005).

Orale toxiciteit

Orale blootstelling van ratten (gavage, 2600 mg/kg lg gedurende 10 dagen) liet geen pathologische effecten of effecten op de klinische chemie zien (BASF, 1982 in ECETOC, 2005).

Inhalatietoxiciteit

In een 28-dagen inhalatiestudie bij ratten werd bij blootstelling aan 3000 mg/m³ (560 ppm) onregelmatigheden in de ademhaling geobserveerd. Bij blootstelling aan 14.900 mg/m³ (2800 ppm) werd respiratoire irritatie, verminderde toename in lichaamsgewicht, atrofie van de thymus en (bij mannetjes) toename van het gewicht van de lever. Bij 600 mg/m³ (110 ppm) werden geen effecten waargenomen (NOAEL) (Klimisch et al., 1984; Ma-Hock et al., 2005).

Bij inhalatoire blootstelling van ratten van dag 6 tot 15 van de dracht werd bij 3000 mg/m³ (550 ppm) lichte maternale effecten geobserveerd maar geen effecten bij de foetus. Bij 14.900 mg/m³ (2700 ppm) werd maternale irritatie, sedatie en verminderd lichaamsgewicht gevonden, en toegenomen foetale resorptie, een kleine afname van het foetale gewicht en soms thoracale vertebrae incisies. De NOAEC voor ontwikkelingstoxiciteit is 3000 mg/m³, de NOAEC voor maternale toxiciteit is 600 mg/m³ (Merkle et al., 1987).

Konijnen lijken gevoeliger te zijn voor de ontwikkelingstoxiciteit van 2-methoxypropylacetaat dan ratten. Bij inhalatoire blootstelling (800 mg/m³ (145 ppm)) van drachtige konijnen verminderde de lichaamsgewichten van de vrouwelijke foetussen met 3%, wat niet als relevant wordt gezien. Bij 3000 mg/m³ (550 ppm) werden bij alle foetussen malformaties van het sternum, de pootjes, grote bloedsomloop en het hart gevonden. De NOAEC voor teratogeniteit en maternale toxiciteit is 800 mg/m³ (Merkle et al., 1987).

Dermale toxiciteit

Na dermale blootstelling van drachtige konijnen (6 uur per dag 0, 1000 of 2000 mg/kg lg gedurende dag 6 tot 18 van de dracht) werden geen effecten gevonden (Merkle et al., 1987).

4.3 Evaluatie

Uit verschillende inhalatiestudies blijkt de teratogeniteit van 2-methoxypropylacetaat. Teratogene effecten werden waargenomen in de rat bij een concentratie van 14.900 mg/m³ en in de konijn bij een concentratie van 3000 mg/m³. De NOAEL voor effecten op de nakomelingen in deze studies was 3000 mg/m³ in de rat en 800 mg/m³

in het konijn. De NOAEL voor maternale effecten in deze studies was 600 mg/m^3 (rat) en 800 mg/m^3 (konijn). De NOAEL van een 28-dagen inhalatie studie in ratten ligt op 600 mg/m^3 (kritisch effect irritatie van luchtwegen). In Duitsland is deze waarde gebruikt om een MAK waarde te berekenen, dit is de maximaal aanvaardbare concentratie voor werkers). Hierbij zijn veiligheidsfactoren gebruikt voor extrapolatie diersmens (3) en subacuut naar chronische blootstelling (6), wat resulteert in een waarde van 28 mg/m^3 (Hartwig, 2019).

Voor het afleiden van een $i\text{-HL}_{\text{inhal}}$ moet de subacute NOAEL van 600 mg/m^3 worden gecorrigeerd voor een blootstellingsduur van 24 uur per dag, 7 dagen in de week, wat resulteert in een tijdgecorrigeerde NOAEL van $107,1 \text{ mg/m}^3$. Op basis van de beschikbare gegevens wordt vervolgens een veiligheidsfactor (Assessment Factor, AF) van 1500 toegepast (2,5 interspecies; 10 intraspecies; 6 subacuut naar chronisch, 10 voor ontbreken van reproductietoxiciteitsdata en de verdere beperkingen in de dataset), wat resulteert in $i\text{-HL}_{\text{inhal}}$ van $0,071 \text{ mg/m}^3$ ($71 \text{ }\mu\text{g/m}^3$).

5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ weergegeven.

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$	$i\text{-VR}_{\text{lucht}}$
2-methoxypropylacetaat (70657-70-4)	$71 \text{ }\mu\text{g/m}^3$	$0,71 \text{ }\mu\text{g/m}^3$

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

BASF. (1982). *Kurzbericht über einen Vorversuch mit 10-maliger Sondierung an Ratten mit Ethylglykol, 2-ethoxypropanol-1 und 2-Methoxypropyl-1-acetat.*

Braun, W. H. (1997a). *Primary eye irritation study with 2-methoxypropylacetate-1 in rabbits.* BASF.

Braun, W. H. (1997b). *Primary skin irritation study with 2-methoxypropylacetate-1 in rabbits (4-hour semi-occlusive application).* BASF.

DECOS. (1993). *Health-based recommended occupational exposure limits for I-methoxypropanol-2, I-methoxypropylacetate-2, 2-methoxypropanol-1, 2-methoxypropylacetate-1.*

ECETOC. (2005). *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (Fourth Edition)* (Vol. II - Substance Profiles).

EPI Suite (computer programma). US EPA. 2000-2012. Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Hartwig, A. (2019). 2-Methoxypropylacetate-1 [MAK Value Documentation, 2018]. In *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety* (pp. 451-461).

IFA. (2020). GESTIS Substance Database. Retrieved from www.dguv.de/ifa/gestis-database

Klimisch, H. J. D., K.; Gembardt, C.; Hildebrand, B. (1984). *Prüfung der subchronischen Inhalationstoxizität von 2-Methoxypropylacetat-1 an Wistar-Ratten (4-Wochen-Versuch).* BASF.

Ma-Hock, L., Klimisch, H. J., Gembardt, C., Deckardt, K., & Jackh, R. (2005). Investigations on the subchronic toxicity of 2-methoxypropanol-1(acetate) in rats. *Hum Exp Toxicol*, 24(2), 95-99. doi:10.1191/0960327105ht498oa

Merkle, J., Klimisch, H. J., & Jackh, R. (1987). Prenatal toxicity of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol*, 8(1), 71-79. doi:10.1016/0272-0590(87)90101-1

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ECHA	European Chemicals Agency
i-HL	indicatieve Humane Limietwaarde
i-MTR	indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
ppm	parts per million
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
TWA	Wime Weighted Average
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Rapportageformulier 2-methoxypropylacetaat (70657-70-4)

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	2-methoxypropylacetaat (1PG2MEA)
IUPAC-naam	2-methoxypropyl acetate
Synoniemen	2-methoxy-1-acetoxypropane; 2-Methoxy-1-propanol acetate; 2-Methoxypropylacetaat-1; Acetate de 2-méthoxypropyle
CAS-nummer	70657-70-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	H335, H360D
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	ZZS, stof is geclassificeerd als Carc. 1B volgens CLP
Molecuulformule	C ₆ H ₁₂ O ₃
Smiles	O=C(OCC(OC)C)C
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	132,16		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	∞	Volledig oplosbaar	ECETOC 2005 II
Dampspanning [Pa]	2,9 hPa		ECETOC 2005 II
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,367	Using estimated values	EpiSuite
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,52	Estimate	EpiSuite

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 _{lucht}

	Evaluatie carcinogeniteit	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5 De data is wel beperkt
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale en/of inhalatoire 10^{-4} resp. 10^{-6} levenslang risico te bepalen?	
	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)?	Nee → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{lucht} op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
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

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 2,5$ (inhalatie); $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → $AF_3 = 6$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Nee → $AF_5 = 10$ (geen reproductietoxiciteitsdata)
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → $AF_6 = 1$ (data is wel beperkt)
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → $AF_7 = 1$
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	
7	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = 2,5 \times 10 \times 6 \times 10$
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja → $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}} = 107,1/1500 = 0,071 \text{ mg/m}^3$ ($71 \mu\text{g/m}^3$)

Schema 3 Afleiding i-HL via TTC

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is stof aflatoxine? Of bevat stof nitroso- of azoxy- groep? Of is stof niet- essentieel metaal? Of is stof een polyhalogeneerd dibenzodioxine, een benzidine- analoog of een hydrazine? Is de stof bioaccumulerend? Of is stof een steroïde of een eiwit? Is de stof een nanodeeltje?	Niet van toepassing
2	Alert voor genotoxisch carcinogene werking?	
3	Is de stof een organofosfaat of carbamaat?	
4	Is de stof Cramer III?	
5	Is de stof Cramer II?	
6	Is de stof Cramer I?	