

STANOWISKO

Polskiego Stowarzyszenia Przemysłu Kosmetycznego i Detergentowego dotyczące propozycji klasyfikacji MIT jako Skin. Sens. Cat. 1A

WSTĘP

Polskie Stowarzyszenie Przemysłu Kosmetycznego i Detergentowego chciałoby zwrócić uwagę na opinię Komitetu RAC proponującą zharmonizowaną klasyfikację MIT (2-metyloizotiazol-3(2H)-on, CAS # 2682-20-4), jako działającego uczulająco na skórę, ze Specyficznym Stężeniem Granicznym (SCL) 15 ppm oraz zwrócić uwagę na bardzo poważne konsekwencje takiej klasyfikacji, w szczególności związane z przyszłym zatwierdzeniem MIT jako środka konserwującego (PT 6) w ramach rozporządzenia o produktach biobójczych.

Władze słoweńskie, odpowiedzialne zarówno za propozycję klasyfikacji, jak i ocenę dokumentacji dla substancji aktywnej w ramach rozporządzenia biobójczego, wyraziły ostatnio poważne zaniepokojenie w związku z SCL zaproponowanym w opinii Komitetu RAC dla MIT: *“we still have doubts that there is adequate scientific justification for setting the SCL of 15 ppm”¹*.

POSTULAT STOWARZYSZENIA

1. Stowarzyszenie uważa, że tak niska wartość SCL nie odzwierciedla rzeczywistego potencjału uczulającego MIT. Nowe dowody naukowe potwierdzają, że stosowanie MIT w środkach czystości na poziom 100 ppm nie wywołuje uczulenia skórno-ego u użytkowników (na podstawie nowych danych dotyczących penetracji skóry i ilościowej oceny ryzyka).
2. Stowarzyszenie popiera komentarz Słowenii i uważa, że wyższa wartość SCL będzie bardziej odpowiednia i zgodna z rzeczywistym potencjałem uczulającym MIT. W konsekwencji kluczowe

¹ Komentarz w odniesieniu do projektu ATP do CLP (MIT), 25 kwietnia 2017

znaczenie ma zwrócenie się do RAC z prośbą o ponowną ocenę, w świetle wyrażonych obaw i nowych dostępnych dowodów naukowych.

Jednocześnie Stowarzyszenie zwraca uwagę na fakt, że SCL wynoszące 15 ppm jest poniżej poziomu wymaganego do bezpiecznej i skutecznej konserwacji, a jeśli zostanie przyjęte, miałyby to nieproporcjonalne skutki dla branży. Zasadniczo dyskwalifikowałby jeden z kluczowych konserwantów dostępnych na rynku.

INFORMACJE PODSTAWOWE

Konserwanty *in-can*, służące do konserwacji wyrobów umieszczanych w opakowaniach zamkniętych stanowią fundamentalne znaczenie dla skutecznego i bezpiecznego konserwowania produktów na bazie wody, ponieważ zapobiegają rozwojowi mikroorganizmów w produkcie, a tym samym wpływają na bezpieczeństwo stosowania takiego wyrobu. MIT jest jednym z najważniejszych środków konserwujących stosowanych w płynnych detergentach i środkach czystości ze względu na jego skuteczność i kompatybilność z formacją.

Obecnie MIT jest klasyfikowany jako środek uczulający kategorii 1A, z ogólnym stężeniem granicznym (GCL) na poziomie 1000ppm (patrz tabela 1). W lipcu 2015 r., Słowenia, zaproponowała dla MIT w ramach konsultacji publicznych klasyfikację CLP jako działającego uczulająco na skórę kategorii 1A przy SCL wynoszącym 0,06% (600 ppm). Zamiast tego, RAC uznał w swojej opinii, że SCL na poziomie 15 ppm znacznie silniejszej mieszaniny C (M)IT/MIT (CAS # 55965-84-9) powinien być zastosować również w przypadku MIT. Jest to 40-krotnie niższe stężenie niż w pierwotnym wniosku, który podlegał konsultacjom publicznym.

W porównaniu do innych alergenów, takich jak substancje zapachowe², jest mało prawdopodobne aby MIT w produktach do czyszczenia był przyczyną uczuleń skórnych ze względu na bardzo niską ekspozycję na alergeny. Środki czystości mogą jednak przyczynić się do wywołania uczulenia u uwrażliwionych konsumentów, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w przyjęciu odpowiednich limitów stężenia.

² Basketter DA, Lemoine S, McFadden JP. Skin sensitisation to fragrance ingredients: is there a role for household cleaning/maintenance products? *Eur J Dermatol* 2015; 25(1): 7-13 doi:10.1684/ejd.2014.2472

Tabela 1 Limity przy klasyfikacji mieszanin o właściwościach

uczulających wraz z oznakowaniem

	EUH208	SCL: Klasyfikacja
	“Zawiera metylizotiazolinon. Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej”	“Może powodować reakcję alergiczną skóry. Zawiera metylizotiazolinon” 
Obecna klasyfikacja	≥100ppm	≥1000ppm
Propozycja Słoweni (Lipiec '15)	≥60ppm	≥600ppm
Opinia RAC (Marzec '16)	≥1.5ppm	≥15ppm
Propozycja A.I.S.E	≥10ppm	≥100ppm

ZAKAZ STOSOWANIA MIT

W ramach zatwierdzania substancji czynnych zgodnie z rozporządzeniem biobójczym praktykowane jest, ograniczenie stosowania w środkach czystości substancji czynnych sklasyfikowanych jako uczulające kategorii 1A powyżej SCL - zarówno dla użytkowników profesjonalnych, jak i dla ogółu społeczeństwa, chyba że narażenia można uniknąć innymi sposobami niż poprzez środki ochrony osobistej.³

Stowarzyszenie popiera to podejście, jednak wyraża zaniepokojenie jego zastosowaniem w przypadku MIT, ponieważ przyjęcie opinii RAC w ramach zmiany rozporządzenia CLP (tj. SCL ustalone na poziomie 15 ppm) oraz szczególnych warunków w ramach oceny substancji czynnych (tj. ograniczenie stosowania powyżej pewnej wartości SCL), spowoduje **zakaz stosowania MIT**, z uwagi na efektywne stężenie tego konserwantu w środkach czystości wynoszące od 50 do 100 ppm.

SCL wynoszące 15 ppm i zaproponowane przez RAC wydaje się nie być w pełni reprezentatywne dla potencjału uczulającego MIT. Ten szczególnie niski poziom SCL został zaproponowany przy założeniu, że MIT jest substancją uczulającą klasyfikowana jako Skin Sens 1A o **bardzo silnym potencjale**, podczas gdy dostępne dane wyraźnie wskazują, że MIT jest substancją uczulającą o **silnym potencjale** Stowarzyszenie zgadza się się, że SCL niższe od GCL (wynoszącego 1000 ppm), stosowane w przypadku substancji silnie uczulającej (patrz Tabela 2), byłoby lepszym odzwierciedleniem potencjału MIT, który z pewnością powoduje reakcje alergiczne w wyniku stosowania produktów rynkowych, w szczególności o wysokim stężeniu MIT oraz mających przedłużony kontakt ze skórą.

³ CA-Sept15-Doc.5.4 Wording of the conditions of approval of active substances

Tabela 2 Skin sensitizing potency for substances and recommendations on concentration limits Potency⁴

<i>Hazard class and category</i>	<i>Potency</i>	<i>Concentration Limit</i>
Skin Sens. 1A	Extreme	0.001 % – 10ppm (SCL)
Skin Sens. 1A	Strong	0.1 % – 1000ppm (GCL)
Skin Sens. 1B	Moderate	1 % – 10,000ppm (GCL)

NOWA OCENA ILOŚCIOWA RYZYKA (QRA) ORAZ STUDIUM PENETRACJI SKÓRY

Niedawno przeprowadzona ocena ilościowa ryzyka⁵ wskazuje, że stosowanie MIT w stężeniu 100 ppm lub niższym, w środkach czystości, z małym prawdopodobieństwem prowadzi do uczuleń skórnych u konsumentów, co potwierdza zasadność proponowanej wartości SCL wynoszącej 100 ppm.

Jeden z członków A.I.S.E. przeprowadził również nowe (niepublikowane) badanie penetracji skóry przez MIT⁶, które pokazuje, że rzeczywisty mierzony poziom narażenia konsumenta (MEL) jest znacznie niższy niż oszacowane narażenie (CEL) zastosowane w metodzie QRA. Ekspozycja na MIT w przypadku środków czystości jest znacznie niższa, niż w przypadku spłukiwanych produktów kosmetycznych. W związku z tym, niniejsze badanie potwierdza, że stosowanie MIT w stężeniu 100 ppm w produktach spłukiwanych (m.in. środki czystości) nie powinno powodować uczulenia skórno (dopuszczalny poziom narażenia AEL/MEL > 1).

POTENCJAŁ UCZULAJĄCY

Analiza wyników uzyskanych w testach na zwierzętach potwierdza, że MIT jest substancją o wysokim potencjale uczulającym. RAC bazuje głównie na teście maksymalizacji na świnkach morskich - Guinea Pig Maximization Test (GPMT) i danych epidemiologicznych oraz uzyskanych w wyniku prowadzenia testów płatkowych na ludziach - the Human Repeat Insult Patch Test (HRIPT), w wyniku których MIT może być zakwalifikowany jako substancja bardzo silnie uczulająca. A zatem powinien być stosowany do stężenia granicznego (specific concentration limits - SCL) 10 ppm. W celu spójności klasyfikacji C(M)IT/MIT, RAC ustalił stężenie SCL 15ppm.

⁴ Tabela 3.4.2-I, ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria, 2015

⁵ Skin Sensitisation Quantitative Risk Assessment for Methylisothiazolinone (MI) preservative in Household Care products

⁶ Application of *in vitro* skin penetration measurements to confirm and refine the quantitative skin sensitization risk assessment of Methylisothiazolinone. Petra Kern, 2017 (Summary attached)

Uwzględniając wagę dowodów przy określaniu potencjału uczulającego należy zaklasyfikować MIT raczej jako substancję silnie uczulającą (nie bardzo silnie), jak to zostało określone przez dostawców MIT⁷.

Podsumowując, opinia RAC oparta jest w głównej mierze na jednym badaniu GPMT, w którym uzyskano 100% reakcji alergicznych na badanych zwierzęcych przy stężeniu 0,1% (podanie intradermalne). Podejście to nie jest zgodne z zaleceniami CLP, które mówią, że określenie potencjału uczulającego przy użyciu testu GPMT można dokonać jedynie przy uwzględnieniu innych danych z testów na zwierzętach⁸. Test GPMT został opracowany w celu potwierdzenia potencjału drażniącego, a nie ustalenia stopnia działania uczulającego na skórę.

Potencjał drażniący może być określony na podstawie badań LLNA (Local lymph node assay) oraz HRIPT (Repeat Insult Patch Test) jeżeli są dostępne dane dotyczące dawki, przy której substancja nie wykazuje potencjału uczulającego oraz dawki przy której ten potencjał jest obserwowany. Wyniki powinny być określone jako stężenie wyrażone w jednostkach $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ aplikowanej powierzchni niż % MIT w produkcie. W testach HRIPT stężenie $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, w oparciu o wszystkie dostępne dane MIT, nie wykazuje działania uczulającego, co potwierdza zasadność klasyfikacji MIT jako substancji silnie uczulającej, a nie jako bardzo silnie uczulającej.

POTENCJAŁ MIT VS. INNE SUBSTANCJE DZIAŁAJĄCE UCZULAJĄCO NA SKÓRĘ

Stowarzyszenie przychyli się do opinii, że MIT i C(M)IT/MIT mogą przyczyniać się do wywołania uczuleń skórnych u uwrażliwionych osób. Działając krzyżowo mogą wywoływać reakcje w kontakcie z jednym lub drugim konserwantem, powyżej progu indukcji. Niemniej jednak ich profile w zakresie zdolności wywoływania uczuleń są znacząco różne i nie można uznać, że mają taki sam potencjał. MIT posiada znacznie niższy potencjał indukcyjny niż C(M)IT/MIT, co powinno znaleźć jasne odzwierciedlenie przy ustalaniu wartości SCL.

⁷ Industry position concerning the recent opinion of the RAC for 2-methylisothiazol-3(2H)-one, potency assessment and setting of a SCL for skin sensitisation at 15ppm. Dow Europe and Thor GmbH. CARACAL. March 2017.

⁸ ECETOC technical dossier 87, 2003

PODSUMOWANIE

Stowarzyszenie chciałoby podkreślić, że MIT może być bezpiecznie stosowany bez ryzyka wywołania uczulenia skórniego w środkach czystości, w stężeniu do 100 ppm. Dlatego też propozycja SCL na poziomie 15 ppm dla MIT nie wydaje się być właściwa.

ZAŁĄCZNIKI

Skin Sensitisation Quantitative Risk Assessment for Methylisothiazolinone (MI) preservative in Household Care products:



AISE report QRA
MIT May 2017.pdf

Application of *in vitro* skin penetration measurements to confirm and refine the quantitative skin sensitization risk assessment of Methylisothiazolinone (Summary):



MIT skin penetration
study to support the