

## Wijzigingsaanvraag nieuwe stof HPMC en impact van de lozing op de Grensmaas

### 1. Inleiding

Deze wijzigingsaanvraag betreft het gebruik op de Chemelot locatie en daarmee lozing van de stof Hydroxypropyl-methyl-cellulose (HPMC) met CAS nummer 9004-65-3 naar de IAZI en naar de Grensmaas.

### 2. Stof(fen)

De stof hydroxypropyl-methyl-cellulose (HPMC) met CAS nummer 9004-65-3 is niet aanwezig in bijlage 4 van de watervergunning. Middels deze aanvraag wordt verzocht om voornoemde stof met bijbehorend CAS nummer op te nemen op bijlage 4 met een gemiddelde effluentconcentratie van 833 µg/l, een ecologische indicatieve toetsnorm iJG-MKE = 14.000 µg/l en een indicatieve drinkwaternorm van 36.000 µg/l.

### 3. Toepassing en gebruik

Momenteel wordt het product Genapol PF-80 (bestaat uit alleen polyalkylene glycol; CAS# 9003-11-6) al dan niet in combinatie met talk (CAS# 14807-96-6), als anti-stick middel toegepast bij de productie van EPDM rubber door Arlanxeo (Register 29). Deze stof wordt gedoseerd aan het proceswater dat wordt gebruikt voor de vorming van het rubberkruim. Rubberkruim is van nature (zeer) plakkerig en een anti-stick middel is noodzakelijk om het materiaal hanteerbaar te houden. De mate van plakkerigheid van het rubbertype bepaalt de benodigde dosering.

Uit diverse testen bij andere rubberfabrieken van Arlanxeo blijkt dat het product Methocel F4M betere eigenschappen heeft: a) reductie van procesverstoringen en b) achterwege blijven van asrest in de EPDM rubber wat een productverbetering is.

De Methocel F4M is food grade en bestaat voor 85-99% uit HPMC, daarnaast is nog een geringe hoeveelheid natriumchloride aanwezig (0-5%). De bedoeling is om op termijn Genapol PF-80 én talk te vervangen door Methocel F4M.

De verwachte jaarvracht van HPMC naar de IAZI wordt 24.966 kg/jaar (worst case inschatting; de verwachting is dat de jaarvrachten lager zullen worden o.b.v. testresultaten) bij volledige vervanging in alle lijnen. Het gebruik van HPMC en daarmee de lozing naar de IAZI wordt geminimaliseerd vanwege de productkwaliteit (de EPDM rubber dient zo min mogelijk anti-stick middel te bevatten) en economische redenen (kosten HPMC). Minimalisatie vindt plaats door:

- Kiezen van zo laag mogelijke dosering, die past bij de mate van plakkerigheid van het type rubberproduct
- Continue sturing, meting en monitoring van de "receptwaarden" van de rubberproducten

#### 4. ABM2016

De stof HPMC wordt via de ABM toets ingedeeld als B4, de onderliggende gegevens zijn te vinden in bijlage A.

#### 5. Sommatie

HPMC is een nieuwe stof op de Chemelot locatie, sommatie is voor deze stof niet van toepassing. De verwachte jaarvracht naar de IAZI is opgenomen in bijlage A.

#### 6. Verwijdering in IAZI en restemissie

De stof HPMC is niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar en dit is bevestigd in een afbraaktest onder IAZI omstandigheden. Conform de werkwijze zoals overeengekomen bij de aanvraag van de watervergunning is gerekend met een verwijdering in de IAZI van 0%. In bijlage A is op basis van de jaarvracht de influent concentratie berekend en vervolgens rekening houdend met de afbraak in de IAZI is de effluent concentratie berekend.

#### 7. Immissietoets

In tabellen 7.1 en 7.2 zijn voor de immissietoets de uitgangspunten en normen gegeven, in bijlage A zijn de resultaten vermeld. De indicatieve JG-MKE respectievelijk de indicatieve MAC-MKE van HPMC zijn afgeleid conform RIVM richtlijnen en zijn besproken in de Wetenschappelijke klankbordgroep normstelling water en lucht (WKnwl), zie bijlage E. De voorgestelde normen zijn numeriek goedgekeurd. Daarnaast is voor HPMC een indicatieve streefwaarde voor drinkwater afgeleid, zie bijlage D. Deze indicatieve drinkwaternorm is eveneens in de WKnwl besproken en deze is eveneens numeriek goedgekeurd.

In tabel 7.1 zijn de algemene parameters weergegeven op basis waarvan de immissietoets is uitgevoerd voor HPMC.

*Tabel 7.1 Parameters immissietoets*

| Parameter                                    | Waarde   |
|--|--|
| Maasdebiet 90-%                              | 20 m <sup>3</sup> /s   |
| Maximale lozing (scenario 1)                 | 1,4 m <sup>3</sup> /s effluentdebiet   |
| Gemiddelde lozing (scenario 2)               | 0,95 m <sup>3</sup> /s effluentdebiet  |
| Toetsing ecologie acuut (MAC-MKE) =PEC15     | Concentratie op 15 meter na lozingspunt  |
| Toetsing ecologie chronisch (JG-MKE) =PEC600 | Concentratie op rand mengzone = 600 meter na lozingspunt   |
| Toetsing op waterlichaam (KRW)               | Concentratie na volledige menging op monitoringspunt   |
| Drinkwatertoets                              | Indien geen drinkwater richtwaarde bekend dan toetsing tegen signaleringsparameter voor overige antropogene stoffen van 1 µg/l |

De gebruikte gegevens van de HPMC zijn weergegeven in tabel 7.2.

Tabel 7.2 gegevens t.b.v. emissieberekening

| Stofnaam | CAS nummer | (i)MAC-MKE<br>µg/l | (i)JG-MKE<br>µg/l | Achtergrond<br>Concentratie<br>µg/l | (i)Drinkwater<br>richtwaarde µg/l |
|----------|------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| HPMC     | 9004-65-3  | 140.000*<br>(WKnl) | 14.000*<br>(WKnl) | Niet aanwezig in<br>database RWS    | 36.000*<br>(WKnl)                 |

\* Deze (indicatieve) normen zijn besproken in de WKnl en zijn numeriek goedgekeurd<sup>1</sup>

Conclusie is dat de lozing via de IAZI van de stof HPMC volgens de immissietoets voldoet aan de ecologische en drinkwater toetsing (stap 1). De resultaten van de uitgevoerde emissietoets zijn weergegeven in bijlage A. Voor de volledigheid zijn de rekensheets van de immissietoetsen opgenomen als bijlage B.

## 8. Advies drinkwaterproductie bedrijf.

Op de aan te vragen wijziging voor de lozing van HPMC zoals beschreven in deze memo is advies gevraagd van drinkwaterbedrijf WML, het antwoord is onderstaand ingevoegd:

“Op basis van de concentraties die verwacht worden in de bron, en vanwege de slechte afbreekbaarheid van de stof hebben we als drinkwaterbedrijven bezwaar tegen het lozen van deze stof. Uitgaande van een worst-case scenario waarbij de stof ook in het drinkwaterbereidingsproces slecht afgebroken wordt, in tientallen µg/L aanwezig zijn in drinkwater. Op basis van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde is er humaan-toxicologisch gezien geen probleem, maar deze waarde geldt alleen voor oppervlaktewater bedoeld voor de productie van drinkwater, niet voor het drinkwater zelf. Het is voor de drinkwaterbedrijven onzeker of ILenT er consequenties aan verbindt als deze hoge concentraties ook gemeten worden in drinkwater.

Daarnaast zou voor drinkwater breder gekeken moeten worden dan alleen het humaan-toxicologische risico. Ook organoleptische eigenschappen, het voorzorgsprincipe en wat maatschappelijk als acceptabel wordt beschouwd, zou meegewogen moeten worden. Helaas gebeurt dit momenteel niet in het huidige toetsingsbeleid.

Hoewel we dus wel principieel bezwaar hebben op de lozing van een persistente stof als HPMC in de genoemde concentraties, op basis van de onbekende verwijdering van de stof bij het drinkwaterbereidingsproces en vanwege het voorzorgsprincipe, beseffen we ook dat dit bezwaar geen wettelijke basis heeft onder het huidige toetsingsbeleid. Toch zouden we jullie willen vragen deze bezwaren mee te wegen.”

<sup>1</sup> Voor het afleiden van een norm wordt een voorstel gedaan dat wordt beoordeeld door de Wetenschappelijke klankbordgroep normstelling water en lucht. Het advies van de WKnl wordt doorgestuurd naar de Werkgroep normstelling van ministerie van IenW en vervolgens naar de Stuurgroep normstelling van ministerie IenW voor de beleidsmatige beoordeling. Uiteindelijk vindt publicatie van de norm plaats op de website van het RIVM

**Bijlagen**

- A. Stoffenlijst update 9 mei 2023, wijzigingsaanvraag HPMC
- B. Rekensheets Immissietoets
- C. Notitie Wood, kenmerk 58168001NL\_M002 Voorstel milieukwaliteitseisen HPMC, d.d. 25-03-2022
- D. Notitie Wood, kenmerk 58168001NL\_R02-1 Afleiding DRW HPMC, d.d. 08-11-2021



*Bijlage A: Stoffenlijst update 9 mei 2023, wijzigingsaanvraag HPMC*



wijzigingsaanvraag  
HPMC



## Rekenblad immissietoets, maximaal debiet effluent en jaargemiddelde concentratie

# RESULTATENBLAD IMMISSIETOETS O.B.V. VERDUNNINGSFACTOREN UIT WEBAPPLICATIE IMMISSIETOETS

| RESULTATENBLAD IMMISSIETOETS O.B.V. VERDUNNINGSFACTOREN UIT WEBAPPLICATIE IMMISSIETOETS   |  |   |  |   |  |   |  |   |  |
|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|
| Resultaten van immissie toets:<br>dimensies watersysteem:<br>(breedte en diepte) en<br>$Q_{50}$ lage afvoer en lozingsdebiet  |  | Resultaten van immissietoets:<br>meetpunten op $X_{mac}$ en $X_L$ en ter<br>hoogte van drinkwaterinnamepunt   |  | Resultaten immissietoets (mengzone)   |  | resultaat beschermde gebieden                                     |  | beoordeling op waterlichaamniveau                                 |  |
| Vindt de lozing plaats op zee?<br>Vindt de lozing plaats op haven?  |  | Resultaten van immissie toets:<br>dimensies watersysteem:<br>(breedte en diepte) en<br>$Q_{50}$ lage afvoer en lozingsdebiet  |  | Resultaten van immissietoets:<br>meetpunten op $X_{mac}$ en $X_L$ en ter<br>hoogte van drinkwaterinnamepunt |  | Resultaten immissietoets (mengzone)                               |  | resultaat beschermde gebieden                                     |  |
| dimensies watersysteem:<br>breedte (m)<br>diepte (m)<br>afvoer (m <sup>3</sup> /s) 90-percentiel lage afvoer:<br>gemiddelde afvoer (m <sup>3</sup> /s) ter hoogte van monitoringpunt<br>lozingsdebiet (m <sup>3</sup> /s) |  | Resultaten van immissie toets:<br>dimensies watersysteem:<br>(breedte en diepte) en<br>$Q_{50}$ lage afvoer en lozingsdebiet  |  | Resultaten van immissietoets:<br>meetpunten op $X_{mac}$ en $X_L$ en ter<br>hoogte van drinkwaterinnamepunt |  | Resultaten immissietoets (mengzone)                               |  | resultaat beschermde gebieden                                     |  |
| Type lozing<br>Is er benedenstroomse sprake van beschermde gebieden (drinkwater, zwembad, natuur 2000, scheepdenverwater of overgangswater)?<br>Geef verdunningsfactor ter hoogte van drinkwaterinnamepunt                |  | Resultaten van immissie toets:<br>dimensies watersysteem:<br>breedte (m)<br>diepte (m)<br>afvoer (m <sup>3</sup> /s) 90-percentiel lage afvoer:<br>gemiddelde afvoer (m <sup>3</sup> /s) ter hoogte van monitoringpunt<br>lozingsdebiet (m <sup>3</sup> /s) |  | Resultaten van immissietoets:<br>meetpunten op $X_{mac}$ en $X_L$ en ter<br>hoogte van drinkwaterinnamepunt |  | Resultaten immissietoets (mengzone)                               |  | resultaat beschermde gebieden                                     |  |
| Verduunningsfactor<br>berekende mengfactor (volledige menging) op monitoringpunt  |  | Resultaten van immissie toets:<br>dimensies watersysteem:<br>breedte (m)<br>diepte (m)<br>afvoer (m <sup>3</sup> /s) 90-percentiel lage afvoer:<br>gemiddelde afvoer (m <sup>3</sup> /s) ter hoogte van monitoringpunt<br>lozingsdebiet (m <sup>3</sup> /s) |  | Resultaten van immissietoets:<br>meetpunten op $X_{mac}$ en $X_L$ en ter<br>hoogte van drinkwaterinnamepunt |  | Resultaten immissietoets (mengzone)                               |  | resultaat beschermde gebieden                                     |  |
| Invoer  |  | Invoer  |  | Invoer  |  | Invoer  |  | Invoer  |  |
| Kp<br>(alleen van belang bij aan zw.-stof adons. bereidende stof)   |  | Kp<br>(alleen van belang bij aan zw.-stof adons. bereidende stof)   |  | Kp<br>(alleen van belang bij aan zw.-stof adons. bereidende stof)   |  | Kp<br>(alleen van belang bij aan zw.-stof adons. bereidende stof) |  | Kp<br>(alleen van belang bij aan zw.-stof adons. bereidende stof) |  |
| Geloosde stof<br>Zwembad stof   |  | Geloosde stof<br>Zwembad stof   |  | Geloosde stof<br>Zwembad stof   |  | Geloosde stof<br>Zwembad stof                                     |  | Geloosde stof<br>Zwembad stof                                     |  |
| 1<br>3.22   |  | 1<br>3.22   |  | 1<br>3.22   |  | 1<br>3.22   |  | 1<br>3.22   |  |
| 2.07<br>158.86  |  | 2.07<br>158.86  |  | 2.07<br>158.86  |  | 2.07<br>158.86  |  | 2.07<br>158.86  |  |
| 3<br>2.07   |  | 3<br>2.07   |  | 3<br>2.07   |  | 3<br>2.07   |  | 3<br>2.07   |  |
| 4<br>158.86   |  | 4<br>158.86   |  | 4<br>158.86   |  | 4<br>158.86   |  | 4<br>158.86   |  |
| 5<br>158.86   |  | 5<br>158.86   |  | 5<br>158.86   |  | 5<br>158.86   |  | 5<br>158.86   |  |
| 6<br>158.86   |  | 6<br>158.86   |  | 6<br>158.86   |  | 6<br>158.86   |  | 6<br>158.86   |  |
| 7<br>158.86   |  | 7<br>158.86   |  | 7<br>158.86   |  | 7<br>158.86   |  | 7<br>158.86   |  |
| 8<br>158.86   |  | 8<br>158.86   |  | 8<br>158.86   |  | 8<br>158.86   |  | 8<br>158.86   |  |
| 9<br>158.86   |  | 9<br>158.86   |  | 9<br>158.86   |  | 9<br>158.86   |  | 9<br>158.86   |  |
| 10<br>158.86  |  | 10<br>158.86  |  | 10<br>158.86  |  | 10<br>158.86  |  | 10<br>158.86  |  |
| 11<br>158.86  |  | 11<br>158.86  |  | 11<br>158.86  |  | 11<br>158.86  |  | 11<br>158.86  |  |
| 12<br>158.86  |  | 12<br>158.86  |  | 12<br>158.86  |  | 12<br>158.86  |  | 12<br>158.86  |  |
| 13<br>158.86  |  | 13<br>158.86  |  | 13<br>158.86  |  | 13<br>158.86  |  | 13<br>158.86  |  |
| 14<br>158.86  |  | 14<br>158.86  |  | 14<br>158.86  |  | 14<br>158.86  |  | 14<br>158.86  |  |
| 15<br>158.86  |  | 15<br>158.86  |  | 15<br>158.86  |  | 15<br>158.86  |  | 15<br>158.86  |  |
| 16<br>158.86  |  | 16<br>158.86  |  | 16<br>158.86  |  | 16<br>158.86  |  | 16<br>158.86  |  |
| 17<br>158.86  |  | 17<br>158.86  |  | 17<br>158.86  |  | 17<br>158.86  |  |   |  |

Deze rekentool is bedoeld vanaf stap 3 in de immissietoets, er wordt geen rekening gehouden met de eerste twee stappen. Indien voldaan wordt aan de effluent toets (stap 1) van de immissietoets (Ceffluent < JG-MKN → drinkwaternorm) is verdere toetsing niet nodig. Voor de volledigheid (effluent concentraties, debieten, normen) is deze rekentool aan de rapportage toegevoegd.



*Bijlage C: Notitie Wood, kenmerk 58168001NL\_M002 Voorstel milieukwaliteitseisen HPMC, d.d. 25-03-2022*



HPMC ECO

## Memo

---

**Aan:** Secretaris Wetenschappelijke Klankbordgroep normen water en lucht  
**Van:**  
**CC:** (Sitech IAZI bv)  
**Datum:** 25 maart 2022  
**Ref:** 58168001NL\_M002  
**Re:** Milieukwaliteitseisen voor HPMC (CAS# 9004-65-3)

---

Arlanxeo is doende om een additief te vervangen. Als gevolg hiervan kan het door Arlanxeo op de IAZI te lozen afvalwater HPMC bevatten. Uiteindelijk kan dit mogelijk leiden tot lozing op de Grensmaas. De mogelijke effecten van de lozing van HPMC op de functies van de Grensmaas moeten worden geëvalueerd met behulp van de immissie-toets. Om deze toetsing mogelijk te maken zijn ecologische waterkwaliteitsnormen en de drinkwater-richtwaarde noodzakelijk. Omdat er momenteel geen ecologische waterkwaliteitsnormen beschikbaar zijn, worden hiertoe in deze rapportage voorstellen gedaan.

In een separate rapportage zijn voorstellen gedaan voor een drinkwater-richtwaarde.

### Datamining

In eerste instantie is de website van het RIVM geraadpleegd of voor HPMC al normen beschikbaar zijn. Hierbij is gezocht op het CAS#. De website blijkt geen gegevens voor HPMC te bevatten.

Vervolgens zijn de databases van ECHA en US-EPA (Ecotox) geraadpleegd aan de hand van het CAS#. Aanvullend is gezocht naar een stof-specifiek IUCLID dan wel OECD-rapport en is een brede screening van openbare literatuur uitgevoerd.

De resultaten van dit literatuuronderzoek staan in Bijlage 1 (stofgegevens) en in Bijlage 2 (ecotoxicologische data) weergegeven.

### Voorstel voor milieukwaliteitseisen

De indicatieve JG-MKE respectievelijk de indicatieve MAC-MKE is afgeleid conform RIVM-rapport 2015-0057. In bijlage 3 is het stappenschema voor de afleiding van de iJG-MKE uitgewerkt. In bijlage 4 is het uitgewerkte stappenschema voor de afleiding van de iMAC-MKE weergegeven. De afgeleide waarden voor het natriumzout van HPMC (CAS# 9004-65-3) zijn:

|          |          |
|----------|----------|
| iMAC-MKE | 140 mg/L |
| iJG-MKE  | 14 mg/L  |

**Date:** 25 maart 2022

**Ref:** 58168001NL\_M002

---

### Referenties

ECHA database, <https://www.echa.europa.eu> , CAS# 9004-65-3), geraadpleegd op 8 Februari 2022

Ecotox database, <https://cfpub.epa.gov/ecotox>, CAS# 9004-65-3) geraadpleegd op 8 Februari 2022

Park et al, "An Eco-Safety Assessment of Glyoxal-Containing Cellulose Ether on Freeze-Dried Microbial Strain, Cyanobacteria, Daphnia, and Zebrafish", Chang-Beom Park et al, J Environ Res Public health, 2017 14 (3), p323

RIVM, 2015. "Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen"; L.R.M. de Poorter et al, RIVM-rapport 2015-0057.

Date: 25 maart 2022

Ref: 58168001NL\_M002

## Bijlage 1 Identificatie, classificatie, fysische chemische eigenschappen en milieugedrag van HPMC

### Identificatie en Classificatie

|  |   |
|--|---|
| Parameter  | Waarde  |
| Stofnaam   | Hydroxypropyl-methylcellulose   |
| IUPAC-naam   | Cellulose, 2-hydroxypropyl methyl ether                                       |
| Synoniemen   | Hypromellose,<br>Cellulose ether,<br>HPMC                                     |
| CAS-nummer   | 9004-65-3   |
| Stofgroep Epiwin                                     | Neutral Organics  |
| Geharmoniseerde classificatie                        | Niet geclassificeerd  |
| Relevante zaken m.b.t. geharmoniseerde classificatie | Geen relevante H-zinnen   |
| REACH / Zeer Zorgwekkende Stof                       | Nee   |
| Molecuulformule                                      |   |
| Smiles   | <chem>HC2(C(C(C(H)(COC)C(O2)CO)O)O)COCC1(C(O)C(O)C(OC1CO)(H)COCC(C)O)H</chem> |
| Structuurformule                                     |   |

### Fysisch-Chemische eigenschappen

| Parameter                                  | Waarde                 | Opmerking                     | Ref.   |
|--|------------------------|-------------------------------|--------|
| Molecuulgewicht (g/mol)                    | 470,52                 |                               | EpiWin |
| Smeltpunt (°C)                             | 288,2                  |                               | EpiWin |
| Kookpunt (°C)                              | 661,9                  |                               | EpiWin |
| Oplosbaarheid in water (g/L)               | 1000                   |                               | ECHA   |
| Log K <sub>OW</sub>                        | -5,3                   | EpiWin 1,05*10 <sup>-17</sup> | EpiWin |
| Dampspanning (kPa)                         | 0                      | EpiWin 3,11*10 <sup>-16</sup> | EpiWin |
| Henri-coefficient (Pa.m <sup>3</sup> /mol) | 1,85*10 <sup>-19</sup> |                               | EpiWin |
| Zuurconstante (pK <sub>a</sub> )           | n.v.t.                 |                               |        |



**Date:** 25 maart 2022**Ref:** 58168001NL\_M002

---

**Milieuegedrag**

| Parameter                       | Waarde                                  | Opmerking                  | Ref    |
|---------------------------------|---|----------------------------|--------|
| Afbreekbaarheid                 | Niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar |                            | MSDS   |
| DT <sub>50</sub> hydrolyse      | -                                       | Geen schatting<br>mogelijk | EpiWin |
| DT <sub>50</sub> water/sediment | -                                       | Geen schatting<br>mogelijk | EpiWin |
| Log K <sub>oc</sub> (L/kg)      | 1,55                                    |                            | EpiWin |
| BCF                             | 3,162                                   |                            | EpiWin |

HPMC is zeer goed oplosbaar in water, de waarde voor de log P is hiermee in lijn. De waarde voor de log K<sub>oc</sub> is relatief hoog. Dit is het gevolg van de vele zuurstofgroepen in het molecuul. Deze groepen kunnen in (oppervlakte)water acteren als een base. Als gevolg van de elektrische dubbellen op het oppervlak van klei- en slibdeeltjes van zwevende deeltjes en (opgeloste) organisch materiaal in oppervlaktewater kan HPMC zich binden aan kleideeltjes en organisch materiaal.

Date: 25 maart 2022  
Ref: 58168001NL\_M002

Bijlage 2      Overzicht ecotoxiciteitsgegevens voor HPMC (CAS# 9004-65-3)

Overzicht acute ecotoxiciteitsgegevens

| Soort                             | Blootstellings-<br>duur | Criterium       | Effect concentratie<br>(g/L) | Stof           | Bron             |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Bacteriën</b>                  |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Microbacterium</i> sp.         | 18 h                    | EC10            | 14                           | HPMC-oplossing | Park et al, 2017 |
| <i>Brevundimonas diminuta</i>     |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Citrobacter freundii</i>       |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Comamonas testosteroni</i>     |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Enterococcus casseliflavus</i> |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Delftia acidovorans</i>        |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Kurthia gibsonii</i>           |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Staphylococcus warneri</i>     |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Pseudomonas chlororaphis</i>   |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Serratia rubra</i>             |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Pichia anomola</i>             |                         |                 |                              |                |                  |
| <b>Algen</b>                      |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Microcystis aeruginosa</i>     | 72 h                    | EC10 groei      | 23                           | HPMC-oplossing | Park et al, 2017 |
|                                   |                         |                 |                              |                |                  |
| <b>Kreeftachtigen</b>             |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Daphnia magna</i>              | 48 h                    | EC10 mobiliteit | 63                           | HPMC-oplossing | Park et al, 2017 |
|                                   |                         |                 |                              |                |                  |
| <b>Vissen</b>                     |                         |                 |                              |                |                  |
| <i>Danio rerio (embryo test)</i>  | 7 dagen                 | EC10            | 63                           | HPMC-oplossing | Park et al, 2017 |

Date: 25 maart 2022  
Ref: 58168001NL\_M002

Overzicht chronische ecotoxiciteitsgegevens

| Soort                 | Blootstellings-<br>duur | Criterium | Waarde (mg/L) | Stof | Bron |
|-----------------------|-------------------------|-----------|---------------|------|------|
| <b>Bacteriën</b>      |                         |           |               |      |      |
| No data               |                         |           |               |      |      |
|                       |                         |           |               |      |      |
| <b>Algen</b>          |                         |           |               |      |      |
| No data               |                         |           |               |      |      |
|                       |                         |           |               |      |      |
| <b>Kreeftachtigen</b> |                         |           |               |      |      |
| No data               |                         |           |               |      |      |
|                       |                         |           |               |      |      |
| <b>Vissen</b>         |                         |           |               |      |      |
| No data               |                         |           |               |      |      |

Grijs gearceerde eindpunten zijn geselecteerd voor het afleiden van de indicatieve milieukwaliteitseisen.

Bijlage 3 Uitwerking stappenschema afleiden iJG-MKE<sub>zoet, eco</sub>Stappenschema 2 iJG-MKE<sub>zoet, eco</sub>

| Nr. | Vraag / Statement   | Antw.              | Conclusie / actie   | Ga naar |
|-----|---|--------------------|---|---------|
| 1   | Is er een gedegen Nederlandse JG-MKE of MTR beschikbaar voor landoppervlaktewater   | Ja                 | iJG-MKE wordt niet afgeleid   | STOP    |
|     |   | Nee                |   | 2       |
| 2   | Zijn er experimentele ecotoxiciteitsdata voor water?  | Ja                 |   | 4       |
|     |   | Nee                |   | 3       |
| 3   | Overleg met een expert over het gebruik van QSARs voor het genereren van ecotoxiciteitsdata. Is het gebruik van QSARs mogelijk? | Ja                 |   | 4       |
|     |   | Nee                | iJG-MKE wordt niet afgeleid   | STOP    |
| 4   | Data voor   | Alleen acuut       | $iJG-MKE_{zoet, eco- acuut} = L(E)C50_{min}/AF$   | 8       |
|     |   | Alleen chronisch   | $iJG-MKE_{zoet, eco- chronisch} = NOEC_{min}/AF$  | 8       |
|     |   | Acuut en chronisch | Leid beide hierboven genoemde waarde af   | 5       |
| 5   | Dataset voor gehele acute basisset en/of gehele chronische basisset   | Ja                 |   | 6       |
|     |   | Nee                |   | 7       |
| 6   | NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C50_{min}$ ?                                   | Ja                 | $iJG-MKE_{zoet, eco} = iJG-MKE_{zoet, eco-chronisch} * 10$  | 8       |
|     |   | Nee                | $iJG-MKE_{zoet, eco} =$ laagste van $iJG-MKE_{zoet, eco-acuut}$ en $iJG-MKE_{zoet, eco-chronisch}$  | 8       |
| 7   | Is $NOEC_{min}$ voor dezelfde soort als $L(E)C50_{min}$ ?   | Ja                 | $iJG-MKE_{zoet, eco} = iJG-MKE_{zoet, eco-chronisch}$   | 8       |
|     |   | Nee                | $iJG-MKE_{zoet, -eco} =$ laagste van $iJG-MKE_{zoet, eco-acuut}$ en $iJG-MKE_{zoet, eco-chronisch}$ | 8       |
| 8   | Gebruik resultaat voor de selectie van de iJG-MKE <sub>zoet</sub>   |                    |   |         |

Date: 25 maart 2022

Ref: 58168001NL\_M002

Resultaat voor afleiding  $iJG-MKE_{zoet, eco}$  voor HPMC (CAS# 9004-65-3)

| Stap | Antwoord  | Conclusie actie   | Ga naar |
|------|---|---|---------|
| 1    | Nee   |   | 2       |
| 2    | Ja  |   | 4       |
| 3    | -   |   |         |
| 4    | Acuut   | $iJG-MKE_{zoet, eco- acuut} =$<br>$L(E)C50_{min}/AF =$<br>$14000 / 1000 =$<br>$14 \text{ mg/L}$ | 5       |
| 8    | De $iJG-MKE_{zoet}$ is afgeleid als 14 mg/L (afgerond op twee digitale cijfers) |   |         |

Er zijn ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar voor de gehele acute basisset. De laagste waarde voor  $L(E)C50_{min}$  is de acute toxiciteit voor bacteriën die 14 g/L bedraagt, zie ook bijlage 1. De gehanteerde assessment factor ( $AF=1000$ ) is overgenomen van tabel 12 van het RIVM-rapport 2015-0057.

Gelet op de waarde voor de log P, zie bijlage 1, is doorvergiftiging in de voedselketen niet getriggerd.

Bijlage 4      Uitwerking stappenschema afleiden iMAC-MKE<sub>zoet, eco</sub>Stappenschema 3 iMAC-MKE<sub>zoet, eco</sub>

| Nr. | Vraag / Statement   | Antw. | Conclusie / actie   | Ga naar |
|-----|---|-------|---|---------|
| 1   | Is er een gedegen Nederlandse MAC-MKE of MAC <sub>eco</sub> beschikbaar voor landoppervlaktewater                               | Ja    | iMAC-MKE wordt niet afgeleid                                  | STOP    |
|     |   | Nee   |   | 2       |
| 2   | Zijn er experimentele ecotoxiciteitsdata voor water?  | Ja    |   | 4       |
|     |   | Nee   |   | 3       |
| 3   | Overleg met een expert over het gebruik van QSARs voor het genereren van ecotoxiciteitsdata. Is het gebruik van QSARs mogelijk? | Ja    |   | 4       |
|     |   | Nee   | iMAC-MKE wordt niet afgeleid                                  | STOP    |
| 4   | Bereken iMAC-MKE <sub>zoet, eco</sub>   |       | iMAC-MKE <sub>zoet, eco</sub> =<br>L(E)C50 <sub>min</sub> /AF |         |

Resultaat voor afleiding iMAC-MKE<sub>zoet, eco</sub> voor HPMC (CAS# 9004-65-3)

| Stap | Antwoord   | Conclusie actie  | Ga naar |
|------|--|--|---------|
| 1    | Nee  |  | 2       |
| 2    | Ja   |  | 4       |
| 3    | -  |  |         |
| 4    | Bereken iMAC-MKE <sub>zoet, eco</sub>  | iMAC-MKE <sub>zoet, eco</sub> =<br>L(E)C50 <sub>min</sub> /AF =<br>14000 / 100<br>= 140,0 mg/L |         |
|      | De iMAC-MKE <sub>zoet</sub> is afgeleid als 140 mg/L (afgerond op twee digitale cijfers) |  |         |

Er zijn ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar voor de gehele acute basisset. De laagste waarde voor L(E)C50<sub>min</sub> is de acute toxiciteit voor bacteriën die 14 g/L bedraagt, zie ook bijlage 1. Op grond van tabel 13 van het RIVM-rapport 2015-0057, bedraagt de AF 100.

*Bijlage D: Notitie Wood, kenmerk 58168001NL\_R02-1 Afleiding DRW HPMC, d.d 8-11-2021*



HPMC DW

Wood E&IS GmbH  
Meander 251  
6825 MC Arnhem  
The Netherlands  
+31 (0)88 2174100  
[www.woodplc.com](http://www.woodplc.com)

**Arlanxeo Netherlands BV**

**November 2021**  
Project No.: 58168001NL

# Derivation of the indicative Drinking Water Target Value for HPMC



---

## Report for

Arlanxeo Netherlands bv  
t.a.v. dhr.  
Urmonderbaan 24  
6167 RD Geleen

---

## Issued by

—

---

## Approved by

---

## Wood

---

## Copyright and non-disclosure notice

The contents and layout of this report are subject to copyright owned by Wood (©Wood E&IS GmbH). To the extent that we own the copyright in this report, it may not be copied or used without our prior written agreement for any purpose other than the purpose indicated in this report. The methodology (if any) contained in this report is provided to you in confidence and must not be disclosed or copied to third parties without the prior written agreement of Wood. Disclosure of that information may constitute an actionable breach of confidence or may otherwise prejudice our commercial interests. Any third party who obtains access to this report by any means will, in any event, be subject to the Third-Party Disclaimer set out below.

---

## Third-party disclaimer

Any disclosure of this report to a third party is subject to this disclaimer. The report was prepared by Wood at the instruction of, and for use by, our client named on the front of the report. It does not in any way constitute advice to any third party who is able to access it by any means. Wood excludes to the fullest extent lawfully permitted all liability whatsoever for any loss or damage howsoever arising from reliance on the contents of this report. We do not however exclude our liability (if any) for personal injury or death resulting from our negligence, for fraud or any other matter in relation to which we cannot legally exclude liability.

---

## Management systems

This document has been produced by Wood E&IS GmbH in full compliance with the management systems, which have been certified to ISO 9001:2015 and ISO 14001:2015 (Milan office) by Lloyd's Register.

---

## Document revisions

| No.  | Details     | Date       |
|------|-------------|------------|
| 01-1 | First draft | 2020-12-02 |
| 02-1 | Final draft | 2021-11-08 |
|      |             |            |

## Executive Summary

Wood was retained by Arlanxeo Netherlands bv to derive substance specific water quality standards for for Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, CAS# 9004-65-3) using the formal guidance documents. Before mentioned substance is an important ingredient in industrial processing aids.

HPMC is a non-digestible polysaccharide, commonly used as a food additive. This means that the majority of the biopolymer is absorbed via the digestive tract. As HPMC is non-digestible, the majority will be excreted via feces.

HPMC is of low acute oral and dermal toxicity in rats and is not a skin irritant or sensitizer in rabbit. HPMC is not mutagenic for bacteria and is not indicated for carcinogenic properties.

The NOAEL of 1.020 mg/kg-bw/day is used to derive the Tolerable Daily Intake using an assessment factor 200 to address risk of intraspecies variation (10), rat to human (10) and sub-chronic to chronic exposure (2). Hence the Tolerable Daily Intake is calculated as 5,1 mg/kg-bw/day. 20% of the daily intake may originate through drinking water. Following the formal guideline, the indicative drinking water target value is calculated as 36 mg HPMC/L (rounded to two digits).

Arlanxeo Netherlands bv requests the Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht to evaluate and approve the proposed indicative value for water quality standards for HPMC as summarized in below table.

Proposed indicative drinking water target value

| Substance  | Proposed iDTV in mg/L |
|--|-----------------------|
| Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, CAS# 9004-65-3) | 36                    |

## Contents

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Executive Summary .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1 Introduction.....</b>   | <b>5</b>  |
| 1.1 Preamble.....  | 5         |
| 1.2 Methodology and data mining .....                                  | 5         |
| <b>2 Properties of HPMC .....</b>                                      | <b>6</b>  |
| 2.1 Physico-chemical properties .....                                  | 6         |
| 2.2 Toxicokinetics .....   | 7         |
| 2.3 Environmental fate.....  | 7         |
| 2.4 Use .....  | 7         |
| <b>3 Derivation of the indicative drinking water target value.....</b> | <b>7</b>  |
| <b>4 Discussion .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>5 References.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>Appendix A Toxicological information regarding HPMC .....</b>       | <b>11</b> |

# 1 Introduction

## 1.1 Preamble

Arlanxeo Netherlands bv, hereafter Arlanxeo, operates three plants at the Industrial Park Chemelot to produce EPDM rubbers. Wastewater originating from these plants is discharged to a central wastewater treatment plant, hereafter referred to as IAZI. The IAZI receives and treats most of the wastewater generated at the site.

Arlanxeo is planning an experiment to replace the present anti-stick additive with a biobased alternative based on Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, CAS# 9004-65-3). To be allowed by the local water board to discharge the new component to surface water, an impact assessment, a so-called *immissietoets*, needs to be executed. Based on anticipated discharge concentration of HPMC the generic indicative signal value for the intake of surface water for the preparation of drinking water will be exceeded. Hence a substance specific drinking water target value needs to be derived.

The Dutch National Institute for Public health and the Environment compiled a formal guidance on the derivation of substance specific drinking water parameters [RIVM, 2017] which aligns with the procedures of the European Commission. The European Commission published an update of the Technical Guidance 27 in 2018 [EC, 2018].

Wood was asked by Arlanxeo to derive substance specific water quality standards for HPMC using the formal guidance documents. This report describes results of literature research and proposes a value for the drinking water target value for HPMC.

## 1.2 Methodology and data mining

The Dutch National Institute for Public health and the Environment compiled a formal guidance on the derivation of substance specific drinking water parameters [RIVM, 2017] which aligns with the procedures of the European Commission. This guidance is used to derive the drinking water target value for HPMC.

Data of existing evaluations were used as a starting point. As there is no ADI or TDI for HPMC derived by a recognized agency, Wood executed an on-line literature search to compile a dataset with relevant physico-chemical properties and toxicological endpoints using CAS# 9004-65-3. Reviewed sources are:

- US-EPA Ecotox database
- ECHA database
- Reports provided by the supplier of the chemical
- Generic search on the internet

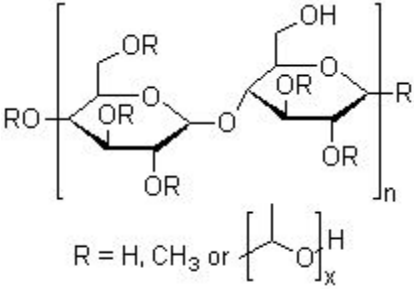
All available toxicological studies were summarized in overviews, that are included in Appendix A to this report. These overviews contain information on species characteristics, test conditions and endpoints.

Please note that in this report a comma is used as decimal separator A point is used as a thousand separator as appropriate.

## 2 Properties of HPMC

Table 2.1 comprises an overview of identifiers for Hydroxypropyl methylcellulose, hereafter HPMC. HPMC (CAS# 9004-65-3) basically is a substituted cellulose.

Table 2.1 Identification of HPMC

| Name                               | HPMC  |
|------------------------------------|---|
| IUPAC-name                         | Cellulose, 2-hydroxypropyl methylether  |
| Synonyms                           | HPMC<br>Hydroxypropyl methylcellulose   |
| CAS-number                         | 9004-65-3   |
| Chemical group according to EPIwin | Biopolymers   |
| Cramer class                       | Cramer Class assignment is overruled in case of valid experimental toxicity data  |
| Toxicity mechanism                 | -   |
| Harmonized classification          | TBD   |
| Molecule formula                   | $(C_{18}H_{34}O_{11})_n$  |
| Smiles (mono phosphinated monomer) | -   |
| Molecule structure                 |  <p>The diagram shows the repeating unit of HPMC, which is a cellulose derivative. It consists of two pyranose rings linked by an oxygen atom at the C4 position. The left ring has an OR group at C2 and an RO group at C6. The right ring has an OH group at C2, an OR group at C3, and an R group at C6. The entire unit is enclosed in brackets with a subscript 'n'. Below the structure, the definition of R is given: R = H, CH<sub>3</sub> or <math>\left[ \text{CH}(\text{CH}_3)\text{O} \right]_x</math>.</p> |

### 2.1 Physico-chemical properties

Table 2.2 Summary of physico-chemical properties of HPMC

| Property                  | Value          | Additional information | Reference |
|---------------------------|----------------|------------------------|-----------|
| Molecular weight (g/mol)  | No data        |                        |           |
| Melting point (°C)        | No data        |                        |           |
| Boiling point (°C)        | Not applicable |                        |           |
| Vapor pressure (Pa)       | No data        |                        |           |
| Solubility in water (g/L) | Completely     |                        | MSDS      |

| Property                                   | Value   | Additional information | Reference                        |
|--|---------|------------------------|----------------------------------|
| Log K <sub>ow</sub>                        | < 3     |                        | Read across from methylcellulose |
| Log K <sub>oc</sub>                        | No data |                        |                                  |
| Henry-coefficient (Pa m <sup>3</sup> /mol) | No data |                        |                                  |
| pKa  | No data |                        |                                  |

Typically, commercial grades of HPMC appear as a white to off-white tasteless powder. Solutions of HPMC in water are colorless.

## 2.2 Toxicokinetics

HPMC is a non-digestible polysaccharide, commonly used as a food additive. HPMC is approved by the US-FDA as both direct and indirect food additive and is approved for the use as a food additive by the EU [Burdock, 2007].

The water solubility of HPMC is complete, caused by the presence of the hydroxyl groups. Data show orally administered HPMC to pass through the mammalian gastrointestinal tract largely unabsorbed and unchanged, behaving effectively as non-nutritive fiber. As HPMC is non-digestible fiber, the majority will be excreted via feces.

## 2.3 Environmental fate

HPMC is not readily biodegradable. However, as the backbone of HPMC consists of (natural) Cellulose, HPMC will biodegrade in time by microorganisms like fungi and bacteria which are able to use Cellulose for nutrition.

## 2.4 Use

HPMC is predominantly used as a food ingredient (thickening, emulsifier). Industrial use aims at film forming (anti-stick agent).

## 3 Derivation of the indicative drinking water target value

The derivation of the drinking water target value starts with the assessment of the acceptable daily intake following the technical guidance [RIVM, 2017]. Latter parameter is subsequently converted into the drinking water target value based on standard values for body weight and daily drinking water consumption.

Table 3.1 presents an overview of relevant toxicological endpoints.

Table 3.1 Summary of toxicological endpoints for HPMC (CAS# 9004-65-3) from Appendix A en B

| Parameter                           | Test protocol          | Result for HPMC                      |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| LD50 oral Rat                       | -                      | > 10.000 mg/kg-bw                    |
| Eye irritation                      | Draize test conditions | Marginal to not irritant             |
| Skin sensitization                  | Draize test conditions | Mild irritant                        |
| Repeated dose toxicity oral (NOAEL) | -                      | 1.020 mg/kg-bw/day                   |
| Genetic toxicity (in vitro)         | -                      | No indication for mutagenic activity |

| Parameter                    | Test protocol | Result for HPMC                      |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------|
| Genetic toxicity (in vivo)   | --            | No indication for mutagenic activity |
| Carcinogenicity              | -             | No indication                        |
| Reproductive toxicity (NOEL) | -             | No indication                        |

Table 3.2 Determination of assessment factors

| Checklist   |  | Applicable assessment factor for HPMC          |  |
|---|--|--|--|
| Available toxicological endpoints are limited to acute toxicity, irritating, corrosion and/or sensitization data? | AF <sub>1</sub> =10 (oral);<br>AF <sub>1</sub> =2,5 (inhalation)<br>AF <sub>2</sub> =10              | AF <sub>1</sub> =10<br><br>AF <sub>2</sub> =10 | Required studies are available to account for inter and intraspecies variation |
| Lifetime toxicity study available?  | Yes: AF <sub>3</sub> =1<br>No: AF <sub>3</sub> = 2 or 6  | AF <sub>3</sub> =2                             | Assessment factor to account for sub-chronic to chronic exposure test          |
| Are biochemical and histopathological parameters tested   | Yes: AF <sub>4</sub> =1<br>No: AF <sub>4</sub> = 10  | AF <sub>4</sub> =1                             | Required information is available  |
| Are fertilization and effects regarding pre-/postnatal development tested   | Yes: AF <sub>5</sub> =1<br>No: AF <sub>5</sub> = 10  | AF <sub>5</sub> =1                             | Reproduction toxicity is not indicated   |
| Has the subject chemical a genotoxic potential?   | Yes: AF <sub>6</sub> =10<br>No: AF <sub>6</sub> = 1  | AF <sub>6</sub> =1                             | Genotoxic potential is not indicated   |
| Can a NOAEL / LOAEL be derived from animal studies  | Yes (NOAEL): AF <sub>7</sub> =1<br>Yes (LOAEL): AF <sub>7</sub> =10<br>NO (LOAEL: check TTC approach | AF <sub>7</sub> =1                             | a NOAEL can be derived   |

A summarizing report on HPMC [Burdock, 2007] has been used as the basic document for toxicity information. The lowest NOAEL was selected from a range of toxicological endpoints in studies with rodents [Obara, 1999]. The lowest NOAEL was found to be 1.020 mg/kg-bw/day related to the oral feed study for a period of 3 months in rats. This NOAEL was taken as starting point for deriving a maximum concentration in drinking water.

Based on the information presented in table 3.2 the overall assessment factor to determine the indicative Tolerable Daily Intake (TDI) / Derived No Effect Level (DNEL) from a NOAEL is calculated as:

$$\begin{aligned}
 AF_{\text{overall}} &= AF_1 * AF_2 * AF_3 * AF_4 * AF_5 * AF_6 * AF_7 \\
 &= 10 * 10 * 2 * 1 * 1 * 1 * 1 \\
 &= 200
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{DNEL} &= \text{NOAEL} / \text{AF}_{\text{overall}} \\ &= 1.020 / 200 \\ &= 5,1 \text{ mg/kg-bw/day}\end{aligned}$$

The indicative drinking water target value (iDTV) is calculated using equation B as referred to in section 3.7.2 of Technical Guidance 27 [EC, 2018]:

$$\text{iDTV} = 0,2 * \text{DNEL} * \text{bw} / \text{uptake}_{\text{DW}}$$

with

$$\text{bw} = 70 \text{ kg [ECHA, 2008]}$$

$$\text{uptake}_{\text{DW}} = 2 \text{ liters [ECHA, 2008]}$$

$$\begin{aligned}\text{iDTV} &= 0,2 * 5,1 * 70 / 2 \\ &= 35,7 \text{ mg/L}\end{aligned}$$

## 4 Discussion

The objective of this report is to derive an indicative drinking water standard for HPMC (CAS# 9004-65-3). The derived indicative drinking water target value of 35,7 mg/L. Rounded to two digits, the proposed indicative drinking water target value for HPMC amounts 36 mg/L.

Given the properties of the concentrate, no adverse organoleptic effects on drinking water are anticipated in the case the raw material comprises 36 mg HPMC/L.

In order to monitor the ultimate discharge of the HPMC to surface water, Arlanxéo together with the operator of the wastewater treatment plant (IAZI) at the Industrial park Chemelot, together with the supplier of HPMC and suppliers of similar cellulose based polymers, recently started an initiative to develop a protocol for the analysis of these chemicals in the effluent of the wastewater treatment plant from scratch. As at this stage several base analytical methodologies are reviewed.

Arlanxéo is available to discuss the results of before mentioned initiative with the competent water authorities and drinking water company.

## 5 References

- Burdock, G.A., 2007. "Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient"; Food and Chemical Toxicology 45 (2007), pp 2341 – 2351.
- DOW, 2015. "Safety datasheet Methocel™ F4M Food Grade Modified Cellulose".
- EC, 2018. "Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards"; Guidance Document No. 27, updated version 2018.
- Hodge et al, 1950. "Chronic oral toxicity of a high gel point methyl-cellulose (Methocel HG) in rats and dogs"; Hodge H.C., E.A. Maynard, W.G. Wilt jr, H.J Blanchet jr and R.E. Hyatt; Journal of Pharmaceutical Sciences 21, pp 671 – 678.
- Obara et al, 1997. "A repeated dose dermal toxicity study of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in rats"; Obara, S., Muto, H., Ichikawa, N., Tanaka, O., Otsuka, M., Kawanabe, M. et al; Journal of Toxicological Sciences (22), pp. 255 – 280.



- Obara et al, 1999. "A three-month repeated oral administration study of a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats"; Obara, S., Muto, H., Shinego, H., Yoshida, A., et al; Journal of Toxicological Sciences (24), pp. 33 – 43.
- Knight et al, 1952. "Study on single oral doses of a high gel point methylcellulose"; Knight jr. H.F, H.C. Hodge, E.P Samsel, R.E. DeLap and D.D. McCollister; Journal of the American Pharmaceutical Association (43), pp 664 – 666.
- Min IenW, 2019. "Handboek immissietoets, versie 2019"; Ministerie van Infrastructuur en Milieu, Rijkswaterstaat; concept document versie oktober 2019.
- RIVM, 2015. "Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen"; RIVM Rapport 2015-0057, L.R.M. de Poorter et al, RIVM Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten.
- RIVM, 2017. "Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid"; RIVM Rapport 2017-0091, N.G.F.M. van der Aa et al, RIVM Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten.
- Toxtree 2021. Toxtree is a flexible and user-friendly open-source application that places chemicals into categories and predicts various kinds of toxic effects by applying decision tree approaches.  
<https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool>  
[https://osdn.net/projects/sfnet\\_toxtree/downloads/toxtree/Toxtree-v3.1.0/Toxtree-v3.1.0.1851-setup.exe/](https://osdn.net/projects/sfnet_toxtree/downloads/toxtree/Toxtree-v3.1.0/Toxtree-v3.1.0.1851-setup.exe/)
- Wyatt G.M. et al, 1988. "Intestinal microflora and gastrointestinal adaptation in the rat in response to non-digestible dietary polysaccharides". Wyatt, G.M., Horn, N. Gee, J.M. and Johnson I.T.; British Journal of Nutrition (60), pp 197 – 207.

## **Appendix A**

# **Toxicological information regarding HPMC**

The toxicology of HPMC is extensively investigated as the substance is widely used as a food additive and a protective colloid. Referencing to the hazard classification and labelling of HPMC, the ECHA website states that “according to the majority of notifications provided by companies to ECHA in CLP notifications, no hazards have been classified”. The toxicological findings have been summarized in the following paragraphs.

### Acute oral toxicity (rat)

Male Wistar rats were fed 10 g/kg-bw HPMC in a twelve-day experiment. It was concluded that caecal and colonic enlargement are due to hypertrophic response of tissues to increases in bulk contents. Furthermore, HPMC was poorly fermented [Wyatt et al, 1988].

### Acute dermal toxicity (rabbit)

No evidence of dermal sensitization was observed in a six-month repeated dose study with 30-day recovery on groups of SD rats. HPMC was applied daily as an aqueous paste on the shaved backs of groups of 25 rats per sex and per dose of 0, 20, 40 or 60 mg/kg-bw/day [Obara, 1997]. Five rats per group were maintained to assess reversibility of any observed effects. Determination of effects was executed using the Magnusson-Kligman maximization test methodology.

No toxic effects attributable to HPMC administration were found in the animals.

### Acute inhalation toxicity (LC50 4 hours)

No references found to this type of study.

### Eye Irritation

Eye irritation of hydrophobically modified HPMC was tested in a study using nine female Japanese rabbits according to Draize test conditions. Test material comprised 1,1% of C<sub>16</sub> – C<sub>18</sub> alkoxyhydroxyl content.

As described in a summary by Burdock [2007], 0,1 mL of a 3 w/w% HM-HPMC solution in water was placed in the retracted lower left eyelid after which the eyelid was held shut for several seconds. Six of the nine treated eyes were rinsed after the treatment. In all cases, the untreated right eye served as a control.

applied to intact and abraded skin for 24 hours under occlusion. After rinsing, the rabbits were observed for seven days.

HM-HPMC was reported as marginal irritant to unrinsed eyes and not irritant in rinsed eyes.

### Skin sensitization

Skin sensitization of hydrophobically modified HPMC was tested in a study using female Japanese rabbits according to Draize test conditions. Test material comprised 1,1% of C<sub>16</sub> – C<sub>18</sub> alkoxyhydroxyl content.

As described in a summary by Burdock [2007], a 3 w/w% HM-HPMC solution in water was applied to intact and abraded skin for 24 hours under occlusion. After rinsing, the rabbits were observed for seven days.

HM-HPMC was reported as mild irritant.

### Repeated dose toxicity (oral)

Multiple repeated dose experiments with HPMC fed to rats and dogs [Burdock, 2007]. The subchronic oral toxicity study reported by Obara et al [1999] demonstratively resulted in the lowest reported NOAEL.

A sub-chronic oral toxicity study in rats was executed by Obara et al [1999]. IGS rats, 23 male and 23 female of four weeks old, were administered HPMC daily via forced administration into the stomach using a syringe fitted with a gastric tube. Applied doses compare to 0, 505, 1.020 or 2.100 mg/kg-bw/day for 91 days. Each dose group comprise 5 male and 5 female rats. Higher doses of HPMC are not possible due to the highly viscous properties of HPMC. The dose of 2.100 mg/kg-bw/day compares to a 20w/w% solution, which appeared the limiting concentration for administration with a syringe.

Parameters evaluated included haematology, serum chemistry, ophthalmology, organ weights and gross and microscopic histopathology.

No abnormalities were noted in males or females of any dose group during the administration period. There was no statistical difference in body weights during the test period. Food consumption of male rats in the 2.100 mg/kg-bw/day dose group tended to be lower compared to the control group.

Though increases in hematocrit value and hemoglobin concentration were observed in the female 2.100 mg/kg-bw/day dose group, an increase of chlorine concentration in the male 505 mg/kg-bw/day dose group as well as significant differences regarding the prothrombin time in the female 1.020 mg/kg-bw/day dose group were observed in varying dose groups of male or female rats, there was no indication of dose-dependence in these differences. A decrease of white blood cell count in males of the 2.100 mg/kg-bw/day dose group was attributed to the observed high white blood cell count of the male rats in the control group.

No abnormalities were observed in the corneas, irises of ocular fundi in males of females.

Though the relative heart weights of male rats in the 505 mg/kg-bw/day dose group were significantly low, no significant difference from the control group was noted regarding organ weights.

Based on depressed body weights in both males and females at the highest dose tested, a dose of 1.020 mg HPMC/kg-bw/day was reported as NOAEL.

### Repeated dose toxicity by inhalation

No references found to this type of study.

### Repeated dose toxicity by dermal exposure (bath water)

No references found to this type of study.

### Genetic toxicity in vitro

No references found to this type of study. Genetic toxicity is not indicated by Toxtree.

### Genetic toxicity in vivo

No references found to this type of study.

### Carcinogenicity

Two-year feeding studies were conducted in rats (strain not identified [Hodge et al, 1950]. Animals, 50 per sex per dose areceived 0%, 1%, 5% or 20% HPMC in the diet ad libitum. The upper concentration in the diet would correspond with a 10 g/kg-bw/day dose. No adverse impact on the lifespan of the animals was observed. However, significant decrease in weight gain, total erythocytes and hemoglobin was observed, especially concerning males, at high dose. Histopathology analysis of benign and neoplastic tissues was reported to be unremarkable.

Similar results were found in a chronic study in dogs [Hodge et al, 1950]. No mortality was observed in doses up to 3,0 g/kg-bw/day over a period of one year.

Carcinogenicity is not indicated by Toxtree.

### **Reproductive and developmental toxicity**

No mutagenic activity was observed when HPMC was tested in rats [Ford et al, 1992], Ishizuka et al, 1994]. In these studies, HPMC was used as a vehicle to administer a test chemical. Control groups were administered HPMC up to 5 mL/kg. There was no report of any adverse effects in the control group, though no reference was made to a group that only was administered with water.

### Observation in humans

Knight et al [1952] reports on a study on 25 normal healthy young adults (23 males and 2 females) that each received a total of three individual and increasing doses of HPMC ranging from 0,6 to 8,9 g, with at least one week between each dose. Stool specimens were collected for three to four days after each dose at approximately 24-hour intervals. It was observed that essentially all of the administered doses were eliminated in the feces within the first 4 days. Several of the adults recorded noticeable effects like mild laxative or constipating effects.

Before mentioned effects on bowel movement also were observed in a separate similar study executed in Japan, with modified celluloses, including HPMC. Some individuals showed laxative effects at 5 g/person-/day. At higher doses both diarrhea and constipation have been reported. Based on these result, it was concluded that 30 g/day of dietary fiber, like HPMC, can be considered as a safe upper intake level.