



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van borax in slijm

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA-BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	18-10-2018
Datum risicobeoordeling:	27-11-2018 concept, 29-3-2019 definitief
Projectnummer:	V/090130

Onderwerp

Kinderen gebruiken soms borax, een ingrediënt dat o.a. in lenzenvloeistof zit, om thuis 'slijm' te maken. Borax, gehydrateerd natriumtetraboraat, is een zeer zorgwekkende stof (ZZS) en volgens de CLP Verordening geclassificeerd als toxisch voor de voortplanting (Repr. 1B, H360FD). Onder andere Health Canada heeft burgers gewaarschuwd om kinderen niet met borax te laten spelen. Er circuleren echter diverse YouTube-filmpjes over het maken van 'slijm'. Ook werd in de Nederlandse online nieuwsbrief van Donald Duck in juli 2018 nog een recept gepubliceerd voor 'trollensnot', in feite 'slijm' op basis van borax. Het RIVM heeft contact gezocht met de DD-redactie en dit heeft geleid tot het publiceren van een alternatief recept.

Daarnaast bestaat er 'slijm'-speelgoed dat kant-en-klaar te koop is. De Engelse consumentenbond (Which?) onderzocht 11 soorten slime, hiervan bevatten 8 te veel borium. In onderzoeken van autoriteiten in Italië en Spanje hadden 6 van de 17 producten een te hoog gehalte en recent is ook in Denemarken 'slijm' speelgoed gesignaleerd met te veel borium. Er zijn in 2018 diverse RAPEX-meldingen gedaan vanwege een te hoog borax-gehalte van speelgoed. De gevonden migratiewaarden in dit speelgoed-slijm, uitgedrukt in hoeveelheden van het element boor, variëren van 512 tot 3871 mg B/kg.

Er is al een afspraak met VeiligheidNL dat er op korte termijn een pagina op de website WaarZitWatIn.nl zal worden gecreëerd over speelgoed-slijm, waar ook een waarschuwing zal worden opgenomen om niet zelf slijm te maken met borax. De productpagina slijm is in februari 2019 gepubliceerd (<https://waarzitwatin.nl/producten/slijm>).

BuRO wil nagaan in hoeverre kinderen risico's lopen bij het zelf maken van slijm en bij het spelen met kant-en-klaar slijm met een te hoge migratie van boriumverbindingen. Afhankelijk van de uitkomst zal eventueel een advies worden opgesteld over het monitoren van borax-gehalten in speelgoed en het waarschuwen voor zelf slijm maken.

Vraagstelling

Uitspraak met betrekking tot de volgende vragen:

- In hoeverre worden kinderen blootgesteld aan borax en eventueel andere boriumverbindingen, als ze
 - a) zelf 'slijm' maken met behulp van lenzenvloeistof;
 - b) spelen met kant-en-klaar 'slijm' waarvan de migratie van borium de norm overschrijdt, tot een waarde van 3871 mg B/kg?
- Wat is het risico voor kinderen in beide bovengenoemde situaties?

Elementen die in het antwoord moeten worden meegenomen:

- a) De dermale blootstelling aan boor uit speelgoed-slijm hangt af van de afgifte aan (zweet op) de huid. De migratiebepaling volgens de speelgoednorm gebeurt met verdund zoutzuur als simulant van maagzuur. Dit is bedoeld voor ingeslikt materiaal; de gevonden migratiewaarden kunnen dus niet zonder meer worden gebruikt voor dermale blootstelling. Uit metingen van BfR in 2004 leidt BuRO af dat bij extractie van een boorhoudend speelgoed met zweet-simulant half zo veel boorzuur beschikbaar komt als bij de zuur-migratietest uit de speelgoednorm. Het zou dan niet nodig zijn om eerst het gehalte boorzuur te berekenen, zoals Health Canada (2016) heeft gedaan [1]. Is deze redenering correct?
- b) De opname van borax en boorzuur via de huid is volgens de literatuur zeer beperkt. Health Canada (2016) heeft berekeningen uitgevoerd met absorptiewaarden van 0,5% en 10%; is dit realistisch, gezien de uitspraak van het RIVM dat de dermale biobeschikbaarheid van boor 'poor' is (van Engelen *et al.* 2008)? [1, 2]
- c) Kan een dosis over meerdere dagen worden gemiddeld, of is het beter de aanbeveling van SCHER (2016) te volgen, die zegt: "[...] for products used infrequently, use frequency should not be used to average out exposure over a longer time period. In the first instance, exposure should be calculated for the actual duration of an event (event exposure), and then expressed as that concentration per day"? [3]
- d) Van welke gezondheidskundige grenswaarde moeten we uitgaan? ECHA heeft in een Risk Assessment Report (2007) [4], uitgaande van een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 9,6 mg B/kg lichaamsgewicht/dag (mg/kg lg/dag), een Derived No Effect Level (DNEL) voor consumenten afgeleid van 0,320 mg B/kg lg/dag (totale assessment factor AF = 30). EFSA heeft echter in 2013 op basis van dezelfde NOAEL een groeps-ADI (Acceptable Daily Intake) vastgesteld van 0,16 mg B/kg lg/dag (totale assessmentfactor AF = 60) [5]. Aangezien de EFSA Opinion recenter is, lijkt het beter om uit te gaan van de groeps-ADI.

Conclusies

Uit de blootstellingsschatting zoals beschreven in dit advies blijkt dat er mogelijk reden tot zorg is wanneer kinderen spelen met kant-en-klaar-slijm met de gemeten migratiewaarden van boor zoals gemeld bij RAPEX 2018. Uitgaande van een migratiewaarde van 3871 mg B/kg is de totale blootstelling (0,183 mg/kg lg/d) net boven de referentiewaarde (0,175 mg/kg lg/d). De blootstellingschatting is conservatief uitgevoerd, met name in de keuze van de dermale absorptie. Er zijn echter ook hogere migratiewaarden gemeld in RAPEX waarbij de totale blootstelling de referentiewaarde overschrijdt. Dan kunnen gezondheidsrisico's niet uitgesloten worden.

Uit de risicobeoordeling voor het zelf maken van en spelen met slijm, waarbij

aangenomen wordt dat het gemaakte slijm uit 10-30% boorzuur-bevattende lenzenvloeistof bestaat, volgt geen risico. Het is echter niet uit te sluiten dat tijdens het maken van slijm een korte blootstelling aan boor plaatsvindt wanneer de handen direct worden blootgesteld aan lenzenvloeistof, een 4% oplossing borax of een poedervorm. Dit is niet meegenomen in het blootstellingsscenario in dit advies.

Elementen

- a) Er zijn verschillende methodes om de migratie van boor uit slijm te meten. BfR vergeleek de migratie tussen een speekselsimulant, zweetsimulant en een zuuroplossing. Er blijkt slechts een factor 4 te zitten tussen de hoogste en laagste gemeten migratiewaarde. In dit advies is geen correctie meegenomen voor het mogelijke verschil tussen een zweetsimulant en een zuuroplossing (factor 0,5), vanwege de beperkte meting van maar één slijmproduct. Health Canada maakt gebruik van de metingen van BfR en berekent een "leaching from simulated sweat" van 7% wat vervolgens gebruikt wordt in berekeningen. Omdat ieder product een andere matrix en boorgehalte heeft, is dit niet bruikbaar voor elk slijmproduct en hebben we deze benadering in dit advies niet over genomen.
- b) In verschillende studies wordt een dermale absorptie voor boor van 0,5% afgeleid. Omdat aangetoond is dat boorverbindingen makkelijker door een beschadigde huid kunnen penetreren is een dermale absorptie van 10% als worst-case aanname in de blootstellingsschatting meegenomen.
- c) In deze risicobeoordeling is uit gegaan van een blootstelling aan boor-bevattend slijm van drie keer per week. Dit wordt niet gezien als "infrequent use". De frequentie wordt meegenomen in de blootstellingsschatting die we vergelijken met de referentiewaarde voor chronische levenslange blootstelling.
- d) In verschillende studies/rapporten is de toxiciteit van boraten beschreven en vastgelegd. Daarnaast worden diverse veiligheidsfactoren toegepast om de NOAELs (No Observed Adverse Effect Level) door te rekenen naar een humane gezondheidkundige referentiewaarde. In dit advies is gekozen voor de NOAEL van 17,5 mg B/kg lg/d voor testiseffecten uit een 2 jaar repeated dose rattenstudie, vanwege de relevantie voor het scenario met kinderen. Er is gerekend met een veiligheidsfactor van 100, wat leidt tot een referentiewaarde van 0,175 mg B/kg lg/d. De groeps-ADI door EFSA voor boorverbindingen is 0,16 mg/kg lg/d en is afgeleid op ontwikkelingseffecten.

Achtergrondinformatie

Boor (borium, B) is een essentieel element in verschillende biologische processen en is noodzakelijk voor de groei van planten, dieren en mensen. Humane blootstelling vindt dan ook plaats via milieu, voedsel en drinkwater. In consumentenproducten als cosmetica kan boor in verschillende chemische samenstellingen gevonden worden. De meest voorkomende boraten zijn boorzuur en boorzouten als borax en natriumtetraboraat. Ze worden onder andere gebruikt als antimicrobieel conserveermiddel en pH-buffer in lenzenvloeistof.

Boor en boorverbindingen

Doordat boorzouten in gehydrateerde en niet-gehydrateerde vorm kunnen voorkomen en verschillende synoniemen gebruikt worden, kan er bij de interpretatie van literatuur verwarring ontstaan over de identiteit van het boraat waarover gesproken wordt. In onderstaande tabel wordt een (beknopt) overzicht gegeven van verschillende boraten, registratienummers en welke termen in dit advies gebruikt zullen worden. (Een volledig overzicht van boorzuur en boorzouten staat in Appendix A van het Health Canada rapport uit 2016 [1].)

Blootstelling aan boraten wordt in de literatuur meestal vermeld in de hoeveelheid boor (B) per fractie productgewicht of op basis van het molecuulgewicht van boor. Om de verschillende boraten met elkaar te kunnen vergelijken kunnen (indien relevant) de omrekeningsfactoren naar equivalente hoeveelheden boor (% [B]) gebruikt worden.

Tabel 1. Overzicht van naamgeving boorzuur en boorzouten

Nederlandse naam	Engelse naam	CAS nr	EC nr	Structuurformule	% [B]	E-nr
Boorzuur	Boric acid	10043-35-3 11113-50-1	233-139-2 234-343-4	H ₃ BO ₃	17,5	E284
Natriumtetraboraat	Disodium tetraborate anhydrous	1330-43-4	215-540-4	Na ₂ B ₄ O ₇	21,5	E285
Borax	Disodium tetraborate decahydrate	1303-96-4	215-540-4	Na ₂ B ₄ O ₇ *10H ₂ O	11,3	
Natriumoctaboraat	Disodium octaborate anhydrous	12008-41-2	234-541-0	B ₈ Na ₂ O ₁₃	25,4	
Gehydrateerd natriumoctaboraat	Disodium octaborate tetrahydrate	12280-03-4	234-541-0	B ₈ Na ₂ O ₁₃ *4H ₂ O	20,9	

Wet- en regelgeving

De in tabel 1 genoemde boraten staan in bijlage VI van de CLP Verordening met een geharmoniseerde classificatie als reproductie toxisch categorie 1B (Repr. 1B, H360 FD). Voor deze classificatie geldt een specifieke concentratielimiet van $\geq 4,5\%$ (natriumtetraboraat), $\geq 5,5\%$ (boorzuur) en $\geq 8,5\%$ (borax) [6]. Dit komt overeen met 1% boor. Voor de octaboraten is geen specifieke concentratielimiet bepaald, voor mengsels met octaboraten geldt $\geq 0,3\%$.

Lenzenvloeistof is een medisch hulpmiddel en valt onder onder de Wet op de Medische Hulpmiddelen. Dit betekent dat lenzenvloeistof is uitgezonderd van classificatie en labeling en ook de beperkingen voor cosmetica niet gelden (zie hieronder). Bij lenzenvloeistof is de concentratie boorzuur $<1\%$ [7].

Boorzuur (E284) en natriumtetraboraat (E285) zijn toegestane voedseladditieven in de EU (max. 4 g boorzuur/kg voedsel, overeenkomstig met 0,7 g boor/kg voedsel [8]).

Volgens de Speelgoedrichtlijn moet de migratie van diverse elementen, waaronder boor (borium), beperkt worden [9]. De migratielimiet voor boor uit speelgoed zoals slijm (categorie II) is 300 mg/kg. In de Speelgoednorm 'EN 71-3 Migratie van bepaalde elementen' is vastgelegd hoe de migratie uit speelgoed gemeten moet worden [10].

In de Cosmeticaverordening is vastgelegd dat stoffen met een geharmoniseerde classificatie als CMR (Kankerverwekkend, Mutageen, Reproductie toxisch) in principe verboden zijn in cosmetica [6]. Hier vallen de in tabel 1 genoemde boraten onder. In de Cosmeticaverordening staan boorzuur, boraten en tetraboraten nog met specifieke concentratielimieten in Annex III voor gebruik in talkpoeder, mondproducten, badproducten, haarproducten en andere producten [11]. Deze entry dateert echter van vóór de geharmoniseerde classificatie van de boorverbindingen als Reproductie toxisch categorie 1B uit 2010. Omdat er geen uitzonderingsprocedure is doorlopen volgens Artikel 15 van de Cosmeticaverordening en de classificatie meer dan 15 maanden geleden is ingegaan, is het gebruik van de CMR 1B geclassificeerde boraten niet langer toegestaan in cosmetica. Omdat nog niet alle stoffen met dergelijke classificatie opgenomen zijn in Annex II ("Lijst van stoffen die in cosmetische producten verboden zijn") van de Cosmeticaverordening, wordt een zogenoemde "Omnibus Act" ontwikkeld om hier duidelijkheid over te verschaffen.

Toxiciteit van boorverbindingen

Anorganische boraten worden in de waterige delen van slijmvliezen omgezet in boorzuur. Toxiciteitsstudies naar boorzuur zijn door middel van read-across dan ook relevant en bruikbaar voor classificatie van anorganische boraten, zoals borax en de andere in tabel 1 genoemde boraten.

Uit verschillende ontwikkelings- en reproductiestudies bij dieren blootgesteld aan boorzuur bleek dat boor nadelige effecten kan hebben op de fertiliteit, reproductie en ontwikkeling. Zo kan blootstelling aan boor resulteren in verminderde productie van sperma, een kleinere foetus, en prenatale mortaliteit. Daarnaast kan boor nadelige effecten op het centraal zenuwstelsel en cardiovasculaire systeem, apoptose in het maagdarmsstelsel, effecten op het immuunsysteem en oogirritatie geven [12]. Uit humane case studies en informatie van vergiftigingen centra blijkt dat de gemiddelde dosis boorzuur waar men (oraal) aan blootgesteld moet worden voordat er acuut klinische symptomen optreden in de range van 100 mg tot 55,5 g ligt [13]. De door boorzuur geïnduceerde afname in foetaal gewicht in ratten is het meest kritieke eindpunt. Boorzuur, borax en de andere in tabel 1 genoemde boraten zijn geclassificeerd als Repr. 1B en staan als zeer zorgwekkende stoffen (substance of very high concern, SVHC) op de REACH kandidaatslijst voor autorisatie [14]. Boorzuur kan irritatie aan de huid en ogen geven, maar niet in een dusdanige mate dat voor deze eigenschap classificatie nodig is.

Absorptie

Uit humane *in vivo* huidabsorptiestudies met verschillende boraten werd een dermale absorptie voor boor van $0,226 \pm 0,125\%$ vastgesteld [1, 4, 15]. De SSCS leidde hier een dermale absorptie voor boor van 0,5% van af (twee standaard deviaties boven 0,226%). In het rapport van Health Canada wordt gerefereerd naar een eerdere Health Canada studie waarbij, door tekortkomingen in het onderzoek, een dermale absorptie van 50%

werd gebruikt [1]. Als correctie hierop wordt in het Health Canada rapport een ruime range van 0.5 tot 10% voor dermale absorptie gebruikt.

Boraten penetreren gemakkelijk door een beschadigde huid. De absorptie door beschadigde huid wordt in risicobeoordelingen door de Danish EPA en Health Canada dan ook gezet op 100% [1, 16].

In humane en ratten studies werd een orale absorptie van boraten > 90% vastgesteld [4, 5, 16].

Voor dit advies gebruiken we voor de dermale absorptie in de blootstellingsberekeningen 0,5% voor de normale huid en 10% als worst-case schatting voor de beschadigde huid. Aangezien kinderen nog wel eens wondjes aan hun handen kunnen hebben, kan het zinvol zijn in de risicobeoordeling een hogere absorptiefactor dan 0,5% mee te nemen. Honderd procent dermale absorptie wordt als niet realistisch beschouwd. In de risicobeoordeling wordt de interne blootstelling na orale inname berekend op basis van 100% absorptie.

Gezondheidskundige referentiewaarden

In verschillende studies/rapporten is de toxiciteit van boraten beschreven en vastgelegd. Effecten op de fertiliteit, reproductie en ontwikkeling zijn gezien in muizen, ratten en konijnen. De meest gerefereerde studie met boorzuur is Price *et al.* waar op basis van een orale ontwikkelings-toxiciteitsstudie in ratten een NOAEL van 9,6 mg B/kg lg/d (mg boor/kg lichaamsgewicht/dag) is vastgesteld [17].

Dit is gebaseerd op een verminderd foetaal lichaamsgewicht, een toename in zwevende ribben en een toename in een verkorte 13^e rib in ratten en bij afwezigheid van maternale toxiciteit. Andere foetale effecten waarbij wel sprake was van maternale toxiciteit zijn malformaties van de ingewanden zoals vergrootte ventrikels, en cardiovasculaire effecten. In twee andere rattenstudies werden ook effecten op de testikels gevonden:

- Verminderd gewicht van de testikels in een 90-dagen rattenstudie (NOAEL 26,3 mg B/kg lg/d) (Weir en Fischer, 1972 in [5])
- Effecten aan de testikels in een 2-jaar durende rattenstudie met effecten als verminderde spermatie en volledige atrofie (NOAEL 17,5 mg B/kg lg/d) (EFSA 2004 in [5])

Door de jaren heen zijn verschillende veiligheidsfactoren gebruikt om de NOAEL door te rekenen naar een humane gezondheidskundige referentiewaarde (zie ook tabel 2a). Voor extrapolatie van dier naar mens worden de standaard veiligheidsfactoren voor toxicokinetiek (factor 4) en toxicodynamiek (factor 2,5) gebruikt. De standaard veiligheidsfactor voor intraspecies toxicodynamiek 3,2 wordt ongewijzigd toegepast. De veiligheidsfactor voor humane variabiliteit (intraspecies toxicokinetiek) is in het rapport van EFSA aangepast op basis van het effect van boor op de glomerulaire filtratiesnelheid bij zwangere vrouwen [5]. Bij zwangere vrouwen vindt er een effectievere uitscheiding van boor plaats wat in dit geval een kritisch fysiologisch eindpunt is aangezien zwangere vrouwen een gevoelige groep is wat betreft de effecten van blootstelling aan boor. De standaard veiligheidsfactor van 3,2 is hierdoor verlaagd naar 1,8. De totale veiligheidsfactor komt hierdoor op 60 (afgerond, $4 \times 2,5 \times 1,8 \times 3,2 = 57,6$) wat resulteert in een ADI (Acceptable Daily Intake) van 0,16 mg B/kg lg/d.

De veiligheidsfactor 60 is conservatiever dan sommige eerder gebruikte factoren, zoals bijvoorbeeld in de RAR van de EU uit 2007 (draft version), waarbij er van uit wordt gegaan dat er geen grote metabole verschillen zijn tussen rat en mens en deze veiligheidsfactor hiermee geheel komt te vervallen [4]. In het Transitional Annex XV

dossier uit 2008 [18] worden twee DNELs afgeleid, een voor effecten op de ontwikkeling op basis van de studie van Price *et al.* (NOAEL 9,6 mg B/kg lg/d), en een voor effecten op fertiliteit op basis van de studie van EFSA uit 2004 (NOAEL 17,5 mg B/kg lg/d). Voor beide DNELs wordt een veiligheidsfactor van 7,5 gehanteerd voor interspecies verschillen en een factor 10 voor intraspecies verschillen. De DNEL voor effecten op de ontwikkeling komt hierbij op 0,13 mg B/kg lg/d. Voor de benadering van de DNEL voor fertiliteit wordt nog een extra veiligheidsfactor 2 meegenomen wat resulteert in een DNEL van 0,12 mg B/kg lg/d.

In 2010 krijgt het Risk Assessment Committee (RAC) een verzoek om naar het gebruik van boorzuur en boraten bij het ontwikkelen van foto's te kijken [15]. RAC concludeert op grond van de beschikbare toxicologische informatie dat ontwikkelingseffecten, inclusief verlaagd foetaal lichaamsgewicht zoals skelet- en viscerale misvormingen in verschillende soorten (rat, muis en konijn) moeten worden beschouwd als het leidende effect voor de DNEL (Derived No Effect Level)-afleiding. Een chronische systemische DNEL voor de algemene populatie van 0,096 mg B/kg lg/d is afgeleid op basis van een orale ontwikkelingsstudie die aan de informatie-eisen voldoet om ontwikkelingseffecten te evalueren (OECD 414, GLP; NOAEL 9,6 mg B/kg lg/d). De standaard veiligheidsfactor van 100 is gebruikt in de RAC opinion [15]. Er wordt echter vermeld dat de standaard veiligheidsfactor gebruikt was, omdat er onvoldoende tijd was om alle toxicokinetiek-data goed te beoordelen.

In het rapport van Health Canada uit 2016 is naast de NOAEL van 9,6 mg B/kg lg/d ook een benchmark dose level van 2,90 mg B/kg lg/d afgeleid, gebaseerd op twee hondenstudies met als kritisch eindpunt een verminderd gewicht van de testikels, welke als 'point of departure' is gebruikt in de risicobeoordeling van het betreffende rapport [1]. Health Canada is hiermee de enige die deze studies gebruikt en geeft hier ook bij aan dat het 'limitations in quality' heeft. In het Transitional Annex XV dossier uit 2008 wordt opgemerkt dat deze twee hondenstudies volgens de REACH Guidelines (Klimisch score) als categorie 4 ("not assignable") geassocieerd zouden moeten worden omdat de opzet van het onderzoek ondeugdelijk en de verslaggeving gebrekkig is [18].

In het rapport van US EPA wordt een benchmark dose level (5%) afgeleid op basis van foetale gewichtsafname bij muizen en ratten bij 10,3 mg B/kg lg/d [19]. Er wordt een veiligheidsfactor van 66 gebruikt - welke ook gebaseerd is op de glomerulaire filtratiesnelheid/interindividuele toxicokinetiek - om op een orale referentiewaarde van 0,2 mg B/kg lg/d uit te komen. Deze waarden en redenering is door de Danish EPA overgenomen [16].

De veel gebruikte NOAEL van 9,6 mg B/kg lg/d is gebaseerd op foetale effecten welke gebruikt wordt om een algemene ADI te berekenen. Kinderen zijn naar verwachting minder gevoelig dan foetussen voor blootstelling aan boorverbindingen; voor een risicobeoordeling voor jonge kinderen wordt daarom ook een ander eindpunt gebruikt. De NOAEL van 17,5 mg B/kg lg/d die gebaseerd is op effecten aan de testikels in een 2-jaar durende rattenstudie wordt daarom in deze risicobeoordeling gebruikt (EFSA 2004 in [5]). Wat betreft de veiligheidsfactoren gaat de verlaging van de intraspecies toxicokinetiek die gebaseerd is op effecten bij zwangere vrouwen niet op voor kinderen. Hiermee komt de totale veiligheidsfactor op 100 wat resulteert in een referentiewaarde van 0,175 mg B/kg lg/d welke gebruikt zal worden in deze risicobeoordeling.

Tabel 2a. Points of departure, referentiewaarden en veiligheidsfactoren

Rapport	NOAEL (mg B/kg lg/d)	Benchmark dose (mg B/kg lg/d)	Veiligheidsfactoren				Totaal	Referentiewaarde (mg B/kg lg/d)
			Inter species toxicokinetic	Inter species toxicodynamic	Intra species toxicodynamic	Intra species toxicokinetic		
Health Canada 2016 [1]	9,6		-	-	-	-	-	-
	-	2,9	-	-	-	-	300*	0,01
EFSA 2013 [5]	9,6	-	4	2,5	3,2	1,8	60	0,16**
RAC opinion 2010 [15]	9,6	-	4	2,5	3,2	3,2	100	0,09
Transitional dossier 2008 [18]	9,6 17,5	-		7,5 7,5		10 10	75 150	0,13 0,12
RAR 2007 [4]	9,6	-	3	-	3,2	3,2	30	0,32
US EPA 2004 [19]	9,6	10,3	-	-	-	-	66	0,2
EFSA 2004 [1]	17,5		4	2,5	3,2	3,2	100	0,17

* In het Health Canada rapport wordt voor de vaststelling van de NOAEL verwezen naar een Health Canada rapport uit 2012. Daarin wordt een Margin of Exposure afgeleid van 300, gebaseerd op 10 (intraspecies verschillen), 10 (interspecies verschillen) en 3 (onzekerheid in de database m.b.t. effecten op de vrouwelijke voortplanting).

** In het EFSA rapport wordt gesproken over 'Acceptable Daily Intake' (ADI, mg B/kg lg/d)

Tabel 2b. Achtergrondblootstelling aan boorverbindingen

Rapport	Blootstellingsroute	Blootstelling (mg/kg lg/d)
Health Canada 2016 [1]	Milieu, voedsel en drinkwater	0,0033-0.0919
	Cosmetica	0,00003-1,399
EFSA 2013 [5]	Voedsel en drinkwater	0,027*
	Overig	0,0014

* Bij een lichaamsgewicht van 70 kg

Migratie

In de Speelgoednorm 'EN 71-3 Migratie van bepaalde elementen' is in 2009 de bepalingsmethode voor migratie van stoffen uit speelgoed vastgelegd [10]. De migratie van een stof uit speelgoed wordt bepaald door een monster van het speelgoed te nemen wat een uur bij 37°C in het donker in een zoutzuuroplossing (0.07 M) wordt geschud en vervolgens een uur wordt neergezet. Zo wordt de maag van een kind nagebootst. Vervolgens wordt het gehalte van de stof in de zoutzuuroplossing bepaald. De migratielimiet in de Speelgoedrichtlijn voor boor uit slijm (categorie II) is 300 mg B/kg [9].

RAPEX-meldingen

De RAPEX-meldingen in 2018 (geraadpleegd d.d. 29 oktober 2018) laten migratiewaarden van 396-5300 mg B/kg zien. Deze liggen ruim boven de migratielimiet van 300 mg/kg. De migratiewaarden zijn bepaald volgens de Speelgoednorm EN 71-3. In het recente onderzoek van Which? zijn concentraties van 75-1400 mg B/kg gemeten [18].

Voor dit advies maken we gebruik van de hoogste en laagste waarden in de range uit RAPEX (396-5300 mg B/kg), en van de door NVWA gevraagde 3871 mg B/kg.

Blootstelling

Achtergrondblootstelling

Boor is een essentieel element voor planten; blootstelling aan boor vindt dan ook vooral door het eten van groente en fruit plaats. Daarnaast is blootstelling aan boor door de aanwezigheid in diverse consumentenproducten als cosmetica en andere verzorgingsproducten (zie ook tabel 2b). De gemiddelde dagelijkse inname van boorzuur als gevolg door blootstelling via het milieu, voedsel en drinkwater ligt in de range van 0,0033-0.0919 mg B/kg lg/d, waarbij de groep van 0,5 tot 4-jarigen de hoogste blootstelling hebben per kilogram lichaamsgewicht [1]. De gemiddelde blootstelling aan boor door cosmetica is voor consumenten in Canada berekend op 0,00003-1,399 mg B/kg lg/d. EFSA schat de gemiddelde inname van boor via voedsel en drinkwater op 1,2 mg/d (gebaseerd op een studie uit het Verenigd Koninkrijk; 0,027 mg/kg lg/d bij een lichaamsgewicht van 70 kg; 0,046 mg/kg lg/d bij een lichaamsgewicht van 24,3 kg) [5]. De gemiddelde blootstelling aan boor uit andere producten (cosmetica, knutselmateriaal, speelgoed, natuurproducten, etc.) wordt geschat op 0,1 mg/d (0,0014 mg/kg lg/d bij een lichaamsgewicht van 70 kg; 0,0041 mg/kg lg/d bij een lichaamsgewicht van 24,3 kg).

Blootstelling via speelgoed-slijm

Boraten worden ook toegepast in (zelfgemaakt) speelgoed-slijm. Voor het zelf maken van slijm met borax of boorzuur is voor de consument eenvoudig lenzenvloeistof met borax/boorzuur te krijgen of kan er borax-poeder of een 4% borax oplossing via internet aangeschaft worden [20, 21].

Recent onderzoek

In een recente Koreaanse studie is de 'huid adhesie snelheid' (skin adhesion rate) bepaald voor kinderen die spelen met klei en kleiachtige producten [22]. De hoogste huid adhesie snelheid voor de onderzochte slijmproducten is $1,3 \times 10^{-3}$ g/min/cm². Dezelfde onderzoeksgroep onderzocht ook verschillende blootstellingsfactoren bij 10.000 kinderen in verschillende leeftijdsgroepen uiteenlopend van 0 tot 12 jaar die spelen met klei en slijm [23]. Zo blijkt 62% van de 3-12 jarige kinderen wel eens met slijm te spelen en 19% van de kinderen in de leeftijd van nul tot twee jaar. De groep 3-12 jarigen speelt

gemiddeld één keer per week met slijm en spelen er gemiddeld 15-20 minuten per keer mee. Voor de blootstellingschatting maken we gebruik van het 75 percentiel voor de frequentie en duur van de blootstelling. Deze zijn respectievelijk drie keer per week en 30 minuten per keer voor kinderen in de leeftijdsgroep 3-12 jaar [23].

Blootstellingsscenario's

Bij deze risicobeoordeling naar boor in slijm gaan we voor een Nederlandse situatie uit van kinderen die het vaakst zelf slijm maken: kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar. Voor standaardwaarden wordt gebruik gemaakt van de General Fact Sheet (2014), waarbij het 25 percentiel voor lichaamsgewicht van 24,3 kg en voor handoppervlak (totaal oppervlak van twee handen) van 460 cm² gebruikt wordt [24].

Tijdens het spelen met slijm is er dermale blootstelling door huidcontact. Bij het berekenen van de dermale blootstelling wordt een dermale absorptiefactor gebruikt voor boor van 0,5% en 10%. Er wordt uitgegaan van een huid adhesie factor van 1,3x10⁻³ g/min/cm² [22]. Verder wordt aangenomen dat de gemigreerde hoeveelheid boor, gemeten met de EN 71-3 methode, volledig beschikbaar is voor dermale blootstelling. Uit de studie van Park *et al.* blijkt dat kinderen tussen 3 en 12 jaar drie keer per week met slijm spelen (75 percentiel). Er wordt bij de berekeningen dan ook een blootstellingsfrequentie van 3/7 aangehouden. De dermale blootstelling (mg/kg lg) wordt als volgt berekend [22, 23]:

$$B_D = \frac{AF_D \times [B] \times B_t \times H_f \times H_{opp}}{LG} \times f \text{ (I)}$$

Waarbij:

B _D	Dermale blootstelling per keer met slijm spelen (mg/kg lg)
AF _D	Dermale absorptiefactor (%)
[B]	Migratie of concentratie boor (mg B/kg)
B _t	Blootstellingstijd (min)
H _f	Huid adhesie factor (g/min/cm ²)
H _{opp}	Handoppervlak (cm ²)
LG	Lichaamsgewicht (kg)
f	Frequentie blootstelling (events/week)

Door het hand-mond-gedrag van kinderen en onbedoelde consumptie is er ook orale blootstelling mogelijk. Om de orale blootstelling te kunnen schatten wordt uitgegaan van een inname van 900 mg per keer met slijm spelen. Hiervoor is de aanname van 30 mg/min voor een ingestiesnelheid gebruikt, die geschat is in de Children's Toys Fact Sheet [25] voor vingerverf. Bij een gebruik van 30 min [23] komt dit neer op 900 mg. Daarnaast wordt er uitgegaan van 100% absorptie na orale blootstelling. De orale blootstelling (mg/kg lg) wordt als volgt berekend:

$$B_O = \frac{AF_O \times [B] \times I_o}{LG} \times f \text{ (II)}$$

Waarbij:

B _O	Orale blootstelling per keer met slijm spelen (mg/kg lg)
AF _O	Orale absorptiefactor (%)
[B]	Migratie of concentratie boor (mg B/kg)
I _o	Orale inname (mg)
LG	Lichaamsgewicht (kg)
f	Frequentie blootstelling (events/week)

Met behulp van bovenstaande gegevens worden er twee blootstellingsscenario's uitgewerkt:

- Kinderen (6-11 jaar) die 30 minuten spelen met kant-en-klaar gekocht slijm waarbij migratie-waarden uit de RAPEX-meldingen worden gebruikt.
- Kinderen (6-11 jaar) die gedurende 60 minuten zelf slijm maken en er mee spelen waarbij borax-houdende lenzenvloeistof wordt gebruikt.

Blootstellingsscenario a: blootstelling aan kant-en-klaar slijm

Voor het berekenen van de dermale blootstelling bij het spelen met slijm worden de volgende drie waarden uit de RAPEX-meldingen gebruikt: 396, 3871 en 5300 mg B/kg. In tabel 3 wordt de met formule I berekende gemiddelde interne blootstelling per dag als gevolg van dermaal contact met een frequentie van drie keer per week weergegeven voor de twee dermale absorptiefactoren (0,5 en 10%) per gemeten concentratie boor.

Tabel 3. Dermale blootstelling aan kant-en-klaar-slijm

Dermale absorptiefactor (%)	0,5%			10%		
	Migratie of concentratie boor (mg B/kg)	396	3871	5300	396	3871
Blootstellingstijd (min)	30	30	30	30	30	30
Huid adhesie factor (g/min/cm ²)	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
Handoppervlak (cm ²)	460	460	460	460	460	460
Lichaamsgewicht (kg)	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3	24,3
Frequentie (events/week)	3/7	3/7	3/7	3/7	3/7	3/7
Blootstelling (mg/kg lg/d)	0,0006	0,0061	0,0084	0,0125	0,122	0,168

Tabel 4 laat de met formule II berekende gemiddelde interne blootstelling per dag als gevolg van orale inname zien bij een frequentie van drie keer per week met slijm spelen.

Tabel 4. Orale blootstelling aan kant-en-klaar-slijm

	900		
Migratie of concentratie boor (mg B/kg)	396	3871	5300
Orale absorptiefactor (%)	100%	100%	100%
Lichaamsgewicht (kg)	24,3	24,3	24,3
Frequentie (events/week)	3/7	3/7	3/7
Blootstelling (mg/kg lg/d)	0,0063	0,0614	0,0841

Wettelijke limiet

Wanneer bij het berekenen van de blootstelling gebruik wordt gemaakt van de wettelijke migratielimiet van 300 mg/kg [9], een dermale absorptie van 10% en een frequentie van 3 keer per week, is de dermale blootstelling met slijm spelen 0,0095 mg/kg lg/d. Bij een orale inname van 900 mg is de orale blootstelling van met slijm spelen 0,0047 mg/kg lg/d (totale interne blootstelling 0,0142 mg/kg lg/d; zie ook tabel 8).

Blootstellingsscenario b: blootstelling tijdens het zelf maken van slijm

Op het internet circuleren veel verschillende recepten voor het maken van slijm [26-30]. Als ingrediënten worden vaak producten die veelal al in huis aanwezig zijn of makkelijk en goedkoop te verkrijgen zijn gebruikt, zoals (knutsel)lijm, scheerschuim, borax- of boorzuur-bevattende lenzenvloeistof, zuiveringszout (baking soda, natriumbicarbonaat), wasmiddel, (voedings)kleurstoffen en/of glitters. Exacte verhoudingen van ingrediënten worden vaak niet gegeven en is ook afhankelijk van welke ingrediënten gebruikt worden. Over de benodigde hoeveelheid borax- of boorzuur-bevattende lenzenvloeistof wordt vaak vermeld 'wat lenzenvloeistof' of zelfs 'een flinke scheut' toe te voegen. Andere

recepten geven aan dat er één tot twee eetlepels lenzenvloeistof nodig zijn. Alles met de vermelding dat als het slijm nog te veel plakt, er nog wat meer lenzenvloeistof bij moet. Ook wordt het advies gegeven dat als het slijm na verloop van tijd wat uitgedroogd is, je er lenzenvloeistof bij kan doen om het weer slijmerig te krijgen. N.B. in plaats van borax- of boorzuur-bevattende lenzenvloeistof kan ook borax in poedervorm of in oplossing (bijv. 4%) via internet aangeschaft en gebruikt worden.

Voor het schatten van de blootstelling worden twee recepten gebruikt:

- Slijm op basis van 65 ml (knutsel)lijm, 340 ml scheerschuim en drie eetlepels boorzuur-bevattende lenzenvloeistof (ca. 50 ml). Het percentage boorzuur-bevattende lenzenvloeistof komt daarmee op 10%.
- Slijm op basis van een flesje (knutsel)lijm van 125 ml, een halve eetlepel zuiveringszout en ruim drie eetlepels boorzuur-bevattende lenzenvloeistof (ca. 50 ml). Het percentage boorzuur-bevattende lenzenvloeistof komt daarmee op 30%.

Voor de blootstellingsberekeningen wordt dan ook aangenomen dat 10-30% van het gemaakte slijm uit boorzuur-bevattende lenzenvloeistof bestaat. Het percentage boorzuur in lenzenvloeistof is <1%, er wordt gerekend met 1% boorzuur (waarvan 17,5% boor is) [7, 20].

Met behulp van formule I is de gemiddelde interne blootstelling per dag als gevolg van dermaal contact gedurende 60 minuten bij het bereiden van en spelen met zelfgemaakt slijm bij een frequentie van drie keer per week berekend. De resultaten zijn in tabel 5 weergegeven. N.B. In dit geval is alleen de concentratie boor in het slijm geschat, er is geen migratie van boor uit het zelfgemaakte slijm bekend of gemeten. De aanname in de dermale blootstellingschatting is in dit geval dat alle boor beschikbaar is voor migratie en daarna voor dermale blootstelling. Dit is zeer waarschijnlijk een worst-case schatting ten opzicht van scenario a, omdat het niet aannemelijk is dat met de migratie-meetmethode alle boor wordt geëxtraheerd. Zo berekende Health Canada met behulp van de metingen van BfR een migratie in zweet van afgerond 7%, zie voor verdere toelichting het antwoord bij het bespreken van element a (pagina 16).

Tabel 5. Dermale blootstelling bij het zelf maken van slijm

Dermale absorptiefactor (%)	0,5%		10%	
	10%	30%	10%	30%
Percentage lenzenvloeistof in slijm	10%	30%	10%	30%
Percentage boorzuur in lenzenvloeistof	1%	1%	1%	1%
Correctie naar boor	17,5%	17,5%	17,5%	17,5%
Blootstellingstijd (min)	60	60	60	60
Huid adhesie factor (g/min/cm ²)	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
Handoppervlak (cm ²)	460	460	460	460
Lichaamsgewicht (kg)	24,3	24,3	24,3	24,3
Frequentie (events/week)	3/7	3/7	3/7	3/7
Blootstelling (mg/kg lg/d)	0,0006	0,0017	0,0111	0,0332

Tabel 6 geeft de met formule II berekende gemiddelde interne blootstelling per dag als gevolg van orale inname bij het drie keer per week zelf maken van slijm en er mee spelen weer.

Tabel 6. Orale blootstelling bij het zelf maken van slijm

Inname door hand-mond-contact (mg)	900	
Percentage lenzenvloeistof in slijm	10%	30%
Percentage boorzuur in lenzenvloeistof	1%	1%
Correctie naar boor	17,5%	17,5%
Orale absorptie (%)	100%	100%
Lichaamsgewicht (kg)	24,3	24,3
Frequentie (events/week)	3/7	3/7
Blootstelling (mg/kg lg/d)	0,0028	0,0083

Totale interne blootstelling

In tabel 7 wordt een overzicht gegeven van de totale interne blootstelling op basis van de hierboven beschreven blootstellingsberekeningen.

Tabel 7. Totale interne blootstelling

(waarden in mg/kg lg/d)	Dermaal	Oraal	Totaal
Scenario a (spelen met kant-en-klaar slijm)*	0,122	0,0614	1,183
Scenario b (zelf slijm maken)**	0,0332	0,0083	0,042

* Uitgaande van 10% dermale absorptie in 3871 mg B/kg slijm

** Uitgaande van 10% dermale absorptie en 30% lenzenvloeistof

Onzekerheden in de blootstellingschatting

Slijmrecepten

Zoals aangegeven worden bij slijmrecepten geen exacte hoeveelheden aangegeven en zijn de verhoudingen afhankelijk van welke ingrediënten gebruikt worden. Op basis van een aantal recepten is daarom een schatting gemaakt van de hoeveelheid boorzuur-bevattende lenzenvloeistof die gemiddeld per keer slijm maken gebruikt wordt.

Migratie uit zelfgemaakt slijm

Er is geen migratie van boor uit zelfgemaakt slijm bekend. In de blootstellingsschatting is uitgegaan van 100% migratie. Dit is waarschijnlijk een overschatting maar informatie ontbreekt om een betere schatting te kunnen maken.

Bij de blootstelling aan boor in zelf gemaakt slijm wordt er van uitgegaan dat het boor evenredig verdeeld is door het slijm. Het is echter niet uit te sluiten dat tijdens het maken van slijm een korte blootstelling plaatsvindt wanneer de handen direct worden blootgesteld aan lenzenvloeistof, een 4% oplossing borax of een poedervorm.

Textuur en hoeveelheid slijm

Zowel kant-en-klaar-slijm als zelfgemaakt slijm kunnen variëren in textuur: van vrij vloeibaar, glibberig en plakkerig tot dik en 'fluffy'. Dit kan invloed hebben op de mate van plakken aan de huid (huid adhesie factor) en orale blootstelling.

De hoeveelheid slijm waarmee gespeeld wordt kan een rol spelen bij de dermale blootstelling die bepaald wordt op basis van het handoppervlak (contactoppervlak). Immers, hoe meer slijm, hoe groter de kans dat het volledige handoppervlak in contact komt met het slijm.

Dermale absorptie

Hoewel de dermale absorptie van boraten door de intacte humane huid erg laag lijkt te zijn (dermale absorptiefactor 0,5%), worden in sommige risicobeoordelingen hogere percentages voor dermale absorptie aangehouden (10, 23 of zelfs 100%). De beweegredenen voor de keuze van de hoogte van de dermale absorptiefactor worden niet in alle studies volledig onderbouwd. Uit onderzoeken blijkt ook dat boraten gemakkelijk

door een beschadigde huid penetreren. Aangezien kinderen nog wel eens wondjes aan hun handen kunnen hebben, kan het zinvol zijn in de risicobeoordeling een hogere absorptiefactor dan 0,5% mee te nemen. Om deze reden is met 10% gerekend. Een dermale absorptie van 100% wordt te worst-case geacht omdat het niet aannemelijk is dat een kind met zeer beschadigde handen zal spelen met slijm.

Risicobeoordeling

Uit tabel 8 kan geconcludeerd worden dat de (afgeronde) interne blootstelling bij spelen met kant-en-klaar-slijm (0,183 mg/kg lg/d) iets hoger is dan de (interne) referentiewaarde (0,175 mg/kg lg).

Bij het zelf maken van slijm ligt de interne blootstelling ruim een factor 4 lager dan de referentiewaarde. Uit de risicobeoordeling voor het gebruikte blootstellingsscenario voor het zelf maken van en spelen met slijm (waarbij aangenomen wordt dat het gemaakte slijm voor 10-30% uit boorzuur-bevattende lenzenvloeistof bestaat) volgt dus geen risico.

Wanneer in de berekening de boorconcentratie uit de wettelijke migratielimiet genomen wordt (300 mg B/kg), laat de blootstellingschatting een interne blootstelling zien die ruim een factor 12 lager ligt dan de gezondheidskundige referentiewaarde.

Tabel 8. Overzicht totale interne blootstellingschatting in scenario a. kant-en-klaar slijm, scenario b. zelf maken van slijm en c. boorconcentratie uit de wettelijke migratielimiet in scenario a. Dit wordt vergeleken met de gezondheidskundige referentiewaarde (ADI) van 0,175 mg/kg lg/d.

blootstellingschatting (in mg/kg lg/d)	Dermaal	Oraal	Totaal
Scenario a (spelen met kant-en-klaar slijm)*	0,122	0,061	0,183
Scenario b (zelf slijm maken)**	0,033	0,008	0,042
Referentiewaarde (mg/kg lg/d)	-	-	0,175
Wettelijke limiet***	0,009	0,005	0,014

* Uitgaande van 10% dermale absorptie en migratie van 3871 g B/kg slijm

** Uitgaande van 10% dermale absorptie en 30% lenzenvloeistof met 1% boorzuur

*** Uitgaande van migratielimiet (300 mg/kg) [9], 10% dermale absorptie en 900 mg orale inname

Hierbij moet opgemerkt worden dat de blootstellingschatting conservatief is, vanwege de keuze van 10% dermale absorptie. Verder is bij het zelf slijm maken een worst-case aanname gedaan met betrekking tot de migratie van boor uit het slijm.

Uit de studie van Park *et al.* blijkt dat kinderen tussen 3 en 12 jaar één keer per week zo'n 20 minuten per keer met slijm spelen [23]. De 75 percentielen zijn 3 keer per week en 30 minuten, dit komt neer op zo'n 156 keer per jaar. In deze risicobeoordeling vergelijken we de (conservatieve) dagelijkse blootstelling bij het spelen met kant-en-klaar-slijm (uitgaande van 3871 mg B/kg en de condities als genoemd in tabel 8) met de referentiewaarde voor chronische levenslange blootstelling. Hierbij wordt de referentiewaarde net overschreden. Bij blootstelling aan een hogere waarde (i.e. 5300 mg B/kg) wordt de referentiewaarde wel overschreden en kunnen gezondheidsrisico's niet uitgesloten worden. N.B. hierbij is een eventuele bijdrage uit de achtergrondblootstelling (0,0033-0,0919 mg B/kg lg/d) niet meegenomen.

In de uitgevoerde blootstellingschatting in risicobeoordeling is het jonge kind met een leeftijd van 0-2 jaar niet meegenomen. Uit de Koreaanse studie blijkt dat zij ook met slijm spelen. Voor deze groep is het misschien ook mogelijk dat er wat slijm ingeslikt wordt. Uitgaande van het beschreven blootstellingsscenario bij spelen met kant-en-klaar-slijm (scenario a.) en standaardwaarden voor een tweejarig kind blijkt de berekende totale blootstelling ruim onder de referentiewaarde te liggen.

Daarnaast is het ook niet uit te sluiten dat zwangere vrouwen (als verzorger van jonge kinderen privé of in werksituatie) blootgesteld worden aan boor-bevattend slijm. Gezien de toxische effecten van boraten op foetussen is er mogelijk een risico op schadelijke effecten bij het ongeboren kind bij blootstelling van de moeder. Dit is niet verder uitgewerkt in dit advies.

Uit recente (handhavings)onderzoeken blijkt dat kant-en-klaar-slijm naast boor ook andere (geclassificeerde) stoffen bevat. Het gaat hier om stoffen als parabenen en isothiazolinonen (MI en CMI) [16, 31, 32]. Een risicobeoordeling voor deze stoffen is buiten de scope van het gevraagde advies.

In Europa zijn verschillende merken slijm uit de handel gehaald. Het Franse onderzoeksinstituut ANSES waarschuwt voor de mogelijk schadelijke gevolgen van het zelf maken van slijm met boor-bevattende lenzenvloeistof en andere producten als lijm en wasmiddel die niet bedoeld zijn om kinderen mee te laten spelen [33].

Bij één van de RAPEX-meldingen wordt voor een product vermeld dat naast de migratiewaarde voor boor ook het aantal mesofiele aerobe bacteriën in het onderzochte speelgoed-slijm te hoog is en er risico op infectie is wanneer het slijm in contact komt met open wonden, mond, handen of ogen.

Conclusie

Er is mogelijk reden tot zorg wanneer kinderen spelen met kant-en-klaar-slijm met de gemeten migratieconcentraties van boor zoals gemeld bij RAPEX in 2018 (geraadpleegd d.d. 29 oktober 2018). Uitgaande van een migratiewaarde van 3871 mg B/kg is de totale blootstelling net boven de referentiewaarde. De blootstellingschatting is conservatief uitgevoerd, met name in de keuze van de dermale absorptie. In RAPEX zijn echter ook hogere waarden gemeld waarbij de totale blootstelling de referentiewaarde overschrijdt. Dan kunnen gezondheidsrisico's niet uitgesloten worden. Wanneer het kant-en-klaar-slijm voldoet aan de migratielimiet (300 mg/kg) is er geen risico op schadelijke effecten.

De risicobeoordeling voor het zelf maken van en spelen met slijm laat geen risico's zien. Het zelf maken van slijm met boor-bevattende lenzenvloeistof wordt echter niet aangeraden. Het is niet uit te sluiten dat tijdens het maken van slijm een korte piekblootstelling aan boor plaatsvindt wanneer de handen direct worden blootgesteld aan lenzenvloeistof, een 4% oplossing borax of een poedervorm. Daarnaast zijn lenzenvloeistof en andere ingrediënten die gebruikt worden niet bedoeld voor en onderzocht op langdurige dermale blootstelling.

Bespreking elementen

- a) De dermale blootstelling aan boor uit speelgoed-slijm hangt af van de afgifte aan (zweet op) de huid. De migratiebepaling volgens de speelgoednorm gebeurt met verdund zoutzuur als simulant van maagzuur. Dit is bedoeld voor ingeslikt materiaal; de gevonden migratiewaarden kunnen dus niet zonder meer worden gebruikt voor dermale blootstelling. Uit metingen van BfR in 2004 leidt BuRO af dat bij extractie van een boorhoudend speelgoed met zweet-simulant half zo veel boorzuur beschikbaar komt als bij de zuur-migratietest uit de speelgoednorm. Het zou dan niet nodig zijn om eerst het gehalte boorzuur te berekenen, zoals Health Canada (2016) heeft gedaan [1]. Is deze redenering correct?

In de studie beschreven door BfR worden verschillende methoden voor de migratiemethode van boor uit "Hüpfknete", een soort speelgoed-slijm, met elkaar vergeleken.

BfR heeft in 2004 de migratie van boorzuur gemeten met gebruik van een speekselsimulant, een zweetsimulant en in een zuuroplossing met en zonder schudden. Van elke meting worden één of twee resultaten weergegeven, die in de range van 0,1 g/17g tot 0,442 g/17 g liggen. Er zou geconcludeerd kunnen worden dat de methode met speekselsimulant (0,13 en 0,22 g/17 g) het meest geschikt is voor de orale blootstellingschatting m.b.t. sabbelen, de methode met zuuroplossing voor ingestie (0,1 en 0,2 g/17 g zonder schudden, en 0,272 en 0,442 g/17 g met schudden), en de methode met zweetsimulant voor dermale blootstelling (0,1 g/17g). Opgemerkt moet worden dat de hoogste gemeten migratie 0,442 g/17 g is (overeenkomstig met 26 mg boorzuur/g), wat overeenkomt met (17,5% B) 4,55 mg B/g slijm. Dit is veel lager dan de metingen vermeld in de RAPEX meldingen in 2017 en 2018. De factor verschil tussen de hoogste (0,442 g/17 g) en laagste (0,1 g/17 g) migratiehoeveelheid is maar een factor 4. In de blootstellingschatting door het RIVM in dit advies hebben we deze benadering niet meegenomen. Er is te weinig informatie (één slijmproduct met een gehalte van 8% boor, en één of twee migratiemetingen per vloeistof) en er mist een goede onderbouwing. Mogelijk is de dermale bijdrage in de totale blootstellingschatting van onze risicobeoordeling hiermee een overschatting, echter de onzekerheid in de aanname van de dermale absorptie is van meer belang. Het wordt aanbevolen om zowel gehalte als migratie te bepalen, en bij voorkeur eens in een aantal zelfgemaakte slijmproducten.

Health Canada maakt in haar blootstellingschatting gebruik van de metingen van BfR uit 2004 [1]. De gehaltebepaling aan boorzuur door BfR was 8%, dit betekent een gehalte van 1,36 g boorzuur/17 g. Gebruik makend van de migratie met zweetsimulant (0,1 g boorzuur/17 g) berekent Health Canada een "leaching from simulated sweat" van afgerond 7%. Dit getal wordt daarna gebruikt in hun berekening. Wij vinden dit niet juist, dit percentage migratie is geldig voor dit slijmproduct, met 8% boorzuur en in deze omstandigheden. Bij een ander product (andere matrix), een ander boorgehalte, en andere omstandigheden hoeft de migratie niet gelijk te zijn aan 7%. Idealiter is de situatie waarbij zowel de initiële aanwezige hoeveelheid boor als ook de migratie van boor uit slijm bepaald wordt.

- b) De opname van borax en boorzuur via de huid is volgens de literatuur zeer beperkt. Health Canada (2016) heeft berekeningen uitgevoerd met absorptiewaarden van 0,5% en 10%; is dit realistisch, gezien de uitspraak van het RIVM dat de dermale biobeschikbaarheid van boor 'poor' is (van Engelen *et al.* 2008)? [1, 2]

De biobeschikbaarheid voor de verschillende metalen, zoals beoordeeld in het Speelgoedrapport uit 2008 is verkregen vanuit een publicatie van Hostýnek *et al.* uit 1993 [2, 34]. Health Canada heeft een meer recente beoordeling uitgevoerd, vooral gebruik makend van studies van Wester *et al.* uit 1998 [1, 35, 36]. Hun conclusie is dat voor boor 0.5% een goede schatting van de dermale absorptie is. SCCS concludeerde dit ook in 2010 [37]. Omdat echter aangetoond is dat boorverbindingen gemakkelijker door een beschadigde huid kunnen penetreren, is in hun risicobeoordeling als worst-case ook 10% dermale absorptie meegenomen. Dit hebben wij in onze blootstellingschatting overgenomen.

- c) Kan een dosis over meerdere dagen worden gemiddeld, of is het beter de aanbeveling van SCHER (2016) te volgen, die zegt: "[...] for products used infrequently, use frequency should not be used to average out exposure over a longer time period. In the first instance, exposure should be calculated for the actual duration of an event (event exposure), and then expressed as that concentration per day"? [3]

In aanvulling op de opmerking van de SCHER, kan de update van de ECHA Guidance on consumer exposure assessment uit 2016 meegenomen worden [31]. Om rekening te houden met "infrequent uses" is de pragmatische aanpak daar om bij een frequentie van <15 per jaar de "event exposure" te vergelijken met een short-term DNEL. In het geval van speelgoedlijm laat de Koreaanse survey een range zien voor de frequentie van 1-14 keer per week, met een 75 percentiel van 3 keer per week (156 per jaar) [23]. Spelen met slijm is daarmee volgens de REACH Guidance niet een "infrequent use" maar "frequent use". Voor de risicobeoordeling in dit advies maakt het niet veel uit of er een NOAEL gebruikt wordt gebaseerd op een korte blootstelling (90-dagen rattenstudie, 26,3 mg B/kg lg/d) of langdurige blootstelling (2-jaar durende rattenstudie, 17,5 mg B/kg lg/d).

Daarnaast is bij de risicobeoordeling van een minder frequente blootstelling het toxische eindpunt van belang. In het geval van ontwikkelingseffecten zou een enkelvoudige blootstelling voldoende kunnen zijn om effecten te veroorzaken wanneer deze voorkomt in het juiste tijdvenster van ontwikkeling [31]. Dit benoemt RAC ook in haar opinie [15]. In dit geval is in de risicobeoordeling gekozen voor een referentiewaarde gebaseerd op een repeated dose studie waarin effecten op de testis gevonden werden. Deze kan vergeleken worden met de berekende dagelijkse blootstelling.

- d) Van welke gezondheidkundige grenswaarde moeten we uitgaan? ECHA heeft in een Risk Assessment Report (2007) [4], uitgaande van een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 9,6 mg B/kg lichaamsgewicht/dag (mg/kg lg/dag), een Derived No Effect Level (DNEL) voor consumenten afgeleid van 0,320 mg B/kg lg/dag (totale assessment factor AF = 30). EFSA heeft echter in 2013 op basis van dezelfde NOAEL een groeps-ADI (Acceptable Daily Intake) vastgesteld van 0,16 mg B/kg lg/dag (totale assessmentfactor AF = 60) [5]. Aangezien de EFSA Opinion recenter is, lijkt het beter om uit te gaan van de groeps-ADI.

De RAR uit 2007 [4] die binnen het Bestaande Stoffenkader is opgesteld door lidstaat Oostenrijk is niet afgerond voor deze wetgeving stopte. Het is dus nog steeds een concept. In het daaropvolgende Transitional Annex XV dossier uit 2008 [18] wordt de NOAEL van 9,6 mg B/kg lg/dag voor ontwikkelingseffecten uit de rattenstudie van Price *et al.* (OECD 414, GLP) als de "leading dose descriptor" gekozen voor systemische effecten. Daarbij wordt een factor 7,5 (interspecies verschillen) en 10 (intraspecies variatie) gebruikt, wat leidt tot een DNEL van 0,13 mg B/kg lg/dag. Wanneer gekeken wordt naar de effecten op fertiliteit, wordt een factor 2 meegenomen vanwege onzekerheid in effecten op de vrouwelijke fertiliteit. Deze wordt toegepast op de NOAEL van 17,5 mg B/kg lg /dag uit de rattenstudie van Weir (1966, in [1]) leidend tot een DNEL van 0,12 mg B/kg lg/dag. Deze DNEL ligt dicht bij de DNEL afgeleid voor ontwikkelingseffecten. Daarom wordt de DNEL voor effecten op de voortplanting (0,12 mg B/kg lg/d) vastgesteld als de leidende systemische DNEL.

In 2010 kreeg het RAC het verzoek van de Commissie om naar boorverbindingen in fotochemicaliën te kijken. In die specifieke opinie [15] worden dezelfde uitgangspunten als in het Transitional Dossier [18] gekozen. Er wordt echter gekozen voor andere veiligheidsfactoren, er is gekozen voor een totale veiligheidsfactor van 100 waarbij opgemerkt wordt dat vanwege tijdsgebrek niet in detail gekeken is naar de toxicokinetiekstudies. Dit resulteert tot een DNEL voor ontwikkelingseffecten van 0,096 mg B/kg l/dag en een DNEL voor de voortplanting (male en female) van 0,175 mg B/kg lg/dag.

De groeps-ADI door EFSA vastgesteld in 2013 [5] is geldig voor meerdere boorverbindingen. Uitgangspunt hierbij is een ontwikkelings-toxiciteitsstudie in ratten met een NOAEL van 9.6 mg/kg lg/dag en een totale veiligheidsfactor van 60. Hierin zit een aanpassing voor een verschil in nierklaring bij zwangeren.

Health Canada (2016) [1] neemt als enige de testis-effecten in hondenstudies als uitgangspunt. De benchmark dose van 2,9 mg/kg lg/dag afgeleid door Canada met de voorgestelde veiligheidsfactor van 300 (Health Canada, 2012, in [1]) zou leiden tot een referentiewaarde van 0,01 mg/kg lg/dag. In de EFSA opinion en het Transitional Annex XV dossier worden de hondenstudies van Weir en Fischer als oud en gebrekkig en niet voldoende betrouwbaar beoordeeld [5, 18].

In dit advies, waarin het risico voor kinderen wordt geschat, kiezen we voor de effecten op de testis gevonden in een 2-jaar durende repeated dose rattenstudie, gebruik makend van een veiligheidsfactor 100. Dit leidt tot een referentiewaarde van 0,175 mg B/kg lg/dag.

Referenties

1. Health Canada. *Boric Acid, its Salts and its Precursors*, in *Draft Screening Assessment*. 2016.
2. RIVM (Van Engelen et al.), *Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements*, 320005005/2007. 2008.
3. SCHER, *Final Opinion on Estimates of the amount of toy materials ingested by children*. 2016.
4. EU, *Disodium tetraborate, anhydrous, boric acid, boric acid, crude natural*, Risk Assessment Report, Draft. 2007.
5. EFSA, *Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives*, in *EFSA Journal* 2013; 11(10): 3407. 2013.
6. EU, *Verordening betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels*, in Nr. 1272/2008. 2008.
7. EMA, *Questions and answers on boric acid and borates used as excipients in medicinal products for human use*, Committee for Human Medicinal Products. 2017.
8. EU, *Verordening levensmiddelenadditieven*, in Nr. 1129/2011. 2011.
9. EU, *Richtlijn betreffende de veiligheid van speelgoed*, in 2009/48/EG. 2009.
10. NEN, *Veiligheid van speelgoed - Deel 3: Migratie van bepaalde elementen*, in *NEN-EN 71-3*. 2018.
11. EU, *Verordening cosmetica*, in Nr. 1223/2009. 2009.
12. Khaliq, H., Z. Juming, and P. Ke-Mei, *The Physiological Role of Boron on Health*. *Biol Trace Elem Res*, 2018. 186(1): p. 31-51.
13. Litovitz, T.L., et al., *Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions*. *Am J Emerg Med*, 1988. 6(3): p. 209-13.
14. ECHA. *Registration Dossier Disodium tetraborate, anhydrous*. 2018 [cited 2018, 8 November].
15. ECHA, *Opinion on new scientific evidence on the use of boric acid and borates in photographic applications by consumers*, Committee for Risk Assessment. 2010.
16. Danish EPA. *Survey and release of chemical substances in "slimy" toys*. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 67. 2005.
17. Price, C.J., et al., *Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation*. *Fundam Appl Toxicol*, 1996. 32(2): p. 179-93.
18. EU, *Transitional Annex XV Dossier on Boric acid*. 2008.
19. US EPA. *Boron and Compounds*. 2004.
20. Biotrue, *Safety Data Sheet*, C.L. Solution. 2016.
21. Hekserij, D. *Boraxoplossing 4% (T) 250 ml*. 2018 [cited 2018, 8 November]; Available from: <https://www.hekserij.nl/shop/educatief/chemicalien/borax-oplossing-4-t-250-ml/>.
22. Guak, S.L., M; Shin, H; Park, J; Lee, K, *Determination of Skin Adhesion Rate of Children's Modeling Clay for Exposure Assessment*. *J Environ Health Sci.*, 2018. 2018; 44(3): 238-243.
23. Park, J.L., M; Ji, K; Lee, K, *Estimation of Exposure to Preservatives from Modelling Clays and Slimes Use in Korea*, in *ISES-ISEE 2018*. Ottawa, Canada.
24. RIVM (Te Biesebeek et al.), *General Fact Sheet. General default parameters for estimating consumer exposure - Updated version 2014*, 090013003/2014. 2014.
25. RIVM (Bremmer and Van Veen), *Children's Toys Fact Sheet. To assess the risks for the consumer*, 612810012/2002. 2002.
26. Hoe werkt dat?. *Hoe maak je slijm: 7 makkelijke recepten*. 2018 [cited 2018, 8 November]; Available from: <https://www.hoewerktat.be/handwerk/hoe-maak-je-slijm#lenzenvloeistof>.
27. Famme. *Zelf snel en makkelijk slijm maken: zo doe je dat (4 verschillende soorten)*. 2018 [cited 2018, 8 November]; Available from: <https://www.famme.nl/zelf-slijm-maken/>.

28. Slijm maken. *Super fluffy slijm maken*. 2018 [cited 2018, 8 November]; Available from: <http://slijmmaken.nl/fluffy-slijm-maken/>.
29. Mamaliefde. *DIY: 5 recepten om zelf slijm te maken*. 2018 [cited 2018, 8 november]; Available from: <https://www.mamaliefde.nl/blog/slijm-maken-recept-zonder-lijm-lenzenvloeistof-met-scheerschuim-wasmiddel/>.
30. Zo Mijntje. *DIY - Zelf slijm maken!* 2018 [cited 2018, 8 November]; Available from: <http://www.zomijntje.nl/DIY--Zelf-slijm-maken>.
31. ECHA, *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R. 15: Consumer exposure assessment*. 2016.
32. Miljødirektoratet, *Salg av ulovlig slim-leketøy*. 2018. <http://www.miljodirektoratet.no/no/Nyheter/Nyheter/2018/Oktober-2018/slim-og-putty-viste-at-flere-butikker-solgte-slike-leketøy-som-lekket-ut-ulovlige-hoye-verdier-av-stoffer/>
33. ANSES, *Le Slime, une pâte très prisée mais pas sans risque*. 2018.
34. Hostynek, J.J., et al., *Metals and the skin*. Crit Rev Toxicol, 1993. 23(2): p. 171-235.
35. Wester, R.C., et al., *In vitro percutaneous absorption of boron as boric acid, borax, and disodium octaborate tetrahydrate in human skin: a summary*. Biol Trace Elem Res, 1998. 66(1-3): p. 111-20.
36. Wester, R.C., et al., *In vivo percutaneous absorption of boric acid, borax, and disodium octaborate tetrahydrate in humans compared to in vitro absorption in human skin from infinite and finite doses*. Toxicol Sci, 1998. 45(1): p. 42-51.
37. SCCS, *Opinion on Boron Compounds*. SCCS/1249/09, 2010.