

$$(11.1) \quad SED = A \cdot \left(\frac{C}{100\%} \right) \cdot \left(\frac{DA_p}{100\%} \right)$$

gdzie:

SED – dawka narażenia systemicznego [mg/kg m.c./dzień],

A – dawka dzienna [mg/kg m.c./dzień],

C – ilość (stężenie procentowe) składnika w gotowym produkcie [%],

DA_p – absorpcja dermalna [%].

Wzór (11.1) stosuje się, jeśli dostępna jest informacja na temat absorpcji dermalnej wyrażonej w procentach, w przypadku, gdy dysponujemy wartością absorpcji dermalnej wyrażonej w $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ to wartość SED można obliczyć na podstawie wzoru (11.2):

$$(11.2) \quad SED = \frac{DA_a \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot SSA \cdot F}{60 \text{ kg}}$$

gdzie:

DA_a – absorpcja dermalna [$\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$],

SS – powierzchnia skóry ekspozycja na zastosowaną ilość produktu [cm^2],

F – częstotliwość stosowania gotowego produktu [dzień⁻¹] ($F \geq 1$),

60 kg – typowa masa ciała człowieka.

W celu lepszego zrozumienia obliczania SED poniżej przedstawiono kilka przykładów.

Obliczanie SED

Przykład 1

3-(4-metylobenzylideno)-d-1 kamfora (INCI: 4-METHYLBENZYLIDENE CAMPHOR) stanowi filtr UV chroniący skórę przed szkodliwym wpływem promieniowania słonecznego. Maksymalne stężenie tej substancji w kremie wynosi 2%. Wiedząc, że absorpcja skórna tej substancji wynosi 3,29%, a dawka dzienna 1,8 g, oblicz dawkę narażenia systemicznego (SED).

Rozwiązanie:

$$SED = A \cdot \left(\frac{C}{100\%} \right) \cdot \left(\frac{DA_p}{100\%} \right) = \left(\frac{18000 \text{ mg/dzień}}{60 \text{ kg}} \right) \cdot \left(\frac{2\%}{100\%} \right) \cdot \left(\frac{3,29\%}{100\%} \right)$$

Dawka narażenia systemicznego wynosi 0,020 mg/kg m.c./dzień.

Obliczanie SED

Przykład 2

W skład pewnego szamponu przeciwłupieżowego wchodzi klimbazon (INCI: Climbazole), którego stężenie w gotowym produkcie kosmetycznym wynosi 2%. Wartość absorpcji dermalnej wynosi $0,506 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$. Oblicz dawkę narażenia systemicznego (SED).

Rozwiązanie:

Z przedstawionych danych z zadania wynika, że $DA_a = 0,506 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, z kolei z tabeli 11.7 odczytujemy, że $SSA = 1440 \text{cm}^2$, a $F = 1 \text{dzień}^{-1}$, stąd:

$$\text{SED} = \frac{DA_a \cdot 10^{-3} \text{mg} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot SSA \cdot F}{60 \text{kg}} = \frac{0,506 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot 10^{-3} \text{mg} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot 1440 \text{cm}^2 \cdot 1 \text{dzień}^{-1}}{60 \text{kg}}$$

Dawka narażenia systemicznego wynosi $0,0121 \text{mg/kg m.c./dzień}$.

Najwyższe stężenie niedziałające (NOAEL) w większości przypadków odczytywane jest z danych literaturowych. Zawsze należy zastosować najniższą wartość NOAEL w przypadku danych uzyskanych w najbardziej stosownym badaniu w odniesieniu do warunków stosowania substancji, wrażliwości gatunku itd.

Jeśli wartość NOAEL jest niedostępna, to można użyć również wartości toksykologicznych, takich jak:

- poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOAEL);
- najniższy poziom, przy którym obserwuje się szkodliwe zmiany (LOAEL, *lowest observed adverse effect level*);
- najniższy poziom, przy którym obserwuje się zmiany (LOEL, *lowest observed effect level*);
- dawka wyznaczająca (BMD, *bench-mark dose*) lub wirtualnie bezpieczna dawka (VSD, *virtually safe dose*) (jeśli narażenia pokrywają się w przypadku produktu kosmetycznego oraz produktu, dla którego wyznaczono wymienione dawki).

Jeśli nie przyjmie się żadnych wartości dla NOAEL lub zastępczych, to nie można wykazać, że dana substancja w określonym produkcie jest bezpieczna.

Wartość marginesu bezpieczeństwa (MoS) oblicza się zgodnie ze wzorem (11.3):

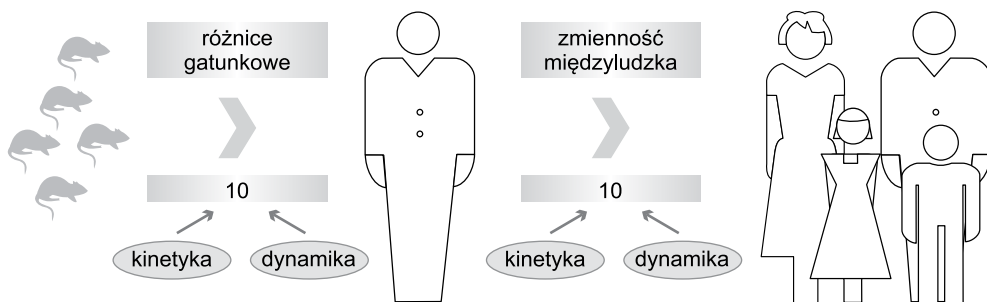
$$(11.3) \quad \text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

Aby określić substancję jako bezpieczną, margines bezpieczeństwa musi mieć wartość większą od 100 ($10 \cdot 10$), co wynika z ekstrapolacji wyników uzyskanych

w badaniach na zwierzętach na ludzi. Ideę tego zagadnienia przedstawiono na rycinie 11.1.

W przypadku składników, dla których nie wyznaczono wartości NOAEL, do oceny mogą zostać użyte inne informacje naukowe, w tym opinie i oceny różnych prywatnych i publicznych organizacji, np. EFSA (*European Food Safety Authority*), FDA (*Food and Drug Administration*), CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) czy SCCS. Jeśli MoS obliczono, opierając się wyłącznie na LD₅₀, która pochodzi z badań po podaniu pojedynczej dawki (zamiast na podstawie NOAEL przynajmniej z badań toksyczności podostrej), to nie może ona służyć do uzasadnienia bezpiecznego stosowania. Warto zwrócić uwagę, że obliczenie MoS nie jest konieczne w przypadku, gdy można wyraźnie wykazać brak biodostępności.

W celu lepszego zrozumienia obliczania MoS, poniżej przedstawiono kilka przykładów.



Rycina 11.1.

Idea wartości marginesu bezpieczeństwa uznawana za bezpieczną.

Obliczanie MoS

Przykład 1

Dla 3-(4-metylobenzylideno)-d-1 kamfory (INCI: 4-METHYLBENZYLIDENE CAMPHOR) wartość NOAEL wynosi (uwzględniając biodostępność 50%) 7,5 mg/kg m.c./dzień. Uwzględniając wcześniejszy przykład (zob. Obliczanie SED. Przykład 1), oblicz wartość marginesu bezpieczeństwa.

Rozwiązanie:

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}} = \frac{7,5 \text{ mg/kg m.c./dzień}}{0,020 \text{ mg/kg m.c./dzień}} = 37,5$$

Margines bezpieczeństwa wynosi 37,5.