



16127A00 - Advies Indicatief MTR lucht voor glymes

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/260101/23/CC
Dossiercode	16127
Rapportnummer	2024-1043
Datum aanvraag	01-06-2023
Datum rapportage	26-04-2024
Auteur(s)	Valerie van de Weijgert (RIVM-VSP)
Toetsers (1), datum	Femke Affourtit-van Driesten, 20-04-2023
Toetsers (2), datum	Marja Pronk, 06-07-2023
Goedkeuring, datum	Vivian Bos, 13-07-2023 Joke Herremans, 25-04-2024
Versie en status RIVM-advies	Dit advies is een update van RIVM-advies 14810A01 van 20-03-2020 over di-, tri- en tetraglyme. In het huidige advies is monoglyme toegevoegd. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i>

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Aanleiding en samenhang met andere adviezen	2
2	Werkwijze.....	3
2.1	Algemeen	3
2.2	Somaanpak	3
3	Informatie over de stoffen	4
3.1	Kenmerken van de stoffen	4
4	Toxicologische informatie.....	7
4.1	Monoglyme.....	7
4.2	Diglyme	8
4.3	Triglyme.....	11
4.4	Tetraglyme	12
5	Evaluatie	13
6	Conclusies	13
7	Status van dit advies/disclaimer	13
	Referenties.....	14
	Bijlage 1. Afkortingen	16
	Bijlage 2. Overzicht relevante N(L)OAECs/N(L)OAELs en i-MTR's voor de glymes.....	17

1 Inleiding

Voor het beoordelen van emissies naar lucht doet het RIVM een voorstel voor een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) voor de volgende stoffen:

Stof	CAS nummer
Ethyleenglycol dimethylether	110-71-4
Diethyleenglycol dimethylether	111-96-6
Triethyleenglycol dimethylether	112-49-2
Tetraethyleenglycol dimethylether	143-24-8

Deze stoffen zijn ook bekend als respectievelijk monoglyme, diglyme, triglyme en tetraglyme. In de navolgende tekst worden deze namen gebruikt.

Per 1 januari 2024 is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van de MTR's voor lucht gewijzigd in 'Immissiegrenswaarden'. Omwille van de leesbaarheid spreken we in dit advies over 'MTR's' en 'normen'. De hier afgeleide $i\text{-MTR}$'s zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van waterkwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 7).

1.1 Aanleiding en samenhang met andere adviezen

Het RIVM heeft in 2020 een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) afgeleid van $0,3 \text{ mg/m}^3$ voor de som van di-, tri- en tetraglyme (RIVM, 2020). Dit gebeurde op aanvraag van een bevoegd gezag. In lijn met de afleiding van een indicatieve drinkwaterrichtwaarde ($i\text{-dwrw}$) voor deze stoffen (RIVM, 2017; Van Leerdam et al., 2018) werd gekozen voor een sombenadering voor de drie glymes, omdat de beschikbare gegevens wijzen op een overeenkomstige reproductietoxische werking (zie voor meer uitleg paragraaf 2.2).

De aanvragen voor het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ en de $i\text{-dwrw}$ hadden geen betrekking op monoglyme. In beide adviezen werd deze stof wel genoemd bij het bespreken van de stoffeigenschappen, maar het al dan niet meenemen van monoglyme in de som-norm werd verschillend verwoord. In het advies voor drinkwater staat dat vanwege de identieke ontwikkelingstoxische werking van mono-, tri- en tetraglyme voor deze stoffen dezelfde TDI kan worden aangehouden als voor diglyme. Tevens staat er als voetnoot bij de $i\text{-dwrw}$ dat als monoglyme wordt aangetroffen, deze ook valt binnen de som voor de glymen. In het advies voor lucht wordt echter opgemerkt dat monoglyme mogelijk een grotere toxische potentie heeft en dat bij aantreffen zou moeten worden beoordeeld of de voorgestelde som-norm voor di-, tri- en tetraglyme dan nog steeds beschermend is.

In maart 2023 is het RIVM door Rijkswaterstaat om advies gevraagd over de risicogrenzen van monoglyme in oppervlaktewater en drinkwater. Naar aanleiding daarvan is besloten om de bestaande i-dwrw voor de som van di-, tri- en tetraglyme te herbeoordelen om te bezien of en hoe monoglyme kan worden meegenomen in de sombenadering. Vanwege de samenhang is besloten om het bestaande i-MTR_{lucht} voor de som van drie glymes eveneens te herbeoordelen, met het oog op het eventuele meenemen van monoglyme daarin. De herbeoordeling van de i-dwrw wordt besproken in een apart RIVM-advies, evenals de milieukwaliteitsnormen voor oppervlaktewater.

2 Werkwijze

2.1 Algemeen

De gegevens uit het eerdere advies zijn in dit advies meegenomen en aangevuld met gegevens voor monoglyme en, indien voorhanden, met nieuwe gegevens voor di-, tri- en tetraglyme.

De afleiding van het i-MTR_{lucht} is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Een eerste versie van dit advies is in 2023 opgesteld en in 2024 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. In de tussentijd is geen nieuwe relevante informatie beschikbaar gekomen. Wel is de methodiek inmiddels opgenomen in een herziene online handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹. De aanpassingen in de nieuwe handleiding zijn niet van invloed op de uitkomsten van het huidige advies. Waar van toepassing is de terminologie aangepast aan de nieuwe handleiding. Het i-MTR_{lucht} is gebaseerd op het indicatieve h_{umaan} toxicologische maximaal toelaatbare risiconiveau voor inhalatie (i-MTR_{inhalatie}). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde RIVM-handleidingen.

2.2 Somaanpak

In de eerdere beoordelingen heeft het RIVM (2017, 2018 en 2020) een sombenadering toegepast, omdat de beschikbare gegevens voor de vier glymes wijzen op een overeenkomstige werking voor wat betreft ontwikkelingstoxiciteit en testiseffecten. Een opinie van het Europese *Risk Assessment Committee* (RAC) over de classificatie van tetraglyme voor reproductietoxiciteit ondersteunde deze som-aanpak (ECHA, 2018a). Voor die classificatie is gekeken naar studies met tetraglyme zelf, met ter ondersteuning een *read across/category* benadering vanuit reeds voor dat eindpunt geclassificeerde mono-, di- en triglyme. Tetraglyme behoort namelijk tot de homologenreeks van de glymes. Deze vormen een "ketenlengtecategorie", waarbij er een toename is van het aantal ethyleenglycol-eenheden. Tetraglyme heeft de langste ketenlengte, met vier ethyleenglycol-eenheden, terwijl mono-, di- en triglyme respectievelijk één, twee en drie ethyleenglycol-eenheden hebben. In de beschikbare studies naar reproductietoxiciteit had tetraglyme vergelijkbare effecten op de testis en ontwikkeling als

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

mono-, di-, en triglyme. Op basis hiervan concludeerde RAC dat de vier glymes eenzelfde toxiciteitspatroon hebben. Tevens werd het aannemelijk gevonden dat deze effecten van glymes zijn terug te voeren op de vorming van twee gemeenschappelijke metabolieten, 2-methoxyethanol (CAS nr. 109-86-4) en 2-methoxyazijnzuur (CAS nr. 625-45-6). Beide metabolieten hebben een geharmoniseerde classificatie als reproductietoxisch 1B, op basis van effecten op zowel de vruchtbaarheid als de ontwikkeling. Voor diglyme is de vorming van deze metabolieten aangetoond in toxicokinetische studies. Simulaties met de OECD QSAR Toolbox geven aan dat ze ook ontstaan door omzetting van mono-, tri- en tetraglyme (ECHA, 2018a).

Zoals aangegeven onder 1.1, werd monoglyme bij de afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ in 2020 niet opgenomen in de som-norm. De reden hiervoor was allereerst dat de aanvraag voor het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ geen betrekking had op monoglyme. Tevens speelde mee dat monoglyme, in tegenstelling tot tri- en tetraglyme, mogelijk een grotere toxische potentie kan hebben dan diglyme, de glyme die de basis vormde voor het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$. In het achtergronddocument voor de classificatie van tetraglyme veronderstelde de indiener namelijk dat de potentie afneemt naarmate de ketenlengte langer wordt. De gedachte hierachter is dat de biobeschikbaarheid en het metabolisme afnemen bij toenemende ketenlengte (ECHA, 2018b). De gegevens die voor het huidige advies zijn verzameld, lijken echter niet voldoende om een kwantitatieve relatie te bepalen tussen ketenlengte en potentie.

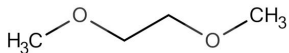
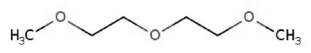
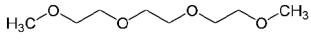
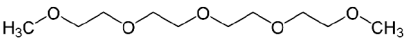
In het huidige advies wordt onderzocht of monoglyme ook in de som-norm kan worden meegenomen en of het eerder voorgestelde $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor de som daarvoor beschermend genoeg is. In het volgende hoofdstuk wordt eerst algemene informatie gegeven over de stoffen. Hoofdstuk 4 bespreekt de beschikbare evaluaties voor mono-, di-, tri- en tetraglyme. De discussie en conclusies staan in hoofdstuk 5 en 6.

3 Informatie over de stoffen

3.1 Kenmerken van de stoffen

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de glymes samengevat. De stoffeigenschaften zijn overgenomen uit de REACH registratiedossiers voor de vier stoffen en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris, aangevuld met modelberekeningen.

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

Stof	monoglyme	diglyme	triglyme	tetraglyme
Stofnaam	ethyleenglycol dimethylether (EGDME)	diethyleenglycol dimethylether (DEGDME)	triethyleenglycol dimethylether (TEGDME)	tetraethyleenglycol dimethylether *
IUPAC-naam	1,2-dimethoxyethaan	1-methoxy-2-(2-methoxy-ethoxy)ethaan	2,5,8,11-tetraoxa dodecaan	2,5,8,11,14-pentaoxa pentadecaan
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	Acute Tox. 4 (H332) Repr. 1B (H360FD#)	Repr. 1B (H360FD)	Repr. 1B (H360Df)	Repr. 1B (H360FD)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	Skin irrit. 2 (H315) Muta. 2 (H341) Carc. 2 (H351) Acute Tox. 4 (H302/H312)	Repr. 2(H361fd)	Eye Irrit. 2 (H319)	Eye Irrit. 2 (H319) Repr. 1A (H360)
REACH/Zeer Zorgwekkende Stof	SVHC/ZZS	SVHC/ZZS	SVHC/ZZS	SVHC/ZZS
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				

* Voor deze stof wordt soms ook de afkorting TEGDME gebruikt

F = aangetoond effect op vruchtbaarheid; f = verdacht van effect op vruchtbaarheid; D = aangetoond effect op ontwikkeling; d = verdacht van effect op ontwikkeling

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over 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	mengbaar	mengbaar	mengbaar	ECHA (2023abcd)
	1000 (exp.)	1000 (exp.)	249 (geschat)	254 (geschat)	EPI Suite
Dampspanning [Pa]	6600 (20 °C; exp.)	60 (20°C; exp.)	2,7 (20 °C; exp.)	0,099 (20°C; exp.)	ECHA (2023abcd)
	6400 (20 °C; exp.)	395 (25 °C; exp.)	5,4 (25°C; exp.)	1,2 (25°C; geschat)	EPI Suite
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,1 (bond) 1,36 (group) (25 °C; geschat)	0,053 (25 °; exp.)	3,2 x 10 ⁻⁴ (bond) 5,0 x 10 ⁻⁷ (group) (25°C; geschat)	5,1 x 10 ⁻⁶ (bond) 1,1 x 10 ⁻⁹ (group) (25°C; geschat)	EPI Suite
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	-0,21 (25 °C; exp.)	-0,36 (25 °C; exp.)	-0,32 (geschat)	-0,45 (geschat)	BioLoom
	-0,21 (25 °C; exp.)	-0,36; -0,4 (exp.)	-0,52 (20 °C; exp.)	-0,84 (23 °C; exp.)	ECHA (2023abcd)
Biologische afbreekbaarheid	niet readily biodegradable	inherently; OECD 302B: 99% na 36 d	geen informatie	geen informatie	ECHA (2023abcd)
Dissociatieconstante [pKa]	NA	NA	NA	NA	ECHA (2023abcd)
Verdeling bij 100% emissie naar lucht					Epi Suite
	lucht [%]	35,7	22,3	<0,1	
	water [%]	19,5	21,2	17,5	35
	bodem [%]	44,8	56,4	82,4	65

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

NA: Not Applicable

4 Toxicologische informatie

4.1 Monoglyme

In tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat van erkende (inter)nationale instanties, aangevuld met informatie uit het REACH registratiedossier.

Tabel 3. Beschikbare beoordelingen van de stof monoglyme.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2017) Van Leerdam et al. (2018)	i-TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg per dag;	i-TDI zoals afgeleid voor diglyme door RIVM in 2005 (zie 4.2) kan ook worden aangehouden voor mono-, tri- en tetraglyme, vanwege overeenkomstige werking; als monoglyme wordt aangetroffen, valt deze ook binnen de som voor de glymes
REACH registratiedossier (ECHA, 2023a)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,33 mg/m ³	NOAEC 187 mg/m ³ uit subacute studie ratten Correctie voor blootstellingsduur (6/24 x 5/7) AF 100 (2,5 interspecies x 10 intraspecies x 4 subacute naar chronische blootstelling)

Voor de inhalatoire route ontbreken beschikbare evaluaties van (inter)nationale instanties. Zoals beschreven in de inleiding, concludeerde het RIVM in 2017 dat voor monoglyme dezelfde i-TDI kan worden aangehouden als voor diglyme, vanwege overeenkomstige ontwikkelingstoxische werking; als monoglyme wordt aangetroffen, valt deze ook binnen de som van de andere glymes. (RIVM, 2017; Van Leerdam et al., 2018). Zie paragraaf 4.2 voor een toelichting op de i-TDI voor diglyme.

In het REACH registratiedossier heeft de registrant een inhalatoire Derived No Effect Level (DNEL) voor chronische blootstelling van de algemene bevolking afgeleid voor monoglyme (ECHA, 2023a). Bijlage 2 bevat een overzicht van de N(L)OAEC's en N(L)OAEL's uit de meest relevante toxiciteitstudies met monoglyme zoals aanwezig in het registratiedossier. Ter vergelijking zijn in bijlage 2 ook de N(L)OAEC's en N(L)OAEL's uit de meest relevante toxiciteitstudies met di-, tri- en tetraglyme opgenomen.

Uit de resultaten van de *in vitro* en *in vivo* mutageniteitsstudies in het registratiedossier blijkt dat monoglyme niet genotoxisch is.

Voor de afleiding van de inhalatoire DNEL gebruikt de registrant een NOAEC van 187 mg/m³ (50 ppm) uit een subacute inhalatiestudie in ratten als uitgangspunt. Blootstelling in deze studie was gedurende 6 uur/dag, 5 dagen per week over een periode van 2 weken, met effecten op de testis als meest gevoelige effect. Na een correctie van de NOAEC voor de blootstellingsduur (met factor 6/24 uur/dag x 5/7 dagen/week), past de registrant dezelfde assessment factoren toe op de gecorrigeerde NOAEC als het RAC gebruikte voor de inhalatoire DNEL-afleiding van diglyme (ECHA, 2015; zie hoofdstuk 4.2): factor 2,5 voor interspecies verschillen, factor 10 voor intraspecies verschillen en factor 4 voor extrapolatie van sub-acute naar chronische blootstelling. Voor laatstgenoemde extrapolatiestap werd, conform de RAC DNEL-afleiding van diglyme, een factor 4 voldoende geacht in plaats van de standaard assessment factor van 6, onder andere vanwege de relatief korte duur van het spermatogeneseprocess. Dit leidt tot een DNEL van 0,33 mg/m³ (ECHA, 2023a).

In inhalatie ontwikkelingstoxiciteitstudies in ratten en konijnen zijn ook effecten van monoglyme op de foetale ontwikkeling waargenomen, waaronder verminderde levensvatbaarheid, verlaagd foetaal gewicht en toename in aantal foetussen met skeletafwijkingen en vertraagde ontwikkeling (ECHA, 2023a). De NOAEC voor ontwikkelingstoxiciteit werd vastgesteld op 37 mg/m³ (10 ppm) in ratten en 60 mg/m³ (16 ppm) in konijnen. Op basis van de laagste van deze twee NOAEC's (37 mg/m³), assessment factoren van 2,5 voor interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen, en een correctie voor de blootstellingsduur (met factor 6/24 uur/dag), komt een i-MTR_{inhalatie} voor ontwikkelingstoxiciteit uit op 0,37 mg/m³. Dit is nagenoeg gelijk aan bovengenoemde DNEL voor testis-effecten.

4.2 Diglyme

In tabel 4 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties, aangevuld met informatie uit het REACH registratiedossier.

Tabel 4. Beschikbare beoordelingen van de stof diglyme.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
WHO (2002)	Health guidance value 0,6 mg/m ³	LOAEC 25 ppm (140 mg/m ³) uit ontwikkelingstoxiciteitstudie rat AF 200 (10 interspecies x 10 intraspecies x 2 LOAEC-NOAEC extrapolatie)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2005)	i-TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg per dag	orale NOAEL 25 mg/kg lg per dag uit ontwikkelingstoxiciteitstudie konijn AF 500 (10 interspecies x 10 intraspecies x 5 incomplete dataset en onzekerheid over hoogte van de orale NOAEL voor testiseffecten)
ECHA (2015)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,3 mg/m ³	NOAEC 167 mg/m ³ voor testiculaire effecten in subacute inhalatiestudie rat Correctie voor blootstellingsduur (6/24 x 5/7) AF 100 (2,5 interspecies x 10 intraspecies x 4 subacute naar chronische blootstelling)
RIVM (2017) Van Leerdam et al. (2018)	i-TDI (oraal) van 0,05 mg/kg lg per dag geldt voor de som van mono-, di-, tri- en tetraglyme	i-TDI voor diglyme zoals afgeleid in 2005 kan ook worden aangehouden voor mono-, tri- en tetraglyme, vanwege overeenkomstige werking.
RIVM (2020)	i-MTR _{lucht} 0,3 mg/m ³ ; geldt voor de som van di-, tri- en tetraglyme	Conform inhalatoire DNEL voor diglyme, zoals afgeleid door ECHA (2015). Deze waarde kan ook als i-MTR _{lucht} worden aangehouden voor de som van di-, tri- en tetraglyme.
REACH registratiedossier (ECHA, 2023b)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,3 mg/m ³	Conform ECHA (2015)

De WHO (2002) gebruikte voor de afleiding van een gezondheidskundige grenswaarde 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 NOAEC, een factor van 10 voor interspecies verschillen en een factor van 10 voor intraspecies verschillen, resulterend in een grenswaarde van 'circa 0,1 ppm', overeenkomend met 0,6 mg/m³ (WHO, 2002).

Ten behoeve van de afleiding van een voorlopige richtwaarde voor drinkwater heeft het RIVM in 2005 een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid van 0,05 mg/kg lg per dag. Deze i-TDI is gebaseerd op een orale NOAEL van 25 mg/kg lg per dag uit een ontwikkelingstoxiciteitstudie in konijnen en de volgende assessment factoren: 10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 5 voor incomplete dataset en onzekerheid over hoogte van de orale NOAEL voor testiseffecten. Voor laatstgenoemde effecten was alleen een LOAEL beschikbaar van 684 mg/kg lg per dag uit een studie met slechts één dosering (RIVM, 2005). In latere evaluaties concludeerde het RIVM dat de i-TDI voor diglyme uit 2005 ook kan worden aangehouden voor mono-, di- en triglyme en, bij gelijktijdige aanwezigheid, voor de som van mono-, di-, tri- en tetraglyme. Dit vanwege een overeenkomstige ontwikkelingstoxische werking (RIVM, 2017; Van Leerdam et al., 2018).

Het RAC heeft als onderdeel van het REACH autorisatieproces inhalatoire, orale en dermale DNEL's afgeleid voor diglyme, voor chronische blootstelling van zowel werkers als de algemene bevolking (ECHA, 2015). Gezien de geharmoniseerde classificatie van diglyme moeten deze DNEL's zowel de effecten op de vruchtbaarheid als op de ontwikkeling afdekken. Daarom heeft het RAC eerst per route voor beide effecten DNEL's berekend, al dan niet via route-to-route extrapolatie, en vervolgens binnen een route de laagste van de berekende DNEL's gekozen als uiteindelijke DNEL. Voor de algemene bevolking en de inhalatoire route leidden effecten op de testis tot de laagste DNEL van 0,3 mg/m³. Deze DNEL is gebaseerd op een NOAEC van 167 mg/m³ (30 ppm) uit een rattenstudie met blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen per week over een periode van 2 weken. In de afleiding werden de volgende assessment factoren gebruikt: factor 2,5 voor interspecies verschillen, factor 10 voor intraspecies verschillen en factor 4 voor extrapolatie van sub-acuut naar chronisch. Voor laatstgenoemde extrapolatiestap werd de standaard assessment factor van 6 verlaagd naar 4 vanwege de relatief korte duur van het spermatogeneseprocess en omdat er geen bioaccumulatie van diglyme gerapporteerd is. Daarnaast is gecorrigeerd voor de blootstellingsduur met een factor van 6/24 uur/dag x 5/7 dagen/week (ECHA, 2015).

Het RIVM heeft in 2020 de door het RAC afgeleide inhalatoire DNEL voor diglyme van 0,3 mg/m³ overgenomen als i-MTR_{lucht} voor de som van di-, tri- en tetraglyme (RIVM, 2020). Zoals aangegeven in de inleiding was monoglyme destijds geen onderdeel van de aanvraag (zie 1.1).

Diglyme is niet genotoxisch, op basis van de resultaten van de *in vitro* en *in vivo* mutageniteitsstudies in het REACH registratiedossier (ECHA, 2023b). In het registratiedossier heeft de registrant de inhalatoire DNEL voor chronische blootstelling van de algemene bevolking aangepast van 6,7 mg/m³ (zoals gerapporteerd in RIVM, 2020) naar 0,3 mg/m³, conform de RAC DNEL afleiding (ECHA, 2015). In bijlage 2 is een overzicht opgenomen van de N(L)OAEC's en N(L)OAEL's uit de meest relevante toxiciteitstudies met diglyme zoals aanwezig in het registratiedossier.

Daarin zit niet de inhalatoire ontwikkelingstoxiciteitstudie in ratten die ten grondslag ligt aan de gezondheidkundige grenswaarde van de WHO (WHO, 2002). Deze studie is wel door het RAC meegenomen bij de DNEL afleiding (ECHA, 2015).

4.3 Triglyme

In tabel 5 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties, aangevuld met informatie uit het REACH registratiedossier.

Tabel 5. Beschikbare beoordelingen van de stof triglyme.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2017) Van Leerdam et al. (2018)	i-TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg per dag	i-TDI zoals afgeleid voor diglyme door RIVM in 2005 (zie 4.2) kan ook worden aangehouden voor mono-, tri- en tetraglyme, vanwege overeenkomstige werking; als monoglyme wordt aangetroffen, valt deze ook binnen de som voor de glymes
RIVM (2020)	i-MTR _{lucht} 0,3 mg/m ³ ; geldt voor de som van di-, tri- en tetraglyme	Conform inhalatoire DNEL voor diglyme, zoals afgeleid door ECHA in 2015 (zie 4.2). Deze waarde kan ook als i-MTR _{lucht} worden aangehouden voor de som van di-, tri- en tetraglyme.
REACH registratiedossier (ECHA, 2023c)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,5 µg/m ³	Afleiding niet gespecificeerd in registratiedossier

De orale i-TDI en het i-MTR_{lucht} zijn toegelicht in paragraaf 4.2.

Triglyme testte negatief in een Ames-test.

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2023c) heeft de registrant de inhalatoire DNEL voor chronische blootstelling van de algemene bevolking aangepast van 19,9 mg/m³ (zoals gerapporteerd in RIVM, 2020) naar 0,5 µg/m³. Aangegeven wordt dat deze is afgeleid op basis van ontwikkelingstoxiciteit, maar de afleiding wordt verder niet gespecificeerd. Er zijn voor triglyme geen inhalatoire studies beschikbaar in het registratiedossier, wel orale. Zoals eerder samengevat (RIVM, 2020) werden in deze orale studies met triglyme effecten op de testis, de reproductieprestatie en de ontwikkeling gezien. De laagste NOAEL was een NOAEL van 75 mg/kg lg per dag voor effecten op de ontwikkeling in een studie met konijnen. Zie bijlage 2 voor een overzicht van meest relevante N(L)OAEL's uit de toxiciteitstudies met triglyme.

4.4 Tetraglyme

In tabel 6 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties, aangevuld met informatie uit het REACH registratiedossier.

Tabel 6 Beschikbare beoordelingen van de stof tetraglyme

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2017) Van Leerdam et al. (2018)	i-TDI (oraal) 0,05 mg/kg lg per dag; geldt voor de som van mono-, di-, tri- en tetraglyme	i-TDI zoals afgeleid voor diglyme door RIVM in 2005 (zie 4.2) kan ook worden aangehouden voor mono-, tri- en tetraglyme, vanwege overeenkomstige werking; als monoglyme wordt aangetroffen, valt deze ook binnen de som voor de glymes
RIVM (2020)	i-MTR _{lucht} 0,3 mg/m ³ ; voor de som van di-, tri- en tetraglyme	Conform inhalatoire DNEL voor diglyme, zoals afgeleid door ECHA in 2015 (zie 4.2). Deze waarde kan ook als i-MTR _{lucht} worden aangehouden voor de som van di-, tri- en tetraglyme.
REACH registratiedossier (ECHA, 2023d)	DNEL (inhalatoir, algemene bevolking) 0,5 µg/m ³	Afleiding niet gespecificeerd in registratiedossier

De orale i-TDI en het i-MTR_{lucht} zijn toegelicht in paragraaf 4.2.

Tetraglyme was negatief in een Ames-test.

In het REACH registratiedossier (ECHA, 2023d) heeft de registrant een inhalatoire DNEL voor chronische blootstelling van de algemene bevolking afgeleid van 0,5 µg/m³. Net als bij triglyme wordt aangegeven dat deze is gebaseerd op ontwikkelingstoxiciteit, maar wordt de afleiding verder niet gespecificeerd. Er zijn voor tetraglyme geen inhalatoire studies beschikbaar in het registratiedossier, wel orale. Zoals eerder samengevat (RIVM, 2020) werden in deze orale studies met tetraglyme effecten op de mannelijke geslachtsorganen en de ontwikkeling gezien. De laagste N(L)OAEL was een LOAEL van 250 mg/kg lg per dag voor effecten op de ontwikkeling in een studie met ratten. Zie bijlage 2 voor een overzicht van meest relevante N(L)OAEL's uit de toxiciteitstudies met tetraglyme.

5 Evaluatie

Voor di-, tri- en tetraglyme zijn geen nieuwe studies beschikbaar gekomen sinds het vorige advies uit 2020. De conclusie is dan ook dat er geen reden is om het destijds afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,3 \text{ mg/m}^3$ ($300 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) aan te passen.

De beschikbare data voor monoglyme bevestigen de conclusie uit het vorige advies dat deze stof een vergelijkbaar toxicologisch profiel heeft als di-, tri- en tetraglyme en laten ook zien dat monoglyme qua potentie voor reproductietoxiciteit niet veel verschilt van diglyme. De afleiding van een gezondheidkundige grenswaarde die zowel de testiculaire als de ontwikkelingseffecten afdekt resulteert in een $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ voor monoglyme van $0,33 \text{ mg/m}^3$ (zie 4.1 en bijlage 2). Deze waarde is nagenoeg gelijk aan de inhalatoire DNEL van $0,3 \text{ mg/m}^3$ voor diglyme waarop het RIVM in 2020 het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor de som van di-, tri- en tetraglyme heeft gebaseerd. Daarom kan monoglyme ook in de som-norm opgenomen worden. Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van $0,3 \text{ mg/m}^3$ geldt dus voor de som van mono-, di-, tri- en tetraglyme.

6 Conclusies

In onderstaande tabel wordt het afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ weergegeven. Dit $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ geldt voor de som van mono-, di-, tri- en tetraglyme. Dit zijn Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS). De overheid streeft ernaar ZZS uit de leefomgeving te weren. Voor ZZS geldt een minimalisatieverplichting.

Stof	CAS-nr	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
Ethyleenglycol dimethylether (monoglyme)	110-71-4	0,3 mg/m^3
Diethyleenglycol dimethylether (diglyme)	111-96-6	
Triethyleenglycol dimethylether (triglyme)	112-49-2	
Tetraethyleenglycol dimethylether (tetraglyme)	143-24-8	

7 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en extern getoetst door de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht)*.

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. 2015. Application for authorisation: DNEL setting for reprotoxic properties of diglyme. RAC/33/2015/08 rev 1 Final, Helsinki, 05 June 2015.
- ECHA. 2018a. Committee for Risk Assessment (RAC). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ether; tetraglyme. CLH-O-0000001412-86-215/F, adopted 8 June 2018.
- ECHA. 2018b. Committee for Risk Assessment RAC (RAC). Annex 1 - Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ether; tetraglyme. CLH-O-0000001412-86-215/F. Adopted 8 June 2018.
- ECHA. 2023a. Registratiedossier voor 1,2-dimethoxyethane (monoglyme) (CAS-nr. 110-71-4). Last revised 21-Jun-2022. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14829> (geraadpleegd op 14-04-2023)
- ECHA. 2023b. Registratiedossier voor bis(2-methoxyethyl) ether (diglyme) (CAS-nr. 111-96-6). Last revised 05-Jul-2022. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14547> (geraadpleegd op 14-04-2023)
- ECHA. 2023c. Registratiedossier voor 1,2-bis(2-methoxyethoxy)ethane (triglyme) (CAS-nr. 112-49-2). Last revised 04-Apr-2022. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/10247> (geraadpleegd op 14-04-2023)
- ECHA. 2023d. Registratiedossier voor bis(2-(2-methoxyethoxy)ethyl) ether (tetraglyme) (CAS-nr. 143-24-8). Last revised 05-Jul-2022. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14547> (geraadpleegd op 14-04-2023)
- RIVM. 2005. Advies gezondheidskundige drinkwaternorm diglyme. Document id. SIR-051099, datum 27-04-2005. Niet gepubliceerd.
- 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.
- RIVM. 2020. Afleiden indicatieve MTR's lucht voor tetraethyleenglycoldimethylether (tetraglyme), triethyleenglycoldimethylether (triglyme) en diethyleenglycoldimethylether (diglyme). RIVM advies nr. 14810A01. Datum rapportage definitief: 20-03-2020.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

- Van Leerdam et al. 2018. Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding. RIVM briefrapport 2018-0080.
- WHO. 2002. Concise International Chemical Assessment Document 41. Diethylene glycol dimethyl ether. World Health Organization, Geneva, 2002.

Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
C&L	Classification and Labelling
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
(i-)MTR	(indicatief) Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RAC	Risk Assessment Committee
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
SVHC	Substance of Very High Concern
(i-)TDI	(Indicatieve) Toelaatbare Dagelijkse Inname
US EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Overzicht relevante N(L)OAECs/N(L)OAELs en i-MTR's voor de glymes

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de meest relevante toxicologische effectwaarden in de studies met de vier glymes. Tevens geeft de tabel een vergelijking van de i-MTR's voor monoglyme zoals afgeleid in paragraaf 4.1 met de DNEL's voor diglyme, zoals afgeleid door het RAC voor de algemene bevolking (ECHA, 2015). Deze laatste zijn vetgedrukt. Opgemerkt dient te worden dat de genoemde DNEL's in ECHA (2015) correct zijn, maar dat in de daaraan voorafgaande berekeningen diverse fouten zitten.

Stofnaam	Monoglyme	Diglyme	Triglyme	Tetraglyme
CAS-nr.	110-71-4	111-96-6	112-49-2	143-24-8
EC-nr.	203-794-9	203-924-4	203-977-3	205-594-7
INHALATIE				
- herhaalde dosering	NOAEC = 187 mg/m ³ (50 ppm) 2 weken (6 u/d, 5 d/wk), whole-body, rat en konijn	NOAEC = 167 mg/m ³ (30 ppm) 2 weken (6 u/d, 5 d/wk), nose-only, rat	Geen data	Geen data
- reproductie-toxiciteit/ ontwikkelings-toxiciteit	NOAEC = 37 mg/m ³ (10 ppm) ontw.tox (GD7-16, 6 u/d), whole-body, rat NOAEC = 60 mg/m ³ (16 ppm) ontw.tox (GD6-18, 6 u/d), whole-body, konijn	LOAEC = 139 mg/m ³ (25 ppm) ontw.tox (GD7-16, 6 u/d), rat	Geen data	Geen data
i-MTR_{inhalatie}	Obv 2-wk studies rat en konijn: 0,33 mg/m ³ (=187*6/24*5/7 : (2,5*10*4)) Obv ontw.tox studie rat: 0,37 mg/m ³ (=37*6/24:(2,5*10)) Obv ontw.tox studie konijn: 0,6 mg/m ³ (=60*6/24:(2,5*10))	Obv 2-wk studie rat: 0,3 mg/m³ (=167*6/24*5/7 : (2,5*10*4)) Obv ontw.tox studie rat: 0,46 mg/m ³ (=139*6/24:(2,5*10*3)) Conform DNEL-afleiding door RAC (ECHA, 2015)		

ORAAAL				
- herhaalde dosering	LOAEL = 250 mg/kg lg/d Maagsonde, 5 weken (5 d/wk), muis	LOAEL = 684 mg/kg lg/d 20 dagen, rat (slechts één dosering)	NOAEL = 250 mg/kg lg/d Maagsonde, 29 dagen, rat	NOAEL = 250 mg/kg lg/d Maagsonde, 28 dagen, rat
- reproductie-toxiciteit/ontwikkelings-toxiciteit	LOAEL = 30 mg/kg lg/d Maagsonde, ontw.tox (GD8-18), rat	NOAEL = 25 mg/kg lg/d Maagsonde, ontw.tox (GD6-19), konijn NOAEL = 62,5 mg/kg lg/d Maagsonde, ontw.tox (GD6-15), muis	NOAEL = 75 mg/kg lg/d Maagsonde, ontw.tox (GD6-19), konijn NOAEL = 87,5 mg/kg lg/d Drinkwater, continuous breeding, muis	NOAEL = 250 mg/kg lg/d Maagsonde, screening repro/ontw.tox, rat LOAEL = 250 mg/kg lg/d Maagsonde, ontw.tox (GD5-19), rats
i-MTR_{oraal}	Obv 5-wk studie muis: 0,09 mg/kg lg/d (=250*5/7 :(7*2,5*10*3*4)) Obv r-t-r vanuit 2-wk inhalatiestudie rat: 0,1 mg/kg lg/d (=187*1,15*6/24*5/7:(4*2,5*10*4)) Obv ontw.tox studie rat: 0,1 mg/kg lg/d (=30:(4*2,5*10*3))	Obv r-t-r vanuit 2-wk inhalatiestudie rat: 0,09 mg/kg lg/d (=167*1,15*6/24*5/7:(4*2,5*10*4)) Obv ontw.tox studie konijn: 0,42 mg/kg lg/d (=25:(2,4*2,5*10)) Obv ontw.tox studie muis: 0,36 mg/kg lg/d (=62,5:(7*2,5*10)) Conform DNEL-afleiding door RAC (ECHA, 2015)		