

Un caso studio

Emanuela Testai

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





Cosmetico?

Giocattolo?

E' considerato un **giocattolo**, ma un caso border-line con il mondo dei cosmetici

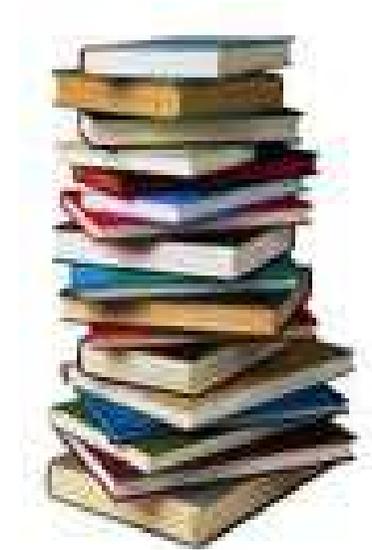
Caso: è stata riscontrata in una partita di **rossetti per bambini** un contenuto di **Bario** molto variabile tra i lotti, con un valore massimo di 150 mg Ba/kg di rossetto (0.150 μgBa / mg di rossetto)



C'è un rischio per la salute?

Come si procede?

- 1. Raccolta delle informazioni disponibili**
- 2. Profilo tossicologico del bario**
- 3. Scenari di esposizione**
- 4. Caratterizzazione del rischio**



Vie di esposizione

Cutanea:

la via più rilevante per gli adulti ma soprattutto per i bambini, considerando le condizioni d'uso dei rossetti giocattolo

Orale :

Rilevante per gli adulti, ma ancor di più per i bambini, considerando la possibilità elevata di ingestione di parte del rossetto durante l'applicazione e comunque dell'abitudine di portare alla bocca (succhiare e mordicchiare) i giochi in genere e di ingerirne piccoli frammenti

Inalazione:

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

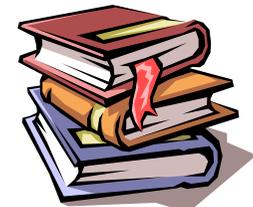


1. Raccolta delle informazioni disponibili

ATDSR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry-USA*) : pubblicato nel **2007** un report sul profilo tossicologico del bario e dei suoi composti.

Organizzazione Mondiale della Sanità: report (CICAD33 cioè *Concise International Chemical Assessment Document*) sul bario e i suoi composti del **2001**

US EPA : valutazione tossicologica del Ba del 1998 aggiornata nel **2005**.

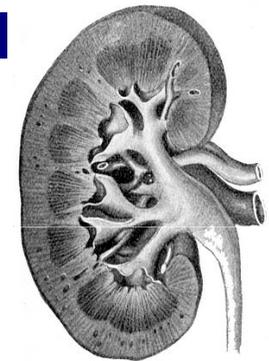


RIVM olandese : ‘*Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements*’ (RIVM Report 320003001/**2008**) e “*Cosmetics Fact Sheet. To assess the risks for the consumer. Updated version for ConsExpo 4*” (RIVM Report 320104001/**2006**)

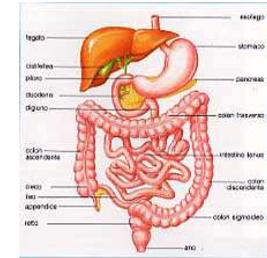
2. Profilo tossicologico del bario

2.a Meccanismo di tossicità

- ✓ Il Ba è un **antagonista competitivo dei canali del potassio** e blocca il suo efflusso passivo intracellulare con una significativa diminuzione della concentrazione di potassio nel plasma sanguigno (**ipo-potassiemia**).
- ✓ l'effetto critico è il **danno renale** osservato in ratti e topi dopo esposizione a lungo termine per via orale.
- ✓ la **tossicità** successiva alla ingestione di Ba è **simile tra le specie** compreso l'uomo .



2. Profilo tossicologico del bario



2 b. Assorbimento

Via orale:

- ✓ l'assorbimento g.i. dipende dal composto (varia tra il 3 e il 60%) :
 - ◆ il solfato di Ba è estremamente insolubile in acqua ed è assorbito molto poco (Ba come mezzo di contrasto)
 - ◆ acetato, idrossido, nitrato e solfuro di Ba (solubili in acqua) e cloruro e carbonato di bario (acido-solubili) sono assorbiti più facilmente
- ✓ Età: Animali giovani (≤ 22 giorni) assorbono 10 volte di più cloruro di Ba (63-84%) di animali vecchi (circa 7%).
- ✓ Presenza di cibo: 20% nei ratti a digiuno rispetto al 7% nei ratti alimentati.
- ✓ Si stima che **nell'uomo** l'assorbimento g.i. di bario è del **20% negli adulti**, **30% per bambini di età compresa tra 1-15 anni**, e il **60% nei neonati**.

Via cutanea :



- ✓ non ci sono dati, ma si stima che il **Ba non possa attraversare la pelle intatta** a causa della alta polarità delle forme in cui si trova più comunemente, per cui si stima che non ci siano effetti sistemici rilevanti.

2. Profilo tossicologico del bario

2 c. Distribuzione

Uomo: dopo esposizione orale o i.v., il Ba si trova soprattutto nelle ossa (90%).

2 d. Metabolismo

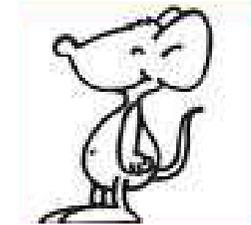
Il Bario può essere trasportato ai vari organi e incorporato nei tessuti.

2 e. Escrezione

Uomo: dopo esposizione orale e parenterale le feci sono la principale via di escrezione (75% della dose totale).

2. Profilo tossicologico del bario

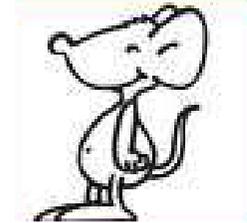
2f. Effetti Acuti



- ✓ DL₅₀ orale (cloruro di Ba): ratti adulti 132 - 277 mg/kg
- ✓ Considerando i **reni l'organo target** principale della tossicità è possibile identificare un :
NOAEL acuto di 66 mg/kg /die.
- ✓ L'**idrossido** di Ba è fortemente alcalino e perciò **corrosivo**; **nitrato ed ossido** di Ba sono **irritanti cutanei e oculari**. Il **solfato** usato come mezzo di contrasto in medicina **non è irritante**.
- ✓ Non ci sono informazioni sul potenziale di sensibilizzazione

2. Profilo tossicologico del bario

2f. Tossicità ripetuta



Studi del National Toxicology Program (NTP1994), da cui considerando i reni l'organo target principale della tossicità ripetuta è possibile ricavare:

- ✓ un **NOAEL subacuto** (5gg– ratto) = **110 mg/kg al giorno**
- ✓ un **NOAEL subcronico** (90 gg-ratto) = **65 mg/kg al giorno**
- ✓ un **NOAEL cronico** (2 anni –topo) = **75 mg/kg al giorno**, senza significativo aumento nell'incidenza di tumori.

E' evidente che la **durata dell'esposizione non determina differenze** sostanziali nel NOAEL.

Non ci sono dati adeguati ad evidenziare il potenziale del Ba di indurre effetti sulla riproduzione e lo sviluppo.

3. Scenari di esposizione



3 a. Esposizione generale

Fonte principale di esposizione per l'uomo: cibo e acqua. Considerando una concentrazione media nell'acqua di $30 \mu\text{g/L}$ e un consumo di acqua di 2 L/die , l'assunzione giornaliera di Ba da acqua potabile di un adulto è $1 \mu\text{g Ba/kg p.c. al giorno}$. Secondo Health Canada (2005) in media **la popolazione generale adulta (12-65 anni)** assume circa **$9 \mu\text{g Ba/kg p.c. al giorno}$** .

Bambini: il RIVM (report 320003001/2008) fa una stima di un intake giornaliero di $9 \mu\text{g/kg}$ al giorno; Health Canada (2005) stima una assunzione media di **$21-25-19$ e $12-9 \mu\text{g / kg p.c. al giorno}$** per neonati (0-1 mesi), bambini dai 1-4 anni, tra 5-11 anni e tra 12-19 anni.

L'esposizione maggiore dei bambini può essere attribuita sia ad un maggiore assorbimento intestinale (tipico di molti metalli) e alla potenziale assunzione orale di Ba attraverso il leccare o ingerire piccole quantità di 'colori' (matite, pastelli e acquerelli).

3. Scenari di esposizione

3 b. Scenario di esposizione

Il campione con la più alta concentrazione di Ba (150 mg Ba/kg di prodotto) è un rossetto rivolto a bambine di **età superiore a 36 mesi** (con elevata possibilità di ingestione): caso peggiore (***worst case***)

Si stima che i bambini dell'età intorno ai 36 mesi siano esposti ai cosmetici-giocattolo per via cutanea ed orale.



La via cutanea viene trascurata, dato lo stimato basso assorbimento del Ba per questa via.



3 b. Scenario di esposizione orale

La quantità di rossetto ingerita da una **donna adulta** per ogni applicazione è 10 mg (caso peggiore: ingestione della totalità di rossetto applicata).
Date 2-6 applicazioni al giorno **la massima ingestione è 60 mg** (RIVM Report 320104001/2006),

Per le **bambine >3 anni**, il rossetto usato come gioco probabilmente porta ad un uso di più di 10 mg per applicazione e per più volte al giorno durante il gioco: esiste anche la possibilità che le dita sporche di rossetto vengano portate alla bocca indipendentemente dalla applicazione sulle labbra.

In **via conservativa** si considera una assunzione totale di **100-200 mg**.

Quindi i valori di riferimento saranno:

- ✓ un intervallo di 15 -25 kg di p. c. medio relativo all'età considerata
- ✓ 100 - 200mg di rossetto ingerito

Considerando che minore l'età, maggiore è la possibilità di ingestione, il **caso peggiore prevede che una bambina di peso 15 kg possa ingerire 200 mg di rossetto.**

4. Caratterizzazione del rischio

Partendo dal **NOAEL subcronico** di 65 mg Ba/kg pc al giorno, è possibile derivare un **DNEL (derived no effect level) subcronico orale di 0.2 mg bario/kg p.c.al giorno**, applicando un **fattore di sicurezza** pari a **300** (10 per la variabilità inter specie, 10 per l'intraspecie e 3 per il data base non completo= assenza di studi di reprotox).

Partendo dalla Benchmark Dose **BMDL05** di 61 mg bario/kg/day per la nefropatia nel ratto nello studio cronico e applicando lo **stesso fattore di sicurezza** (300) è possibile derivare un **DNEL cronico orale (corrispondente alla TDI) di 0.2 mg bario/kg p.c. al giorno**.

L'**OMS** un approccio diverso (CICAD33) :

- ✓ Il PoD è il **NOAEL di 0.21 mg bario/kg pc al giorno** da uno studio su **11 volontari sani** (27 - 61 anni), esposti per 4 settimane a 0.14 mg Ba/kg pc al giorno e per le 4 settimane successive a 0.21 mg Ba/kg pc al giorno.
- ✓ End-point critico per l'uomo: ipertensione
- ✓ Fattore di sicurezza = 10
- ✓ TDI di 0.02 mg bario/kg pc al giorno.
- ✓ **Limiti dello studio**: numero limitato di individui, trattati con due dosi diverse nel tempo, unico end-point seguito gli effetti cardiovascolari, e NOAEL corrispondente alla dose più alta testata.



Lo **studio** è considerato **non adeguato alla derivazione di valori di riferimento** (in accordo con EPA)

4. Caratterizzazione del rischio

Popolazione esposta : bambini di età superiore ai 3 anni.

L'esposizione si limita a 1-5 anni e quindi si possono usare come valori di riferimento sia il DNEL subcronico che la TDI (scelta molto conservativa).

Nel caso specifico, i due valori coincidono = **0.2 mg Ba/kg p.c. al giorno.**

Secondo lo SCHER (2010), **nel caso dei giocattoli la % massima di TDI (o altro valore di riferimento) attribuibile alla esposizione associata al loro uso è pari al 10%.**

Quindi, nel caso specifico. la quantità massima di Ba a cui il bambino può essere esposto attraverso l'uso del cosmetico-giocattolo è **0.02 mg/kg p.c. al giorno.**

Livello più elevato di Ba = 150 mg Ba/kg di rossetto

Quantità di Ba ingerita in 1 giorno da bambine > di 3 anni :
150 x10⁻⁶ mg Ba per mg rossetto x 200 mg = 0.0020mg/kg pc
15 kg p.c.

Stima di assorbimento g.i. nei bambini = 60% (il valore più elevato nel range dei valori di assorbimento misurati)

La **dose interna di Ba** corrispondente all'uso del rossetto nei bambini è : **0.0012 mgBa/kg p.c. al giorno**

Il valore è **20 volte inferiore al 10% della TDI** (0.02 mg/kg p.c. al giorno). **Sommando** all'esposizione dovuta al rossetto il valore di **intake giornaliero** stimato per i bambini, 0.020 mg/kg p.c., si resta abbondantemente al di sotto della TDI totale (la somma rappresenta circa il **10% della TDI totale**)

Le concentrazioni misurate nel cosmetico-giocattolo non rappresentano un rischio per i bambini della fascia di età a cui il gioco è destinato, essendo il margine di sicurezza molto ampio.

La possibile differenza di **suscettibilità dovuta all'età** è coperta da

- ✓ **fattore di sicurezza per differenze intraspecifiche**
- ✓ fattore per tener conto del data-base non completo
- ✓ valore di assorbimento g.i. riferito specificamente ai bambini
- ✓ scenario di esposizione tipico per abitudini e comportamenti riferibili ai bambini



Non è quindi giustificato utilizzare fattori aggiuntivi per la derivazione del valore di riferimento

GRAZIE!