



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DI PREVENZIONE E COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio IV
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Registro – classif: I.2.b.d
Allegati: 1

Ministero della Salute

DGPREV

0009246-P-14/04/2011

I.2.b.d



87657645

Per competenza:

ASSOGIOCATTOLI –
VIA C.I. PETITTI, 16 –
20149 MILANO
info@assogiocattoli.it

MINISTERO DELLO SVILUPPO
ECONOMICO
Divisione XVI – Sicurezza e Conformità
dei Prodotti
Via Sallustiana, 53 - 00187 – Roma

COMANDO CARABINIERI PER LA
TUTELA DELLA SALUTE
P.LE MARCONI, 25
PALAZZO ITALIA
00144 Roma

e. per conoscenza,

Ufficio di Gabinetto
SEDE

OGGETTO: invio valutazione del livello di esposizione a formammide da considerarsi privo di rischi, nei tappetini puzzle detti anche EVA MATS, effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità

Inviando la valutazione del rischio associato a formammide prodotta dal competente Istituto Superiore di Sanità si evidenzia quanto viene riportato:

“E' necessario che nei dati analitici forniti dalle Ditte, all'Istituto Superiore Sanità (come da nota DGPREV prot 5264 del 28/02/2011) sia precisato il metodo utilizzato per la misura dell'emissione, il peso totale del tappetino e i parametri applicati per la trasformazione in mg/m³ o i dati necessari per poter applicare lo scenario di riferimento sopra descritto.

E' opportuno inoltre che siano forniti i dati di convalida dei risultati, al fine di riscontro della qualità dei dati forniti.”

Si chiede cortesemente al competente Ministero dello Sviluppo Economico di dare massima diffusione della presente nota agli operatori interessati ed in particolare agli Organismi autorizzati alla certificazione CE ai sensi della normativa vigente.

Si ringrazia per la collaborazione .

II. DIRETTORE DELL'UFFICIO IV

Dott.ssa Liliana La Sala

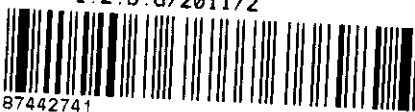
Referente/Responsabile dell'istruttoria:
Dott.ssa Aurelia Fonda - 06.59943376
email: a.fonda@sanita.it

Ministero della Salute

DGPREV

0008850-A-11/04/2011

I. 2. b. d/2011/2



87442741

Istituto Superiore di Sanita'
Prot 07/04/2011-0016107



Class: 0016107-00 1

AMPP TOA 1



Istituto Superiore di Sanità

Roma,

VIALE REGINA ELENA, 299
00161 ROMA
TELEGRAMMI: ISTISAN ROMA
TELEFONO: 06 49901
TELEFAX: 06 49387118
<http://www.iss.it>

Prot. N. **55070/AMPP/ToA1 del 29/12/2010**

Risposta al. N. **51659-P- di prot. del 23/12/2010**

Allegati

Ministero della Salute

Dip. Dir. Gen.le della Prevenzione
Sanitaria Ufficio IV
Via Giorgio Ribotta, 5
00144 Roma

e p.c Ministero dello Sviluppo Economico

Dip. per la Regolazione del Mercato

Dir. Gen. Vigilanza e Normativa Tecnica
Uff. V - Sicurezza e Conformità dei Prodotti
Via Sallustiana, 53
00187 Roma

OGGETTO: Richiesta di valutazione del livello di esposizione a formammide privo di rischi per la salute nei tappetini Puzzle (chiamati anche EVA MATTS)

Relativamente alla richiesta di valutazione di livelli di esposizione a Formammide (F) attraverso l'uso di tappetini Puzzle (o EVA MATTS), che non comportino rischi per la salute si fa presente quanto segue.

La F è un solvente utilizzato a livello industriale nel ramo farmaceutico, come intermedio di reazione, e nella produzione e manifattura di plastiche, per aumentarne la flessibilità. A seguito di questi usi principali, finora è stata considerata rilevante l'esposizione professionale per via inalatoria e cutanea; l'ACGIH ha fissato nel 2005 un TLV (*8-hour time-weighted average threshold limit value*) di 10 ppm.

L'uso nei materiali utilizzati in alcuni prodotti di consumo, o la sua presenza come sottoprodotto nel caso specifico nei tappetini EVA MATTS, e come solvente di inchiostri per pennarelli e penne con punta in feltro (es: evidenziatori), ha reso potenzialmente rilevante anche l'esposizione della popolazione generale, in particolar modo dei bambini che sono i più esposti a questo tipo di prodotti.

Gli studi tossicocinetici disponibili indicano che nei roditori la F è assorbita completamente (100%) e rapidamente (picco plasmatico dopo 2 h) con una semivita di eliminazione tra 4-6 h

1 1 APR 2011

(topo) e 15h (ratto). Il metabolismo e la distribuzione non differiscono dopo somministrazione i.v. e inalatoria, indicando che non ci sono differenze sostanziali legate alla via di somministrazione, conclusione avvalorata dalla similitudine dei dati di tossicità acuta per varie vie. Circa il 30% di F è eliminato come tale nelle urine, il 30-50% espirato come CO₂, prodotto dal metabolismo catalizzato dal CYP2E1 entro le 72 ore. La sostanza non ha quindi potenzialità di bioaccumulo.

Relativamente agli effetti sulla salute, sulla base dei dati disponibili si può affermare che la F ha un basso profilo di tossicità acuta indipendentemente dalla via di esposizione, non è irritante per pelle e occhi e non ci sono dati sperimentali che indichino proprietà sensibilizzanti per la pelle. La sostanza è tuttavia classificata come Tossica (T) a causa dei suoi effetti sulla tossicità dello sviluppo.

Per la tossicità a medio termine sono disponibili studi con le tre vie di esposizione, con identificazione di NOAEL/NOAEC; sono stati condotti dall'NTP anche studi di tossicità cronica/cancerogenesi su ratti e topi, ma solo attraverso la via orale. Infatti, come indicato nel report, non è stato possibile utilizzare la via inalatoria, a causa della bassa tensione di vapore della F che ha impedito di ottenere concentrazioni adatte. Secondo quanto indicato, inoltre, la viscosità relativamente alta, combinata con la bassa pressione di vapore, ha reso impraticabile anche studi con somministrazione cutanea. Si è perciò utilizzata la via orale ed in particolare il gavaggio, in quanto la scarsa palatabilità dell'acqua da bere contenente F e l'instabilità nella dieta, non hanno permesso altro tipo di trattamento. Anche la maggior parte degli studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti a seguito di esposizione orale. In tutti gli studi risulta che l'effetto critico non neoplastico è legato ad alterazioni dei parametri ematologici e, a dosi molto alte, da tossicità testicolare e renale, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Orale: dopo trattamento di ratti per 4 settimane con F (gavaggio) il NOAEL è 34 mg/kg-bw per day; gli effetti principali al LOAEL (113 mg/kg-bw per day) erano legati ad alterazioni dei parametri ematologici. Studi subcronici (3 mesi) in ratti e topi, condotti dall'NTP, hanno indicato un NOAEL di 20 mg/kg-bw per day, sulla base di alterazioni ematologiche (ratti) e diminuzione del peso corporeo (topi) alla dose immediatamente superiore (40 mg/kg-bw per day). Alla dose più alta (160 mg/kg-bw per day) nei maschi è stata osservata degenerazione dell'epitelio germinale di testicoli ed epididimo.

Cutanea: Dopo applicazione per 90 gg di F (0, 300, 1000 or 3000 mg/kg-bw per day), è stato possibile per gli effetti sistemici identificare solo il LOAEL, in quanto alla dose più bassa (300 mg/kg-bw per day) sono osservabili alterazioni ematologiche; alla dose più alta è stata osservata tossicità testicolare. Relativamente agli effetti topici, solo alla dose più alta è evidente eritema cutaneo. Saggiando dosi più basse in un follow-up dello stesso studio, è stato possibile derivare un **NOAEL di 100 mg/kg-bw per day**.

Inalatoria: Dopo somministrazione inalatoria (nose-only) per due settimane (6 h/d, 5 d/settimana) a ratti maschi (0, 100, 500, 1500 ppm, corrispondenti a 190, 930 or 2800 mg/m³), alla dose più alta sono state evidenziate lesioni renali (necrosi di tubuli renali), mentre alla dose intermedia sono presenti solo alterazioni ematologiche (diminuzione delle piastrine). Il **NOAEC** è perciò identificato come la dose più bassa **190 mg/m³**.

Tossicità cronica: Studi standard (2 anni) condotti dall’NTP su ratti e topi hanno evidenziato che la F (0, 20, 40 or 80 mg /kg-bw per day) induce tumori (emangiosarcomi) nel fegato di topi maschi, con andamento dose-dipendente, significativo a 40 e 80 mg/kg-bw per day (NTP 2008). Nelle femmine l’aumento è solo marginale. Le stesse dosi nel ratto non danno luogo ad alcun aumento di incidenza dei tumori. Nonostante il ceppo di topi utilizzato sia noto come altamente suscettibile alla induzione di tumori epatici, il tipo di tumore epatico osservato è poco frequente e quindi l’effetto può essere considerato rilevante. Poiché la F non risulta genotossica nei vari test in vitro ed in vivo disponibili, si evince che il meccanismo di induzione dei tumori, seppur non ancora identificato, non passi attraverso una reazione diretta con il materiale genetico ed **abbia una soglia** (nel caso specifico 20 mg/kg per day). Su questa base, è possibile considerare la **F come un cancerogeno di classe 2** (secondo la nuova classificazione). Questa stessa conclusione è condivisa dall’Health Council Olandese (2011).

Relativamente agli effetti non neoplastici, iperplasia del midollo osseo, proliferazione ematopoietica della milza e tossicità testicolare sono state osservate a 80 mg/kg-bw per day.

La F è stata anche riscontrata come embriotossica e teratogena in un discreto numero di studi su coniglio, ratto e topo dopo gavaggio o esposizione cutanea. Gli effetti nel coniglio (la specie più sensibile) sono stati osservati alle stesse dosi a cui sono evidenti anche segni di tossicità materna (peso corporeo ridotto), mentre in ratti e topi embrio/fetotossicità e teratogenesi (aumento della mortalità fetale, diminuito peso corporeo, malformazioni scheletriche anche gravi) si presentano a dosi inferiori a quelle della tossicità materna. Il **NOAEL più basso per la tossicità dello sviluppo è 23 mg/kg-bw**, derivato dallo studio su coniglio. Il NOAEL per la tossicità riproduttiva varia tra 48-110 mg/kg per day; data la tossicità testicolare evidenziata alle dosi alte, effetti sulla fertilità maschile non possono essere esclusi. Sulla base di questi risultati la Commissione Europea ha classificato la F come **tossico per la riproduzione categoria 1B e ha attribuito la frase di rischio R61 (may cause harm to the unborn child)**.

E’ interessante ricordare che la F è uno dei metaboliti escreti nelle urine (8-38% nei roditori; 8-24% in volontari sani) della N,N-dimetilformammide (DMF) dopo esposizione inalatoria e anche della N-metilformammide (NMF). La biotrasformazione di DMF e NMF avviene nel fegato, attraverso la formazione di metaboliti reattivi ad opera del CYP2E1, che causano nei numerosi studi di tossicità disponibili nei roditori, anche dopo inalazione, effetti epatotossici (necrosi epatocellulare). In tutti gli studi disponibili la F non si è mai dimostrata in grado di avere effetti epatici anche a dosi elevate, per cui gli effetti di DMF e NMF non possono essere ascritti alla formazione di F e sono verosimilmente attribuibili ad altri metaboliti. Per questo motivo i risultati degli studi ottenuti con DMF e NMF non possono essere utilizzati per la valutazione della F.

Riassumendo, la F è un cancerogeno Cat. 2 e un tossico per la riproduzione categoria 1B. La sua presenza all’interno di giocattoli e prodotti utilizzabili dai bambini dovrebbe quindi essere oggetto di attenta valutazione.

La via di esposizione più rilevante rispetto alle condizioni d’uso dei tappetini EVA puzzle è quella inalatoria, anche se l’esposizione orale può avere un ruolo, considerando l’abitudine dei bambini piccoli di portare alla bocca e succhiare/masticare oggetti (incluse parti del tappetino) e la

accidentale ingestione di alcune piccole parti. L'esposizione per la via cutanea sembra al momento attuale la meno rilevante, anche in considerazione di assenza di effetti topici.

Sulla base di quanto sopra esposto, per la valutazione del rischio possono essere presi in considerazione come valori di riferimento:

- per la via orale un NOAEL di 20 mg/kg-bw per day, che tiene conto degli effetti di tipo ematologico evidenti negli studi a breve termine, degli effetti sullo sviluppo, e che risulta più basso della soglia d'induzione di tumori.
- per la via inalatoria, l'unico dato a disposizione è il NOAEC = 190 mg/m³, derivato dallo studio a 14 gg sul ratto. Rispetto allo scenario di esposizione del bambino che gioca sul tappetino, le condizioni di esposizione sperimentali utilizzate nello studio (nose only) possono considerarsi rappresentative del caso peggiore. D'altra parte i 10 ppm del TWA corrispondono a circa 18 mg/m³ : tra i due valori è presente un fattore 10, che presumibilmente corrisponde al valore di default usato per l'incertezza della estrapolazione dei dati dall'animale all'uomo.

Valutazione del rischio per la via orale.

I livelli di esposizione orale determinati dalla ingestione accidentale di frammenti di tappetino dovrebbero essere calcolati a partire dal contenuto di F nel tappetino (espresso in mg/kg di tappetino), considerando che possano venir ingeriti 100 mg di prodotto (come previsto dalla Direttiva giocattoli) da parte di un bambino durante il primo anno di vita con peso medio compreso di 7.5 kg (come suggerito nel Report RIVM del 2008). La valutazione condotta per un bambino di età fino a un anno rappresenta verosimilmente il caso peggiore. Si assume che il contenuto di F nel tappetino sia omogeneo, quello nel frammento sia totalmente disponibile e si considera come risulta dai dati sperimentali che l'assorbimento gastro-intestinale della F è completo (100%).

L'identificazione di un livello che non comporti una esposizione rischiosa deve necessariamente partire dal valore del NOAEL sopra descritto (20 mg/kg bw per day) al quale devono essere applicati fattori di incertezza (uncertainty factors UF) legati sia alle differenze tra animale ed uomo che a possibili differenze intraspecifiche (10x10); inoltre è ritenuto appropriato applicare un fattore aggiuntivo pari a 5, per tenere conto della gravità degli effetti e delle incertezze dovute alla esposizione. Infatti, oltre alla ingestione di frammenti è possibile anche l'ingestione di F eventualmente migrata nella saliva, successivamente alla attività di succhiare il tappetino, che dovrebbe essere sommata alla precedente. Tuttavia, in assenza di dati attendibili sulla migrazione nella saliva, non è possibile fare alcuna ulteriore valutazione relativa a questo aspetto.

$$\text{NOAEL/UF} = 20 \text{ mg}(\text{kg bw per day})^{-1} / 500 = 0.04 \text{ mg}(\text{kg bw per day})^{-1}$$

Confrontando l'esposizione con questo livello considerato non rischioso per la salute e facendo il calcolo a ritroso per derivare il contenuto di F nel tappetino, questo non dovrebbe eccedere i 3000 ppm.

Valutazione del rischio per la via inalatoria.

Utilizzando lo stesso approccio, per la derivazione di un livello non rischioso per l'esposizione inalatoria, partendo dal valore di NOAEC di riferimento (190 mg/m³) e dai fattori di incertezza (UF) di 500 (come descritto per la via orale, che tengano conto delle differenze inter- e

intraspecifiche, della gravità degli effetti e della limitatezza del data base- disponiamo infatti solo di uno studio a 14 gg) si ottiene:

$$\text{NOAEC/UF} = 190 \text{ (mg/m}^3\text{)}/500 = \mathbf{0.4 \text{ mg/m}^3}$$

Tale valore può essere confrontato con i dati di emissione dal tappetino, dai quali si può derivare la concentrazione in aria ottenibile per il rilascio di F dal tappetino presente in una stanza di cubatura media, prendendo come scenario di riferimento circa 20 m³ (rapporto RIVM del 2008).

Per condurre una valutazione del rischio appropriata sarebbe necessario disporre quindi di dati di emissione appropriati, ottenuti con metodologie sperimentali standardizzate o comunque di dimostrata affidabilità che permettano la misura di emissione in aria in modo da poter calcolare la reale esposizione di un bambino applicando gli scenari di esposizione più opportuni (RIVM, 2008). Come tempo di esposizione dovrebbe essere compreso non solo il periodo dedicato al gioco, in cui il bambino è a stretto contatto con la fonte di emissione, ma anche le ore di sonno nel caso in cui il tappetino sia presente nella stanza da letto.

E' necessario quindi che nei dati analitici forniti dalle Ditte, richiesti da Codesto Ministero, sia precisato il metodo utilizzato per la misura dell'emissione, il peso totale del tappetino e i parametri applicati per la trasformazione in mg/m³ o i dati necessari per poter applicare lo scenario di riferimento sopra descritto. E' opportuno inoltre che siano forniti i dati di convalida dei risultati, al fine di riscontro della qualità dei dati forniti.

Infine, si fa presente che, in considerazione dei possibili effetti di tossicità riproduttiva, la valutazione del rischio inalatorio non dovrebbe essere limitata al bambino, ma estesa anche ai genitori.

Si rimane a disposizione per ogni ulteriore approfondimento.

Il Direttore del Dipartimento
Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
Dr.ssa L. Musmeci.

