

Un caso studio per gli studenti

Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Department of Environment and Primary Prevention
Mechanisms of Toxicity Unit
Rome-Italy
*emanuela.testai@iss.it***

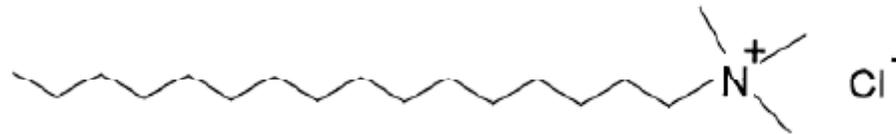




Balsamo per capelli: prodotto rinse-off (da risciacquo), anche se tra i prodotti della categoria spesso viene lasciato in posa per qualche minuto.

Nei prodotti per capelli (shampoo e balsamo) i **sali di ammonio quaternario** (gruppo di sostanze genericamente indicati come **QUATs**), sono utilizzati per '**condizionare**' i capelli e renderli più facilmente pettinabili, perché, a causa della loro natura ionica, limiterebbero l'elettricità statica dei capelli tenendoli ben separati uno dall'altro.

Caso: Il **cetrimonium chloride** (cetyl o hexadecyl-trimethyl ammonium chloride) è un sale di ammonio quaternario presente nei prodotti cosmetici **come conservante**: è infatti incluso **nell'allegato V** parte 1, No. 44 alla **concentrazione massima dello 0.1%** con limite derogabile, nel caso sia utilizzato con finalità diverse dall'azione battericida.



E' questo il caso dell'uso come 'hair conditioner'.



La presenza di cetrimonio cloruro al 2.5% in un balsamo può rappresentare un rischio per la salute?

I **QUATS** sono largamente usati come principi attivi di prodotti biocidi. Le somiglianze strutturali fra QUATS permettono in molti casi di applicare il principio del *read across*, per cui dati ottenuti su una delle molecole sono spesso estrapolabili anche alle altre. E' possibile fare riferimento alle valutazioni dei QUATs come biocidi e c'è una Opinion specifica dell'SCCS (1246/09)

Il **meccanismo di azione** è comune a tutti i QUATs: gli effetti principali derivano dalla loro natura cationica, che conferisce loro un ampio spettro di **azione battericida, batteriostatica, fungicida**: per questo sono utilizzati come conservanti nei prodotti cosmetici.

I QUATs **alterano la membrana citoplasmatica**, con lisi cellulare, denaturazione e precipitazione delle proteine. Tali effetti sono accompagnati da **irritazione e corrosione** dei tessuti al punto di contatto.

Endpoint	DDAC	ADBAC	CetCl.
Acute toxicity LD50 oral rat LD50 dermal rabbit	238 mg/kg >2000 mg/kg	344 mg/kg >2000 mg/kg	400-600 mg/kg >2000 mg/kg
Skin irritation rabbit Eye irritation rabbit	corrosive corrosive	corrosive corrosive	Severe Irritant (25%)corrosive
Sensitization (Buehler) (M+K)	not sensitizing not sensitizing	not sensitizing	not sensitizing
Subchronic tox NOAEL 90 day oral rats NOAEL 90 day oral mice NOAEL 8 weeks oral dogs NOAEL 90 day dermal rats	61 mg/kg/d 107 mg/kg/d 30 mg/kg/d 12 mg/kg/d	31 mg/kg/day 85 mg/kg/day 13.1 mg/kg/day 20 mg/kg/d	100 mg/kg/d (28 day rat) 10 mg/kg/d
Mutagenicity Ames Mouse lymphoma cells Chromosome aberration	negative negative negative	negative negative negative	negative negative negative
Dermal absorption (in vitro study using human skin)	9.41%	8.3%	3.15±1.65% (rat in vivo)

Endpoint	DDAC	ADBAC	CetCl.
Developmental toxicity Rats, oral: NOAEL maternal toxicity NOAEL teratogenicity Rabbits, oral: NOAEL maternal toxicity NOAEL teratogenicity	10 mg/kg/d >20 mg/kg/d 10 mg/kg/d >20 mg/kg/d	10 mg/kg/d >100 mg/kg/d 3 mg/kg/d >9 mg/kg/d	40 mg/kg/d (dermal)
2-Generations, rats NOAEL parental, F1 F2	no effects 750 ppm	no effects 1000 ppm	
Chronic toxicity 104 weeks, rats NOAEL 52 weeks, dog NOAEL	37 mg/kg/d 10 mg/kg/d	44 mg/kg/d 13 mg/kg/d	10mg/kg/d
Carcinogenicity 104 weeks combined, rats 78 weeks, mice	no effects no effects	no effects no effects	
ADME, rats (oral)	<2.5% urine 89-99% faeces (unabsorbed) <1% in tissues	5-8% urine 87-99% faeces (unabsorbed) <1%in tissues	1% urine 90% faeces (unabsorbed) <1%in tissues

- Concentrazioni di Cetrimonium Chloride $\geq 0.25\%$ non sono sensibilizzanti per la pelle, ma irritanti.
- Nell'uomo c'è elevata variabilità nell'entità dell'irritazione.
- La dose dipendenza è associata alla quantità della dose applicata per cm^2 , poiché l'effetto di irritazione è legato alla concentrazione al sito di applicazione piuttosto che ad una dose.

Scenari di esposizione

Product category	Type of cosmetic product	Daily exposure to product (g/day)
Leave-on	Facial cream	1.6
	General purpose cream	2.4
	Body lotion	8.0
	Antiperspirants	0.5
	Hair styling	1.0
	Eye make-up	0.02
	Mascara	0.025
	Lipstick	0.04
Rinse-off	Eyeliner	0.005
	Make-up remover	0.5
	Hair conditioner	0.04
	Shampoo	0.08
	Shower gel	0.1
	Mouthwash	3.0
	Toothpaste	0.18

Domande:

- Qual'è la via di esposizione rilevante?
- Quanto sono rilevanti gli effetti sistemici? Sulla base di quali considerazioni?
- Si può determinare una TDI?
- Come si considerano gli effetti topici?
- Si ritiene opportuno derogare dal valore di 0.1%? Se sì, fino a quale concentrazione è ammissibile avere l'ingrediente in balsami per capelli?

Vie di esposizione

Cutanea:

la via più rilevante per gli adulti e per i bambini considerando le condizioni d'uso del balsamo per capelli. Rilevanti anche effetti di irritazione oculare, considerando la possibilità di contatto

Orale :

Non rilevante per gli usi previsti

Inalazione:

Non rilevante (in considerazione di assenza di volatilità del composto in esame)

Per la loro natura altamente ionica i QUATs non sono facilmente assorbiti sia per via orale che cutanea.

Oral e dermal absorption \Rightarrow max \approx 10%

Gli effetti sulla salute umana sono generalmente associate alle loro capacità irritative/corrosive (tutte le molecole sono classificate come corrosivi per pelle e occhi R34):

Gli effetti sistemici evidenziabili negli studi tossicologici disponibili (riduzione del peso e del consumo di cibo) sono aspecifici e ragionevolmente considerabili come **effetti secondari** alla irritazione della mucosa dell'apparato digerente e/o della cute.

Da questo punto di vista, ed esclusivamente **in riferimento a possibili effetti sistemici**, si concorda quindi con quanto indicato nella più recente valutazione dell'SCCS (SCCS/1246/09) relativa a Cetrimonium Chloride, che indica un ampio MoS (Margin of Safety) conseguente all'utilizzo di questi QUATs in prodotti cosmetici per capelli risciacquabili (rinse-off) e non risciacquabili (leave-on) a dosi corrispondenti a concentrazioni fino a 2.5% e 1% rispettivamente.

Tuttavia si pone l'accento sugli **effetti topici** conseguenti all'uso di prodotti per capelli contenenti QUATs, come fatto anche dallo stesso SCCS nelle sue diverse valutazioni precedenti (SCCNFP, 1999; SCCP/0917/05, SCCS/1087/07), evidenziando che **il MoS** per gli effetti sistemici è sufficientemente **protettivo ammesso che i prodotti non siano irritanti**, in quanto un danno alla pelle comporterebbe automaticamente un maggior assorbimento cutaneo e quindi una maggiore dose interna.

I dati disponibili nel loro insieme sembrano indicare che concentrazioni corrispondenti a dosi giornaliere non in grado di produrre effetti sistemici nel consumatore, possano in realtà avere azione irritativa sulla pelle e ancor più sugli occhi. Sarebbe necessario disporre di un NOAEL per questi effetti per effettuare una valutazione quantitativa.