



## Advies 16147A01 - Indicatief MTR lucht voor trimethylsilanol en een 5-tal siloxanen

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/260101/22/CC
Dossiercode	16147
Rapportnummer	2024-1011
Datum aanvraag	27-06-2022
Datum rapportage	00-versie: 10-10-2022 01-versie: 15-02-2024
Auteur(s)	V. van de Weijgert F. Affourtit
Toetser (1), datum	M. Pronk, 05-10-2022
Toetser (2), datum	E. Verbruggen, 13-10-2023
Goedkeuring, datum	J. Herremans, 14-02-2024
Versie en status RIVM-advies	Naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> is het advies aangepast. Wijzigingen ten opzichte van de A00 versie zijn: <ul style="list-style-type: none"><li>- Toelichting minimalisatieplicht voor ZZS (paragraaf 3.1).</li><li>- Toevoeging discussie (hoofdstuk 5).</li><li>- Tekstuele aanpassingen</li></ul> De conclusies zijn niet gewijzigd.

### Inhoud

1	Inleiding.....	3
2	Werkwijze .....	3
3	Informatie over de stoffen .....	3
3.1	Toepassing van de stoffen .....	3
3.2	Kenmerken van de stoffen .....	4
4	Toxicologische informatie.....	8
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	8
4.2	Toxicokinetiek.....	9
4.3	Trimethylsilanol .....	10
4.4	Octamethyltrisiloxaan (L3).....	10
4.5	Beoordeling siloxanen door Deense EPA.....	11
4.5.1	Hexamethyldisiloxaan (HMDS) .....	11
4.5.2	Hexamethylcyclotrisiloxaan (D3) .....	12
4.5.3	Octamethylcyclotetrasiloxaan (D4) .....	12
4.5.4	Decamethylcyclopentasiloxaan (D5) .....	13
4.6	Overzicht kritische toxicologische effectwaarden .....	14

4.7	Evaluatie.....	14
4.7.1	Trimethylsilanol en octamethyltrisiloxaan (L3).....	14
4.7.2	Siloxanen HMDS, D3, D4, D5.....	15
5	Discussie en conclusies.....	17
6	Status van dit advies/disclaimer .....	18
	Referenties .....	19
	Bijlage 1. Afkortingen .....	21
	Bijlage 2. Rapportageformulier trimethylsilanol en een 5-tal siloxanen ..	22

## 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 ( $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ) afgeleid voor de volgende stoffen (Tabel 1).

Tabel 1. Stoffen opgenomen in dit rapport.

Naam	Afkorting/ code	CAS-nummer
Trimethylsilanol		1066-40-6
Octamethyltrisiloxaan	L3	107-51-7
Hexamethyldisiloxaan	HMDS	107-46-0
Hexamethylcyclotrisiloxaan	D3	541-05-9
Octamethylcyclotetrasiloxaan	D4	556-67-2
Decamethylcyclopentasiloxaan	D5	541-02-6

De aanvraag voor het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  heeft geen betrekking op mogelijk andere verwante siloxanen zoals dodecamethylcyclohexasiloxaan (D6; 540-97-6). Voor D6 is dan ook geen  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  afgeleid. Het Deense milieuagentschap (Danish EPA) heeft D6 wel opgenomen in zijn beoordeling van siloxanen en om die reden wordt deze stof waar relevant ook benoemd in dit advies en in de discussie en conclusies wordt hierop ingegaan.

## 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 ( $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ ). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

De stoffen die in dit advies worden besproken, hebben als overeenkomst dat ze een of meerdere siliciumatomen bevatten. In de evaluatie zal specifiek worden ingegaan op de mogelijkheid om data van de ene stof te gebruiken voor de andere (read across).

## 3 Informatie over de stoffen

### 3.1 Toepassing van de stoffen

Siloxanen worden onder andere gebruikt voor de productie van cosmetica, medische preparaten, textiel, verf, papiercoatings, ontschuimers, waxen, mechanische vloeistoffen, katten en rubber. D5 wordt gebruikt voor industriële reiniging. Cyclische siloxanen worden gebruikt als precursors voor de productie van polymeren. Sommige voedselproducten worden geproduceerd met behulp van antischuim waar D4 in zit (Danish EPA, 2014).

D4 en D5 zijn aangemerkt als *Substance of Very High Concern* (SVHC) en voldoen hiermee aan de criteria van een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). Bedrijven zijn verplicht hun lozingen en uitstoot van ZZS naar lucht en water te vermijden. Als dat niet haalbaar is, dan moeten de emissies zoveel mogelijk worden beperkt (minimalisatieverplichting). De minimalisatieverplichting is een continu streven naar vermindering van de emissie en geldt ook wanneer het bedrijf de best beschikbare technieken toepast en normen niet worden overschreden<sup>1</sup>. L3 en HDMS zijn potentiële ZZS. Als een bedrijf een pZZS uitstoot, kan het bevoegd gezag om nader onderzoek vragen. Zo kunnen bedrijven en vergunningverleners de emissie van potentiële ZZS uit voorzorg beperken.

### **3.2 Kenmerken van de stoffen**

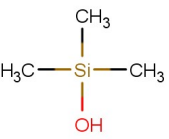
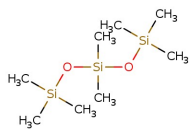
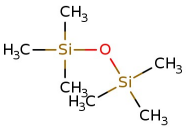
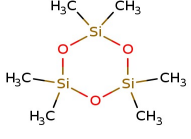
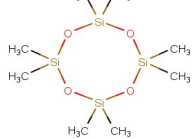
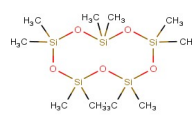
In de tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van de stoffen samengevat. De stoffeigenschappen zijn voornamelijk afkomstig uit de REACH registratiedossiers die er voor alle 6 stoffen zijn (ECHA, 2022a-f) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

---

<sup>1</sup> Aanpak van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) | Informatiepunt Leefomgeving (iplo.nl) en Regels over vermijdings- en reductieprogramma Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) | Informatiepunt Leefomgeving (iplo.nl)

Tabel 2. Identiteit en status van trimethylsilanol en siloxanen.

Stofnaam	Trimethylsilanol	Octamethyltrisiloxaan	Hexamethyl-disiloxaan	Hexamethyl-cyclotrisiloxaan	Octamethyl-cyclotetrasiloxaan	Decamethyl-cyclopentasiloxaan
Afkorting/code	-	L3	HMDS	D3	D4 OMCTS	D5
IUPAC-naam	Hydroxy-trimethylsilane	1,1,1,3,3,5,5,5-Octamethyltrisiloxane; 2,2,4,4,6,6-hexamethyl-3,5-dioxa-2,4,6-trisilaheptane; dimethyl-bis(trimethylsilyloxy)silane	Hexamethyldisiloxane; trimethyl(trimethylsilyloxy)silane	2,2,4,4,6,6-hexamethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatrisilane; hexamethylcyclotrisiloxane	Octamethylcyclotetrasiloxane; 2,2,2,2,4,4,6,6,8,8-octamethyl-1,3,5,7,2,4,6,8-tetraoxatetrasiloxane; 2,2,4,4,6,6,8,8-octamethyl-1,3,5,7,2,4,6,8-tetraoxatetrasiloxane	1,3,5,7,9,2,4,6,8,10-pentaoxapentasiloxane; 2,2,4,4,6,6,8,8,10,10-decamethyl-1,3,5,7,9,2,4,6,8,10-pentaoxapentasiloxane; cyclopentasiloxane; decamethylcyclopentasiloxane
CAS-nummer	1066-40-6	107-51-7	107-46-0	541-05-9	556-67-2	541-02-6
Geharmoniseerde classificatie <sup>a</sup>	-	-	-	-	Repr. 2 (H361f***) <sup>c</sup>	-
Zelf-classificatie in C&L inventaris	Acute Tox. 4 (H332)	Asp. Tox. 1 (H304); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335)	Asp. Tox. 1 (H304); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H336); STOT RE 1 (H372); Carc. 2 (H351)	Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335)	Acute Tox. 4 (H302); Acute Tox. 3 (H311); Acute Tox. 4 (H312); Acute Tox. 1 (H330)	Asp. Tox. 1 (H304); Acute Tox. 3 (H331); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335); Repr. 2 (H361)
REACH/(p)ZZS <sup>b</sup>	-	pZZS wegens PBT beoordeling en plaatsing op CORAP (potentieel PBT/vPvB) <sup>d</sup>	pZZS wegens PBT beoordeling en plaatsing op CORAP (potentieel CMR)	- <sup>e</sup>	SVHC vanwege PBT/vPvB ZZS	SVHC vanwege PBT/vPvB ZZS
Molecuul-formule	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> OSi	C <sub>8</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> OSi <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> Si <sub>5</sub>

Stofnaam	Trimethylsilanol	Octamethyltrisiloxaan	Hexamethyldisiloxaan	Hexamethylcyclotrisiloxaan	Octamethylcyclotetrasiloxaan	Decamethylcyclopentasiloxaan
Smiles	<chem>O[Si](C)(C)C</chem>	<chem>C[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)C</chem>	<chem>C[Si](C)(C)O[Si](C)(C)C</chem>	<chem>C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1</chem>	<chem>C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1</chem>	<chem>C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1</chem>
Structuurformule						

<sup>a</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>b</sup> De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstysteem.rivm.nl/>

<sup>c</sup> Om informatie betreffende geharmoniseerde indelingen voor effecten op de vruchtbaarheid en/of ontwikkelingsstoornissen overeenkomstig Richtlijn 67/548/EEG niet verloren te laten gaan, zijn de indelingen uitsluitend voor de effecten met een indeling overeenkomstig die richtlijn omgezet.

<sup>d</sup> Stofevaluatie voor L3 is afgerond (ECHA, 2021). De volgende stap is de bevestiging als vPvB-stof via SVHC-identificatie (ECHA, 2022g).

<sup>e</sup> Recent bestempeld als 'van gelijkwaardige zorg als potentiële ZZS' (RIVM, 2022)

Tabel 3. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

<b>Stofnaam/Afkorting (Bron)</b>	<b>Trimethyl- silanol</b>	<b>L3</b>	<b>HMDS</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>
<b>Molecuulgewicht [g/mol]</b>	90,20	236,53	162,42	222,46	296,64	370,80
<b>Oplosbaarheid in water [mg/L]</b>	995	0,034 Bij 23 °C	0,93 Bij 23 °C	1,6 Bij 23 °C	0,056 Bij 23 °C	0,017 Bij 23 °C
<b>Dampspanning [Pa]</b>	18,7	530 Bij 25 °C	4300 Bij 20 °C; 5500 Bij 25 °C	671 Bij 25 °C	132 Bij 25 °C	33,2 Bij 25 °C
<b>Henry-coëfficiënt [Pa m<sup>3</sup>/mol]</b>	4,2 Bij 25 °C	2680000 Bij 20,8 °C	510000 Bij 20 °C; 780000 Bij 25 °C	6485 Bij 25 °C	1195640 Bij 25 °C	3340000 Bij 25 °C
<b>Octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]</b>	1,19 Bij 25 °C	6,6 Bij 25,3 °C	5,06 Bij 20 °C	4,4 Bij 20 °C	6,98 Bij 21,7 °C	8,07 Bij 24,6 °C
<b>Referentie</b>	ECHA (2022a)	ECHA (2022b)	ECHA (2022c)	ECHA (2022d)	ECHA (2022e)	ECHA (2022f)

Het programma EpiWin (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieuc compartimenten in steady state. In tabel 4 zijn de relatieve massaverdelingen bij een 100% emissie naar lucht per stof weergegeven.

Het fugacity model voorspelt voor alle stoffen dat na emissie naar lucht vrijwel alle stof in de lucht blijft en een klein deel naar de bodem gaat. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvrucht, frequentie, aantal emissiepunten).

Tabel 4. Relatieve massaverdelingen bij 100% emissie naar lucht voor de aangevraagde stoffen.

<b>Stofnaam/ Afkorting</b>	<b>TriMS</b>	<b>L3</b>	<b>HMDS</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>	
Massaverdeling bij 100% emissie naar lucht	Lucht	100	100	100	99,5	99,8	98,3
	Water	0	0	0	0	0	0
	Bodem	0	0	0	0,5	0,2	1,7

## 4 Toxicologische informatie

### 4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 5 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van de stoffen samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 5. Beschikbare beoordelingen voor siloxanen

<b>Referentie beschikbare beoordeling</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>
RIVM, 2007	i-MTR <sub>lucht</sub> voor HMDS: 0,0734 µg/m <sup>3</sup>	Berekend met methode die momenteel niet meer wordt gehanteerd.
Danish EPA, 2014	Tolerable Concentration (TC): 0,1 mg/m <sup>3</sup> , voor HMDS, D3, D4, D5 en D6. De TC wordt niet expliciet als som-TC gepresenteerd en geldt voor de individuele stof.	O.b.v. read-across (gezien overeenkomsten in toxicologisch profiel), uitgaande van LOAEC van 140 mg/m <sup>3</sup> in 90-dagen rat studie (longeffecten na blootstelling aan HMDS).  Omgerekend naar continue blootstelling (x 6/24 x 5/7)  AF: 2,5 (interspecies) x 10 (intraspecies) x



		10 (gebruik LOAEC en semi-chronische studie, onzekerheden over reproductietoxiciteit D3/D4)
	QCair (quality criterion in air): 0,01 mg/m <sup>3</sup> , voor HMDS, D3, D4, D5 en D6	Gebaseerd op TC van 0,1 mg/m <sup>3</sup> en allocatiefactor van 10% voor omgevingslucht

Het RIVM heeft in 2012 een indicatief MTR<sub>oraal</sub> afgeleid ten behoeve van waterkwaliteitsnormen. In die beoordeling wordt ook verwezen naar inhalatiestudies, maar deze zijn opgenomen in de beoordeling van de Deense EPA.

## 4.2 Toxicokinetiek

Er zijn geen toxicokinetische studies beschikbaar met trimethylsilanol en L3 (ECHA 2022ab; OECD SIDS, 2010). Op basis van fysisch-chemische informatie is het waarschijnlijk dat trimethylsilanol via de orale route en inhalatie kan worden opgenomen (laag molecuulgewicht, goede wateroplosbaarheid en gematigde log K<sub>ow</sub>) (ECHA, 2022a). Uit een percutane *in vitro* studie met een humaan huidmodel blijkt dat trimethylsilanol slecht wordt opgenomen door de huid (OECD SIDS, 2014).

Trimethylsilanol kan in de waterige fase met zichzelf reageren in een condensatiereactie om HMDS en water te vormen. Naar verwachting is deze condensatie mogelijk bij contact met een vochtige huid en in het waterige milieu van de longen (ECHA, 2022a).

In het REACH registratiedossier van L3 is een extreem lage bloed-luchtverdelingscoëfficiënt van  $3,3 \cdot 10^{-4}$  geschat met een Quantitative Structure Property Relationship (QSPR) wat inhoudt dat de absorptie na inhalatie zeer laag is (ECHA 2022b). Het beschikbare onderzoek naar inhalatietoxiciteit met L3 (zie sectie 4.5) liet behandelingsgerelateerde effecten zien, wat erop wijst dat er wel enige absorptie heeft plaatsgevonden.

Uit humane data is gebleken dat D4 wordt geabsorbeerd na inademing (Danish EPA, 2014). Metabolieten bleken persistenter te zijn dan D4 zelf en waren 24 uur na blootstelling nog steeds aanwezig in plasma. Na dermale blootstelling van mensen aan D4 en D5 werd lage percutane absorptie waargenomen.

Bij ratten werd 4,4-8,3% van geïnhaleerd <sup>14</sup>C-D4 en 2% van geïnhaleerd <sup>14</sup>C-D5 behouden in het lichaam (Danish EPA, 2014). Na blootstelling aan 86,1 tot 8610 mg<sup>14</sup>C-D4/m<sup>3</sup> was de halfwaardetijd voor eliminatie 13 uur in bloed, 59 uur in plasma en 34-158 uur in weefsels. Na inhalatie van D4 werd 23-35% van de radioactiviteit teruggevonden als uitgedemde vluchtige stoffen, 0,4-5,4% als uitgedemde CO<sub>2</sub>, 32-47% via renale excretie en 9,5-30% via fecale excretie. De radioactiviteit

gemeten in de urine na inhalatieblootstelling van  $^{14}\text{C}$ -D4 of  $^{14}\text{C}$ -D5 was alleen of voornamelijk te wijten aan metabolieten.

Bij ratten werd 12-52% van oraal toegediend D4 en ongeveer 12% van oraal toegediend D6 geabsorbeerd. Na orale toediening van HMDS was 1,3-bis(hydroxymethyl)tetramethyldisiloxaan de belangrijkste metaboliet in de urine, terwijl HMDS zelf niet werd gedetecteerd.

### 4.3 Trimethylsilanol

Er zijn twee toxiciteitsstudies beschikbaar met inhalatoire toediening van trimethylsilanol (ECHA, 2022a; OECD SIDS, 2014). In een 2-weken range-finding studie werden ratten 6 uur/dag, 5 dagen/week blootgesteld aan 0, 60, 300 of 600 ppm (0, 225, 1125 of 2251  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). De NOAEC in deze studie werd vastgesteld op 1125  $\text{mg}/\text{m}^3$ , op basis van neurotoxiciteit (hypoactiviteit van mannetjes en verstoord evenwicht bij vrouwtjes) en macroscopische bevindingen van diffuus bleke longen na blootstelling aan de hoogste concentratie.

In een gecombineerd onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening met een screeningstest voor reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit (OECD TG 422) werden drie groepen ratten 6 uur per dag, 7 dagen per week blootgesteld aan 0, 60, 300 of 600 ppm trimethylsilanol (0, 225, 1125 of 2251  $\text{mg}/\text{m}^3$ ). Blootstelling vond plaats in de reproductieve fase gedurende 14 dagen voorafgaand aan de paring, gedurende de paringsperiode en tot de dag voorafgaand aan euthanasie (mannetjes, blootstelling minimaal 34 dagen) of dag 20 van de dracht (vrouwtjes in de reproductieve fase, minimaal 28 dagen). De enige waargenomen effecten waren een verlaagd gemiddeld aantal eosinofielen en lymfocyten (mannetjes) en verhoogde concentraties alanine aminotransferase (mannetjes en vrouwtjes) bij de hoogste concentratie. Zonder correlerende histologische veranderingen werden deze effecten niet als 'adverse' gezien, en werd de NOAEC vastgesteld op 2251  $\text{mg}/\text{m}^3$  (ECHA, 2022a; OECD SIDS, 2014).

Trimethylsilanol was *in vitro* en *in vivo* negatief voor zowel genmutaties als chromosoomafwijkingen. In een niet langer voor mutageniteit gebruikte test liet trimethylsilanol een toename van zusterchromatiden uitwisseling zien zonder, maar niet met, metabole activering. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de carcinogeniteit van trimethylsilanol.

### 4.4 Octamethyltrisiloxaan (L3)

Er zijn twee inhalatiestudies beschikbaar met L3. In een 90-dagenstudie werden ratten 6 uur per dag blootgesteld aan 0, 95, 400 of 3200 ppm (0, 935, 3936 of 31485  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) (ECHA, 2022b). In de lever werden hepatocyt-hypertrofie en accumulatie van bruine pigmenten in de galwegen waargenomen, met bijbehorende periportale ontsteking en galwegproliferatie. In de nieren werd tubulaire hypertrofie gezien, geassocieerd met kleine veranderingen in de zoutbalans en plasma-eiwitniveaus. De alleen in mannetjes waargenomen hyalinedruppels representeren  $\alpha_2\mu$ -globuline accumulatie. De NOAEC werd vastgesteld op 3936  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

L3 induceerde *in vitro* geen genmutaties in bacteriën, noch chromosoom afwijkingen in Chinese hamster ovariumcellen (ECHA, 2022b; OECD SIDS, 2010). Op basis van deze resultaten werd L3 niet als genotoxisch *in vitro* beschouwd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de carcinogeniteit van L3.

In een gecombineerde herhaalde blootstelling/reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudie (ECHA, 2022b; OECD SIDS 2010) werden ratten blootgesteld aan 0, 800, 1600 of 3200 ppm (0, 7871, 15742 of 31485 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 6 uur per dag. De blootstellingsduur was 29 dagen in de toxiciteitstest en tot 42 dagen in de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudie. Een verhoogd levergewicht en centrilobulaire hypertrofie werden waargenomen in zowel vrouwtjes ( $\geq 7871$  mg/m<sup>3</sup>) als mannetjes (31485 mg/m<sup>3</sup>). De serum cholesterolconcentratie was verhoogd (maar nog wel binnen de historische controlewaarden) in mannetjes uit alle blootstellingsgroepen en in vrouwtjes in de hoogste twee blootstellingsgroepen. Bij mannetjes werd daarnaast in de lever ook accumulatie van bruin leverpigment gezien ( $\geq 15742$  mg/m<sup>3</sup>) en in de nieren eiwitdruppelnefropathie consistent met  $\alpha_2\mu$ -globuline-nefropathie ( $\geq 7871$  mg/m<sup>3</sup>). Folliculaire hypertrofie van de schildklier werd waargenomen in zowel mannetjes als vrouwtjes bij 31485 mg/m<sup>3</sup>. Dit werd beschouwd als secundair aan de hepatische centrilobulaire hypertrofie, wat weer als een adaptief effect gezien werd. Er werden geen effecten gezien op reproductie of ontwikkeling. In het registratiedossier wordt voor vrouwtjes een NOAEC vermeld van 31485 mg/m<sup>3</sup> (de hoogst geteste concentratie) en voor mannetjes een LOAEC van 7871 mg/m<sup>3</sup> (gebaseerd op de niereffecten) (ECHA, 2022b). In de OECD SIDS is 7871 mg/m<sup>3</sup> de NOAEC voor vrouwtjes en de LOAEC voor mannetjes (beiden op basis van verhoogde cholesterol concentratie) (OECD SIDS, 2010).

## 4.5 Beoordeling siloxanen door Deense EPA

De Deense EPA heeft de gezondheidseffecten van vijf siloxanen (HMDS, D3, D4, D5 en D6) geëvalueerd en op basis daarvan voor deze vijf stoffen een gezondheidskundige grenswaarde voor omgevingslucht afgeleid (Danish EPA, 2014). Voor de inhalatoire toxiciteit na herhaalde toediening waren studies in ratten beschikbaar met HMDS, D3, D4 en D5, en voor D4 ook studies in muizen, konijnen, cavia's en hamsters. Voor de reproductietoxiciteit na inhalatoire blootstelling waren studies met ratten beschikbaar voor HMDS, D3, D4 en D5 (voor D3 in de vorm van een screening studie) en voor D4 ook met konijnen. Verder waren voor HMDS, D3 en D4 diverse *in vitro* en *in vivo* mutageniteits- en genotoxiciteitsstudies beschikbaar, evenals inhalatie carcinogeniteitsstudies voor HMDS, D4 en D5. Voor D6 ontbraken studies naar bovengenoemde toxicologische eindpunten. In het Deense rapport wordt de toxiciteit van HMDS, D3, D4 en D5 besproken (Danish EPA, 2014). Onderstaande samenvattingen zijn hierop gebaseerd.

### 4.5.1 Hexamethyldisiloxaan (HMDS)

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening geven aan dat de nieren, lever en longen de kritische organen zijn in ratten. Effecten in de lever

omvatten hepatocellulaire hypertrofie (vanaf 12700 mg/m<sup>3</sup> in een 28-dagen studie), interstitiële ontsteking in de longen (vanaf 140 mg/m<sup>3</sup> in een 13-weken studie). In de nieren van mannelijke ratten zijn er vanaf 4000 mg/m<sup>3</sup> effecten die lijken overeen te komen met mannelijke rat-specifieke α<sub>2</sub>μ-globuline-nefropathie, hetgeen als niet-relevant voor de mens wordt beschouwd. Andere waargenomen effecten zijn onder meer licht verhoogde ureum- en creatinineconcentraties in het plasma en testiculaire tubulaire atrofie. Bij de hoogste geteste concentratie in een 1-generatiestudie met ratten (33750 mg/m<sup>3</sup>) werden geen reproductieve effecten waargenomen.

HMDS is niet mutageen of genotoxisch. In een 2-jaar studie met concentraties tot 33750 mg/m<sup>3</sup> veroorzaakte HMDS nier- en testistumoren in mannelijke ratten. Uit mechanistisch onderzoek blijkt echter dat de niertumoren gemedieerd worden via α<sub>2</sub>μ-globuline, een mechanisme dat specifiek is voor mannelijke ratten en als niet-relevant voor de mens beschouwd wordt. De testistumoren betreffen Leydig-cel tumoren. De spontane incidentie voor dit type tumor is echter hoog in F344 ratten, getuige ook de bijna 100% incidentie in controle ratten in de studie met HMDS.

De laagst gevonden N(L)OAEC voor HMDS is een LOAEC van 140 mg/m<sup>3</sup> op basis van longeffecten.

#### 4.5.2 *Hexamethylcyclotrisiloxaan (D3)*

De beschikbare data wijzen niet op een mutagene of genotoxische werking van D3. In een gecombineerd onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening met een screeningtest voor reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit (OECD TG 422) werden ratten 6 uur per dag blootgesteld aan 0, 100, 500 en 2500 ppm (0, 925, 4625 and 23125 mg/m<sup>3</sup>) D3. De mannetjes ratten werden 28 dagen blootgesteld en de vrouwtjes 29 dagen. In deze studie werden geen klinische tekenen van toxiciteit en slechts minimale effecten op klinische pathologische parameters waargenomen. Hepatocellulaire hypertrofie, verhoogd levergewicht en atrofie en verminderd gewicht van de zaadblaasjes werden waargenomen bij hoge concentraties D3 (23125 mg/m<sup>3</sup>). Bij deze hoge concentratie werd ook reproductietoxiciteit waargenomen, in de vorm van als verminderde worpgrootte en implantatieplaatsen. De nieren van mannetjes vertoonden bij 4625 en 23125 mg/m<sup>3</sup> effecten die overeen lijken te komen met α<sub>2</sub>μ-globuline-nefropathie, specifiek voor mannelijke ratten.

De NOAEC voor D3 is 4625 mg/m<sup>3</sup>, op basis van lever- en reproductieve effecten.

#### 4.5.3 *Octamethylcyclotetrasiloxaan (D4)*

De kritische organen in toxiciteitsstudies met herhaalde toediening zijn de lever (in ratten, muizen en hamsters) en de longen (in ratten). Waargenomen effecten in rattenlevers (vanaf 861 mg/m<sup>3</sup>) zijn onder meer een verhoogd levergewicht, hepatocellulaire hypertrofie en inductie van leverenzymen. In de longen van ratten werden onder andere interstitiële ontsteking en toename in alveolaire macrofaag foci gezien (vanaf 430 mg/m<sup>3</sup> in een 13-weken studie). De effecten in de

lever en de longen bleken in diverse studies reversibel. Bij blootstelling aan 8610 mg/m<sup>3</sup> werd ook in muizen en hamsters een verhoogd levergewicht gezien, maar niet in konijnen en cavia's. Andere effecten in ratten waren onder meer veranderingen in bloedbiochemie, vaginale mucificatie, verminderd mitochondriënvolume, verhoogd bijnier- en verlaagd thymusgewicht, toename van het niergewicht, verhoogd baarmoedergewicht, verlaagd lichaamsgewicht en afname van de grootte van de thymus, milt en mesenteriale lymfeklieren.

D4 is bij geteste concentraties tot 8610 mg/m<sup>3</sup> niet teratogeen in ratten en konijnen. Diverse reproductietoxiciteitsstudies met D4 in ratten hebben een verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, met minder corpora lutea, baarmoederimplantatieplaatsen, geboren pups en de een lagere gemiddelde grootte van een levend nest. Gefaseerde studies bij vrouwelijke ratten hebben aangetoond dat het effect begint bij de ovulatie, resulterend in een verminderd aantal eicellen. In een 2-generatiestudie werd ook een verlengde partus en/of dystokie gezien (in F0 vanaf 6150 mg/m<sup>3</sup>; in F1 vanaf 3690 mg/m<sup>3</sup>) en een langere oestruscyclus (8610 mg/m<sup>3</sup>). Sommige onderzoeken hebben aangetoond dat D4 een zeer zwakke oestrogene en anti-oestrogene activiteit kan hebben in de uterotrofe test bij ratten.

In een 2-jaar inhalatiestudie in ratten veroorzaakte de hoogste geteste concentratie D4 (8610 mg/m<sup>3</sup>) in de vrouwtjes effecten in de baarmoeder (een verhoogde incidentie van cystische endometriumhyperplasie en van endometrium adenomen) en in de mannetjes een vroeg begin en verhoogde incidentie van mononucleaire celleukemie (MNCL). Omdat de beschikbare gegevens niet wijzen op een mutagene of genotoxische werking van D4, wordt een epigenetisch werkingsmechanisme verantwoordelijk geacht voor de neoplastische effecten.

De laagst gevonden N(L)OAEC voor D4 is de LOAEC van 430 mg/m<sup>3</sup> op basis van longeffecten.

#### 4.5.4 *Decamethylcyclopentasiloxaan (D5)*

In de toxiciteitsstudies met herhaalde toediening in ratten zijn de lever en de longen geïdentificeerd als de kritische organen. In een 13-weeken studie was er vanaf 750 mg/m<sup>3</sup> een verhoogd levergewicht en inductie van leverenzymen (NOAEC 440 mg/m<sup>3</sup>). Longeffecten (vanaf 1330 mg/m<sup>3</sup>) betreffen onder meer een verhoogde multifocale alveolitis en een verhoogd relatief longgewicht. Andere waargenomen effecten zijn onder meer verhoogde gamma-glutamyltransferase-activiteit, verminderd gewicht van de testikels, verhoogde slijmbekercelhyperplasie, vaginale mucosale mucificatie, interstitiële klierhyperplasie, verminderd relatief thymusgewicht en veranderingen in de bloedchemie.

In een 2-generatie studie in ratten werd geen effect op de reproductie of ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij de hoogst geteste concentratie van 2464 mg D5/m<sup>3</sup>. In een 2-jaar inhalatiestudie in ratten veroorzaakte de hoogste geteste concentratie van 2464 mg/m<sup>3</sup> een toename in baarmoeder endometriumadenocarcinomen. Het

werkingsmechanisme hierachter is niet duidelijk. D5 is niet getest op mutageniteit of genotoxiciteit, maar wordt niet geacht een mutageen of genotoxisch potentieel te bezitten. Aangezien de door D5 geïnduceerde tumoren vergelijkbaar zijn met de door D4 geïnduceerde tumoren, wordt het neoplastische effect van D5 toegeschreven aan een epigenetisch werkingsmechanisme.

De laagst gevonden NOAEC voor D5 is de NOAEC van 440 mg/m<sup>3</sup> op basis van levereffecten.

#### 4.6 Overzicht kritische toxicologische effectwaarden

Tabel 6 geeft een overzicht van de kritische toxicologische effectwaarden voor de verschillende stoffen.

Tabel 6. Overzicht van kritische toxicologische effectwaarden voor trimethylsilanol en siloxanen

Stof	Parameter	Waarde [mg/m <sup>3</sup> ]	Kritisch effect	Type test
trimethylsiloxaan	NOAEC	1125	Longeffecten	2-weken range-finding studie herhaalde toediening/ontwikkeling, 34(♂)/28(♀) dgn
		2251	Beginnende lever- en longeffecten (hoogst geteste dosering)	
L3	NOAEC (♀) LOAEC (♂)	7871	Verhoogde cholestrol concentratie (beide)	herhaalde toediening/ontwikkeling; 71 dgn
HMDS	LOAEC	140	Longeffecten	herhaalde toediening; 13 wkn
D3	NOAEC	4625	Lever- en reproductie effecten	herhaalde toediening; 28(♂)/29(♀) dgn
D4	LOAEC	430	Longeffecten	herhaalde toediening; 13 wkn
D5	NOAEC	440	Levereffecten	herhaalde toediening; 13 wkn

#### 4.7 Evaluatie

##### 4.7.1 Trimethylsilanol en octamethyltrisiloxaan (L3)

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-MTR<sub>lucht</sub> afgeleid voor trimethylsilanol en het lineaire octamethyltrisiloxaan L3. Ook is niet

eerder een gezondheidskundige grenswaarde voor deze stoffen afgeleid door een andere erkende (inter)nationale instantie.

De beschikbare inhalatiestudies met trimethylsilanol wijzen op beginnende lever- en longtoxiciteit bij de hoogst geteste concentratie van 2251 mg/m<sup>3</sup>, maar niet op reproductietoxiciteit. Ook L3 laat effecten op de lever zien (vanaf 7871 mg/m<sup>3</sup>), maar geen effecten op de long of reproductietoxiciteit bij de hoogst geteste concentratie van 31485 mg/m<sup>3</sup>.

#### Overwegingen RIVM

De beschikbare dataset voor trimethylsilanol en L3 is vrij beperkt qua inhalatiestudies, maar wijst wel op vergelijkbare kritische organen als gevonden voor HMDS, D3, D4 en D5 (lever voor trimethylsilanol en L3, longen voor trimethylsilanol).

De TC van 0,1 mg/m<sup>3</sup> zoals afgeleid door de Deense EPA dekt de kritische effecten van trimethylsilanol en L3 af.

Op basis van deze overwegingen wordt ook voor trimethylsilanol en L3 een concentratie van 0,1 mg/m<sup>3</sup> voorgesteld als i-MTR<sub>lucht</sub>.

#### 4.7.2 *Siloxanen HMDS, D3, D4, D5*

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-MTR<sub>lucht</sub> afgeleid voor siloxanen, met uitzondering van HMDS. Het voor HMDS afgeleide i-MTR<sub>lucht</sub> van 0,0734 µg/m<sup>3</sup> (RIVM, 2007) is echter berekend met een nu niet meer gebruikte methode en daarmee dus niet bruikbaar.

De Deense EPA heeft voor HMDS, D3, D4 en D5 (evenals voor D6) een Tolerable Concentration (TC) van 0,1 mg/m<sup>3</sup> afgeleid, op basis van read-across (Danish EPA, 2014). De TC wordt niet expliciet als som-TC gepresenteerd en geldt voor de individuele stof. Volgens de Deense EPA is read-across mogelijk, omdat voor de kritische organen (lever en longen) de gegevens wijzen op een overeenkomst in het toxicologische profiel van de geteste siloxanen HMDS, D3, D4 en D5, in ieder geval in kwalitatieve zin. De toelichting op deze conclusie is in hieronder in opgenomen.

De beschikbare toxicologische gegevens laten zien dat de kritische effecten plaatsvinden in de lever (D3, D4, D5 en HMDS) en de longen (D4, D5, HMDS) en dat D3 en D4 ook reproductietoxisch zijn. In de lever waargenomen effecten zijn onder meer een verhoogd levergewicht (D3, D4, D5), hepatocellulaire hypertrofie (D3, D4, HMDS) en inductie van leverenzymen (D4, D5). Waargenomen effecten in de longen zijn onder andere interstitiële ontsteking (D4, D5, HMDS), verhoogd longgewicht (D4, D5, HMDS), alveolaire macrofaagaccumulatie of aggregatie (D4, D5, HMDS), multifocale alveolitis (D5) en alveolaire histiocytose (D4). Waargenomen reproductietoxische effecten zijn onder andere een lager gewicht van de zaadblaasjes en epididymis (D3), een afname van het aantal implantatieplaatsen (D3, D4), een afname van de worpgrootte (D3, D4) en een verminderde overleving van de pups (D4). Voor D5 en HMDS werd geen reproductietoxiciteit waargenomen in de beschikbare studies, met de kanttekening dat D5 getest is bij lagere concentraties dan D3, D4 en HMDS. De hoogst geteste concentratie D5

was 2464 mg/m<sup>3</sup> in een 2-generatiestudie, terwijl HMDS is getest tot een zeer hoge concentratie van 33750 mg/m<sup>3</sup> in een 1-generatiestudie.

In kwantitatieve termen lijkt het lineaire HMDS minder lever-toxisch, maar juist meer long-toxisch te zijn dan de cyclische siloxanen, terwijl voor de cyclische siloxanen er een trend lijkt van verminderde toxiciteit met toenemende ketenlengte. Toch kunnen volgens de Deense EPA op basis van de beschikbare toxicologische gegevens geen harde conclusies worden getrokken over mogelijke verschillen in de toxiciteit van deze stoffen als gevolg van verschillende ketenlengte en structuur, dat wil zeggen cyclisch (D3, D4, D5 en D6) of lineair (HMDS). De Deense EPA concludeert dat over het geheel genomen het redelijk is om een TC voor deze vijf siloxanen af te leiden op basis van read-across van toxicologische gegevens. Uitgangspunt daarvoor was de laagst gevonden LOAEC van 140 mg/m<sup>3</sup> voor longeffecten in ratten die werden blootgesteld aan HMDS gedurende 13 weken (6 uur/dag, 5 dagen/week). Na correctie van deze LOAEC voor continue blootstellingsduur ( $\times 6/24 \times 5/7$ ) en toepassing van assessment factoren voor inter- en intraspecies verschillen (respectievelijk 2,5 en 10) en voor het gebruik van een LOAEC (i.p.v. NOAEC), een semi-chronische studie (i.p.v. een chronische) en onzekerheden over de reproductietoxiciteit van D3 en D4 (samen 10), werd een TC van 0,1 mg/m<sup>3</sup> afgeleid voor HMDS, D3, D4, D5 en D6. RIVM kan akkoord gaan met een gezamenlijk assessment factor van 10 voor LOAEC, tijdsduur en onzekerheid over reproductietoxiciteit. Standaard wordt in de Poorter et al. (2015) een factor 3 toegepast voor extrapolatie van LOAEC naar NOAEC wanneer het minimale of reversibele effecten betreft. De effecten in de lever en de longen bleken in diverse studies reversibel. Voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstelling wordt volgens de Poorter et al. (2015) standaard een factor 2 toegepast. Verder kent De Poorter et al. (2015) geen standaard factor toe voor onzekerheid in werkingsmechanisme voor reproductietoxiciteit, relevantie voor mensen en mogelijke hormoonverstorende effecten van D4.

### **Overwegingen RIVM**

Voor D3 en D4 zijn in de REACH registratiedossiers geen andere studies aangetroffen dan die reeds door de Deense EPA zijn meegenomen.

Voor HMDS en D5 zijn in de registratiedossiers wel nog recente studies (inhalatie ontwikkelingstoxiciteitsstudies) aangetroffen, maar hierin werden geen effecten gevonden bij concentraties tot 2427 mg/m<sup>3</sup>. Dit is hoger dan de LOAEC/NOAEC die door de Deense EPA zijn afgeleid voor HMDS en D5, respectievelijk.

Voor wat betreft de toxiciteit van HMDS, D3, D4 en D5 is er een overeenkomst in kritische organen (lever en longen). Geen harde conclusies kunnen worden getrokken met betrekking tot mogelijke verschillen in de toxiciteit van HMDS, D3, D4 en D5 als gevolg van verschillende ketenlengte en -structuur (lineair versus cyclisch)

De TC zoals afgeleid door de Deense EPA is gebaseerd op de laagst gevonden LOAEC voor deze vier siloxanen. Hierdoor dekt de TC de kritische effecten voor alle vier de stoffen af, al is de TC daarmee



tegelijkertijd voor een aantal van deze vier mogelijk wel aan de conservatieve kant.

De selectie van het kritische eindpunt en de toegepaste assessment factoren sluiten aan bij de werkwijze voor het afleiden van indicatieve MTR's voor lucht.

De conclusie is dat de TC van 0,1 mg/m<sup>3</sup> kan worden overgenomen als i-MTR<sub>lucht</sub> voor HMDS, D3, D4 en D5.

NB: Deense EPA heeft voor omgevingslucht 10x lagere Quality Criteria voor deze stoffen vastgesteld, omdat zij slechts 10% van de TC toewijzen aan omgevingslucht. Bij de afleiding van een i-MTR<sub>lucht</sub> is toepassing van een allocatiefactor echter niet gebruikelijk.

## 5 Discussie en conclusies

In tabel 7 wordt per stof het afgeleide i-MTR<sub>lucht</sub> weergegeven.

Tabel 7 Voorgestelde i-MTR<sub>lucht</sub> per stof

Stof (Cas nr.)	i-MTR <sub>lucht</sub>
Trimethylsilanol (1066-40-6)	0,1 mg/m <sup>3</sup>
L3 (107-51-7)	0,1 mg/m <sup>3</sup>
HMDS (107-46-0)	0,1 mg/m <sup>3</sup>
D3 (541-05-9)	0,1 mg/m <sup>3</sup>
D4 (556-67-2)	0,1 mg/m <sup>3</sup>
D5 (541-02-6)	0,1 mg/m <sup>3</sup>

### *Rekening houden met aanwezigheid van mengsels van siloxanen*

Deze indicatieve MTR's voor de individuele stoffen houden geen rekening met een mogelijk additief effect als mensen aan meerdere siloxanen tegelijk worden blootgesteld. Hoewel de stoffen overeenkomsten hebben in chemische structuur en het toxicologische profiel, zijn er ook verschillen. Op basis van de beschikbare – fragmentarische – gegevens is niet duidelijk of ze hetzelfde werkingsmechanisme hebben. Ook is onduidelijk wat de invloed is van de ketenlengte en structuur op de toxiciteit van de stoffen. Door laagste individuele i-MTR<sub>lucht</sub> voor HMDS van toepassing te verklaren op de andere stoffen, is voor de individuele stoffen een veilige waarde gekozen. Het is niet uit te sluiten dat de stoffen wel hetzelfde werkingsmechanisme hebben en additief werken. Daarom adviseert de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht om een veilige benadering te volgen, waarbij een somnorm wordt gehanteerd. Dit houdt in dat de som van de luchtconcentraties van de individuele siloxanen getoetst dient te worden aan 0,1 mg/m<sup>3</sup>.

Als andere siloxanen zoals D6 aanwezig zijn, moeten deze ook worden meegenomen in de somtoetsing.

## 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 getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht).

## Referenties

Danish EPA (Environmental Protection Agency), 2014. Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for ambient air; Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HMDS). Environmental Project No. 1531.

ECHA (European Chemicals Agency), 2021. Substance Evaluation Conclusion document for Octamethyltrisiloxane (L3), Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/8419cc85-de6a-66e2-94a4-fd99e27e3d2c>.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022a. Registratiedossier hydroxytrimethylsilane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/23873>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022b. Registratiedossier octamethyltrisiloxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/16055>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022c. Registratiedossier hexamethyldisiloxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15156>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022d. Registratiedossier hexamethylcyclotrisiloxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14554>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022e. Registratiedossier octamethylcyclotetrasiloxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15289>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemicals Agency), 2022f. Registratiedossier decamethylcyclopentasiloxane. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14807>. Geraadpleegd op 13-07-2022.

ECHA (European Chemical Agency), 2022g. Assessment of regulatory needs. Group name: hydrocarbyl siloxanes. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/f189e0e5-47c4-cc22-1ae7-b6985aed28db>

OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development - Screening Information Dataset), 2008. SIDS initial assessment profile for hexamethylcyclotrisiloxane (D3).

OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development - Screening Information Dataset), 2010. SIDS initial assessment profile for octamethyltrisiloxane.

OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development - Screening Information Dataset), 2011. SIDS initial assessment profile for hexamethyldisiloxane (HMDS).

OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development - Screening Information Dataset), 2014. SIDS initial assessment profile for trimethylsilanol.

RIVM (2007). Indicatieve milieukwaliteitsnormen 2005-2006. Overzicht van in 2005 en 2006 door het RIVM afgeleide indicatieve milieukwaliteitsnormen voor stoffen. Hansler et al. RIVM rapport 601570001/2007.

RIVM (2022). RIVM-VSP advies 2022-1045.

Smit CE, Posthuma-Doodeman CJAM, Verbruggen EMJ (2012). Environmental risk limits for octamethylcyclotetrasiloxane in water A proposal for water quality standards in accordance with the Water Framework Directive. RIVM Letter Report 601714020/2012

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).

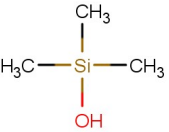
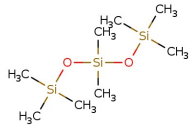
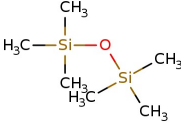
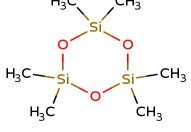
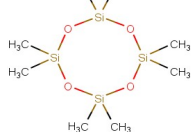
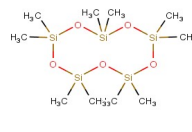
## Bijlage 1. Afkortingen

AF	Assessment Factor
ECHA	European Chemicals Agency
LOAEC	Lowest Observed Effect Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

## Bijlage 2. Rapportageformulier trimethylsilanol en een 5-tal siloxanen

### **1. IDENTITEIT EN STATUS**

Stofnaam	Trimethylsilanol	Octamethyl-trisiloxaan	Hexamethyl-disiloxaan	Hexamethyl-cyclotrisiloxaan	Octamethyl-cyclotetrasiloxaan	Decamethyl-cyclopentasiloxaan
Afkorting/ code	-	L3	HMDS	D3	D4 OMCTS	D5
IUPAC- naam	Hydroxy- trimethyl- silane	1,1,1,3,3,5,5,5- Octamethyltrisiloxane; 2,2,4,4,6,6- hexamethyl-3,5-dioxa- 2,4,6-trisilaheptane; dimethyl- bis(trimethylsilyloxy)silane	Hexamethyldisiloxane; trimethyl(trimethylsilyloxy)silane	2,2,4,4,6,6- hexamethyl- 1,3,5,2,4,6- trioxatrisilinane; hexamethylcyclotrisiloxane	Octamethylcyclotetrasiloxane; 2,2,2,2,4,4,6,6,8,8- octamethyl- 1,3,5,7,2,4,6,8- tetraoxatetrasiloxane; 2,2,4,4,6,6,8,8- octamethyl- 1,3,5,7,2,4,6,8- tetraoxatetrasiloxane	1,3,5,7,9,2,4,6,8,10- pentaoxapentasiloxane ; 2,2,4,4,6,6,8,8,10,10- decamethyl- 1,3,5,7,9,2,4,6,8,10- pentaoxapentasiloxane ; cyclopentasiloxane; decamethylcyclopentasiloxane
CAS- nummer	1066-40-6	107-51-7	107-46-0	541-05-9	556-67-2	541-02-6
Geharmoniseerde classificatie <sup>a</sup>	-	-	-	-	Repr. 2 (H361f***) <sup>c</sup>	-
Zelf- classificatie in C&L inventaris	Acute Tox. 4 (H332)	Asp. Tox. 1 (H304); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335)	Asp. Tox. 1 (H304); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H336); STOT RE 1 (H372); Carc. 2 (H351)	Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335)	Acute Tox. 4 (H302); Acute Tox. 3 (H311); Acute Tox. 4 (H312); Acute Tox. 1 (H330)	Asp. Tox. 1 (H304); Acute Tox. 3 (H331); Skin Irrit. 2 (H315); Eye Irrit. 2 (H319); STOT SE 3 (H335); Repr. 2 (H361)
REACH/ (p)ZZS <sup>b</sup>	-	pZZS wegens PBT beoordeling en plaatsing op CORAP (potentieel PBT/vPvB) <sup>d</sup>	pZZS wegens PBT beoordeling en plaatsing op CORAP (potentieel CMR)	- <sup>e</sup>	SVHC vanwege PBT/vPvB ZZS	SVHC vanwege PBT/vPvB ZZS
Molecuul- formule	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> OSi	C <sub>8</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> OSi <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> Si <sub>5</sub>
Smiles	O[Si](C)(C)C	C[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)C	C[Si](C)(C)O[Si](C)(C)C	C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1	C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1	C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1

Stofnaam	Trimethylsilanol	Octamethyltrisiloxaan	Hexamethyldisiloxaan	Hexamethylcyclotrisiloxaan	Octamethylcyclotetrasiloxaan	Decamethylcyclopentasiloxaan
Structuurformule						

<sup>a</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>b</sup> De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

<sup>c</sup> Om informatie betreffende geharmoniseerde indelingen voor effecten op de vruchtbaarheid en/of ontwikkelingsstoornissen overeenkomstig Richtlijn 67/548/EEG niet verloren te laten gaan, zijn de indelingen uitsluitend voor de effecten met een indeling overeenkomstig die richtlijn omgezet.

<sup>d</sup> Stofevaluatie voor L3 is afgerond (ECHA, 2021). De volgende stap is de bevestiging als vPvB-stof via SVHC-identificatie (ECHA, 2022g).

<sup>e</sup> Recent bestempeld als 'van gelijkwaardige zorg als potentiële ZZS' (RIVM, 2022)



## 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Stofnaam/Afkorting (Bron)	Trimethyl- silanol	L3	HMDS	D3	D4	D5
<b>Molecuulgewicht [g/mol]</b>	90,20	236,53	162,42	222,46	296,64	370,80
<b>Oplosbaarheid in water [mg/L]</b>	995	0,034 Bij 23 °C	0,93 Bij 23 °C	1,6 Bij 23 °C	0,056 Bij 23 °C	0,017 Bij 23 °C
<b>Dampspanning [Pa]</b>	18,7	530 Bij 25 °C	4300 Bij 20 °C; 5500 Bij 25 °C	671 Bij 25 °C	132 Bij 25 °C	33,2 Bij 25 °C
<b>Henry-coëfficiënt [Pa m<sup>3</sup>/mol]</b>	4,2 Bij 25 °C	2680000 Bij 20,8 °C	510000 Bij 20 °C; 780000 Bij 25 °C	6485 Bij 25 °C	1195640 Bij 25 °C	3340000 Bij 25 °C
<b>Octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]</b>	1,19 Bij 25 °C	6,6 Bij 25,3 °C	5,06 Bij 20 °C	4,4 Bij 20 °C	6,98 Bij 21,7 °C	8,07 Bij 24,6 °C
<b>Referentie</b>	ECHA (2022a)	ECHA (2022b)	ECHA (2022c)	ECHA (2022d)	ECHA (2022e)	ECHA (2022f)

### 3. TOXICITEIT

#### 3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL<sub>inhalatie</sub>

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	-
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Nee → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	-
4	Is het orale en/of inhalatoire 10-4 resp. 10-6 levenslang risico te bepalen?	-
	<b>Humane toxiciteit</b>	
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 <sub>inhalatie</sub> op?	-
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	<p>Tolerable Concentration (TC): 0,1 mg/m<sup>3</sup>, voor zowel HMDS, D3, D4, D5 als D6</p> <p>O.b.v. read-across (gezien overeenkomsten in toxicologisch profiel), uitgaande van LOAEC van 140 mg/m<sup>3</sup> in 90-dagen rat studie (longeffecten na blootstelling aan HMDS).</p> <p>Omgerekend naar continue blootstelling (x 6/24 x 5/7)</p> <p>AF: 2,5 (interspecies) x 10 (intraspecies) x 10 (gebruik LOAEC en semi-chronische studie, onzekerheden over reproductietoxiciteit D3/D4)</p>