

CONVEGNO NAZIONALE LA SICUREZZA CHIMICA DEI PRODOTTI COSMETICI

Bologna, 19 aprile 2024

Sicurezza chimica dei prodotti cosmetici: strumenti e metodologia per la valutazione dei rischi

Leonello Attias, Raffaella Cresti - Istituto Superiore di Sanità

Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

► **B** **REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**
del 30 novembre 2009
sui prodotti cosmetici
(rifusione)
(Testo rilevante ai fini del SEE)
(GU L 342 del 22.12.2009, pag. 59)

Modificato da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► M1	Regolamento (UE) n. 344/2013 della Commissione del 4 aprile 2013	L 114	1	25.4.2013
► M2	Regolamento (UE) n. 483/2013 della Commissione del 24 maggio 2013	L 139	8	25.5.2013
► M3	Regolamento (UE) n. 658/2013 della Commissione del 10 luglio 2013	L 190	38	11.7.2013
► M4	Regolamento (UE) n. 1197/2013 della Commissione del 25 novembre 2013	L 315	34	26.11.2013
► M5	Regolamento (UE) n. 358/2014 della Commissione del 9 aprile 2014	L 107	5	10.4.2014
► M6	Regolamento (UE) n. 866/2014 della Commissione dell'8 agosto 2014	L 238	3	9.8.2014
► M7	Regolamento (UE) n. 1003/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	1	26.9.2014
► M8	Regolamento (UE) n. 1004/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	5	26.9.2014
► M9	Regolamento (UE) 2015/1190 della Commissione del 20 luglio 2015	L 193	115	21.7.2015
► M10	Regolamento (UE) 2015/1298 della Commissione del 28 luglio 2015	L 199	22	29.7.2015
► M11	Regolamento (UE) 2016/314 della Commissione del 4 marzo 2016	L 60	59	5.3.2016
► M12	Regolamento (UE) 2016/621 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	4	22.4.2016
► M13	Regolamento (UE) 2016/622 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	7	22.4.2016
► M14	Regolamento (UE) 2016/1120 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	1	12.7.2016
► M15	Regolamento (UE) 2016/1121 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	4	12.7.2016
► M16	Regolamento (UE) 2016/1143 della Commissione del 13 luglio 2016	L 189	40	14.7.2016
► M17	Regolamento (UE) 2016/1198 della Commissione del 22 luglio 2016	L 198	10	23.7.2016
► M18	Regolamento (UE) 2017/237 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	12	11.2.2017
► M19	Regolamento (UE) 2017/238 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	37	11.2.2017
► M20	Regolamento (UE) 2017/1224 della Commissione del 6 luglio 2017	L 174	16	7.7.2017
► M21	Regolamento (UE) 2017/1410 della Commissione del 2 agosto 2017	L 202	1	3.8.2017

Art. 2 Definizione "sulle superfici esterne"

Articolo 2

Definizioni

1. Ai fini del presente regolamento si intende per:

- a) «prodotto cosmetico»: qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei;

Art. 3 Sicurezza (etichetta, istruzioni)

CAPO II

SICUREZZA, RESPONSABILITÀ, LIBERA CIRCOLAZIONE

Articolo 3

Sicurezza

I prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato sono sicuri per la salute umana se utilizzati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili, tenuto conto in particolare di quanto segue:

- a) presentazione, compresa la conformità alla direttiva 87/357/CEE,
- b) etichettatura,
- c) istruzioni per l'uso e l'eliminazione,
- d) qualsiasi altra indicazione o informazione da parte della persona responsabile definita dall'articolo 4.

La presenza di avvertenze non dispensa le persone definite agli articoli 2 e 4 dal rispetto degli altri obblighi previsti dal presente regolamento.



Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

► **B** REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 30 novembre 2009
sui prodotti cosmetici
(rifusione)
(Testo rilevante ai fini del SEE)
(GU L 342 del 22.12.2009, pag. 59)

Modificato da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► M1	Regolamento (UE) n. 344/2013 della Commissione del 4 aprile 2013	L 114	1	25.4.2013
► M2	Regolamento (UE) n. 483/2013 della Commissione del 24 maggio 2013	L 139	8	25.5.2013
► M3	Regolamento (UE) n. 658/2013 della Commissione del 10 luglio 2013	L 190	38	11.7.2013
► M4	Regolamento (UE) n. 1197/2013 della Commissione del 25 novembre 2013	L 315	34	26.11.2013
► M5	Regolamento (UE) n. 358/2014 della Commissione del 9 aprile 2014	L 107	5	10.4.2014
► M6	Regolamento (UE) n. 866/2014 della Commissione dell'8 agosto 2014	L 238	3	9.8.2014
► M7	Regolamento (UE) n. 1003/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	1	26.9.2014
► M8	Regolamento (UE) n. 1004/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	5	26.9.2014
► M9	Regolamento (UE) 2015/1190 della Commissione del 20 luglio 2015	L 193	115	21.7.2015
► M10	Regolamento (UE) 2015/1298 della Commissione del 28 luglio 2015	L 199	22	29.7.2015
► M11	Regolamento (UE) 2016/314 della Commissione del 4 marzo 2016	L 60	59	5.3.2016
► M12	Regolamento (UE) 2016/621 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	4	22.4.2016
► M13	Regolamento (UE) 2016/622 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	7	22.4.2016
► M14	Regolamento (UE) 2016/1120 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	1	12.7.2016
► M15	Regolamento (UE) 2016/1121 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	4	12.7.2016
► M16	Regolamento (UE) 2016/1143 della Commissione del 13 luglio 2016	L 189	40	14.7.2016
► M17	Regolamento (UE) 2016/1198 della Commissione del 22 luglio 2016	L 198	10	23.7.2016
► M18	Regolamento (UE) 2017/237 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	12	11.2.2017
► M19	Regolamento (UE) 2017/238 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	37	11.2.2017
► M20	Regolamento (UE) 2017/1224 della Commissione del 6 luglio 2017	L 174	16	7.7.2017
► M21	Regolamento (UE) 2017/1410 della Commissione del 2 agosto 2017	L 202	1	3.8.2017

Art. 14

All. II vietate

All. III restrizioni

All. IV coloranti

All. V conservanti

All. VI filtri UV

Articolo 14

Restrizioni applicabili alle sostanze elencate negli allegati

1. Fatto salvo l'articolo 3, i prodotti cosmetici non possono contenere:
 - a) sostanze vietate:
 - sostanze vietate di cui all'allegato II;
 - b) sostanze soggette a restrizioni:
 - sostanze soggette a restrizioni non impiegate conformemente alle restrizioni indicate nell'allegato III;
 - c) coloranti:
 - i) coloranti diversi da quelli elencati nell'allegato IV e coloranti ivi elencati ma non impiegati conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato, ad eccezione dei prodotti per la colorazione dei capelli di cui al paragrafo 2;
 - ii) fatte salve la lettera b), la lettera d), punto i) e la lettera e), punto i), sostanze elencate nell'allegato IV ma non destinate ad essere impiegate come coloranti, e non impiegate conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato.
 - d) conservanti:
 - i) conservanti diversi da quelli elencati nell'allegato V e conservanti ivi elencati ma non impiegati conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato;
 - ii) fatte salve la lettera b), la lettera c), punto i) e la lettera e), punto i), sostanze elencate nell'allegato V ma non destinate ad essere impiegate come conservanti, e non impiegate conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato.
 - e) filtri UV:
 - i) Filtri UV diversi da quelli elencati nell'Allegato VI e filtri UV ivi elencati ma non impiegati conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato;
 - ii) fatte salve la lettera b), la lettera c), punto i), e la lettera d), punto i), sostanze elencate nell'allegato VI ma non destinate ad essere impiegate come filtri UV, e non impiegate conformemente alle condizioni indicate nel suddetto allegato.
 2. In seguito ad una decisione della Commissione relativa all'estensione dell'ambito d'applicazione dell'allegato IV ai prodotti per la colorazione dei capelli, tali prodotti non possono contenere coloranti destinati a colorare i capelli diversi da quelli elencati nell'allegato IV e coloranti destinati a colorare i capelli che sono elencati in tale allegato ma non vengono impiegati in modo conforme alle condizioni ivi indicate.
- La decisione della Commissione di cui al primo comma, volta a modificare elementi non essenziali del presente regolamento, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 32, paragrafo 3.

Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento

► **B** **REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**
del 30 novembre 2009
sui prodotti cosmetici
(rifusione)
(Testo rilevante ai fini del SEE)
(GU L 342 del 22.12.2009, pag. 59)

Modificato da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► M1	Regolamento (UE) n. 344/2013 della Commissione del 4 aprile 2013	L 114	1	25.4.2013
► M2	Regolamento (UE) n. 483/2013 della Commissione del 24 maggio 2013	L 139	8	25.5.2013
► M3	Regolamento (UE) n. 658/2013 della Commissione del 10 luglio 2013	L 190	38	11.7.2013
► M4	Regolamento (UE) n. 1197/2013 della Commissione del 25 novembre 2013	L 315	34	26.11.2013
► M5	Regolamento (UE) n. 358/2014 della Commissione del 9 aprile 2014	L 107	5	10.4.2014
► M6	Regolamento (UE) n. 866/2014 della Commissione dell'8 agosto 2014	L 238	3	9.8.2014
► M7	Regolamento (UE) n. 1003/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	1	26.9.2014
► M8	Regolamento (UE) n. 1004/2014 della Commissione del 18 settembre 2014	L 282	5	26.9.2014
► M9	Regolamento (UE) 2015/1190 della Commissione del 20 luglio 2015	L 193	115	21.7.2015
► M10	Regolamento (UE) 2015/1298 della Commissione del 28 luglio 2015	L 199	22	29.7.2015
► M11	Regolamento (UE) 2016/314 della Commissione del 4 marzo 2016	L 60	59	5.3.2016
► M12	Regolamento (UE) 2016/621 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	4	22.4.2016
► M13	Regolamento (UE) 2016/622 della Commissione del 21 aprile 2016	L 106	7	22.4.2016
► M14	Regolamento (UE) 2016/1120 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	1	12.7.2016
► M15	Regolamento (UE) 2016/1121 della Commissione dell'11 luglio 2016	L 187	4	12.7.2016
► M16	Regolamento (UE) 2016/1143 della Commissione del 13 luglio 2016	L 189	40	14.7.2016
► M17	Regolamento (UE) 2016/1198 della Commissione del 22 luglio 2016	L 198	10	23.7.2016
► M18	Regolamento (UE) 2017/237 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	12	11.2.2017
► M19	Regolamento (UE) 2017/238 della Commissione del 10 febbraio 2017	L 36	37	11.2.2017
► M20	Regolamento (UE) 2017/1224 della Commissione del 6 luglio 2017	L 174	16	7.7.2017
► M21	Regolamento (UE) 2017/1410 della Commissione del 2 agosto 2017	L 202	1	3.8.2017

Art. 15 CMR

CSSC

Articolo 15

Sostanze classificate come sostanze CMR

1. L'utilizzo, nei prodotti cosmetici, di sostanze classificate come sostanze CMR di categoria 2, ai sensi dell'allegato VI, parte 3 del regolamento (CE) n. 1272/2008 è vietato. Tuttavia, una sostanza classificata nella categoria 2 può essere utilizzata nei prodotti cosmetici se è stata sottoposta alla valutazione del CSSC e dichiarata sicura per l'utilizzo nei prodotti cosmetici. A tal fine, la Commissione adotta le misure necessarie secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 32, paragrafo 3 del presente regolamento.

2. L'utilizzo, nei prodotti cosmetici, di sostanze classificate come sostanze CMR 1A o 1B ai sensi dell'allegato VI, parte 3 del regolamento (CE) n. 1272/2008 è vietato.

Tuttavia le suddette sostanze possono essere eccezionalmente impiegate nei prodotti cosmetici se, successivamente alla loro classificazione come sostanze CMR 1A o 1B ai sensi dell'allegato VI, parte 3 del regolamento (CE) n. 1272/2008, vengono soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

- sono conformi alle prescrizioni relative alla sicurezza di cui al regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare⁽¹⁾;
- non sono disponibili sostanze alternative adeguate, come documentato nell'analisi delle alternative;
- l'applicazione è fatta per un uso particolare della categoria di prodotti con un'esposizione conosciuta; nonché
- sono state valutate e ritenute sicure dal CSSC per l'impiego nei prodotti cosmetici, in particolare in vista dell'esposizione a detti prodotti e tenendo in considerazione l'esposizione complessiva derivante da altre fonti, tenendo particolarmente conto dei gruppi di popolazione vulnerabili.

Il presente sito è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. La fidelity del'italiano non garantisce alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni finali dei testi alle procedure, compresi i loro prototipi, sono quelle pubblicate sul sito ufficiale dell'italiano europeo e disponibili su EUR-Lex. Tutti i testi ufficiali sono disponibili integralmente sul sito del presente documento.

REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 30 novembre 2009
sui prodotti cosmetici
(diramato)
(Testo rilevante al fine del SEE)
OGU L 318/09/2012/0009, pag. 283

Modifica di:

Versione ufficiale

		n.	pag.	data
► M1	Regolamento (CE) n. 814/2003 della Commissione del 4 aprile 2003	L 101	1	20.4.2003
► M2	Regolamento (CE) n. 454/2003 della Commissione del 24 maggio 2003	L 135	3	29.5.2003
► M3	Regolamento (CE) n. 458/2003 della Commissione del 10 luglio 2003	L 190	58	11.7.2003
► M4	Regolamento (CE) n. 1100/2003 della Commissione del 21 novembre 2003	L 311	81	28.11.2003
► M5	Regolamento (CE) n. 268/2004 della Commissione del 9 aprile 2004	L 20	3	10.4.2004
► M6	Regolamento (CE) n. 560/2004 della Commissione dell'8 agosto 2004	L 210	3	9.8.2004
► M7	Regolamento (CE) n. 1080/2004 della Commissione del 18 settembre 2004	L 252	1	20.9.2004
► M8	Regolamento (CE) n. 1004/2004 della Commissione del 10 settembre 2004	L 252	1	20.9.2004
► M9	Regolamento (CE) 2014/1130 della Commissione del 25 luglio 2004	L 201	115	25.7.2004
► M10	Regolamento (CE) 2014/1298 della Commissione del 29 luglio 2004	L 200	22	29.7.2004
► M11	Regolamento (CE) 2014/2014 della Commissione del 4 marzo 2004	L 60	59	5.3.2004
► M12	Regolamento (CE) 2014/471 della Commissione del 21 aprile 2004	L 104	4	22.4.2004
► M13	Regolamento (CE) 2014/612 della Commissione del 21 aprile 2004	L 100	7	22.4.2004
► M14	Regolamento (CE) 2014/1129 della Commissione del 11 luglio 2004	L 187	1	12.7.2004
► M15	Regolamento (CE) 2014/1123 della Commissione del 11 luglio 2004	L 187	4	12.7.2004
► M16	Regolamento (CE) 2014/1140 della Commissione del 12 luglio 2004	L 189	40	14.7.2004
► M17	Regolamento (CE) 2014/1190 della Commissione del 22 luglio 2004	L 190	18	23.7.2004
► M18	Regolamento (CE) 2014/2217 della Commissione del 21 febbraio 2007	L 38	12	11.2.2007
► M19	Regolamento (CE) 2014/2328 della Commissione del 18 febbraio 2007	L 38	37	11.2.2007
► M20	Regolamento (CE) 2014/2329 della Commissione del 18 febbraio 2007	L 38	18	11.2.2007
► M21	Regolamento (CE) 2014/2330 della Commissione del 18 febbraio 2007	L 38	1	11.2.2007

Art. 17 Tracce

Articolo 17

Tracce di sostanze vietate

La presenza involontaria di una quantità ridotta di una sostanza vietata, derivante da impurezze degli ingredienti naturali o sintetici, dal procedimento di fabbricazione, dall'immagazzinamento, dalla migrazione dall'imballaggio e che è tecnicamente inevitabile nonostante l'osservanza di buone pratiche di fabbricazione, è consentita a condizione che tale presenza sia in conformità dell'articolo 3.

Identificazione del pericolo



SCCS/1647/22

Scientific Committee on Consumer Safety

SCCS

THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF
COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION
12TH REVISION

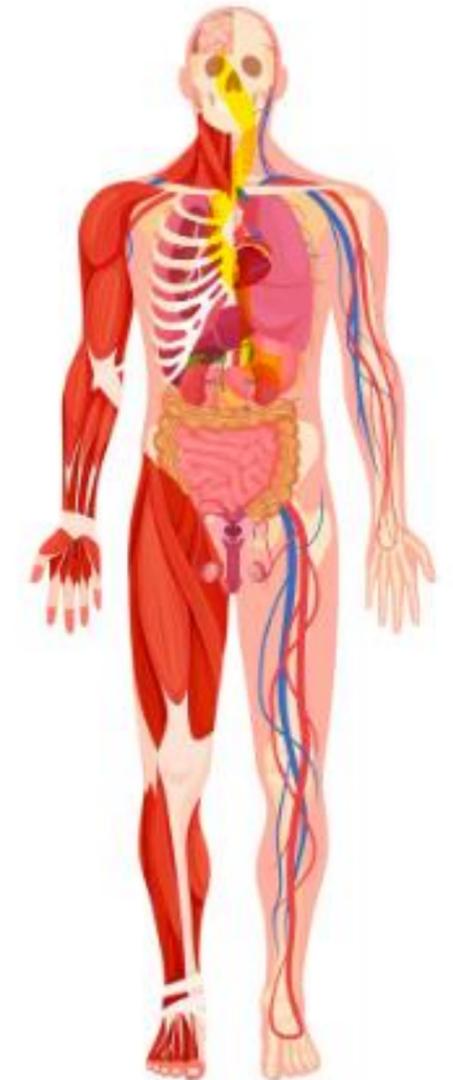


The SCCS adopted this guidance document
by written procedure on 15 May 2023

L'identificazione del pericolo può indicare:

- **effetti sistemici** - richiedono un confronto con una dose interna sistemica (**SED**); o
- **effetti locali** (irritazione cutanea/oculare, sensibilizzazione cutanea, reazioni cutanee indotte dal sole o effetti sui polmoni) dipendono principalmente dalla quantità di sostanza che agisce sul sito di primo contatto (tessuti superficiali di una specifica parte del corpo), richiedono il confronto con una dose esterna locale (**LED**)

**Effetti Sistemici
SED**



**Effetti Locali
LED**

Stima dell'esposizione

Parametri (determinanti) che descrivono lo **scenario d'esposizione**:

- **tipo/i di prodotto** cosmetico in cui l'ingrediente può essere utilizzato
- **metodo di applicazione**, più dettagliato possibile, es. strofinato; spruzzato; applicato e risciacquato o lasciato in posa (n.b.: se è un prodotto da risciacquare o da lasciare in posa va considerato il fattore di ritenzione)
- **concentrazione dell'ingrediente** nel prodotto cosmetico commercializzato
- **quantità** di prodotto utilizzato ad ogni applicazione
- **frequenza** di utilizzo
- **area totale di contatto** con la pelle
- **durata** dell'esposizione
- **gruppi di consumatori target** (es. bambini, persone con disabilità, persone sensibili o lesionate)
- **pelle compromessa** dove specificamente richiesto
- **applicazione su zone cutanee esposte ai raggi solari**
- **luogo di utilizzo** (interno/esterno) e ventilazione

**Scenari e
determinanti
dell'esposizione**



In relazione al prevedibile uso del prodotto devono essere considerate tutte le vie di esposizione (cutanea, orale e inalatoria)

Algoritmo per il calcolo dei livelli di esposizione



$$SED = E_{\text{product}} \text{ (mg/kg bw/day)} \times C \text{ (\%)} / 100 \times DAp \text{ (\%)} / 100$$

dove:

SED (mg/kg peso corporeo/giorno) = dose di esposizione sistemica (Systemic Exposure Dose) alla **sostanza**

E_{product} (mg/kg peso corporeo/giorno) = Esposizione giornaliera stimata al **prodotto**

C (%) = Concentrazione di sostanza nel prodotto cosmetico

D(O)Ap (%) = Fattore di assorbimento (cutaneo o orale)

E_{product} (mg/kg peso corporeo/giorno) = Esposizione giornaliera stimata

Product type	Estimated daily amount applied q_x (g/d)	Relative daily amount applied ¹ q_x (mg/kg bw/d)	Retention factor ² F_{ret}	Calculated daily exposure E_{product} (g/d)	Calculated relative daily exposure ¹ E_{product} (mg/kg bw/d)
Bathing, showering					
Shower gel	18.67	279.20	0.01	0.19	2.79
Hair care					
Shampoo	10.46	150.49	0.01	0.11	1.51
Hair styling products	4.00	57.40	0.10	0.40	5.74
Skin care					
Body lotion	7.82	123.20	1.00	7.82	123.20
Face cream	1.54	24.14	1.00	1.54	24.14
Hand cream	2.16	32.70	1.00	2.16	32.70
Make-up					
Liquid foundation	0.51	7.90	1.00	0.51	7.90
Lipstick, lip salve	0.057	0.90	1.00	0.057	0.90
Deodorant					
Deodorant non-spray	1.50	22.08	1.00	1.50	22.08
Deodorant spray	0.69	10.00	1.00	0.69	10.00
Oral hygiene					
Toothpaste (adult)	2.75	43.29	0.05	0.138	2.16
Mouthwash	21.62	325.40	0.10	2.16	32.54

Product type	Estimated daily amount applied q_x (g/	Relative daily amount applied q_x	Retention factor ¹ F_{ret}	Calculated daily exposure	Calculated relative daily exposure
Hair care					
Hair conditioner ²	3.9				57
Semi-permanent hair dyes (and lotions) ²	35 l... (per application)				
Oxidative/permanent hair dyes ²	100 ml (per application)				
Make-up					
Make-up remover ²	5.00				33
Eye shadow ²	0.02				33
Mascara ²	0.025				42
Eyeliner ²	0.005				08
Deodorant					
Deodorant aerosol spray (ethanol-based) ⁴	1.43				63

ConsExpo
consumer | exposure

National Institute for Public Health and the Environment
Ministry of Health, Welfare and Sport

RIVM report 301104001/0006

Cosmetics Fact Sheet
To assess the risks for the consumer
Updated version for CosExpo 4

H.J. Breuners, L.C.H. Paul Bouwmeester, L.L.M. van Leeuwen

Contact:
H.J. Breuners
Centre for Substances and Integrated Risk Assessment
Email: hary.breuners@rivm.nl

This report is an update of RIVM report 612110013

This research was carried out by order of, and funded by, the Food and Consumer Products Safety Authority (VWA) within the scope of the project 170104: Risk Assessment for the Consumer

RIVM, Post box 1, 3720 BA Bilthoven, telephone: 030 - 274 91 11; fax: 030234 29 01



Uso delle sostanze chimiche nei prodotti cosmetici

Uso intenzionale per conferire proprietà specifiche:

- antiossidanti
- conservanti
- emollienti
- tensioattivi
- pigmenti
- fragranze
- assorbitori UV

Uso non intenzionale derivante da:

- utilizzo di materie prime/acque contaminate
- utilizzo di apparecchiature rivestite in metallo

Articolo 17

Tracce di sostanze vietate

La presenza involontaria di una quantità ridotta di una sostanza vietata, derivante da impurezze degli ingredienti naturali o sintetici, dal procedimento di fabbricazione, dall'immagazzinamento, dalla migrazione dall'imballaggio e che è **TECNICAMENTE INEVITABILE** nonostante l'osservanza di buone pratiche di fabbricazione, è consentita a condizione che tale presenza sia in **CONFORMITA' DELL'ARTICOLO 3**



Consentite tracce di sostanze non intenzionali e vietate (es. metalli pesanti) se:

- tecnicamente inevitabili
- prodotti finali sicuri per la salute umana



Il Regolamento Cosmetici non definisce i livelli sicuri dei contaminati tecnicamente inevitabili

1. Verifica dei livelli tecnicamente inevitabili

Livelli tecnicamente inevitabili

Prodotti cosmetici

Arsenico	5 mg/kg
Piombo	10 mg/kg



> Livello di analita misurato (RdP)



Dentifrici

Arsenico	0.5 mg/kg
Piombo	1.0 mg/kg



Effetti sistemici

Verificare la conformità dell'Art.3
[sicurezza del prodotto]

Livello di protezione accettabile

Nichel

5 mg/kg

Cromo Totale

1 mg/kg

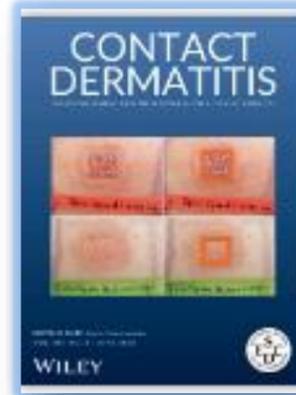
Cromo VI

1 mg/kg

Cromo III

5 mg/kg

Basketter *et al.*, 2003. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium



Hansen *et al.*, 2003. Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI)

> Livello di analita misurato (RdP)



Effetti locali

Verificata la conformità dell'Art.3
[sicurezza del prodotto]

Effetti sistemici

Verificare la conformità dell'Art.3
[sicurezza del prodotto]

Cromo Totale

In assenza di dati sulla speciazione per il principio di precauzione si considera il limite di protezione del Cr VI

Livello di protezione accettabile

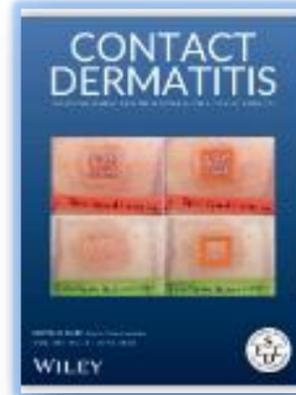
Effetti locali

Dermatite allergica da contatto (DAC)

Cromo Totale

In assenza di dati sulla speciazione per il principio di precauzione si considera il limite di protezione del Cr VI

Basketter *et al.*, 2003. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium



Hansen *et al.*, 2003. Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI)

> Livello di analita misurato (RdP)



Effetti locali

Verificata la conformità dell'Art.3 [sicurezza del prodotto]

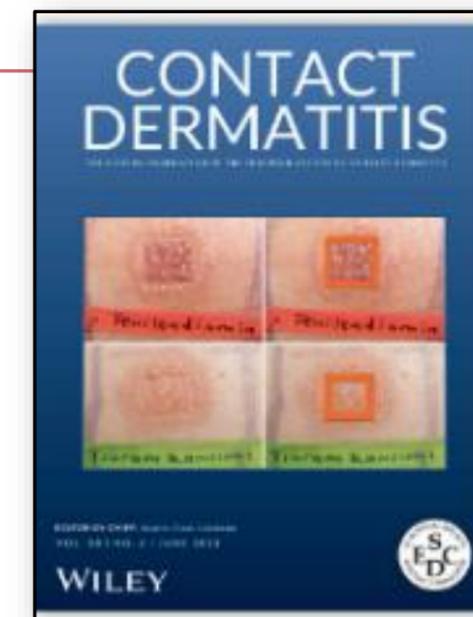
Effetti sistemici

Verificare la conformità dell'Art.3 [sicurezza del prodotto]

Cromo

Dermatite allergica da contatto (DAC)

Basketter et al., 2003. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium



Patch Test (lab)

- individui sensibilizzati
- ≥ 90% pazienti - [Cr] < 1 mg/kg = **NO DAC**

Scenario realistico

- presenza di sostanze irritanti
 - esposizione ripetuta
 - individui sensibilizzati
- [Cr] < 10 mg/kg = **NO effetto**

Conclusioni dello studio

Per i prodotti destinati ai consumatori contenenti Cromo:

1. lo standard di protezione accettabile per il [Cr] ≤ 5 mg/kg
2. un maggiore grado di protezione per il [Cr] ≤ 1 mg/kg, a cui
 - ❖ elicitazione di DAC altamente improbabile
 - ❖ minore probabilità di indurre sensibilizzazione

Valore soglia per l'elicitazione - individui già sensibilizzati - è sempre ≤ al valore soglia definito per l'induzione primaria della sensibilizzazione

Valore soglia per l'elicitazione è protettivo anche per primo evento di DAC

Cromo VI

Profilo di tossicità

- Cancerogeno genotossico senza soglia per la via inalatoria, disponibili dati anche per la via cutanea e orale
- **Sostanza allergizzante in grado di elicitare a basse concentrazioni dermatite allergica da contatto (DAC)**

Dermatite allergica da contatto (DAC)



Conclusioni dello studio:

Per articoli quali indumenti e scarpe in pelle contenenti Cr VI, a contatto con la pelle, destinati ai consumatori:

1. Possibile insorgenza di reazioni allergiche in individui ipersensibili a [Cr VI] 5 mg/kg
2. Raccomandazione a ridurre quanto più possibile il contenuto di Cr VI (LoD)

Cromo III

Profilo di tossicità

- Meno tossico del Cr VI (no effetti cancerogeni)
- No irritazione cutanea
- Esposizione prolungata può provocare lesioni cutanee
- Ridotta capacità di penetrazione cutanea rispetto a Cr VI
- **Sostanza allergizzante in grado di elicitare dermatite allergica da contatto (DAC)**
[potenza allergizzante inferiore a quella del Cr VI]

Cromo III

Allergia al cromo è sinonimo di allergia al Cr(VI)?

Storicamente si è assunto che a causa del basso potere allergenico il Cr(III) non contribuisce significativamente a DAC

Dermatite allergica da contatto (DAC)

Valutazione comparata tossicità Cr VI vs Cr III

Output: MET - *Minimal Eliciting Treshold*
Soglia di elicitazione minima

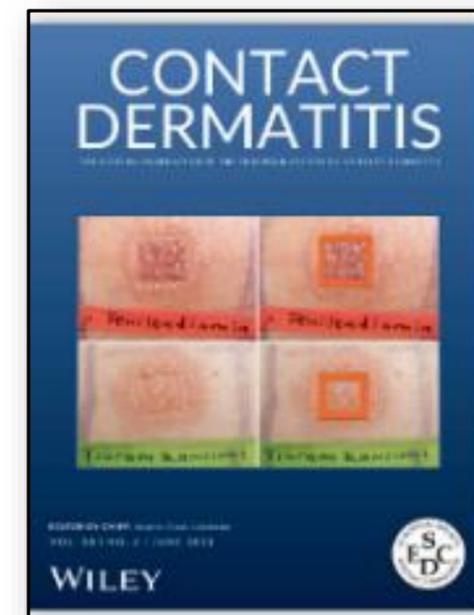
$MET_{10\%} = [\text{Cr}] 10\% \text{ DAC nei pazienti testati}$

$MET_{10\%} \text{ Cr III} = 6 \text{ mg/kg}$

6 : 1

$MET_{10\%} \text{ Cr VI} = 1 \text{ mg/kg}$

Hansen *et al.*, 2003. Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI)



Cromo III

Fattori che influiscono sulla capacità allergizzante del Cr III vs Cr VI

- **condizioni di esposizione** (durata e biodisponibilità)
- **permeabilità cutanea**: Cr III ha una minore capacità di penetrare la barriera cutanea del Cr VI → minore biodisponibilità del Cr III [n.b.: Cr VI potente sensibilizzante anche in condizioni di esposizione intradermica (no barriera cutanea)]
- **legame covalente con le proteine sulla cute** del Cr III; il Cr VI sulla cute si riduce a Cr III e forma legame covalente con le proteine sulla barriera cutanea inattivandosi

Inoltre...

MET_{10%} Cr III = 6 mg/kg

6 : 1

MET_{10%} Cr VI = 1 mg/kg

MET_{50%} Cr III = 89 mg/kg

18 : 1

MET_{50%} Cr VI = 5 mg/kg

- ❖ non è stata osservata la stessa proporzione tra i MET del Cr III e del Cr VI;
- ❖ MET del Cr III hanno una maggiore variabilità rispetto a quelli del Cr VI

Ipotesi

La capacità di elicitazione Cr III dipende **ANCHE** da fattori individuali

Condizioni barriera cutanea

Cute non integra

la barriera cutanea

capacità di penetrazione Cr III
capacità di migrare
biodisponibilità del Cr III

Cromo III



Allegato IV - Regolamento cosmetici consente la presenza di alcuni coloranti a base di **Cromo III**:

- Color Index 18690 (prodotto da sciacquare)
- Color Index 18736 (prodotto da sciacquare)
- Color Index 77288 [Ossido di cromo (III)]
- Color Index 77289 [Idrossido di cromo (III)]

Conclusioni dello studio di Hansen et al.:

- ❖ Cr III azione allergizzante più moderata del Cr VI (Azione allergizzante non trascurabile)
- ❖ Cr III e Cr VI sono in grado entrambi di elicitarre DAC a basse concentrazioni
- ❖ Nel **risk assessment** di prodotti contenenti Cromo è importante considerare anche il contributo del Cr III
- ❖ DAC non è un effetto correlato al solo Cr VI ma è dovuto alla presenza combinata di Cr III e Cr VI

Secondo lo studio, per una corretta gestione dei rischi, anche la presenza di Cr III dovrebbe essere limitata

Riassumendo le conclusioni degli studi scientifici...

Cromo

Basketter, 2003

Standard di protezione accettabile ≤ 5 mg/kg;
Elevato grado di protezione ≤ 1 mg/kg [elicitazione
altamente improbabile e < probabilità di indurre
sensibilizzazione]

Cromo III

Hansen, 2003

MET Cr III : MET Cr VI = 6 : 1; Azione allergizzante
dipende dalle condizioni della barriera cutanea

Cromo VI

BfR, 2007

Altamente allergizzante; Ridurre quanto più possibile il
contenuto di Cr VI

Livello di protezione

1 mg/kg*

* No dati speciazione: principio
di precauzione

5 mg/kg

1 mg/kg

2. Verifica della conformità dell'art. 3

Per una completa verifica della sicurezza dei prodotti nelle condizioni di uso si effettua anche la valutazione del rischio associato ai possibili **effetti sistemici**

Effetti sistemici: effetti nocivi per la salute che si manifesta quando la sostanza viene assorbita nell'organismo, si distribuisce e agisce sugli organi distanti dal punto di contatto

Calcolo *Point of Departure* → DNEL

- ❖ NOAEL: studi di tossicità a dose ripetuta a 90 giorni o tossicità riproduttiva su animali
- ❖ Via di somministrazione: orale; fattore di penetrazione: 50%
- ❖ $PoD_{syst} = NOAEL \times 50\%$



Derived No Effect Level - DNEL

Arsenico

Effetti cancerogeni - Integrated Risk Information System (US EPA) [**As inorganico**]

Piombo

Effetti neurotossici (EU RAR)

Nichel

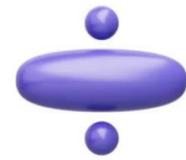
Effetti di sensibilizzazione fase di elicitazione per esposizione orale (EU RAR)

Cromo

Studio di tossicità orale ripetuta (EU RAR)

Stima del rischio per gli effetti sistemici

Livello di esposizione (SED)



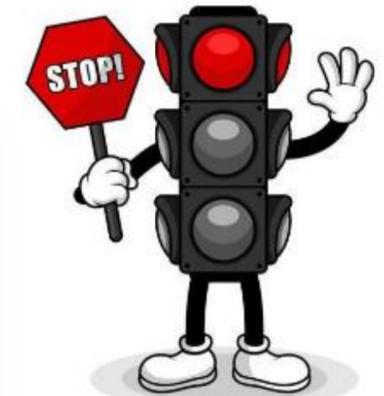
DNEL



Rapporto di Caratterizzazione del Rischio (RCR)

> 1

**Uso non sicuro
Rischio!**

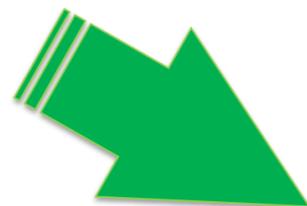
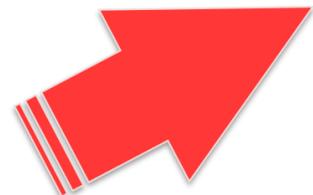


< 1

**Uso sicuro
No Rischio!**



RCR



Il prodotto cosmetico contenente tracce di sostanze vietate è conforme al Regolamento Cosmetici se...

1.

$[Conc_{Analita}] < \text{Livello tecnicamente evitabile}$

Arsenico

Piombo

$[Conc_{Analita}] < \text{Livello di protezione accettabile}$

Nichel

Cromo

&

2.

Valutazione effetti sistemici
 $SED < DNEL$

Arsenico

Piombo

Nichel

Cromo

Conclusioni



- **Informazioni** su composizione e modalità di utilizzo del prodotto cosmetico
- **Dati di speciazione**, es. per As e Cr (Cr - necessari a verificare il superamento dei limiti)
- **Metodo analitico** che differenzi Cr III da Cr VI per verifica di eventuale presenza di coloranti autorizzati (evitare falsi positivi)
- **Valutazione integrata** che includa anche i metalli presenti in tracce (valutazione aggregata)
- Stima del rischio associato a **effetti locali** ed **effetti sistemici** (verifica **completa** della sicurezza del prodotto)
- Possibilità di proposta alla COM EU di **revisione elenco sostanze consentite** (es. Cr III)
- Possibilità di proposta alla COM EU di **definizione di limiti di protezione** sulla base di evidenze scientifiche

Grazie per l'attenzione

Leonello Attias, Raffaella Cresti – Istituto Superiore di Sanità