



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

Corso

Dispositivi Medici a base di sostanze

*Valutazione tossicologica, farmaci con funzione ancillare e sostanze
CMR (Borati)*

Isabella Andreini



Si uniscono le forze per il risultato

Il fascicolo tecnico sotto MDR: un impegno multidisciplinare



Il Fabbricante con l'avvento dell'MDR



Il ruolo del tossicologo

La valutazione di biocompatibilità



X= Test da eseguire
E= Endpoint da valutare

ISO 10993-1:2018

Valutazione in base a dati documentali e sperimentali, ma sempre nell'ottica delle 3R

Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation															
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^{b,c}	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^{d,e}	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f	
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Long term (>30 d)																
Surface medical device	Intact skin	A	X ^g	E ^h	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E							E					
		B	X	E	E	E		E	E			E						
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E				
Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E	E			E							
	B	X	E	E	E	E	E	E			E							
	C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E				
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E					
		B	X	E	E	E	E	E					E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Tissue/bone/dent ⁱ	A	X	E	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E	E					E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E		

INTERNATIONAL STANDARD **ISO 10993-18**
 Second edition 2020-01

Biological evaluation of medical devices —
 Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process

INTERNATIONAL STANDARD **ISO 10993-9**
 Third edition 2019-11
Biological evaluation of medical devices —
Part 9:
Framework for identification and quantification of potential degradation products

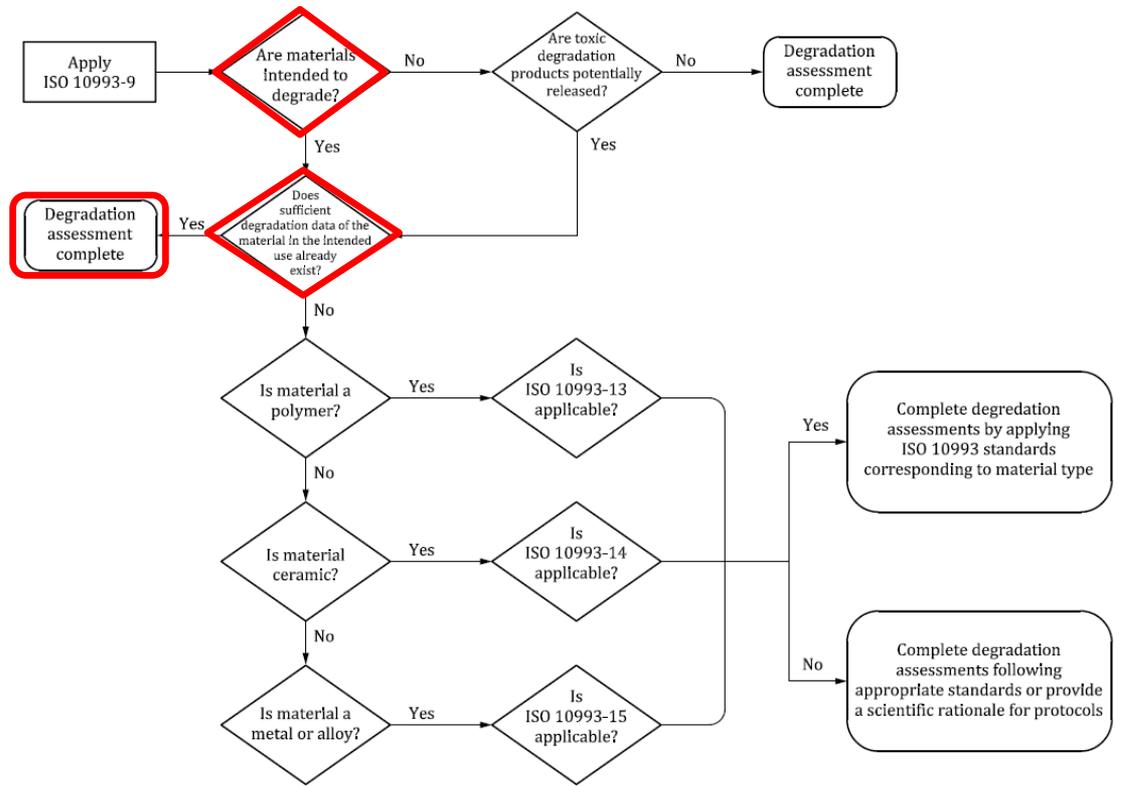


Figure A.1 — Flowchart illustrating consideration of the need for degradation studies

La Valutazione Tossicologia

- Esempio di documento di Valutazione Tossicologica di un gel dermale per piccole ferite
- Documento in cui si considerano i vari componenti, la loro storia di uso in ambito cosmetico, alimentare e farmaceutico
- Sempre su base bibliografica si valuta l'ADME e la tossicità
- Il cuore del documento è il calcolo del margine di sicurezza per la via di somministrazione e secondo la posologia previste

ADME e Tossicologia

- Eseguire la ricerca bibliografica per la via di somministrazione rilevante
- Considerare le caratteristiche di solubilità, assorbimento, emivita, distribuzione ed eliminazione
- Individuare il valore di No Adverse Effect Level (NOAEL) espresso in mg/kg/bw/day
- Riportare per ciascun elemento il tipo di tossicità (sistemica? locale) e i sistemi coinvolti (es. fegato? rene?)
- Individuare particolari alert individuali (allergie?)

Valutazione dell'accumulo

- In base alle caratteristiche del componente
- Ai tempi di assorbimento e all'emivita
- Alla sua percentuale
- Alla stima di assunzione
- Si valuta il rischio di accumulo del componente o di prodotti della sua degradazione

Determinare il valore giornaliero accettabile

- In caso di prodotti orali o oculari considerare l'ADI (Acceptable Daily Intake)
- Calcolo EFSA a partire da NOAEL

SCCNFP/0321/00 Final

THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS

NOTES OF GUIDANCE FOR TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS FOR THEIR SAFETY EVALUATION


European Food Safety Authority EFSA Journal 2012;10(3):2579

SCIENTIFIC OPINION

Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data¹

- In caso di prodotti dermali considerare il Systemic Exposure Dose (SED)
- Parametri SCCNFP e Calcolo EFSA

 **EFSA Journal**

GUIDANCE

ADOPTED: 24 May 2017
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4873

Guidance on dermal absorption

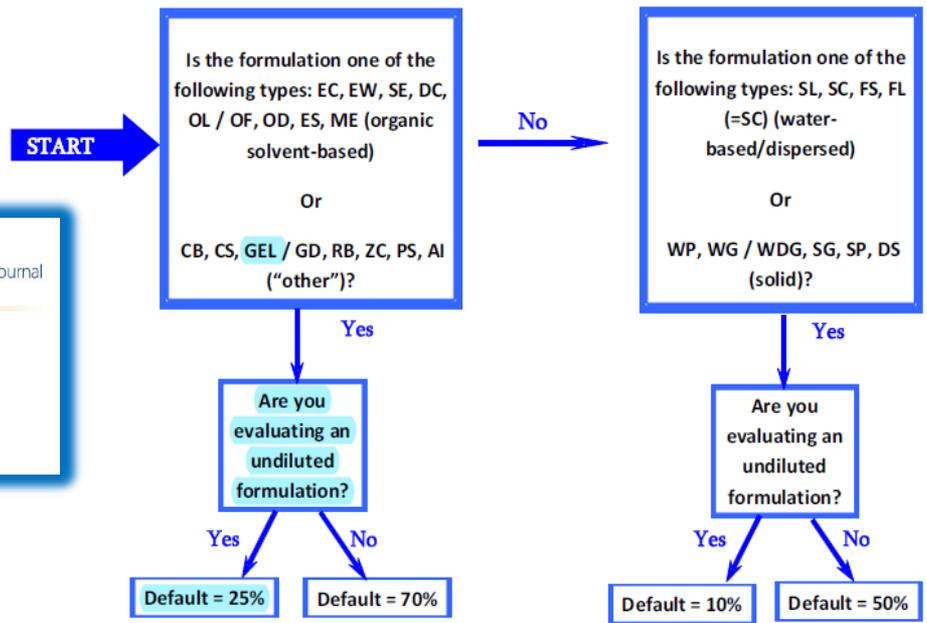
Come determinare la% di assorbimento in un gel dermale

GUIDANCE

ADOPTED: 24 May 2017
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4873

Guidance on dermal absorption





Tolerable Intake e Modifying Factor

- In caso di impiantabili considerare il Tolerable Intake (TI)
- Calcolo della Linea Guida ISO 10993-17

DRAFT INTERNATIONAL STANDARD
ISO/DIS 10993-17

ISO/TC 194 Secretariat: DIN
 Voting begins on: Voting terminates on:
 2021-11-18 2022-02-10

Biological evaluation of medical devices —
Part 17:
Toxicological risk assessment of medical device constituents

INTERNATIONAL STANDARD **ISO 10993-17**

First edition
2002-12-01

Biological evaluation of medical devices —
Part 17:
Establishment of allowable limits for leachable substances

- ADI, SED, TI, si basano sul valore di NOAEL e il prodotto di una serie di Fattori di Incertezza (UF) anche detto Modifying Factor (MF) **MF= UF1 x UF2 x UF_n**

Fattori di incertezza

- Incertezza per la variazione **intraspecie** (UF1), **interspecie** (UF2), **qualità** e dalla **rilevanza** dei dati sperimentali (UFn)
- Ricerca bibliografica:
 - **Rilevanza tossicologica** dello studio per il componente chimico
 - **Informazioni metodologiche** sufficienti per la riproducibilità dell'esperimento
 - Affidabilità e **validità dei risultati** basati sui dati generati.
- Fattori di incertezza più elevati possono essere considerati quando la tossicità aumenta nel tempo e il componente chimico potrebbe **accumularsi** nell'organismo.

Margine di Sicurezza

- assunzione tollerabile (TI) stima dell'esposizione giornaliera di un componente (mg/kg bw/day)
- livello di contatto tollerabile (TCL) stima dell'esposizione giornaliera a contatto con la superficie senza irritazioni (mg/cm²)
- soglia di preoccupazione tossicologica (TTC) livello di esposizione al di sotto del quale non sembra esserci alcun rischio per la salute umana
- **margini di sicurezza (MOS):** rapporto tra il TCL o il TI (o il TTC) del componente e la dose stimata di esposizione (EED)

$$MF = UF_{(TI)1} \times UF_{(TI)2} \times UF_{(TI)n}$$

$$TI = NOAEL \div MF$$

$$EED_{max} = [HQ_{rk} \times SF_{rk}] \div BW_L$$

$$MOS = \frac{TI \text{ or } TCL \text{ or } TTC}{EED_{max}}$$

IFU e Stima dell'assorbimento

Frequenza: vedi IFU o riferimenti convenzionali (es. SCCNFP “Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for Their Safety Evaluation” October 2000) → 2 volte al giorno

Quantità: vedi IFU o riferimenti convenzionali → 2,4 g/day

Pazienti: Considerare il tipo di pazienti e il peso corporeo più basso → 58 kg donna

Assorbimento: vedi indicazioni per ciascun componente (EChA, EFSA, CIR o SCCNFP); se non presenti considerare il worst case scenario; se nei siti ufficiali è indicato un assorbimento sistemico nullo o basso, consideriamo un valore del 5%

Oltre al margine di sicurezza: avvertenze

Popolazioni speciali (es problemi epatici o renali) in caso di coinvolgimento di sistemi enzimatici o escrezione

Problemi di allergie

Sensibilità in popolazioni pediatriche o nel feto (es. sostanze tossiche durante lo sviluppo)

Considerare il tipo di pazienti e il peso corporeo

Case study – Gel per piccole ferite

X= Test da eseguire

E= Endpoint da valutare

- Componenti ben noti
- MoS >14
- Assorbimento limitato
- Livelli circolanti ampiamente accettati (No Acute Tox)
- Evidenze bibliografiche di assenza di effetto pirogeno (No RPT)

Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by			Endpoints of biological evaluation														
Category	Contact	Nature of body contact	Physical and/or chemical information	Cyto toxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Material mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^{b,c}	Implantation effects ^{b,c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^{d,e}	Reproductive/developmental toxicity ^{d,e}	Degradation ^f
		Contact duration															
Surface medical device	Intact skin	A - limited (≤24 h)	X ^e	E ^h	E	E											
		B - prolonged (>24 h to 30 d)	X	E	E	E											
		C - Long term (>30 d)	X	E	E	E											
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E		E	E			E					
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E	E			E					
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E					E				
		B	X	E	E	E	E	E					E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Tissue/bone/dent ^l	A	X	E	E	E	E	E	E					E	E		
		B	X	E	E	E	E	E	E					E	E		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E	E					E	E		
		B	X	E	E	E	E	E	E					E	E		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E	

Sostanza medicinale con azione ancillare

- Sostanze che, quando **utilizzate separatamente**, sono **farmaci** (direttiva 2001/83/CE)
- La **funzione principale** del prodotto è **fisica** e la sostanza ha puramente un ruolo di aiuto, ancillare, sono classificati secondo la **Regola 14, classe III**.
- Esempi
 - Stent a rilascio di farmaco
 - **Cementi ossei caricati con antibiotici o antisettici**
 - Matrici emostatiche con trombina umana
 - Preservativi medicati
 - Medicazioni impregnate di farmaci
 - **Colliri con azione vasocostrittrice**

Sostanza medicinale con azione ancillare

Clorexidina in impianto dentale

- Clorexidina, molto usata dagli anni '50 come disinfettante, in ambito medico e come anti-placca in ambito cosmetico
- Viene riportato che a concentrazioni $> 100 \mu\text{g/ml}$, la clorexidina ha un'azione battericida, mentre nel range $1-100 \mu\text{g/ml}$ funge principalmente da batteriostatico
- Sale Digluconato (molto solubile); natura cationica \rightarrow si lega fortemente alla pelle e alle mucose ed è scarsamente assorbita come anche provato da diversi **studi di**

ADME

- Non è genotossica, cancerogena, ma ad alte concentrazioni può essere irritante, porta a colorazione dei denti

Sostanza medicinale con azione ancillare

- Gli effetti collaterali potenzialmente più gravi associati all'uso orale sono le possibili reazioni di ipersensibilità di tipo IV e di tipo I accompagnate da anafilassi grave (0,78 casi per 100.000 persone)
- Margine di sicurezza per il PRODOTTO calcolato considerando lo scenario peggiore di applicazione
- Calcolo del tempo di degradazione 1 settimana (worst case) → MoS >16 per il dispositivo
- Avvertenze: non superare le dosi consigliate; nessuna interferenza; sconsigliato di mangiare o bere dopo l'applicazione per possibile precipitazione di stagno e ferro, macchiando così i denti
- Avvertenze speciali in IFU per possibili reazioni di ipersensibilità

Sostanze CMR – Il caso dei Borati

MDR 2017/745, Annex I (General Requirements), Capitolo II (disegno e produzione), **punto 10.4.1** indica che in caso di presenza di sostanze Carcinogene, Mutagene, Tossiche per la Riproduzione o interferenti endocrini in una quantità **>0.1%** è necessario **giustificare** la loro presenza e riportarlo in **etichetta**

Boro



Fino a 200mgB/kg in rocce sedimentarie e zone desertiche

Boron

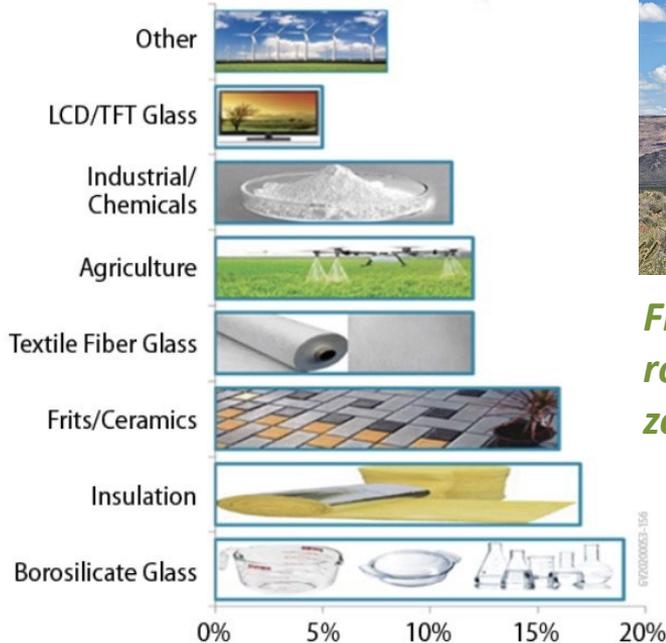
atomic number	5	[10.806, 10.821]	atomic weight
symbol	B		acid-base properties of higher-valence oxides
electron configuration	[He]2s ² 2p ¹		crystal structure
name	boron		physical state at 20 °C (68 °F)

■ Other nonmetals	— Solid
 Rhombohedral	 Weakly acidic

© Encyclopædia Britannica, Inc.

51esimo elemento
8mgB/kg terra sulla crosta terrestre

Global Borates Demand by Use



Source: Maia Research and IONEER analysis

Acido bórico e Borace

Acido bórico e Tetraborato di sodio decaidrato (borace) sono le forme più diffuse di boro (che non esiste come elemento puro in natura) .

Conversione in Boro-equivalenti - EChA Registration dossier on Boric acid <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15472>



TABLE 1 CONVERSION FACTORS TO BORON EQUIVALENTS

Substance	Formula	Conversion factor for equivalent dose of B (multiply by)
Boric acid	H3BO3	0.1748
Disodium tetraborate decahydrate (Borax)	Na2B4O7.10H2O	0.1134



Borati in oculistica

Ampliamene usati in oculistica dai primi anni '80 per le proprietà conservanti e antisettiche

- Mantengono la formulazione vicino al pH fisiologico
- Non sono conservanti, ma tendono a essere batteriostatici
- I lavaggi con soluzioni di acido bórico rientrano ancora negli usi tradizionali per i disturbi oculari ei Paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo.
- Molto usati nelle soluzioni di lavaggio delle lenti a contatto





Tossicità preclinica dei borati

- Dalla fine degli anni '80 , il NTP (National Toxicology Program) ha effettuato studi di tossicologia che hanno evidenziato un **effetto tossico sull'apparato maschile** in diverse specie
- Nel 1998 la WHO pubblica una monografia sul boro in cui la NOAEL per via orale viene stabilita in 9.6mg B/kg/day
- **EChA**, in conseguenza del grande numero di studi, applica un UF 10x per determinare il livello di Derived No Effect Level (DNEL) in **0.96 mg B/kg bw/day**
- L'**EFSA** invece, sulla base del NOAEL di 9,6 mg B/kg bw/day ha considerato un fattore di sicurezza di 60 (UF 10x interspecie e UF 6x intraspecie) con conseguente livello di ADI di 0,16 mg B/kg bw/day

Developmental Toxicity of Boric Acid in Mice and Rats¹

JERROLD J. HEINDEL,* CATHERINE J. PRICE,† ELIZABETH A. FIELD,†² MELISSA C. MARR,† CHRISTINA B. MYERS,† RICHARD E. MORRISSEY,*³ AND BERNARD A. SCHWETZ*

*Developmental and Reproductive Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, North Carolina 27709; and †Chemistry and Life Sciences, Center for Life Sciences and Toxicology, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Received January 28, 1991; accepted August 7, 1991

Environmental Health Criteria 204

BORON

First draft prepared by Ms C. Smallwood, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio, USA




Effetti clinici

Archives of Toxicology

<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02700-x>

REVIEW ARTICLE

Effects of boron compounds on human reproduction

Hermann M. Bolt¹ · Nurşen Başaran² · Yalçın Duydu³

Received: 13 February 2020 / Accepted: 5 March 2020

© The Author(s) 2020

Un recente lavoro di epidemiologia di Bolt et al. (2020) ha evidenziato come i lavoratori delle miniere non hanno mostrato effetti e questo era in accordo ai livelli plasmatici e tissutali molto bassi, insufficienti per esercitare effetti negativi sulle funzioni riproduttive.

Il 73% del Boro mondiale proviene dalle miniere in Turchia



Miniera di Kirke

Borati come sostanze CMR

- 9 giugno 2010 – vengono adottate le **indicazioni di EChA** «Documento di supporto per l'identificazione di [acido borico e tetraborato di sodio] come SVHC a causa delle proprietà CMR» (**C**arcinogene, **M**utagene o tossiche per la **R**iproduzione)
- 18 giugno 2010- Acido borico e borace sono stati **aggiunti all'elenco delle sostanze estremamente problematiche (SVHC)**.
- Borati classificati dall'Unione Europea come composto di "**Categoria 1B**" del Sistema Globale Armonizzato (GHS), quindi associato a frasi di rischio R60-61 ("può ridurre la fertilità; può provocare danni al feto") solo su dati preclinici (senza evidenze cliniche).

ADME del Boro

Boro e borati:

- Sono prontamente e quasi completamente assorbiti (>90%) dall'intestino
- Si distribuiscono uniformemente nei fluidi corporei
- I livelli di boro nelle ossa (47,4 mg/kg di tessuto) indicano un maggiore assorbimento nelle ossa rispetto ad altri tessuti (30-40 mg/kg di tessuto)
- La via principale di eliminazione è la filtrazione glomerulare e >90%
- Non si accumula e nell'uomo, l'escrezione è relativamente rapida, con un'emivita di eliminazione di 24 ore o meno.

Legislazioni sui borati

I borati, come sottolineato da EChA, sono **ampiamente regolamentati da altre legislazioni** oltre a REACH e CLP:

- Prodotti biocidi-Regolamento (UE) 528/2012
- Regolamento sui fertilizzanti - Regolamento (UE) n. 2019/1009
- Materiali a contatto con gli alimenti-Regolamento (CE) n. 1935/2004 e (UE) n. 10/2011
- Acqua potabile-Direttiva 98/83/CE del Consiglio
- Additivi alimentari-Regolamento (UE) n. 1129/2011
- **Integratori alimentari-Regolamento (CE) n. 1170/2009**
- **Prodotti cosmetici -Regolamento (CE) n. 1223/2009**
- **Giocattoli-Direttiva 2009/48/CE**
- **Prodotti medicinali-Regolamento (CE) n. 726/2004**
- **Dispositivi medici-Regolamento (UE) 2017/745**

Cibo e Cosmetici

- Molti **cibi**, oltre all'acqua potabile soprattutto in certe zone, sono le principali fonti di boro.
- L'esposizione media più elevata al boro derivante dal suo utilizzo negli alimenti negli Stati membri europei è di 0,04 mg/kg bw/day per i bambini e 0,01 mg/kg bw/day per gli adolescenti, adulti e anziani
- In considerazione dell'assunzione di boro da altre fonti, L'EFSA ha stabilito il limite di 0,16 mg/kg bw/day
- La Commissione europea ha recentemente deciso di includere l'acido borico e il borace **nell'elenco delle sostanze proibite per uso cosmetico.**

Il Boro nei giocattoli

- Il boro è presente in molti giocattoli e in particolare nelle paste viscosi «slime»
- L'Istituto federale tedesco per la valutazione dei rischi (BfR) ha valutato il rischio per bambini in età di asilo che possono ingerire paste, con un approccio basato sulla esposizione
- Nel giugno 2022, gli esperti hanno emesso un parere calcolando che l'esposizione combinata (cutanea e orale) a una massa viscosa con il massimo rilascio di boro porta a **un'esposizione sistemica di 0,174 mg B/kg bw/day**, che supera leggermente l'ADI di 0,16 mg di boro/kg bw/day, calcolata dall'EFSA.
- Il BfR ha concluso che le masse viscosi come lo slime dei giocattoli, con una **possibile esposizione ripetuta di 0,174 mg B/kg nei bambini piccoli, presentano una probabilità molto bassa di insorgenza di effetti negativi cronici sulla salute**



Farmaci

- Nel 2015 EMA ha pubblicato una panoramica dei dati di sicurezza dei borati e ha **proposto di inserire in etichetta** e nel foglietto illustrativo dei medicinali contenenti avvertenze specifiche al di sopra della **soglia 0**
- Nel 2017 è stata pubblicata una **Panoramica dei commenti** ricevuti sulla bozza di 'Domande e risposte sull'acido bórico
- **La scelta del borato-buffer è adeguata e basata sull'esperienza**, compatibilità con altri eccipienti, con le sostanze farmacologiche e con il materiale di confezionamento
- E' stata quindi eliminata la necessità di riportare in etichetta le avvertenze relative al Boro fino ad **un'assunzione uguale o superiore ad a 1 mg di B/giorno** nei medicinali

Sostanze CMR nell'MDR 2017/745

Il Regolamento MDR 2017/745 introduce **requisiti rigorosi per l'uso di sostanze CMR**.

Se il DM contiene sostanze CMR >0,1%, il fabbricante deve **giustificarne l'uso** con:

- (i) un'analisi e una stima della **potenziale esposizione** del paziente o dell'utente alla sostanza;
- (ii) un'analisi di possibili sostanze **alternative**;
- (iii) l'argomentazione dei **motivi** per cui le possibili sostanze e/o materiali sostitutivi sono inappropriati;
- (iv) **qualsiasi orientamento disponibile e pertinente adottato dal comitato scientifico della Commissione** che comprenda una valutazione dei benefici e dei rischi della presenza di CMR e/o di una sostanza ED, **tenendo conto dello scopo e del contesto di utilizzo del dispositivo**, nonché di qualsiasi sostanza alternativa disponibile e di materiali, design o trattamenti medici alternativi.

Un altro caso di CMR: gli Ftalati

- Nel 2019 lo SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks) ha pubblicato una linea guida specifica sull'uso degli ftalati nei dispositivi medici
- Descrive metodologia per valutazione dei benefici e dei rischi (**BRA**) per giustificare la presenza di ftalati CMR 1A o 1B e/o ED (ftalati CMR/ED) nei dispositivi medici in percentuali superiori allo 0,1% in peso (w/w).
- **NECESSARIA NUOVA LINEA GUIDA**
- Approccio (BRA) necessario anche per altre sostanze CMR/ED presenti nei dispositivi medici, come i borati (livelli equivalenti di boro, necessarie etichette/avvertenze specifiche)

Valutazione tossicologica dei borati

- Conversione borati in boro-equivalenti
- Somma boro e concentrazione nella soluzione (<1% o >1%?)
- Calcolo esposizione in condizioni consigliate (mg/kg bw/day)
- Prevedere «mis-use» con uso esagerato (mg/kg bw/day)
- Se < 0.16 mg/kg bw/day, applicare approccio BRA (più facile per legacy device)
- Valutare il rischio ed eventuali avvertenze o esclusioni da segnalare nell'IFU

La dose è alla base della valutazione tossicologica

“Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit.”

“Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto.”



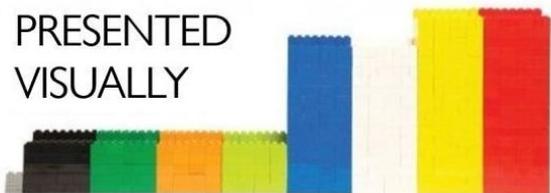
DATA



SORTED



PRESENTED
VISUALLY



ARRANGED



EXPLAINED
WITH A STORY



**La Valutazione Tossicologica:
l'importanza di una narrazione
chiara e coerente**

Grazie per l'attenzione

Isabella Andreini

Akros Bioscience

348 8624267

i.andreini@akrosbioscience.eu

www.akrosbioscience.eu