



RAPPORTI ISTISAN 14|14

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 20 giugno 2013

ATTI

A cura di
B. Bocca, R. Briancesco, I. De Angelis e R. Porrà



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Giornata informativa sui prodotti cosmetici.
Aspetti regolatori e problematiche emergenti**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 20 giugno 2013**

ATTI

A cura di
Beatrice Bocca (a), Rossella Briancesco (a),
Isabella De Angelis (a) e Rita Porrà (b)
*(a) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
(b) Dipartimento del Farmaco*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
14/14**

Istituto Superiore di Sanità

Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 giugno 2013. Atti.

A cura di Beatrice Bocca, Rossella Briancesco, Isabella De Angelis e Rita Porrà
2014, iv, 69 p. Rapporti ISTISAN 14/14

Il nuovo Regolamento (CE) 1223/2009 sui prodotti cosmetici (in vigore dal luglio 2013) sostituisce la Direttiva 76/768/CEE (recepita in Italia dalla Legge 713/1986) e ha lo scopo di armonizzare tra i vari Stati Membri la produzione e l'immissione in commercio dei prodotti cosmetici, garantendo nel contempo un alto livello di protezione per i consumatori. Al convegno hanno partecipato, in qualità di relatori, esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, del Ministero della Salute, dei Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS), del Consiglio Nazionale AntiContraffazione (CNAC) e dell'Associazione Italiana Imprese Cosmetiche (Cosmetica Italia). Le relazioni presentate hanno riguardato le novità e gli aspetti applicativi del Regolamento, le criticità riscontrate durante la valutazione tossicologica dei dossier presentati dalle aziende, i recenti sviluppi in materia di controllo chimico e microbiologico e valutazione di sicurezza dei cosmetici presenti sul mercato italiano.

Parole chiave: Cosmetici; Regolamento (CE) 1223/2009; Valutazione di sicurezza

Istituto Superiore di Sanità

Information day on cosmetic products. Regulatory aspects and emerging issues. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 20, 2013. Proceedings.

Edited by Beatrice Bocca, Rossella Briancesco, Isabella De Angelis and Rita Porrà
2014, iv, 69 p. Rapporti ISTISAN 14/14 (in Italian)

The new Regulation (EC) 1223/2009 on cosmetic products (in force as of July 2013) replaces the Directive 76/768/ECC (implemented in Italy by the law 713/1986) and its purpose is the harmonization among the various Member States in production and marketing of cosmetic products ensuring in the meantime a high level of consumers' protection. The meeting was attended by experts of the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy), the Italian Ministry of Health, the NAS (Nuclei Antisofisticazione e Sanità: antisofistication and health units), the CNAC (Consiglio Nazionale AntiContraffazione: National Anti-counterfeiting Council) and the Italian Association of Cosmetic Industries (Cosmetica Italia). The presented reports dealt with innovations and application aspects of the Regulation, the critical issues identified during the toxicological evaluation of dossiers submitted by companies, the recent developments in chemical and microbiological control and safety evaluation of cosmetics existing on the Italian market.

Key words: Cosmetics; Regulation (EC) 1223/2009; Safety assessment

Per informazioni su questo documento scrivere a: beatrice.bocca@iss.it, isabella.deangelis@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Bocca B, Briancesco R, De Angelis I, Porrà R (Ed.). *Giornata informativa sui prodotti cosmetici. Aspetti regolatori e problematiche emergenti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 giugno 2013. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/14).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Presentazione <i>Loredana Musmeci, Stefano Vella</i>	iii
Iter normativo europeo in campo cosmetico e relativa attività del Ministero della Salute <i>Marcella Marletta</i>	1
11 luglio 2013: dalla Direttiva al Regolamento. Come è cambiata la normativa sulla cosmetica <i>Stefano Dorato</i>	7
Posizione dell'Unione Europea sulla <i>deadline</i> del 2013 per il divieto di sperimentazione animale nella valutazione di sicurezza dei cosmetici <i>Emanuela Testai</i>	10
Sicurezza dei prodotti cosmetici: competenze dell'Istituto Superiore di Sanità <i>Rita Porrà, Alessia Panusa</i>	19
Valutazione dei dossier tecnici di prodotti cosmetici e segnalazione di eventi avversi <i>Isabella De Angelis</i>	30
Metalli pesanti e cosmetici <i>Beatrice Bocca, Anna Pino, Alessandro Alimonti</i>	36
Controlli microbiologici nei prodotti cosmetici <i>Lucia Bonadonna</i>	48
Tecnica <i>High Performance Thin Layer Chromatography</i> per un rapido screening qualitativo di prodotti cosmetici a base vegetale <i>Francesca Romana Gallo, Giuseppina Multari</i>	52
Reazioni allergiche e prodotti cosmetici contraffatti: gli sbiancanti <i>Antonio Cristaudo, Lidia Francesconi, Mariagrazia De Rocco, Claudia Cavallotti, Aldo Morrone, Francesco Petrucci</i>	57
Ruolo e visione del Consiglio Nazionale Anticontraffazione <i>Daniela Mainini</i>	62
Attività dei Nuclei Antisofisticazione e Sanità a tutela della salute nel settore dei cosmetici <i>Dario Praturlon</i>	66

PRESENTAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) supporta da molti anni il Ministero della Salute nella valutazione della sicurezza dei prodotti cosmetici. In particolare svolge un ruolo centrale nello sviluppo e applicazione di metodi analitici per il controllo della conformità chimica e microbiologica dei prodotti cosmetici e nella valutazione tossicologica dei dossier relativi alla sicurezza di tali prodotti. Recentemente tale attività è stata ulteriormente potenziata attraverso la costituzione di un Gruppo di Lavoro "Cosmetici", istituito dalla Presidenza dell'ISS nel 2011 e coordinato da Loredana Musmeci, Direttore del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, e da Stefano Vella, Direttore del Dipartimento del Farmaco, con lo scopo di condividere aspetti tecnico-scientifici e normativi sulle criticità di tale attività. Il GDL è formato da rappresentanti ed esperti del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria e del Dipartimento del Farmaco con specifica competenza nel settore.

In particolare per il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria sono coinvolti i seguenti reparti con specifiche attività in ambito cosmetico:

- *Bioelementi e salute*
Effettua analisi di revisione di seconda istanza per il controllo analitico dei metalli pesanti nei cosmetici ed esprime pareri tossicologici sulla sicurezza d'uso. Si occupa inoltre dello sviluppo e validazione di metodi di analisi per i metalli e le nanoparticelle di metallo nei cosmetici. Partecipa a: i lavori del gruppo PEMSAC (*Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*) relativamente allo studio dei nanomateriali presenti nei prodotti cosmetici; e alla *Joint Action Nanotechnology and Cosmetics* coordinata da PROSAFE (*Product Safety Forum of Europe*).
- *Meccanismi di tossicità*
Effettua la valutazione di conformità dei dossier tecnici dei prodotti cosmetici in seguito a segnalazione di effetti avversi per l'individuazione di un eventuale nesso causa-effetto e valutazioni tossicologiche per scopi diversi (es. l'ammissibilità della variazione della concentrazione di ingredienti). Svolge attività di consulenza a livello europeo (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*, ECVAM) per lo sviluppo e l'implementazione di metodi alternativi alla sperimentazione animale.
- *Microbiologia e virologia ambientale e wellness*
Effettua attività di studio e di valutazione della qualità e della stabilità microbiologica e virologica anche di prodotti cosmetici ai fini di stimare il rischio per la salute dei consumatori. Esegue analisi di revisione di seconda istanza per la verifica di potenziali modifiche della componente microbica dei prodotti, potenzialmente associate a processi di produzione, condizioni d'uso ed eventuali contraffazioni. Elabora e valida metodi analitici per la determinazione di parametri microbiologici e virologici in cosmetici e in matrici ambientali.

Per il Dipartimento del Farmaco è coinvolto il seguente reparto:

- *Farmacopea e qualità dei farmaci chimici. Sicurezza di prodotti cosmetici*
Effettua analisi di revisione di seconda istanza per il controllo analitico delle sostanze vietate e/o sostanze con limiti definiti di concentrazione; ottimizza e convalida metodi di analisi nei cosmetici; controlla le conformità di etichettatura e confezionamento (primario e secondario). Fornisce inoltre pareri e valutazioni tecniche relativi ad ingredienti e metodi analitici. Partecipa ai lavori del gruppo PEMSAC relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.

Il presente rapporto raccoglie le relazioni presentate nel corso della “Giornata informativa sui prodotti cosmetici: aspetti regolatori e problematiche emergenti”, svoltasi presso l’ISS il 20 giugno 2013. L’evento nasceva dal desiderio di illustrare, oltre alle attività e competenze dell’ISS nel campo della sicurezza dei cosmetici, alcuni dei principali cambiamenti legislativi dovuti all’entrata in vigore del nuovo Regolamento (CE) 1223/2009 dell’11 luglio 2013.

Al convegno hanno partecipato in qualità di relatori esperti dell’ISS, del Ministero della Salute, dei NAS (Nuclei Antisofisticazione e Sanità del Comando Carabinieri per la tutela della Salute), del Consiglio Nazionale AntiContraffazione (CNAC) e dell’Associazione Italiana Imprese Cosmetiche (Cosmetica Italia, già Unipro). Le relazioni hanno riguardato principalmente il Nuovo Regolamento e i suoi aspetti applicativi, i problemi legati alla sicurezza dei prodotti cosmetici, le criticità rilevate dagli esperti durante la valutazione dei dossier presentati dalle aziende e alcuni dei recenti sviluppi tecnico-scientifici nel controllo dei prodotti cosmetici.

Il convegno si è concluso con una tavola rotonda sulla Cosmetico Sorveglianza moderata dai coordinatori del Gruppo di Lavoro “Cosmetici” e in cui sono intervenuti Ministero della Salute, Agenzia Regionale per la Protezione dell’Ambiente (ARPA) del Piemonte, NAS, CNAC e Cosmetica Italia. Gli interessanti spunti di discussione emersi durante la tavola rotonda hanno originato una articolata discussione finale, molto partecipata dal numeroso pubblico presente in sala.

Loredana Musmeci
*Direttore del Dipartimento di Ambiente
e Connessa Prevenzione Primaria*

Stefano Vella
Direttore del Farmaco

ITER NORMATIVO EUROPEO IN CAMPO COSMETICO E RELATIVA ATTIVITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE

Marcella Marletta

Direzione Generale Dispositivi Medici Servizio Farmaceutico Sicurezza Cure, Ministero della Salute,
Roma

Il 22 dicembre 2009 nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* è stato pubblicato il nuovo regolamento sui cosmetici: il Regolamento (CE) 1223/2009, approvato dal Parlamento europeo e dal Consiglio, allo scopo di armonizzare le disposizioni già esistenti in materia (Direttiva Europea 76/768/CEE e successive modifiche). Tale regolamento, anche indicato come Regolamento Cosmetici, consiste essenzialmente in una ricomposizione della Direttiva sui cosmetici e non introduce modifiche fondamentali nei requisiti informativi sul prodotto previsti dalla Direttiva. Concetti e contenuto generale delle informazioni sul prodotto, così come la disponibilità per il pubblico a determinate informazioni, sono sostanzialmente invariati.

Gli scopi che il nuovo regolamento persegue sono:

- eliminare le incertezze e le incoerenze giuridiche dovute all'elevato numero di emendamenti che la direttiva ha subito nel corso dei decenni (7 modifiche del testo base e più di 50 adattamenti al progresso tecnico come modifiche degli allegati);
- armonizzare la procedura di immissione sul mercato dei prodotti cosmetici ad oggi presenta diversa da Stato a Stato;
- garantire maggiore certezza e uniformità di interpretazione attraverso l'introduzione di un set di definizioni base, finora assenti;
- evitare divergenze nei recepimenti nazionali da parte dei vari Stati Membri che non contribuiscono alla sicurezza del prodotto ma gravano sugli oneri normativi e sui costi amministrativi;
- garantire che i prodotti cosmetici immessi sul mercato dell'Unione siano sicuri alla luce dell'innovazione del settore.

Novità principali del Regolamento Cosmetici

Definizioni (art. 2)

È stato inserito un set di definizioni finora assente. A titolo meramente esemplificativo, si richiama l'importanza dell'introduzione delle seguenti definizioni che nel corso degli anni avevano dato vita ad un acceso dibattito interpretativo:

- *Immissione e messa a disposizione sul mercato*
fornitura di un prodotto cosmetico per la distribuzione, il consumo o l'uso sul mercato comunitario nel corso di un'attività commerciale, a titolo oneroso o gratuito;
- *Immissione sul mercato*
prima messa a disposizione di un prodotto cosmetico sul mercato comunitario;
- *Fabbricante*
persona fisica o giuridica che fabbrica un prodotto cosmetico oppure lo fa progettare o fabbricare e lo commercializza apponendovi il suo nome o marchio;

- *Distributore*
persona fisica o giuridica nella catena della fornitura, diversa dal fabbricante o dall'importatore, che mette a disposizione un prodotto cosmetico sul mercato comunitario.

Valutazione della sicurezza (art. 10)

In passato non venivano specificate le informazioni che la valutazione della sicurezza doveva contenere. Ora l'elemento cruciale del nuovo testo è il chiarimento in merito alle informazioni che devono essere contenute nel *Product Information File* (PIF). Nell'allegato I del Regolamento, infatti, vengono chiaramente definite le informazioni (Parte A) su cui deve basarsi e motivarsi in modo critico la valutazione di sicurezza del prodotto cosmetico.

Nella valutazione della sicurezza deve essere utilizzato un approccio basato sulla forza probante – *Weight of Evidence (WoE) approach* – per rivedere i dati provenienti da tutte le fonti esistenti.

È in corso di pubblicazione il testo relativo alle linee guida che consentano alle imprese, in particolare alle piccole e medie imprese, di ottemperare ai requisiti figuranti all'allegato I.

Notifica (art. 13)

Coerentemente con l'obiettivo di armonizzare le diverse normative nazionali riguardanti la procedura di immissione sul mercato si è prevista una notifica centralizzata e in formato elettronico alla Commissione Europea, contenente una serie di informazioni stabilite. Al momento dell'immissione sul mercato è previsto l'invio sempre alla Commissione anche dell'etichetta e dell'eventuale fotografia del prodotto.

Il portale di notifica dei prodotti cosmetici (*Cosmetic Products Notification Portal*, CPNP) è il sistema di notifica online creato per l'attuazione del Regolamento.

Attraverso il CPNP le informazioni vengono messe a disposizione, in forma elettronica, alle Autorità Competenti ai fini della sorveglianza del mercato, dell'analisi del mercato, della valutazione e dell'informazione dei consumatori, e ai Centri Antiveleno, o organismi simili istituiti dagli Stati Membri, ai fini del trattamento medico.

Un manuale dell'utente (disponibile all'indirizzo https://webgate.ec.europa.eu/cpnp/resources/userGuide/20120601/CPNP_user_guide_IT.pdf) illustra le principali funzioni del CPNP.

Sostanze classificate come sostanze CMR (art. 15)

Finora le sostanze classificate come CMR (Cancerogene, Mutagene, tossiche per la Riproduzione) di categoria 1 e 2 venivano automaticamente vietate nei prodotti cosmetici. Le sostanze CMR di categoria 3 venivano vietate finché il Comitato scientifico, sulla base dei dati relativi all'esposizione, non concludesse che la sostanza in questione è sicura ai fini dell'impiego nei prodotti cosmetici. L'art. 15 intende proporre un sistema di gestione del rischio per le sostanze CMR di categoria 1A o 1B – ai sensi dell'allegato VI, parte 3 del Regolamento (CE) 1272/2008 – e CMR di categoria 2 che consente, a condizioni estremamente severe, l'impiego di tali sostanze qualora siano state ritenute sicure dal Comitato scientifico dei prodotti di consumo (*Scientific Committee on Consumer Products*, SCCP).

Nanomateriali (art. 16)

Per i prodotti contenenti nanomateriali è prevista una notifica contenente anche una serie d'informazioni circa gli stessi nano materiali come la dimensione delle particelle e le proprietà fisiche e chimiche, una stima della quantità che si prevede immettere sul mercato per anno, il profilo tossicologico, i dati sulla sicurezza e le condizioni di esposizione ragionevolmente prevedibili che va presentata 6 mesi prima dell'immissione sul mercato. Inoltre, nell'elenco degli ingredienti esposto sulle confezioni dei cosmetici dovrà figurare chiaramente la presenza di nanomateriali. Entro 48 mesi dall'entrata in vigore del regolamento, la Commissione metterà a disposizione un catalogo di tutti i nanomateriali utilizzati nei prodotti cosmetici immessi sul mercato.

Etichettatura (art. 19) e Dichiarazioni relative al prodotto (art. 20)

Nell'etichetta dei cosmetici, non dovranno essere impiegati diciture, denominazioni, marchi, immagini o altri segni, figurativi o meno, che attribuiscono ai prodotti stessi caratteristiche o funzioni che non possiedono. Come richiesto dai deputati del Parlamento europeo, la Commissione dovrà anche stabilire un piano d'azione, in cooperazione con gli Stati Membri, riguardante le dichiarazioni (*claim*) figuranti sui cosmetici e fissare le priorità per determinare criteri comuni che giustificano il loro uso. Dovrà poi adottare un elenco di criteri comuni per le dichiarazioni che possono essere utilizzate sui prodotti cosmetici.

Controllo all'interno del mercato (art. 22)

Gli Stati Membri dovranno anche realizzare i dovuti controlli su scala adeguata dei prodotti e degli operatori economici, tramite la documentazione informativa del prodotto e, se del caso, mediante test fisici e di laboratorio sulla base di campioni adeguati. Dovranno poi vigilare sul rispetto dei principi delle buone prassi di fabbricazione e conferire alle autorità di vigilanza del mercato le competenze, le risorse e le conoscenze necessarie per consentire loro di espletare i loro compiti in modo adeguato. Infine, per contribuire a semplificare la vigilanza sul mercato e a migliorarne l'efficienza, occorrerà inoltre garantire la rintracciabilità di un prodotto in tutta la catena di fornitura.

Informazioni sugli effetti indesiderabili gravi (art. 23)

In caso di effetti indesiderabili gravi, la Persona Responsabile e i distributori notificano quanto prima alle Autorità Competenti dello Stato Membro nel quale sono stati riscontrati effetti indesiderabili gravi:

- tutti gli effetti indesiderabili gravi a lei noti o che si possono ragionevolmente presumere a lei noti;
- il nome del prodotto cosmetico in questione, che ne permetta l'identificazione specifica;
- le eventuali misure correttive da lei adottate.

Le Autorità Competenti trasmettono immediatamente tali informazioni alle Autorità Competenti degli altri Stati Membri.

Anche gli utilizzatori finali o professionisti del settore sanitario possono notificare effetti indesiderabili gravi alle Autorità Competenti dello Stato Membro in cui gli effetti sono stati riscontrati. Tali Autorità Competenti trasmettono immediatamente le informazioni sul prodotto

cosmetico in questione alle Autorità Competenti degli altri Stati Membri e alla Persona Responsabile.

Tempi e aspetti di applicazione del Regolamento Cosmetici

Le disposizioni del nuovo Regolamento si applicano a decorrere dall'11 luglio 2013 ad eccezione delle norme relative alle sostanze CMR, di cui all'art. 15, che sono già applicate dal 1° dicembre 2010, alla notifica centralizzata, di cui all'art. 13, applicate in maniera volontaria già dall'11 gennaio 2012, e ai nanomateriali, di cui all'art. 16, dall'11 luglio 2012.

Gli aspetti applicativi riguardano attualmente i seguenti contenuti:

– *Definizione delle Autorità Competenti e di Vigilanza*

Ai sensi degli art. 22 e 34 del Regolamento gli Stati Membri designano le loro autorità nazionali competenti e definiscono le Autorità di Vigilanza. Pertanto con il Disegno di Legge europea 2013, art. 18, commi 2, 3 e 4 (in corso di approvazione): il Ministero della Salute è designato quale Autorità Competente ai sensi dell'art. 34, ed è l'autorità centrale dello Stato a cui spettano compiti di indirizzo generale e coordinamento in materia di cosmetici, elaborazione e adozione dei piani pluriennali di controllo, supervisione e controllo sulle attività degli organismi che esercitano le funzioni conferite dallo Stato (Regioni, Province Autonome e Aziende Sanitarie Locali, ASL); alle Regioni e alle Province Autonome spettano compiti di indirizzo e coordinamento delle attività territoriali delle ASL, elaborazione e adozione dei piani regionali di controllo.

– *Officine di produzione*

Ai sensi dell'art. 8, nella fabbricazione dei prodotti cosmetici sono rispettate le buone pratiche di fabbricazione (*Good Manufacturing Practices, GMP*). Qualora la fabbricazione avvenga conformemente alle pertinenti norme armonizzate, i cui riferimenti sono stati pubblicati nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*, si presume il rispetto delle GMP. Il rispetto dell'art. 8 è obbligatorio ma non è richiesta la certificazione da parte di Enti di certificazione, infatti la scelta delle GMP è volontaria e si presume la conformità se si applica lo standard EN ISO 22716:2007. Comunque un'eventuale certificazione potrebbe essere un valore aggiunto in sede di controllo. Il Ministero si pone l'obiettivo di coordinare l'attività di vigilanza di Regioni, Province Autonome e ASL.

– *Dossier cosmetico (PIF)*

Il dossier cosmetico (PIF) può essere redatto in lingua italiana o inglese. Dal momento che contiene informazioni confidenziali si ritiene che il Ministero della Salute sia l'unica Autorità Competente che ha accesso al dossier congiuntamente all'ISS come organo di revisione.

– *Valutatore della sicurezza*

La valutazione di sicurezza del prodotto cosmetico finito deve essere compiuta necessariamente da un esperto qualificato. Si ritiene che l'esperto debba essere in possesso di laurea secondo il vecchio ordinamento o di Laurea magistrale (3+2). Non si ritiene sufficiente per qualificare il valutatore della sicurezza la laurea triennale e anche la laurea triennale con ulteriore titolo (master). Le lauree ammesse sono quelle in campo farmaceutico, tossicologico, medico o in discipline analoghe (medicina e chirurgia,

scienze biologiche, farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche, chimica o chimica industriale).

– *Notifica centralizzata al CPNP*

Con decorrenza 11 luglio 2013, non si applicano più le disposizioni sulle comunicazioni previste di inizio produzione e/o commercializzazione di cui alla Legge 713/1986 in quanto la notifica centralizzata non richiede informazioni sui siti di produzione ma solo sui prodotti che si intende immettere sul mercato. Poiché i dati sui siti di produzione possono essere molto utili per consentire un efficace monitoraggio, anche ai fini della tracciabilità, verranno adottate misure per non disperdere i dati attualmente disponibili sui siti produttivi. Inoltre si sta valutando l'ipotesi di un'anagrafica sui produttori, anche in funzione al rilascio di CLV (Certificati Libera Vendita) richiesti da terzisti. Al fine delle attività di sorveglianza, le credenziali di accesso al sistema CPNP sono state rilasciate anche a Regioni, USMAF (Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera), NAS (Nuclei Antisofisticazione e Sanità), Dogane, e Centri Antiveleno (CAV).

– *Etichettatura*

In data 4 aprile 2013 è stato emesso il Regolamento (UE) 344/2013 che rappresenta il primo emendamento che modifica gli allegati del Regolamento (CE) 1223/2009 per rialinearli al grado di aggiornamento degli allegati della Direttiva 76/768/CEE

Nel testo del Regolamento (UE) 344/2013 sono indicate con denominazioni differenti sostanze identiche (acqua ossigenata, fenilendiammine, toluendiammine). Inoltre lo stesso Regolamento (CE) 1223/2009 stabilisce che per i termini "ingredienti" e "profumi" è prevista solo la nuova dicitura "ingredients" e "parfum". Ne consegue, per i prodotti immessi sul mercato, l'obbligo di nuova etichettatura per conformità al Regolamento. A tal proposito, riguardo al problema dell'esaurimento scorte delle confezioni con etichettature riportanti le vecchie diciture, si ritiene di non dover procedere al ritiro/richiamo dei prodotti dal mercato per non conformità che non rappresentano rischi per la salute e si è invece del parere di stabilire un periodo transitorio di adeguamento, in linea con gli orientamenti comunitari che sono flessibilità e pragmatismo.

– *Sorveglianza*

Per sorveglianza si intende la sorveglianza sul territorio volta a verificare e contrastare la vendita e la distribuzione di prodotti cosmetici irregolari, cioè non conformi alla normativa in vigore. Il Ministero della Salute, nell'ambito dell'attività di sorveglianza di cui all'art. 22 del Regolamento (CE) 1223/2009 intende proporre misure idonee a garantire un adeguato controllo degli operatori economici stabiliti nel territorio italiano. A tal fine intende realizzare una anagrafica degli operatori economici stabiliti in Italia a cui avranno accesso tutte le autorità di sorveglianza sul mercato. Infatti, con l'art. 18 comma 5 del Disegno di Legge europea 2013, in corso di approvazione, ha previsto che "Con decreto del Ministro della salute, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra Stato, regioni e province autonome di Trento e Bolzano si provvede alla regolamentazione delle procedure di controllo del mercato interno dei prodotti cosmetici, ivi inclusi il controllo dei prodotti stessi, degli operatori di settore e delle buone pratiche di fabbricazione.

– *Cosmetovigilanza*

Per cosmetovigilanza si intende la raccolta, la valutazione e il monitoraggio di segnalazioni spontanee di eventi indesiderabili osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico regolare. Ai sensi dell'art. 23 del Regolamento (CE) 1223/2009 il Ministero ha messo a punto un sistema informatico

anche per la registrazione delle segnalazioni di eventi avversi trasmesse su base volontaria dagli utilizzatori finali e dalla Persona Responsabile/distributori. Il sistema di cosmetovigilanza permette:

- l'acquisizione di informazioni sulle caratteristiche di qualità e sicurezza dei prodotti sul mercato;
 - la definizione di misure correttive o preventive, finalizzate a garantire la tutela della salute dei consumatori.
- *Procedura richiesta di rilascio di CLV*
- La procedura è pubblicata sul portale del Ministero della Salute. È stata aggiornata con l'indicazione della notifica CPNP ai sensi del Regolamento (CE) 1223/2009 in luogo della data di notifica cartacea come prevista dalla precedente normativa. Non è applicabile alle aziende terziste; pertanto, dopo l'11 luglio 2013, i terzisti:
- per prodotti notificati ai sensi della ex Legge 713/1986, nella richiesta di CLV devono specificare il riferimento alla notifica cartacea;
 - per i prodotti notificati ai sensi del Regolamento (CE) 1223/2009, contestualmente alla richiesta di CLV devono essere fornite tutte le informazioni oggi oggetto della notifica di produzione cartacea in vigore in Italia (ex Legge 713/1986).

Priorità del Ministero della Salute

I prossimi interventi del Ministero della Salute saranno quelli di:

- dare ampia diffusione di aggiornamenti e indicazioni agli operatori e ai consumatori tramite contatto diretto, comunicati e aggiornamento del sito;
- svolgere una funzione di raccordo al fine di sottoporre agli organi comunitari le esigenze manifestate dall'utenza e dagli operatori;
- procedere con un'interpretazione delle norme nel rispetto della tutela della salute orientata a non recare pregiudizio economico e occupazionale agli operatori economici.

11 LUGLIO 2013: DALLA DIRETTIVA AL REGOLAMENTO. COME È CAMBIATA LA NORMATIVA SULLA COSMETICA

Stefano Dorato
Cosmetica Italia, Milano

Sono trascorsi ormai cinque anni dalla pubblicazione del Regolamento (CE) 1223/2009 sui prodotti cosmetici e alcune nuove disposizioni sono entrate in vigore, come la disciplina delle sostanze CMR (Cancerogene, Mutagene, tossiche per la Riproduzione), la notifica informatica dei cosmetici e quella dei cosmetici contenenti nanomateriali. La data attesa era l'11 luglio 2013 quando, dopo 37 anni, la Direttiva 76/768/CEE e tutte le leggi nazionali risultanti sono state sostituite dal suddetto Regolamento, un nuovo testo ispirato alla semplificazione normativa che, grazie alla sua diretta applicazione, è lo strumento di garanzia per la sicurezza dei cosmetici all'interno del processo di innovazione del settore oltre ad eliminare tutte le incertezze e le inconsistenze giuridiche prodotte dalle adozioni nazionali di più di 60 adattamenti che hanno portato non ad una maggiore sicurezza, ma solo ad un maggiore peso amministrativo e normativo.

I pilastri fondamentali introdotti nel 1976 dalla Direttiva restano, in ogni caso, invariati:

- ampia definizione di cosmetico, che non ammette una categoria intermedia fra cosmetici e farmaci;
- sistema di controllo *in-market* da parte delle Autorità Competenti degli Stati Membri;
- responsabilità della persona che immette il cosmetico sul mercato dell'Unione Europea (UE) per quanto concerne la conformità ai disposti di legge;
- garanzia di alti livelli di sicurezza dei cosmetici nelle normali o ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso.
- norma che disciplina specifici ingredienti attraverso liste positive e negative.

Le aree di revisione e chiarificazione all'interno della procedura di *recast* che ha portato al Regolamento hanno riguardato:

- introduzione di un esplicito set di definizioni;
- obblighi della Persona Responsabile (PR) e del distributore;
- controllo *in-market*;
- disciplina di nanomateriali e CMR;
- *Cosmetic Product Safety Report*;
- notifica informatica e centralizzata;
- glossario INCI (*International Nomenclature Cosmetic Ingredients*);
- ruolo degli standard;
- criteri per le aggettivazioni.

Per quanto concerne le definizioni armonizzate, queste riguardano, ad esempio: sostanza, miscela, fabbricante, distributore, utilizzatore finale, messa a disposizione sul mercato, immissione sul mercato, importatore, norma armonizzata, nanomateriale, effetto indesiderabile, effetto indesiderabile grave, ritiro, richiamo, formulazione quadro, ecc.

Nell'ambito della responsabilità il Regolamento esige che venga designata una PR nell'UE che deve assicurarsi che ogni cosmetico immesso sul mercato sia conforme a tutti i requisiti del Regolamento.

La PR può essere persona fisica o giuridica, il cui nome e indirizzo devono apparire sulla confezione primaria e secondaria di ogni cosmetico, che per ogni cosmetico immesso sul mercato garantirà il rispetto degli obblighi pertinenti stabiliti dalla legge (ad esempio sicurezza, buone pratiche di fabbricazione, notifica, restrizioni applicabili alle sostanze negli allegati, nano materiali, etichettatura, dichiarazioni relative al prodotto, informazioni sugli effetti indesiderabili gravi, ecc.).

Al distributore è assegnato il compito di verificare la presenza di alcune informazioni in etichetta (ragione sociale, lotto, lista ingredienti, i requisiti linguistici, data di durata minima o PaO, *Period after Opening*), di assicurare condizioni di stoccaggio adatte ai prodotti e di collaborare con la PR e le Autorità degli Stati Membri. Non bisogna, però, dimenticare che anche i distributori possono essere PR quando:

- il distributore immette sul mercato un prodotto cosmetico con il proprio nome o con il proprio marchio (in tale caso è assimilabile al fabbricante);
- il distributore che modifica un prodotto già sul mercato così da comprometterne la conformità con i requisiti applicabili (con l'esclusione della semplice, ma accurata, traduzione delle informazioni).

L'art. 7 del Regolamento è dedicato alla tracciabilità e ha lo scopo di assicurare che le attività commerciali siano in grado di identificare agevolmente il fornitore più prossimo del prodotto in questione e il conseguente destinatario diretto, con l'eccezione dei consumatori finali (*one step back - one step forward*). Il Regolamento consente alla PR e ai distributori una certa flessibilità nel determinare il sistema che consentirà loro di rintracciare i prodotti.

In relazione alle buone pratiche di fabbricazione o GMP (*Good Manufacturing Practice*), fino all'11 luglio 2013 era richiesta la *compliance* alle GMP, senza riferimento a specifiche GMP, mentre dall'11 luglio 2013 è richiesta la *compliance* alle GMP, ma nessuna specifica GMP è obbligatoria. Si presume, però, che l'azienda abbia rispettato quest'obbligo se applica lo standard armonizzato EN ISO 22716:2007, di cui le Autorità potrebbero richiedere la dimostrazione dell'effettiva applicazione. Il rispetto delle GMP è obbligatorio ma non è richiesta la certificazione e la scelta del protocollo di GMP è volontaria.

L'esempio probabilmente più eclatante di armonizzazione introdotto dal Regolamento è il sistema unico di notifica informatizzato (*Cosmetic Product Notification Portal*, CPNP), accentrato presso la Commissione UE e valido per tutti i paesi membri dell'UE e dello Spazio Economico Europeo (Norvegia, Islanda e Liechtenstein). Le informazioni da fornire e a cui avranno accesso, con modalità diverse, le Autorità Competenti e i Centri Antiveleto (CAV) nazionali sono: categoria del prodotto, nome/i del prodotto, nome e indirizzo della PR, paese di origine per le importazioni extra-UE, Stato Membro dove il prodotto è immesso sul mercato, dettagli della persona fisica da contattare in caso di necessità, nanomateriali, sostanze CMR (di categoria 1A e 1B), testo o *artwork* dell'etichetta originale, formulazione quadro (*Frame Formulation*).

Sempre in materia di sicurezza, con l'introduzione del *cosmetic safety report* viene razionalizzata la compilazione del *Product Information File* (PIF) di ogni cosmetico proprio per consentire maggiore uniformità sia nella stesura da parte delle aziende, sia nei controlli da parte delle Autorità Competenti dei diversi Stati Membri.

Collegata al concetto della sicurezza e della garanzia della salute dei consumatori, rispondendo anche alle esigenze delle Autorità e dell'industria, è la creazione della procedura armonizzata in tutta l'UE per la comunicazione dei, seppur molto rari, effetti indesiderabili gravi.

Relativamente agli ingredienti, il Regolamento mantiene il sistema delle liste negative e positive mentre introduce una diversa disciplina delle sostanze classificate CMR che sono automaticamente vietate quando entra in vigore la loro classificazione chimica. Le esenzioni per

le sostanze CMR di categorie 1A, 1B e 2 si basano su specifiche condizioni e per l'applicazione avranno bisogno di un atto di adozione che dovrà essere completato prima che entri in vigore il divieto automatico.

Novità assoluta è anche la disciplina dei nanomateriali intesi come materiali insolubili o biopersistenti e fabbricati intenzionalmente aventi una o più dimensioni esterne, o una struttura interna, di misura da 1 a 100 nm, e per i quali sono previsti particolari obblighi di notifica, valutazione di sicurezza e inserimento negli specifici allegati oltre alle disposizioni di etichettatura che, allo scopo di consentire una scelta informata da parte del cittadino, prevedono l'obbligo di inserire, all'interno dell'elenco degli ingredienti, la parola (nano) dopo il nome INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*).

Sull'etichetta del cosmetico bisogna anche registrare l'introduzione dell'uso del simbolo della clessidra in sostituzione della frase "Usare preferibilmente entro" quando l'azienda decide di indicare la data di scadenza del cosmetico. Un'ulteriore disposizione riguarda l'indicazione di nome o ragione sociale e indirizzo della PR, dove, qualora vengano indicati più indirizzi, quello presso cui la PR tiene ad immediata disposizione la documentazione informativa sul prodotto è messo in evidenza (es. *Rome, Athens, Madrid*). Nei casi previsti per l'inserimento in etichetta del simbolo del PaO il nuovo testo del Regolamento precisa con chiarezza come si possa omettere l'indicazione di questo simbolo quando il concetto di conservazione dopo l'apertura non è rilevante.

Per la prima volta nella disciplina dei cosmetici, il Regolamento introduce norme sulle informazioni al consumatore e la conseguente compilazione dei criteri comuni (conformità alle norme, veridicità, supporto probatorio, onestà, correttezza, consentire al consumatore decisioni informate) per le aggettivazioni da utilizzare nella presentazione di cosmetici. I criteri comuni si applicano a tutti i prodotti che rientrano nella definizione di cosmetico. In conseguenza, quindi, i prodotti *borderline* dovranno essere precedentemente valutati, utilizzando le diverse linee guida stilate dalla Commissione, prima di cercare di utilizzare i criteri comuni. Questi stessi criteri si applicano senza pregiudizi verso la Direttiva 2005/29/CE (pratiche commerciali sleali), la Direttiva 2006/114/CE (pubblicità ingannevole e pubblicità comparativa) e altre norme UE in materia. La PR e i distributori saranno responsabili delle aggettivazioni utilizzate.

I criteri comuni, che dovranno essere usati per giustificare i *claim*, ma non per determinare le parole dei *claim* stessi, si applicano a:

- tutti i *claim* cosmetici (primari e secondari);
- tutte le forme di pubblicità (testi, denominazioni, marchi, disegni, immagini, ecc.);
- tutti i mezzi di comunicazione (etichette dei prodotti, TV, stampa, Internet, ecc.).

Resta responsabilità dell'azienda identificare e applicare la metodologia appropriata per il supporto, quando rilevante, all'aggettivazione utilizzata. Sarà possibile valersi di qualsiasi protocollo scientificamente accettabile (posto che sia giustificato) facendo riferimento alla buone pratiche (*Annex II Best practice for claim substantiation evidence*, pubblicato nelle *Guidelines to Commission Regulation (EU) No 655/2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products*) applicate a:

- studi sperimentali;
- test di percezione del consumatore;
- uso delle informazioni pubblicate.

POSIZIONE DELL'UNIONE EUROPEA SULLA DEADLINE DEL 2013 PER IL DIVIETO DI SPERIMENTAZIONE ANIMALE NELLA VALUTAZIONE DI SICUREZZA DEI COSMETICI

Emanuela Testai

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L'immissione sul mercato di tutte le sostanze chimiche deve essere preceduta da un processo di valutazione della sicurezza d'uso da parte delle Autorità Competenti a seguito della presentazione di un fascicolo tecnico generalmente indicato come dossier. L'entità del dossier varia in relazione alla specificità e alla destinazione d'uso del prodotto (es. antiparassitario, farmaco, additivo alimentare) e/o del suo tonnellaggio, come previsto dal Regolamento (CE) 1907/2006 REACH (*Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals*). Le richieste regolatorie in base alle quali vengono preparati i dossier per i vari campi di impiego sono indicate in specifiche Direttive Europee o Regolamenti (es. Regolamento (CE) 1107/2009 per i pesticidi e Regolamento (CE) 528/2012 per i biocidi).

La Direttiva 76/768/CEE ha regolato la libera circolazione dei prodotti cosmetici, garantendo la tutela dei consumatori; è stata in vigore fino all'11 luglio 2013, data nella quale è stata abrogata definitivamente dall'entrata in vigore del Regolamento (CE) 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio (1). Il Regolamento (CE) 1223/2009 aggiorna le disposizioni atte a garantire la tutela della salute e l'informazione dei consumatori e prevede la valutazione della sicurezza dei prodotti e il divieto degli esperimenti sugli animali.

La conformità dei prodotti alle disposizioni del Regolamento relativamente al rispetto degli obblighi di protezione della salute, di sicurezza e di informazione dei consumatori deve essere garantita da una Persona Responsabile (PR). La PR garantisce che:

- a) l'uso verosimile cui è destinato il prodotto cosmetico e l'esposizione sistemica anticipata ai singoli ingredienti in una formulazione finale siano presi in considerazione nella valutazione della sicurezza;
- b) nella valutazione della sicurezza sia utilizzato un approccio adeguato basato sulla forza probante per rivedere i dati provenienti da tutte le fonti esistenti;
- c) la relazione sulla sicurezza dei prodotti cosmetici sia aggiornata tenendo conto delle informazioni supplementari pertinenti disponibili successivamente all'immissione sul mercato del prodotto.

Gli allegati al Regolamento (CE) 1223/2009 riportano un elenco di sostanze il cui impiego è vietato (allegato II) o limitato (allegato III) nei prodotti cosmetici. Sono vietati inoltre alcuni coloranti (allegato IV), conservanti (allegato V) e filtri UV (allegato VI). Il Regolamento vieta l'impiego delle sostanze classificate come CMR (Cancerogene, Mutagene, tossiche per la Riproduzione) di categoria 1A e 1B, salvo casi eccezionali per quelle classificate in categoria 2. Le categorie si riferiscono a quanto previsto dal Regolamento (CE) 272/2008 in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e preparati pericolosi (*Classification, Labelling and Packaging, CLP*) entrato in vigore a gennaio 2010.

La valutazione di sicurezza dei prodotti cosmetici deve riferirsi alle condizioni di uso normali o ragionevolmente prevedibili e come indicato chiaramente dal Regolamento (CE) 1223/2009 (nel considerando n. 9) i rischi per la salute umana non dovrebbero mai essere giustificati da un'analisi rischio-beneficio. A questo scopo deve essere predisposta e disponibile per l'Autorità Competente dello Stato Membro una adeguata documentazione (dossier) contenente tutte le informazioni rilevanti per la valutazione della sicurezza del prodotto.

Gli studi non clinici svolti per valutare la sicurezza di un prodotto cosmetico per i cosmetici devono essere condotti attraverso l'uso di metodi alternativi alla sperimentazione animale, in quanto il Regolamento vieta la realizzazione di sperimentazioni animali all'interno dell'Unione Europea e l'immissione sul mercato europeo di prodotti finiti, ingredienti o combinazioni di ingredienti che siano stati testati su animali.

Divieto di utilizzare modelli animali nella valutazione di sicurezza di un cosmetico

Il divieto di marketing di prodotti finiti testati su animali ha subito un lungo iter. Era stato stabilito per la prima volta nella modifica del 1993 della Direttiva 76/768/CEE con scadenza nel 1998. L'impossibilità di rispettare la scadenza per indisponibilità di metodi alternativi aveva indotto a spostare la scadenza progressivamente fino al 2004, quando il divieto è entrato in vigore per i prodotti finiti, spostando quella per gli ingredienti al 2009. Nell'occasione era stata prevista una deroga al divieto di immissione sul mercato fino all'11 marzo 2013 per i test di sensibilizzazione cutanea, tossicità ripetuta (inclusa la cancerogenesi), tossicità riproduttiva e tossicocinetica per i quali si prevedeva non fossero disponibili gli specifici metodi alternativi per il 2009.

Per prepararsi alla scadenza del marzo 2013 la Commissione si è preoccupata di accertare la disponibilità di metodi alternativi per quegli *end-point* per i quali era prevista la deroga, istituendo alla fine del 2010 un gruppo di esperti presso il JRC (*Joint Research Centre*) di Ispra coordinato da EURL-ECVAM (*European Union Reference Laboratory-European Centre for the Validation of Alternative Methods*), con il compito di censire i metodi alternativi disponibili e, ove non lo fossero, di individuare le criticità nello sviluppo di metodologie *in vitro* per quegli specifici *end-point* e prevedere i tempi necessari al completamento del processo. Il gruppo di esperti ha preparato un rapporto tecnico (soggetto a consultazione pubblica) poi pubblicato come articolo su una rivista scientifica in modo da darne la massima diffusione (2). I contenuti del documento, riportati al Parlamento Europeo e al Consiglio d'Europa nel settembre 2011, indicavano che non sarebbero stati disponibili entro il 2013 metodi alternativi per coprire gli *end-point* tossicologici oggetto della deroga. Le conclusioni del gruppo di esperti non si limitano alla valutazione dei cosmetici ma sono valide anche qualsiasi altra sostanza chimica che debba essere valutata a scopo regolatorio e sono di seguito riassunte brevemente.

Tossicocinetica

Relativamente ai parametri tossicocinetici (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo, Eliminazione, ADME) che permettono di valutare la dose interna di esposizione, nel rapporto tecnico è chiaramente indicato che in un approccio *animal free* la cinetica debba essere considerata lo stadio iniziale della valutazione (3). L'importanza di identificare i parametri tossicocinetici può essere desunta ad esempio dal fatto che l'assenza di assorbimento limita fortemente la necessità di procedere con test di tossicità più o meno complessi.

Molti metodi di tossicocinetica alternativi alla sperimentazione animale sono ad un buon livello di sviluppo e sono spesso utilizzati come test complementari utilissimi a ridurre il numero degli animali utilizzati; l'unico ambito per cui lo sviluppo di metodi *in vitro* è meno avanzato è relativo ai metodi per l'escrezione renale/biliare e l'assorbimento polmonare. Gli esperti hanno stimato in 5-7 anni il tempo ancora necessario per lo sviluppo di metodi appropriati per coprire singolarmente i vari aspetti dell'ADME.

Una volta che saranno disponibili metodi validi per l'identificazione dei parametri relativi ai singoli processi ADME, sarà necessario disporre di algoritmi in grado di integrare i dati *in vitro*-*in silico* per permettere l'estrapolazione alla situazione *in vivo*: in questo contesto sono di fondamentale importanza modelli matematici come i PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic models*) modelli *data-reach* sviluppati su algoritmi che integrano informazioni sulla fisiologia di specie animali diverse, proprietà chimico fisiche e dose-dipendenza delle reazioni biochimiche e che permettono un'analisi quantitativa in funzione del tempo dei processi tossicocinetici di una sostanza ed estrapolazioni di età/specie/stati fisiopatologici. Per la realizzazione di questa fase il gruppo non ha fatto previsioni.

Tossicità a dosi ripetute

I test *in vitro* disponibili ad oggi sono in grado di predire effetti tossici (pericolo o *hazard*) solo su specifici organi bersaglio e meccanismi d'azione tessuto- o organo-specifici. La difficoltà nell'utilizzare test *in vitro* per coprire gli effetti dovuti a trattamenti ripetuti è essenzialmente dovuta all'intervento dei processi tossicocinetici e alle interconnessioni tra tessuti e organi diversi. Per ovviare a questi limiti, il gruppo sottolinea la necessità di sviluppare una strategia di *testing* con diversi modelli *in vitro/in silico*, dal momento che un singolo test non può essere rappresentativo della interrelazione tra i vari fenomeni.

Un'altra difficoltà è sicuramente relativa alla difficoltà di estrapolare quantitativamente dai dati *in vitro* a quelli *in vivo* per definire una corretta relazione dose-risposta: a questo proposito è stata sottolineata l'importanza dei parametri biocinetici negli studi *in vitro* utilizzati per identificare la dose reale di esposizione e la necessità di sviluppare specifici algoritmi matematici come i modelli PBPK e PBPD (*Physiologically Based Pharmacodynamic model*). Gli esperti non hanno fatto previsioni considerando i tempi ancora troppo lunghi per azzardare un orizzonte temporale attendibile.

Cancerogenicità

La cancerogenesi è un processo molto complesso e non ancora completamente conosciuto che avviene in tempi relativamente lunghi, attraverso la sequenza di più stadi e interazioni articolate tra diversi sistemi biologici. Per una stessa sostanza i meccanismi d'azione possono differire in diversi organi o in diverse specie animali. Per queste ragioni l'intero processo non può essere riprodotto da sistemi semplici e isolati quali quelli *in vitro* e per il momento una completa sostituzione dei modelli animali è ancora limitata alla caratterizzazione del pericolo che esula però da valutazioni quantitative di rischio, imprescindibili dalle informazioni derivanti da relazioni dose-risposta.

Gli esperti non hanno previsto alcuna data per una valutazione di cancerogenesi basata esclusivamente su modelli *in vitro*.

Tossicità riproduttiva

Dal momento che la funzione riproduttiva è caratterizzata da una elevata complessità dei meccanismi e delle loro interconnessioni come pure i processi di sviluppo prenatale dell'uomo, questo è probabilmente l'*end-point* tossicologico più difficile da studiare con modelli non animali. I metodi *in vitro* sviluppati e validati fino ad ora coprono solo singoli aspetti o meccanismi specifici e parziali dell'intero sistema riproduttivo e possono essere usate come screening qualitativo, ma non per scopi relativi ad una valutazione quantitativa di rischio per la salute. Gli esperti auspicano che nel futuro possa essere prevista l'implementazione di banche dati che raccolgono informazioni provenienti da metodi classici animali e che possono individuare i meccanismi target più sensibili relativi alle varie sostanze tossiche per il sistema riproduttivo per individuare i passaggi chiave da inserire in una strategia di test integrati in grado di fornire completezza di informazione nel contesto generale della tossicità riproduttiva. Considerando anche la necessità di sviluppare ulteriori singoli metodi, gli esperti non assicurano la disponibilità di una strategia di test integrata prima di 10 anni.

Sensibilizzazione cutanea

La sensibilizzazione cutanea, che si verifica solo in seguito a esposizioni ripetute, è un *end-point* tossicologico associato alla capacità intrinseca di una sostanza chimica di causare allergia cutanea, nell'uomo identificata con il termine di dermatite allergica da contatto, particolarmente rilevante in ambito cosmetico. Il meccanismo alla base dell'induzione della sensibilizzazione cutanea è complesso, ma le fasi coinvolte sono relativamente ben conosciute: biodisponibilità cutanea, legame alle proteine (fase di formazione dell'aptene), infiammazione dell'epidermide, attivazione e migrazione delle cellule dendritiche e proliferazione delle cellule T. I test tradizionali *in vivo* sono in grado di discriminare qualitativamente un sensibilizzante da una sostanza che non lo è, tranne il test dei linfonodi locali sul topo (*Local Lymph Node Assay*, LLNA) che può fornire indicazioni anche sulla potenza relativa di un sensibilizzante. Questa informazione è particolarmente rilevante, se si considera che la potenza di sensibilizzazione varia in un intervallo di 5 ordini di grandezza. Negli ultimi anni sono stati sviluppati alcuni test *in vitro* per la sensibilizzazione cutanea, nessuno dei quali ancora validato. È comunque chiaro fin da ora che, vista la complessità del fenomeno, non è pensabile che un solo test possa sostituire il modello animale. È però plausibile che una batteria di test, ognuno dei quali possa essere rappresentativo di uno (o più) degli stadi sopra descritti, possa consentire di predire la potenza sensibilizzante al fine di valutare il rischio per la salute umana senza l'uso di modelli animali. Considerando lo stato di avanzamento dei metodi già disponibili, gli esperti hanno stimato possibile una totale sostituzione nel periodo 2017-2019, anche se è probabile che in tempi più brevi possano essere identificati metodi che in modo attendibile permettano di discriminare qualitativamente tra sensibilizzanti e non sensibilizzanti (identificazione del pericolo). In questo caso, l'assenza di sensibilizzazione farebbe cadere la necessità di acquisire ulteriori informazioni sulla potenza.

Nonostante le conclusioni raggiunte dagli esperti (2), l'11 marzo 2013 la Commissione Europea ha deciso di procedere adottando una comunicazione al Parlamento e al Consiglio Europeo in cui si confermava il mantenimento della scadenza rispetto al bando di commercializzazione di ingredienti e prodotti cosmetici finiti testati su animali, affermando l'intenzione di continuare a sostenere la ricerca e l'innovazione nel settore cosmetici promovendo allo stesso tempo il benessere degli animali. Tenendo in conto le argomentazioni degli esperti (2), la Commissione Europea ha però specificato in una nota che la ricerca di

metodi alternativi alla sperimentazione animale continuerà perché “ancora non è del tutto possibile sostituire la sperimentazione sugli animali con metodi alternativi”.

Per monitorare costantemente lo stato dell'arte in ambito di alternative alla sperimentazione animale, lo stesso Regolamento (CE) 1223/2009 richiede che la Commissione Europea riporti annualmente al Parlamento Europeo e al Consiglio i progressi fatti in ambito di sviluppo, validazione e accettazione regolatoria dei metodi alternativi. L'ultimo aggiornamento (4) è stato pubblicato nell'aprile 2013 a cura di EURL-ECVAM.

Linee guida OECD e metodi alternativi

Il ruolo di ECVAM nel divieto di sperimentazione animale nel settore dei cosmetici è centrale, perché è chiaramente indicato nel Regolamento, e specificamente al Considerando n°42, che i metodi alternativi che possono essere utilizzati dovranno essere convalidati o approvati come scientificamente validi da ECVAM, o adottati come linee guida dell'OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development* o OCSE, Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico). L'OECD è un'organizzazione intergovernativa che riunisce i rappresentanti di 34 Paesi di Nord e Sud America, Europa e area del Pacifico. Uno degli obiettivi di questa organizzazione è quello di trovare risposte a problematiche di mutuo interesse, quanto più possibile coordinate e armonizzate, in modo da favorire gli scambi commerciali. Per questo motivo l'OECD ha sviluppato il programma per la salute e la sicurezza ambientale (*Environmental Health and Safety Programme*), nell'ambito del quale si svolge un considerevole lavoro correlato alla sicurezza chimica, tra cui la pubblicazione di una serie di linee guida (*Test Guidelines*, TG), in cui vengono descritti metodi utilizzati per l'identificazione di pericolo associato all'esposizione a sostanze chimiche e i *guidance document*, in cui vengono raccolti una serie di dettagli tecnico-scientifici utili per la conduzione dei singoli test. Questi metodi sono considerati uno standard di riferimento nell'ambito della valutazione di sicurezza delle sostanze chimiche e, spaziando dalle proprietà chimico-fisiche agli effetti sulla salute umana e ambientale, coprono l'intero spettro dei test richiesti dalle Autorità regolatorie nei dossier tossicologici ed ecotossicologici per la commercializzazione dei prodotti chimici.

Lo scopo delle TG, strettamente correlate al sistema della Buona Pratica di Laboratorio (BPL), è quello di assicurare la produzione di dati armonizzati e di qualità, che possano essere riconosciuti come validi da tutti gli Stati Membri dell'OECD. Il principio del Mutuo Accettazione dei Dati (MAD) evita la duplicazione dei test, inutile dal punto di vista scientifico e dispendiosa in termini economici, riducendo inoltre il numero di animali da esperimento utilizzati. Allo stesso modo sono facilitati gli scambi commerciali tra gli Stati Membri, fermo restando il principio di sicurezza per la salute dell'uomo e per l'ambiente.

Come specificato nell'art. 10 Comma 3 del Regolamento (CE) 1223/2009 anche gli studi non clinici svolti per valutare la sicurezza di un prodotto cosmetico devono rispettare la legislazione comunitaria sui principi di BPL, nella versione applicabile al periodo di realizzazione dello studio, o altre norme internazionali riconosciute equivalenti dalla Commissione o dall'ECHA (*European Chemicals Agency*). Va tenuto presente che al momento non sono stati identificati sistemi di qualità definiti equivalenti ai principi di BPL. I centri di saggio certificati in Italia per la BPL sono disponibili sul sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it).

La pubblicazione delle TG (originariamente 51) è iniziata nel 1981. Al momento attuale, oltre a numerosi *guidance document*, sono presenti circa 100 TG reperibili e scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito web dell'OECD (<http://www.oecd.org/ehs/>). Ciascuna TG riporta il principio del metodo, il campo di applicazione e gli eventuali limiti, descrive

dettagliatamente la procedura sperimentale da seguire, dà informazioni su come il dato debba essere riportato e sulla sua interpretazione.

Oltre alle TG per la valutazione del potenziale genotossico, tradizionalmente eseguite con molti test *in vitro*, negli anni molte TG per gli altri *end-point* tossicologici sono state aggiornate nell'ottica di diminuire il numero degli animali utilizzati (pur rimanendo inalterato il livello di protezione della salute e il potere statistico del test stesso) o per diminuirne le sofferenze, rispettando due dei principi delle 3R (*Reduction, Refinement, Replacement*) (5) vale a dire la riduzione, il raffinamento e la sostituzione. Ne sono un esempio le TG relative agli studi di tossicità acuta e la TG 443 (*Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study*).

Negli anni sono state adottate anche alcune TG di test *in vitro*, nel rispetto della terza R, quella della totale sostituzione (Tabella 1).

Le TG per i metodi *in vitro* di totale sostituzione si riferiscono esclusivamente alla identificazione di effetti locali. Uno dei motivi è sicuramente legato alla spinta determinata dall'intenzione del legislatore di vietare la sperimentazione animale per la valutazione di sicurezza dei cosmetici, che per loro natura hanno prevalentemente scenari di esposizione che coinvolgono la via cutanea. La seconda ragione, più scientifica, è legata al fatto che l'effetto topico si sviluppa generalmente al sito di applicazione e la tossicocinetica ha un valore limitato.

Infatti una delle principali ragioni per il ritardo nello sviluppo di test di sostituzione per la tossicità sistemica è la perdita delle informazioni tossicocinetiche che regolano le interrelazioni tra cellule, tessuti, e organi che si verifica utilizzando colture cellulari e altri modelli non animali, che in coltura in tempi molto rapidi perdono le proprietà legate ai fenomeni di ADME.

Tabella 1. Lista delle TG OECD adottate al 2013 che prevedano l'applicazione di uno dei principi delle 3R relativamente a tossicità acuta e tossicocinetica

TG OECD	Tipo di test	Principio 3R
Tossicità acuta (effetti sistemici)		
436	Tossicità inalatoria: <i>Toxic Class Method</i> , 2009	<i>Reduction;Refinement</i>
420	Tossicità orale: <i>Fixed Dose Method</i> , 2001	<i>Reduction;Refinement</i>
423	Tossicità orale: <i>Toxic Class Method</i> , 2001	<i>Reduction;Refinement</i>
425	Tossicità orale: <i>Up and Down Method</i> , 2001 (aggiornamento 2008)	<i>Reduction;Refinement</i>
Tossicità acuta (effetti locali)		
404	Corrosione/irritazione cutanea, 2002 (strategia a step, test <i>in vivo</i>)	<i>Reduction;Refinement</i>
405	Corrosione/irritazione oculare, 2002 (strategia a step, test <i>in vivo</i>) (aggiornamento 2012)	<i>Reduction;Refinement</i>
Sensibilizzazione cutanea:		
429	LLNA, 2002 (aggiornamento 2010)	<i>Reduction;Refinement</i>
442A	LLNA non radioattivo (bioluminescenza)	
442B	LLNA ELISA (Bromodeossiuridina, BrdU)	
430	Corrosione cutanea <i>in vitro</i> : metodo TER (aggiornamento 2013)	<i>Replacement</i>
431	Corrosione cutanea <i>in vitro</i> : metodo RHE (aggiornamento 2013)	<i>Replacement</i>
432	Fototossicità <i>in vitro</i> : metodo NRU, 2002	<i>Replacement</i>
437	Irritazione oculare: metodo BCOP (aggiornamento 2013)	<i>Replacement</i>
438	Irritazione oculare: metodo ICE (aggiornamento 2013)	<i>Replacement</i>
439	Irritazione cutanea <i>in vitro</i> : metodo RHE (aggiornamento 2013)	<i>Replacement</i>
460	Irritazione cutanea: metodo FL, 2012	<i>Replacement</i>
Tossicocinetica		
428	Assorbimento percutaneo <i>in vitro</i> , 2004	<i>Replacement</i>

BCOP: *Bovine Cornea Opacity and Permeability*; **FL:** *Fluorescein Leakage*; **ICE:** *Isolated Chicken Eye*; **NRU:** *Neutral Red Uptake*; **RHE:** *Reconstructed Human Epidermis*; **TER:** *Transcutaneous Electrical Resistance*

L'assenza dei processi cinetici che caratterizzano il destino di una sostanza nell'organismo *in toto* è la ragione più plausibile e più spesso evocata per spiegare le differenze tra dati *in vitro* e *in vivo*. D'altra parte anche i dati di biocinetica *in vitro* sono molto spesso carenti, nonostante sia evidente che la dose sistemica non può essere stimata/estrapolata sulla base della concentrazione nominale di una sostanza chimica applicata *in vitro*, a causa di una serie di fenomeni (interazioni con il mezzo di coltura, adsorbimento ai supporti di plastica, evaporazione e instabilità chimica nelle condizioni sperimentali usate, biotrasformazione o bioaccumulo) che possono alterarne significativamente la biodisponibilità.

In ambito cinetico la TG 417 (*Toxicokinetics*) della UE per la valutazione del rischio e anche il Regolamento REACH evidenziano l'utilità di condurre studi preliminari *in vitro*. Molti modelli per studiare assorbimento e metabolismo sono già disponibili e utilizzati per condurre studi preclinici di ADME a scopo di screening o in ambito di progetti di ricerca e sviluppo per stilare liste di priorità. Al momento nessuno di questi metodi è validato, anche se per alcuni i processi di validazione sono in corso a EURL-ECVAM. Ad oggi è stato adottato come TG OECD un solo metodo *in vitro*: è la TG 428 (*Skin Absorption*) per misurare l'assorbimento cutaneo su pelle umana ricostituita. La TG 428 può essere applicata a tutte le sostanze chimiche o i preparati, inclusi i cosmetici, ed è ampiamente utilizzata in ambito regolatorio. In alcuni casi sono stati prodotti specifici documenti per aiutare nella conduzione e nella interpretazione dei risultati, come nel caso dei prodotti fitosanitari per i quali è stata pubblicata un documento guida dell'EFSA (*European Food Safety Authority*) al riguardo (6).

Nel caso dei cosmetici indicazioni rilevanti sono fornite dall'SCCS (*Scientific Committee on Consumer Safety*) presso la DG SANCO della Commissione Europea e riportate in *The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation* (7) e più nello specifico in *Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredient* (8).

La determinazione dell'assorbimento cutaneo di un cosmetico è particolarmente importante e dovrebbe essere considerata il primo test da effettuare nell'ottica di una strategia di *testing* intelligente: infatti l'assenza di assorbimento cutaneo (ma anche orale o inalatorio, se queste sono le vie di esposizione del cosmetico), limita fortemente la necessità di procedere con test di tossicità più o meno complessi. In questi casi, infatti, si possono utilizzare approcci come la TTC (*Threshold of Toxicological Concern*), vale a dire la soglia "generica" per l'esposizione umana al disotto della quale c'è una probabilità estremamente bassa che possa esserci un rischio per la salute. Tale approccio si può applicare a sostanze per le quali non siano disponibili dati di tossicità ed è stato inizialmente sviluppato per valutare qualitativamente il rischio relativo a sostanze presenti in piccole quantità all'interno degli alimenti. Può essere impiegato per la valutazione iniziale di una sostanza di cui non sia nota la tossicità, ma anche per determinare se è necessario effettuare una valutazione completa dei rischi). Informazioni sulla applicazione della TTC possono essere reperite sul parere dei tre Comitati Scientifici della DG SANCO (9).

I metodi descritti in TG OECD sono riconosciuti da Paesi Terzi, mentre per i metodi convalidati da ECVAM e/o approvati dall'SCCS, potrebbero insorgere problemi per l'esportazione in Paesi Terzi, al di fuori del territorio dell'Unione Europea, con la possibile richiesta di ripetizione di test con modelli animali. Per garantire il riconoscimento dei risultati dei test di sicurezza effettuati in ambito comunitario con metodi *in vitro* e conseguentemente le esportazioni dei prodotti cosmetici così testati, nel Regolamento (CE) 1223/2009 (al considerando 45) si raccomanda alla Commissione e agli Stati Membri dell'Unione Europea di adoperarsi per incoraggiare e facilitare l'accettazione di metodi alternativi e l'adozione come TG OECD.

È comunque chiaramente indicato (al considerando 50) che nella valutazione della sicurezza di un prodotto cosmetico si possa tenere conto di tutti i dati già disponibili, inclusi i risultati di

valutazioni del rischio effettuate sugli stessi ingredienti in altri ambiti. È infatti noto che spesso gli ingredienti utilizzati in ambito cosmetico sono anche presenti in altri tipi di prodotti: gli aromatizzanti (spesso indicati anche come ‘fragranze’), utilizzati sia in campo alimentare che cosmetico, sono uno dei tanti esempi. Questo concetto è ribadito anche nell’articolato. Infatti secondo l’art. 11 comma 2 del Regolamento la documentazione informativa deve contenere le seguenti informazioni e i seguenti dati da aggiornare ove necessario:

- descrizione del prodotto cosmetico che consenta di collegare chiaramente la documentazione informativa sul prodotto al prodotto cosmetico stesso;
- relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico di cui all’art. 10, paragrafo 1;
- descrizione del metodo di fabbricazione e una dichiarazione relativa all’osservanza delle buone pratiche di fabbricazione di cui all’art. 8;
- prove degli effetti attribuiti al prodotto cosmetico, qualora la natura degli effetti o del prodotto lo giustifichi;
- dati concernenti le sperimentazioni animali effettuate dal fabbricante, dai suoi agenti o dai suoi fornitori relativamente allo sviluppo o alla valutazione della sicurezza del prodotto cosmetico o dei suoi ingredienti, inclusi gli esperimenti sugli animali effettuati per soddisfare i requisiti legislativi o regolamentari di paesi terzi.

Come si vede quindi l’art. 11 si spinge oltre, indicando chiaramente che qualora i dati ottenuti da esperimenti su modelli animali siano disponibili al momento della preparazione della documentazione di sicurezza del prodotto cosmetico o dei suoi ingredienti, devono essere comunque utilizzati.

Bibliografia

1. Unione Europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea* L 342/59 del 22 dicembre 2009. Disponibile all’indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:it:PDF>; ultima consultazione 10/1/2014.
2. Adler S, Basketter D, Creton S, Pelkonen O, van Benthem J, Zuang V, Andersen KE, Angers-Loustau A, Aptula A, Bal-Price A, Benfenati E, Bernauer U, Bessems J, Bois FY, Boobis A, Brandon E, Bremer S, Broschard T, Casati S, Coecke S, Corvi R, Cronin M, Daston G, Dekant W, Felter S, Grignard E, Gundert-Remy U, Heinonen T, Kimber I, Kleinjans J, Komulainen H, Kreiling R, Kreysa J, Leite SB, Loizou G, Maxwell G, Mazzatorta P, Munn S, Pfuhler S, Phrakonkham P, Piersma A, Poth A, Prieto P, Repetto G, Rogiers V, Schoeters G, Schwarz M, Serafimova R, Tähti H, Testai E, van Delft J, van Loveren H, Vinken M, Worth A, Zaldivar JM. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: Current status and future prospects-2010. *Arch Toxicol* 2011;85:367-485.
3. Coecke S, Pelkonen O, Batista Leite S, Bernauer U, Bessems JGM, Bois FY, Gundert-Remy U, Loizou G, Testai E, Zaldivar J-M. Toxicokinetics as a key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicol In Vitro* 2013;27:1570-7.
4. Zuang V, Schäffer M, Tuomainen AM, Amcoff P, Bernasconi C, Bremer S, Casati S, Castello P, Coecke S, Corvi R, Griesinger C, Janusch Roi A, Kirmizidis G, Prieto P, Worth A, Munn S, Berggren E, Whelan M. *EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013)*. European Commission, Joint Research Centre, European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing; 2013. Disponibile all’indirizzo: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/EURL_ECVAM_progress_report_cosmetics_2013.pdf; ultima consultazione 08/01/2014.
5. Russel WMS, Burch RL (Ed.). *The principle of human experimental technique*. London: Meuthen; 1959.

6. European Food Safety Authority. Guidance on Dermal Absorption. *EFSA Journal* 2012;10(4):2665. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2665.pdf>; ultima consultazione 08/01/2014.
7. Scientific Committee on Consumer Safety. *The SCCS'S Notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation, 8th revision*. Brussels: European Commission; 2012. (SCCS/1501/12). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf; ultima consultazione 08/01/2014.
8. Scientific Committee on Consumer Safety. *Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients*. Brussels: European Commission; 2010. (SCCS/1358/10) Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf; ultima consultazione 08/01/2014.
9. Scientific Committee on Consumer Safety, Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *Opinion on the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products.*; Brussels: European Commission; 2012. (SCCP/1171/08) Disponibile all'indirizzo http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_092.pdf; ultima consultazione 08/01/2014.

SICUREZZA DEI PRODOTTI COSMETICI: COMPETENZE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Rita Porrà, Alessia Panusa
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

Il Regolamento (CE) 1223/2009 del Parlamento e del Consiglio sui prodotti cosmetici (1) che viene applicato dall'11 luglio 2013, nasce dall'esigenza di riunire in un unico documento la Direttiva del Consiglio Europeo 76/768/CEE (2), la prima che ha regolamentato i cosmetici, e tutte le successive modifiche, più di sessanta, che sono state in seguito emanate. In particolare, lo scopo di questa rifusione è stata la semplificazione della normativa sui cosmetici, principalmente mediante l'eliminazione delle divergenze legate ai differenti recepimenti da parte degli Stati Membri, al fine ultimo di migliorare la tutela della salute dei consumatori mediante l'immissione in commercio di prodotti cosmetici conformi ai requisiti, e quindi più sicuri.

La sicurezza dei prodotti cosmetici viene assicurata mediante l'osservanza della normativa specifica per i cosmetici e di ulteriori norme, rivolte più genericamente ai consumatori, che hanno per oggetto la sicurezza del consumatore stesso. Tra queste, quelle che stabiliscono il diritto del consumatore ad una adeguata informazione e ad una corretta pubblicità; quelle rivolte alla salvaguardia del consumatore da prodotti che creano confusione con i prodotti alimentari e che pertanto mettono a repentaglio la sua salute e sicurezza. In ultimo, anche le norme che riguardano la sicurezza ambientale sono coinvolte nella tutela della salute dei consumatori di prodotti cosmetici.

Il compito di vigilare sulla sicurezza dei prodotti cosmetici, grazie all'applicazione della normativa vigente, spetta alle Autorità Competenti, e quindi al Ministero della Salute con l'ausilio dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dei Nuclei Antisofisticazioni e Sanità (NAS) in piena collaborazione con le Province, le Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA), le Aziende Unità Sanitarie Locali (ASL) e gli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (USMAF), queste ultime sostanzialmente adibite al controllo di prodotti di importazione.

Sicurezza dei prodotti cosmetici nel Regolamento (CE) 1223/2009

I prodotti cosmetici devono essere sicuri nelle condizioni normali o ragionevolmente prevedibili d'uso in quanto a differenza dei farmaci, per i cosmetici i rischi per la salute umana non sono soggetti ad un'analisi del tipo rischio-beneficio.

La sicurezza dei prodotti cosmetici viene prima di tutto perseguita con l'osservanza del Regolamento che riporta, nell'allegato II le sostanze vietate nei cosmetici – una lista non esaustiva in quanto devono essere considerate come vietate anche le sostanze Cancerogene, Mutagene, tossiche per la Riproduzione (CMR) secondo l'art. 15 del Regolamento –,

nell'allegato III l'elenco delle sostanze il cui uso è vietato salvo entro determinati limiti, nell'allegato IV l'elenco dei coloranti, nell'allegato V i conservanti che possono essere contenuti nei prodotti cosmetici e infine, nell'allegato VI i filtri UV autorizzati. Una prima modifica agli stessi allegati è stata già introdotta dal Regolamento (UE) 344/2013 della Commissione (3).

Le novità introdotte dal Regolamento (CE) 1223/2009 sono molteplici e tra queste molte riguardano direttamente la sicurezza dei prodotti cosmetici. L'art. 10 stabilisce che la Persona Responsabile (PR) garantisce che i prodotti cosmetici, prima dell'immissione sul mercato, siano stati sottoposti alla valutazione della sicurezza sulla base delle informazioni pertinenti e che sia stata elaborata una relazione sulla sicurezza dei prodotti cosmetici a norma dell'allegato I.

La relazione sulla *sicurezza* è parte della documentazione informativa sul prodotto (*Product Information File*, PIF) che deve essere conservata per un periodo di dieci anni dall'immissione dell'ultimo lotto sul mercato e deve contenere informazioni anche sul metodo di fabbricazione, secondo le norme di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practices*, GMP) (descritte nella EN ISO 22716:2007) e le prove degli effetti attribuiti al prodotto cosmetico, qualora ve ne siano.

L'allegato I del Regolamento definisce gli elementi minimi che devono essere contenuti nella relazione sulla sicurezza relativi all'identità, alla qualità, alla sicurezza per la salute umana e agli effetti attribuiti al prodotto cosmetico e sono i seguenti: composizione quantitativa e qualitativa dei prodotti cosmetici; caratteristiche fisiche/chimiche e stabilità del prodotto cosmetico; qualità microbiologica; impurezze, tracce, informazioni sul materiale d'imballaggio; uso normale e ragionevolmente prevedibile; esposizione al prodotto cosmetico; esposizione alle sostanze, effetti indesiderabili ed effetti indesiderabili gravi; informazioni sul prodotto cosmetico.

Sulla base delle suddette informazioni vengono anche riportate sull'etichetta avvertenze e istruzioni. Per quanto riguarda i prodotti destinati a bambini di età inferiore a tre anni e di quelli destinati unicamente all'igiene intima esterna, va effettuata una specifica valutazione dei prodotti cosmetici. Vanno inoltre valutate le eventuali interazioni che potrebbero verificarsi tra le varie sostanze contenute nel prodotto cosmetico. Infine è necessario tenere conto dell'impatto della stabilità sulla sicurezza del prodotto cosmetico, un'indicazione della quale è fornita dal *Period after Opening* (PaO). A tale riguardo è necessario che la validità nel tempo del prodotto sia supportata da adeguati studi di stabilità.

La designazione della PR (art. 4) rappresenta una novità del nuovo Regolamento. Sono immessi sul mercato soltanto i prodotti cosmetici per i quali una persona fisica o giuridica è stata designata come PR all'interno della Comunità. Per ogni prodotto cosmetico immesso sul mercato, la PR ne garantisce il rispetto degli obblighi stabiliti dal regolamento. Le informazioni relative alla sicurezza del prodotto non si esauriscono con le valutazioni prima dell'immissione in commercio ma si aggiornano ogni qualvolta nuove informazioni si rendano disponibili anche dopo l'immissione in commercio del prodotto stesso.

Nel nuovo Regolamento un ulteriore controllo della sicurezza del prodotto cosmetico viene assicurato dalla *tracciabilità* in quanto in base all'art. 7 per un periodo di tre anni dopo la data in cui il lotto del prodotto cosmetico è stato messo a disposizione del distributore, la PR, su richiesta di un'Autorità Competente, deve essere in grado di identificare i distributori ai quali il prodotto cosmetico è stato fornito ma anche tutti i distributori, a loro volta, devono essere in grado di risalire al distributore, o alla PR, che hanno fornito loro il prodotto cosmetico.

Un'altra novità introdotta dall'applicazione del Regolamento, al fine di rendere efficace la sorveglianza del mercato, è l'obbligatorietà, dall'11 luglio 2013, della procedura di *notifica centralizzata* (art. 13) alla Commissione Europea attraverso il *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP), che è un portale istituito e gestito dalla Commissione stessa.

Il Capo VII del Regolamento disciplina la *sorveglianza del mercato*. Gli art. 22 e 23 sono dedicati rispettivamente al controllo all'interno del mercato e alle informazioni sugli effetti indesiderabili gravi. L'art. 22 stabilisce che gli Stati Membri vigilano attraverso controlli sui prodotti cosmetici che si trovano sul mercato sia tramite il PIF che mediante test fisici e di laboratorio, se del caso. L'art. 23 invece, stabilisce che la PR e i distributori notificano quanto prima alle Autorità Competenti dello Stato Membro nel quale si sono riscontrati effetti indesiderabili gravi, tutti gli effetti gravi noti. Le Autorità Competenti, a loro volta, trasmettono le informazioni acquisite alle Autorità Competenti degli altri Stati Membri. Il Ministero della Salute mette a punto un modello di scheda di segnalazione di effetti indesiderati gravi che potrà essere inviata su un portale dedicato che sarà in grado di recepire tempestivamente ogni situazione di rischio.

Sicurezza dei prodotti cosmetici: “non solo” il Regolamento (CE) 1223/2009

Come detto in precedenza oltre al Regolamento sui cosmetici altre norme, che in generale tutelano la sicurezza del consumatore, si applicano alla sicurezza di prodotti cosmetici.

Prima di tutte ricordiamo la Direttiva 87/357/CEE (4) recepita in Italia dal DL.vo 73/1992 (5), con la quale è vietata l'immissione sul mercato, la commercializzazione, l'importazione, la fabbricazione e l'esportazione di prodotti che avendo un aspetto diverso da quello che sono in realtà, compromettono la sicurezza o la salute dei consumatori. Tali prodotti sono quelli che, pur non essendo prodotti alimentari, hanno forma, odore, aspetto, imballaggio, etichettatura, volume o dimensioni tali da far prevedere che i consumatori, soprattutto i bambini, li possano confondere con prodotti alimentari e pertanto li portino alla bocca, li succhino o li ingeriscano con conseguente rischio di soffocamento, intossicazione, perforazione od ostruzione del tubo digerente.

Il DL.vo 206/2005 (6) e successive modificazioni (Codice del consumo, a norma dell'art. 7 della Legge 29 luglio 2003 n. 229) riconosce ai consumatori il diritto alla tutela della salute, alla sicurezza e qualità dei prodotti e dei servizi e ad una adeguata informazione e ad una corretta pubblicità. Dichiarazioni quali “aiuta la riduzione delle rughe”, “aumenta la produzione di collagene”, “elimina la placca al 100%”, “aiuta la ricrescita dei capelli” sono frequenti nei prodotti cosmetici e sono regolamentate non solo dal Codice del Consumo ma anche dall'art. 20 del nuovo Regolamento il quale stabilisce che non vanno impiegati diciture, denominazioni, marchi, immagini, o altri segni figurativi o meno, che attribuiscono ai prodotti stessi caratteristiche o funzioni che non possiedono e che la Commissione, in cooperazione con gli Stati Membri, stabilisce un piano d'azione riguardante le dichiarazioni utilizzate e fissa le priorità per determinare criteri comuni che giustificano l'utilizzo di una dichiarazione.

Vanno inoltre menzionati il Regolamento (CE) 1272/2008 (7) relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che è una revisione e un aggiornamento del sistema di classificazione ed etichettatura dei prodotti chimici e riprende i principi del *Globally Harmonized System* (GHS) indirizzato verso una classificazione ed etichettatura armonizzate a livello mondiale. L'art. 15 del Regolamento (CE) 1223/2009 fa espressamente riferimento al Regolamento (CE) 1272/2008 stabilendo che l'utilizzo, nei prodotti cosmetici, di sostanze classificate come sostanze CMR di categoria 2, ai sensi dell'allegato VI, parte 3 del Regolamento (CE) 1272/2008 è vietato. Tuttavia, una sostanza classificata nella categoria 2 può essere utilizzata nei prodotti cosmetici se è stata sottoposta alla

valutazione del *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) e dichiarata sicura per l'utilizzo nei prodotti cosmetici.

Infine il Regolamento (CE) 1383/2003 (8) relativo all'intervento dell'Autorità doganale nei confronti di merci sospettate di violare taluni diritti di proprietà intellettuale e alle misure da adottare nei confronti di merci che violano tali diritti. In questo Regolamento viene definita per merce contraffatta, il prodotto, incluso l'imballaggio, su cui sia stato apposto senza autorizzazione un marchio commerciale identico ad uno validamente registrato per lo stesso tipo di prodotto o, comunque, un marchio che non ne possa essere distinto nei suoi aspetti essenziali. Anche per i prodotti cosmetici, come per i farmaci, il problema della contraffazione è un fenomeno rilevante. I prodotti che risultano maggiormente oggetto di contraffazione sono i profumi, dentifrici, ma il fenomeno si estende anche a saponi e detergenti. Recentemente anche una Circolare del Ministero della Salute ha fornito informazioni in materia di contraffazione dei cosmetici (9).

Va inoltre ricordato che il RAPEX (*European Rapid Alert System for non-food consumer products*) è un sistema europeo di allerta rapida per i prodotti di consumo pericolosi che riguarda dunque anche i cosmetici, previsto dalla Direttiva 2001/95/CE (10) recepita dal sopracitato Codice del Consumo (6). È lo strumento di scambio rapido di informazioni fra gli Stati Membri che permette di limitare o impedire la diffusione di prodotti che presentano seri rischi per la salute e la sicurezza dei consumatori.

Inoltre, il contributo del SCCS fornisce opinioni sui rischi per la salute e la sicurezza sui prodotti di consumo non alimentari (prodotti cosmetici e i relativi ingredienti, giocattoli, tessuti, ecc.) e servizi (tatuaggi, ecc.). Nel settore cosmetico, in particolare, fornisce valutazioni relative alla sicurezza degli ingredienti cosmetici supportando la Commissione Europea nei processi di approvazione, disciplina o divieto di utilizzo delle sostanze chimiche. In particolare, data la mancanza allo stato attuale di informazioni relative alla sicurezza dei nanomateriali, il CSSC dovrebbe fornire linee guida, in cooperazione con gli organi competenti, sulle metodologie per i test che tengano conto delle caratteristiche specifiche dei nanomateriali, regolamentati dall'art. 16 del Regolamento.

Autorità Competenti per l'Italia

Il Ministero della Salute è designato quale Autorità Competente per l'Italia, ai sensi dell'art. 34 del Regolamento (CE) 1223/2009, dall'art. 16 comma 2 della Legge Europea 2013 (11). I compiti del Ministero della Salute nella sorveglianza sul mercato dei prodotti cosmetici sono: l'elaborazione e l'adozione dei piani pluriennali di controllo, la supervisione e il controllo sulle attività degli organismi che esercitano le funzioni conferite dallo Stato, dalle Regioni e Province Autonome e dalle ASL; il coordinamento delle attività tra le Autorità sanitarie Competenti della vigilanza e del controllo; il controllo dei siti produttivi e il rispetto dei requisiti di cui alla norma EN ISO 22716:2007; il controllo dei prodotti sul mercato; il controllo degli operatori economici; la cooperazione con gli altri Stati Membri e con la Commissione per garantire l'adeguata applicazione e la debita esecuzione del Regolamento; il ritiro o il richiamo dal mercato, qualora un prodotto presenti rischi gravi per la salute umana; la trasmissione, alle Autorità Competenti degli altri Stati Membri, delle informazioni relative agli eventuali effetti indesiderabili gravi verificatisi sul territorio; la comunicazione a Commissione e altri Stati Membri, almeno con scadenza quadriennale, dei risultati delle attività svolte.

Le altre Autorità Competenti che supportano l'attività del Ministero della Salute sono l'ISS, i NAS, le Province, le ARPA, le ASL e gli USMAF.

Le competenze dell'ISS per i prodotti cosmetici erano già evidenziati nell'art. 6 della Legge 713/1986 (12) che ha regolamentato il settore cosmetico in Italia fino all'applicazione del nuovo Regolamento e che ha recepito la Direttiva 76/768/CEE. La Legge 713/1986 prevedeva che l'ISS svolgesse una funzione di consulenza della competente amministrazione statale esprimendo parere sugli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici; fornendo valutazioni tecniche per l'adozione dei provvedimenti relativi ai metodi di analisi necessari per controllare la composizione dei prodotti cosmetici e i criteri di purezza batteriologica e chimica e i relativi metodi di controllo e, se del caso, prescrizioni per la conservazione. Inoltre, l'ISS ha il compito di proporre al Ministero della Salute eventuali aggiornamenti straordinari delle tabelle degli allegati della stessa Legge, la preparazione di metodi ufficiali per l'identificazione delle sostanze proibite, il dosaggio delle sostanze sottoposte a restrizioni.

L'ISS è stato inoltre, secondo l'art. 6 della Legge 713/1986, competente di effettuare le analisi di revisione (analisi di seconda istanza) richieste dalle ditte produttrici /distributrici, in caso di ipotesi di un illecito segnalato da laboratori periferici, sia esso un illecito relativo alla composizione del cosmetico che di irregolarità del confezionamento. Infatti, in base alla Legge 833/1978 sull'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale (13) la competenza delle analisi di prima istanza sui prodotti cosmetici è delle autorità sanitarie regionali e locali (ARPA e ASL), e come stabilisce l'art. 11, quando dalle analisi, sia qualitative che quantitative dei campioni prelevati possa ipotizzarsi un illecito sanzionato penalmente, l'Autorità sanitaria, oltre a trasmettere il rapporto all'Autorità giudiziaria e a darne comunicazione agli interessati, ne informa il Ministero della Salute e ove dalle analisi risulti un illecito amministrativo, si applicano le disposizioni contenute nell'art. 15 della Legge 24 novembre 1981 n. 689 (14).

Il Regolamento (CE) 1223/2009 non ha di fatto cambiato le competenze dell'ISS anche se norme applicative devono essere ancora definite dall'Autorità Competente. L'art. 34 del nuovo Regolamento stabilisce che gli Stati Membri designano le loro Autorità Competenti nazionali e l'art. 38 che il Regolamento non pregiudica gli obblighi degli Stati Membri relativi ai termini di recepimento nel diritto interno delle direttive di cui all'allegato IX, parte B.

Irregolarità più frequenti riscontrate

Le non conformità riscontrate nei prodotti cosmetici sono molteplici e quelle più frequenti sono riscontrate nell'etichettatura e/o nel confezionamento. Tra queste, le etichette e/o le indicazioni riportate in una lingua diversa da quella italiana come già previsto dalla Legge 713/1986, e ora dal nuovo Regolamento (art. 19), sono spesso riscontrate in prodotti venduti via Internet o in esercizi commerciali dediti alla vendita di prodotti di provenienza extraeuropea.

Inoltre è frequente, nello stesso tipo di prodotti, la presenza di sostanze vietate quali ad esempio l'idrochinone, utilizzato come sostanza schiarente per la pelle e vietato in base all'art. 15 punto 1 del Regolamento (CE) 1223/2009 (classificate come sostanze CMR) in quanto sostanza classificata cancerogena di categoria 2 e mutagena di categoria 2 ai sensi dell'allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008. Attualmente il suo utilizzo è previsto solo per uso professionale nei kit di unghie artificiali alla concentrazione massima dello 0,02 % come da allegato III del Regolamento (UE) 344/2013 (Figura 1).

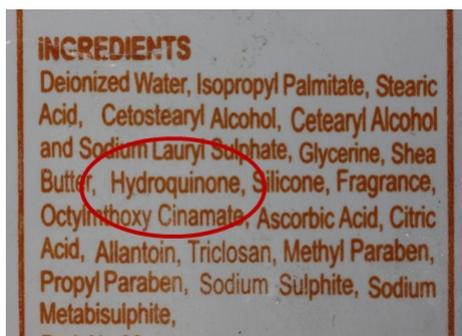
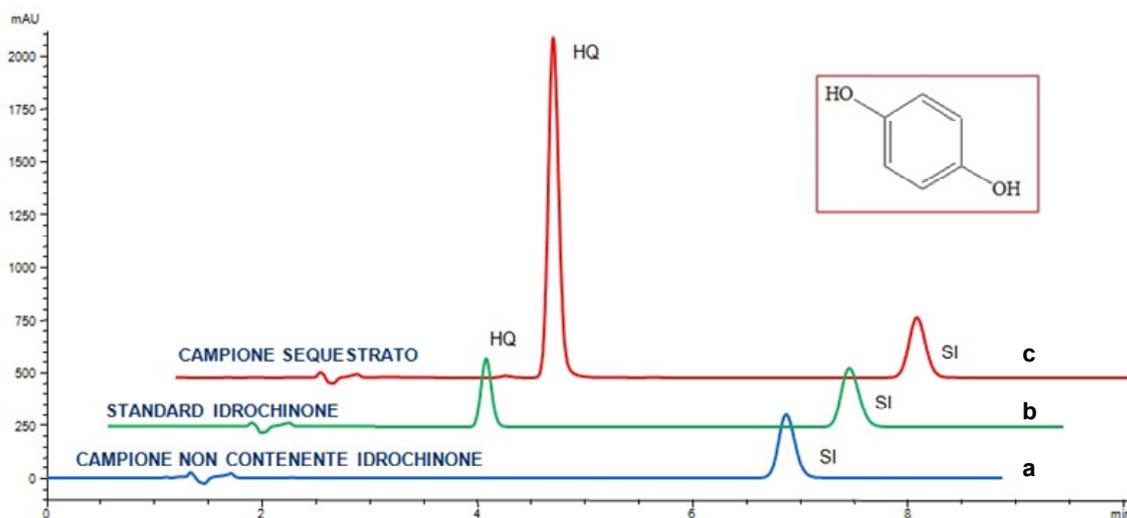


Figura 1. Esempio di cosmetico non conforme contenente una sostanza vietata (idrochinone)

L'analisi chimica, richiesta dai NAS, su una serie di campioni sequestrati, effettuata mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) ha evidenziato in prodotti per il corpo, la presenza percentuale (peso/peso, %) di idrochinone tra $3,15 \pm 0,02$ e $6,43 \pm 0,03$. In Figura 2 sono riportati i cromatogrammi relativi all'analisi di due campioni sequestrati e analizzati.



**Figura 2. Cromatogrammi HPLC relativi all'analisi di campioni con Standard Interno (SI):
a) campione non contenente idrochinone (HQ); b) standard HQ;
c) campione sequestrato contenente HQ**

Un'altra non conformità riguarda l'omissione, in etichetta, delle sostanze potenzialmente allergizzanti che, come già previsto dalla Direttiva 2003/15/CE (15), e successivamente dall'art. 19 del nuovo Regolamento, devono essere riportate in quanto sostanze la cui indicazione è prescritta ai sensi dell'allegato III. In particolare l'obbligo è di indicare le 26 fragranze

considerate allergizzanti qualora la concentrazione superi i 10 ppm in prodotti non soggetti a risciacquo, e a 100 ppm quelli che sono invece destinati ad essere risciacquati.

Spesso si riscontrano in etichetta ingredienti non indicati secondo la nomenclatura INCI. Un'altra non conformità riscontrata è l'indicazione degli ingredienti sul confezionamento primario differenti da quelli riportati sul confezionamento secondario; ancora, casi in cui ingredienti indicati nel confezionamento secondario sono ingredienti vietati, in alcuni casi realmente presenti nel prodotto cosmetico e in altri, non presenti.

Per quanto riguarda i vantii di efficacia relativi al prodotto (*claim*) come detto in precedenza, possono essere utilizzati solo se esistono delle prove scientifiche a supporto. In sede di etichettatura, di messa a disposizione sul mercato e di pubblicità dei prodotti cosmetici quindi, non vanno impiegati diciture, denominazioni, marchi, immagini o altri segni, figurativi o meno, che attribuiscono ai prodotti stessi caratteristiche o funzioni che non possiedono. Nel corso del 2012 l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato ha seguito con attenzione la corretta informazione dei consumatori nel settore dei cosmetici, con particolare riferimento ai *claim* contenenti promesse di risultati specifici e puntuali, espressi in termini assoluti o percentuali e con l'indicazione di tempi serrati e corredo di immagini suggestive (16).

Le altre irregolarità riguardano il non rispetto del DL.vo 73/1992 (5), attuazione della Direttiva 87/357/CEE (4), relativa ai prodotti che, avendo un aspetto diverso da quello che sono in realtà, compromettono la salute o la sicurezza dei consumatori. Non sono rari gli esempi di prodotti cosmetici che violano questa norma (Figura 3).



Figura 3. Esempio di cosmetici (saponi) non conformi secondo DL.vo 73/1992

Altra irregolarità riscontrata è la presenza di indicazioni terapeutiche nell'etichetta dei prodotti cosmetici. Nell'art. 1, comma 2 della Legge 713/1986 veniva evidenziato che "I prodotti cosmetici non hanno finalità terapeutica e non possono vantare attività terapeutiche". Come già evidenziato tale comma non è riportato testualmente nel Regolamento (CE) 1223/2009 ma la distinzione tra il cosmetico e il medicinale è insita e netta nella definizione di prodotto cosmetico stesso. Esempio di tale irregolarità è riportato in (Figura 4) in cui si evidenzia inoltre, tra gli ingredienti l'utilizzo della nitroglicerina, sostanza vietata ai sensi del Regolamento.

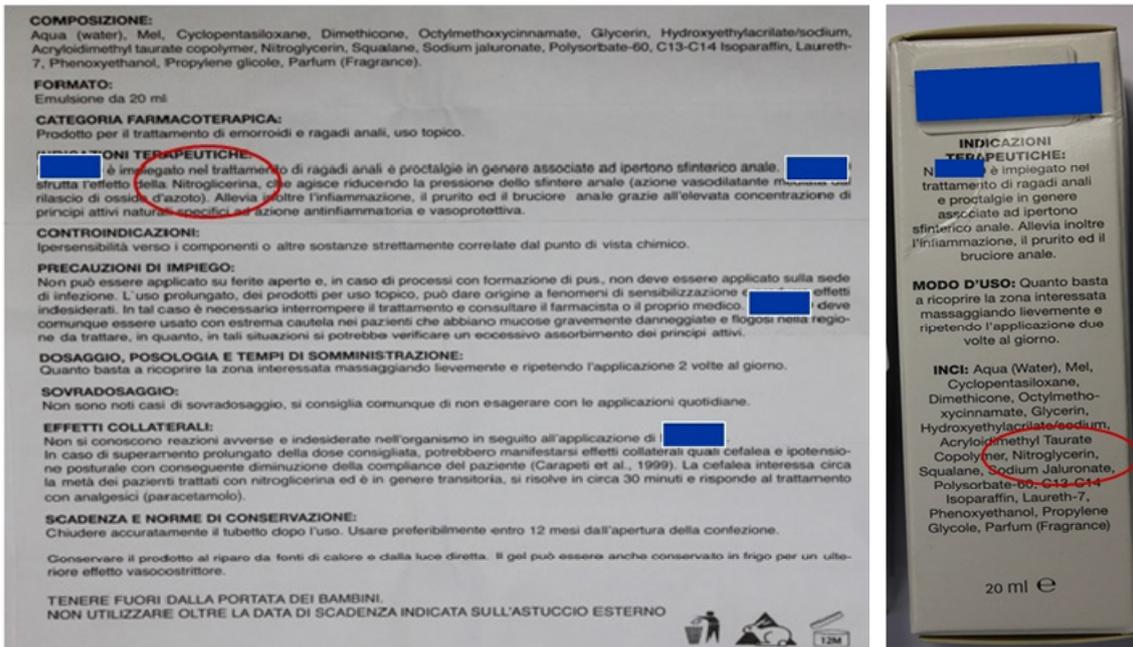


Figura 4. Esempio di cosmetico non conforme contenente una sostanza vietata (nitroglicerina)

La distribuzione percentuale dell'attività dell'ISS in ambito cosmetico nel biennio 2011-2013 è riportata nelle Figure 5 e 6.

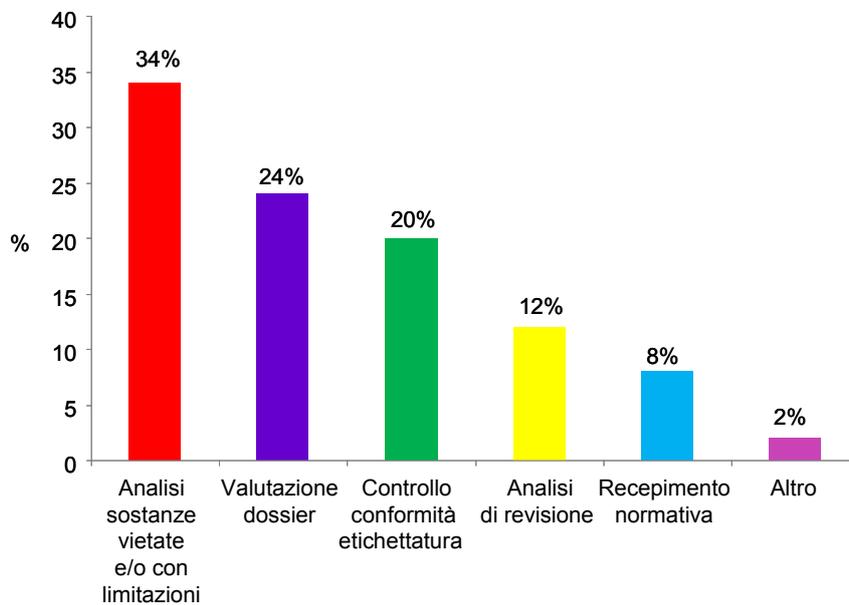


Figura 5. Tipo di attività condotta dall'ISS sulla sicurezza dei prodotti cosmetici (2011-2013)

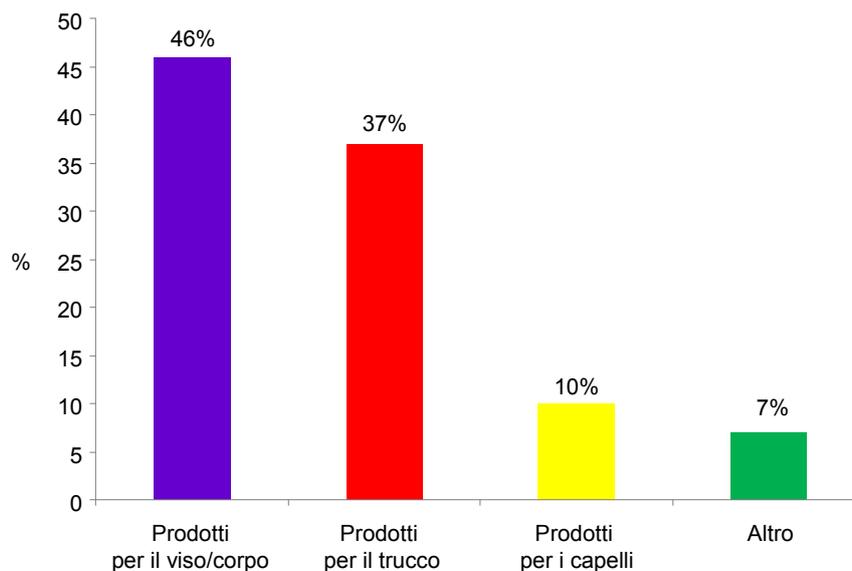


Figura 6. Tipologia di prodotto cosmetico valutato dall'ISS (2011-2013)

Come si può notare la parte preponderante dell'attività è stata rivolta all'analisi qualitativa di sostanze vietate nei prodotti cosmetici e di sostanze il cui uso è vietato, salvo entro determinati limiti. Anche il controllo della conformità dell'etichettatura e/o del confezionamento, è una consulenza particolarmente richiesta come anche la valutazione dei dossier dei prodotti cosmetici. Tra le altre attività istituzionali le analisi di revisione, nell'ultimo biennio, sono state effettuate specialmente sui dentifrici. Come si può vedere in Figura 7, i prodotti più frequentemente soggetti ad analisi sono i prodotti per il viso/corpo come saponi, creme, dentifrici, seguiti dai prodotti per il trucco e dai prodotti per la cura dei capelli per i quali è spesso richiesta l'analisi dei conservanti.

Conclusioni

Come già evidenziato in precedenza i prodotti cosmetici, a differenza dei farmaci, non sono soggetti ad autorizzazione amministrativa prima dell'immissione in commercio ma alla notifica centralizzata. La normativa, allo stato attuale, non prevede controllo pre-marketing dei cosmetici ma i provvedimenti intervengono in senso riparatorio (ritiro/richiamo se del caso) solo a seguito di eventuale rischio/segnalazione. Il consumatore quindi, su cui grava la "sperimentazione" post-marketing, è il primo soggetto in grado di evidenziare qualsiasi irregolarità presente nel prodotto cosmetico. Si comprende di conseguenza l'importanza di campagne informative adeguate che possano rendere il consumatore soggetto attivo nella sorveglianza della sicurezza del prodotto cosmetico.

Le norme applicative che saranno al più presto definite dal Ministero della Salute regolamenteranno il regime sanzionatorio in caso di violazione delle disposizioni del Regolamento. Le sanzioni, dovranno essere efficaci, proporzionate e dissuasive (art. 37); dovranno inoltre ribadire i ruoli e le responsabilità delle autorità sanitarie competenti sul territorio come già riportato nella sopracitata Legge 713/1986 e Legge 833/78.

Il Regolamento costituisce quindi uno strumento necessario a tutti gli operatori del settore, affinché lavorando sinergicamente, si raggiunga l'obiettivo di assicurare una piena e reale sicurezza dei prodotti cosmetici per tutti gli utilizzatori.

Bibliografia

1. Europa. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 342/59 del 22 dicembre 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:it:PDF>; ultima consultazione 10/1/2014.
2. Europa. Direttiva 76/768/CEE del Consiglio, del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 262, 27 settembre 1976.
3. Europa. Regolamento (UE) n. 344/2013 della Commissione Europea del 4 aprile 2013 che modifica gli allegati II, III, V e VI del Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 114, 25 aprile 2013.
4. Europa. Direttiva 87/357/CEE del Consiglio del 25 giugno 1987 concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai prodotti che, avendo un aspetto diverso da quello che sono in realtà, compromettono la salute o la sicurezza dei consumatori. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 192, 11 luglio 1987.
5. Italia. Decreto legislativo 25 ottobre 1992, n. 73. Attuazione della direttiva 87/357/CEE relativa ai prodotti che, avendo un aspetto diverso da quello che sono in realtà, compromettono la salute o la sicurezza dei consumatori. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 36, 13 febbraio 1992.
6. Italia. Decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206. Codice del consumo, a norma dell'articolo 7 della legge 29 luglio 2003, n. 229. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 235, 8 ottobre 2005.
7. Europa. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 353, 31 dicembre 2008.
8. Europa. Regolamento (CE) n. 1383/2003 del Consiglio del 22 luglio 2003 relativo all'intervento dell'autorità doganale nei confronti di merci sospettate di violare taluni diritti di proprietà intellettuale e alle misure da adottare nei confronti di merci che violano tali diritti. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 196, 2 agosto 2003.
9. Ministero della Salute. *Circolare 13 dicembre 2012, n. 83. Informazioni in materia di contraffazione dei cosmetici*. Roma: Ministero della Salute; 2012.
10. Europa. Direttiva 2001/95/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 dicembre 2001 relativa alla sicurezza generale dei prodotti. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 11, 15 gennaio 2002.
11. Italia. Legge 6 agosto 2013, n. 97. Disposizioni per l'adempimento degli obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia all'Unione europea - Legge europea 2013. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario*, n. 194, 20 agosto 2013.
12. Italia. Legge 11 ottobre 1986, n. 713. Norme per l'attuazione delle direttive della Comunità economica europea sulla produzione e la vendita dei cosmetici. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 253, 30 ottobre 1986.
13. Italia. Legge 23 dicembre 1978, n. 833. Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 360, 28 dicembre 1978.

14. Italia. Legge 24 novembre 1981, n. 689. Modifiche al sistema penale. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 329, 30 novembre 1981.
15. Europa. Direttiva 2003/15/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 febbraio 2003 che modifica la direttiva 76/768/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 66, 11 marzo 2003.
16. Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato. *La comunicazione commerciale dei prodotti cosmetici: un vademecum per i consumatori*. Roma: AGCM; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agcm.it/consumatore/decalogo/6122-la-comunicazione-commerciale-dei-prodotti-cosmetici-un-vademecum-per-i-consumatori-.html>; ultima consultazione 08/01/14.

VALUTAZIONE DEI DOSSIER TECNICI DI PRODOTTI COSMETICI E SEGNALAZIONE DI EVENTI AVVERSI

Isabella De Angelis

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

I prodotti cosmetici sono quotidianamente utilizzati dalla quasi totalità della popolazione; non dobbiamo dimenticare, infatti, che a questa categoria merceologica appartengono prodotti di larghissimo uso quali saponi, dentifrici e shampoo, assolutamente indispensabili per la cura e l'igiene personale. La loro sicurezza è quindi un pre-requisito essenziale per la commercializzazione e parte dal presupposto che il loro uso, sia intenzionale che accidentale, non rechi danno alla salute umana.

A partire dal 1976, l'Unione Europea con l'emanazione della Direttiva 76/768/CEE (recepita a livello nazionale dalla Legge n. 713 dell'11 ottobre 1986) ha basato la valutazione della sicurezza dei prodotti cosmetici sui singoli ingredienti, vietando un certo numero di sostanze chimiche considerate nocive (Legge 713/1986 allegato II), e imponendo restrizioni d'uso e di concentrazione ad altre sulla base dei potenziali rischi derivanti dalle loro proprietà tossicologiche (Legge 713/1986, allegati III, IV, V e VI). Ne consegue che ogni nuovo prodotto immesso sul mercato deve essere sostenuto da un insieme di informazioni tossicologiche e di sicurezza, sia per gli ingredienti che per la formulazione, atti a tutelare la salute dei consumatori.

Nel corso degli anni la Direttiva 76/768/CEE ha subito circa 50 modifiche e integrazioni e, in particolare, il VI Emendamento (93/35/CEE) ha introdotto l'obbligo per i fabbricanti e importatori di detenere e rendere prontamente disponibili, tutte le informazioni relative agli ingredienti e al processo di produzione di un prodotto cosmetico.

Il Ministero della Salute – in collaborazione con Regioni, Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dei Carabinieri e Istituto Superiore di Sanità (ISS) – ha il compito fondamentale di assicurare e vigilare sulla sicurezza dei prodotti cosmetici presenti sul mercato. Esso opera attraverso la raccolta e la verifica di eventuali segnalazioni di reazioni avverse correlate all'utilizzo di un cosmetico regolarmente notificato (cosmetico-vigilanza) e la sorveglianza sul territorio per verificare e contrastare la vendita e la distribuzione di prodotti cosmetici irregolari (cosmetico-sorveglianza).

Nell'ambito delle attività del gruppo di lavoro ISS sui prodotti cosmetici, il Reparto Meccanismi di Tossicità dell'ISS si occupa, come previsto dall'art. 11 della Legge 713/1986, della valutazione di conformità dei dossier tecnici preparati dalle ditte produttrici e/o esportatrici, della valutazione di eventi avversi lievi per l'individuazione di eventuale nesso causa-effetto in relazione al profilo tossicologico degli ingredienti e delle valutazioni di rischio con possibili scenari di esposizione in relazione, ad esempio, a:

- 1) procedure di inizio commercializzazione;
- 2) ammissibilità nella variazione di concentrazione di un ingrediente;
- 3) classificazione di prodotti nella categoria dei cosmetici;
- 4) esposizione professionale;
- 5) sicurezza di cosmetici destinati a bambini minori di 3 anni.

Informazioni sulla sicurezza: il *Product Information File*

Nell'art. 10-ter della Legge 713/1986 veniva richiesto ai produttori e/o ai responsabili dell'immissione sul mercato di prodotti cosmetici di preparare e mantenere a disposizione dell'Autorità Competente un dossier tecnico del cosmetico, contenente le informazioni riportate al comma 1: a) formula qualitativa e quantitativa; b) specifiche fisico-chimiche e microbiologiche delle materie prime, criteri di controllo microbiologico; c) metodo di fabbricazione; d) valutazione della sicurezza per la salute umana del prodotto finito nelle prevedibili condizioni di utilizzo; e) nome e indirizzo delle persone qualificate responsabili della valutazione di cui alla lettera d); f) dati esistenti riguardo gli effetti indesiderabili; g) prove degli effetti attribuiti al prodotto cosmetico qualora la natura degli effetti o del prodotto lo giustificano).

Il Nuovo Regolamento Cosmetico (Regolamento (CE) 1223/2009), entrato in vigore l'11 luglio 2013 (1) – prevede una importante implementazione nella struttura della documentazione relativa al cosmetico (art. 10 e 11, allegato I parte A e B), e identifica una Persona Responsabile che ha l'obbligo di redigere, aggiornare e detenere, ad immediata disposizione delle Autorità, la documentazione relativa al prodotto.

I principi di base sulla valutazione della sicurezza presenti nella precedente direttiva non sono stati sostanzialmente modificati, ma la qualità di tale valutazione è in generale potenziata e, soprattutto, codificata per legge. In particolare vengono definite dal Regolamento: a) una serie di richieste minime in termini di informazione, che garantiscano la validità delle conclusioni sulla sicurezza del prodotto; e b) una procedura standardizzata che consenta di verificare la correttezza della valutazione della sicurezza.

La nuova documentazione di sicurezza (*Product Information File*, PIF), è quindi molto più articolata e definita rispetto al passato; in particolare devono essere presenti nel PIF: a) la descrizione del prodotto cosmetico; b) il *Cosmetic Product Safety Report*; c) la descrizione del metodo di fabbricazione e la conformità con le norme di *Good Manufacturing Practice* (GMP); d) tutti i dati tecnici (o i riferimenti a questi) necessari a supportare gli effetti vantati dal prodotto; e) i dati relativi agli esperimenti effettuati sugli animali (condotti dopo l'11 settembre 2004) (2).

Punto centrale dell'informazione sulla sicurezza è il *Cosmetic Product Safety Report* che deve contenere tutte le informazioni richieste nell'allegato I, redatte in modo chiaro e trasparente, affinché siano facilmente comprensibili per l'Autorità Competente.

Rispetto all'art. 10-ter della Legge 713/1986, quindi, l'allegato I del Regolamento (CE) 1223/2009 identifica in maniera chiara le informazioni minime per la sicurezza. L'allegato è suddiviso in due parti: parte A, che comprende l'insieme delle informazioni necessarie a provare che il prodotto cosmetico è sicuro; e parte B, che riporta le conclusioni motivate del Valutatore della Sicurezza sul prodotto finito, in accordo con le richieste di sicurezza riportate nell'art. 3 del Regolamento; conclusioni che dovranno tenere conto di tutti i rischi identificati nella parte A e delle condizioni di esposizione. Le parti A e B del *Cosmetic Product Safety Report* dovranno contenere i seguenti elementi:

- *Parte A - Informazioni sulla sicurezza*
 - Composizione quantitativa e qualitativa del prodotto
 - Caratteristiche fisico-chimiche e stabilità
 - Qualità microbiologica
 - Impurezze, tracce e informazioni sul materiale di imballaggio
 - Uso normale e ragionevolmente prevedibile
 - Esposizione al prodotto cosmetico
 - Esposizione alle sostanze
 - Profilo tossicologico delle sostanze

- Effetti indesiderabili ed effetti indesiderabili gravi
- Altre informazioni sul prodotto cosmetico
- *Parte B - Valutazione della sicurezza*
 - Conclusioni delle valutazioni
 - Avvertenze e istruzioni per l'uso da riportare in etichetta
 - Motivazione scientifica alla base delle conclusioni
 - Informazioni sul valutatore e approvazione della Parte B

È importante sottolineare, infine, che Persona Responsabile e Valutatore della Sicurezza, le due figure responsabili della sicurezza del prodotto cosmetico, devono sempre operare in stretta collaborazione.

Valutazione dei dossier tecnici

Una delle attività del Reparto Meccanismi di Tossicità dell'ISS è l'esame della conformità dei dossier tecnici su richiesta del Ministero della Salute; la richiesta ministeriale di valutazione della conformità è generalmente conseguente a specifiche problematiche quali, ad esempio, segnalazioni di eventi avversi, ammissibilità nella variazione di concentrazione di un ingrediente o autorizzazione alla commercializzazione di un nuovo prodotto. I risultati di questa attività, relativi al periodo 2008-2013, sono riportati nelle Figure 1, 2 e 3.

Come si evince dalla Figura 1, su circa 50 dossier esaminati, una larga parte (71%) è risultata non conforme alla normativa vigente; tra questi il 18% presentava insufficienze gravi che rendevano necessaria la richiesta di una completa revisione della documentazione. Soprattutto nel caso dei dossier insufficienti (53%), veniva richiesto l'invio di documentazione aggiuntiva per i punti di maggiore criticità. Tale richiesta è stata in gran parte disattesa, e soltanto il 20% dei dossier è stato rinviato dalle ditte produttrici e/o esportatrici; inoltre, nella maggioranza dei casi (Figura 2), l'invio della documentazione non ha sostanzialmente colmato le non-conformità, mantenendo di fatto invariata la percentuale dei dossier molto insufficienti (15%) e insufficienti (53%). Per quanto riguarda i punti di maggiore criticità e carenza di informazioni all'interno dei dossier, come si evince dalla Figura 3, questi erano principalmente a carico del comma 1/d dell'art. 10-ter (valutazione della sicurezza del prodotto finito) e del comma 1/c dell'art. 8 che riguarda le informazioni relative alla durata minima/scadenza del prodotto cosmetico e all'eventuale calcolo, per prodotti con una scadenza superiore ai 30 mesi, del *PaO* (*Period after Opening*).

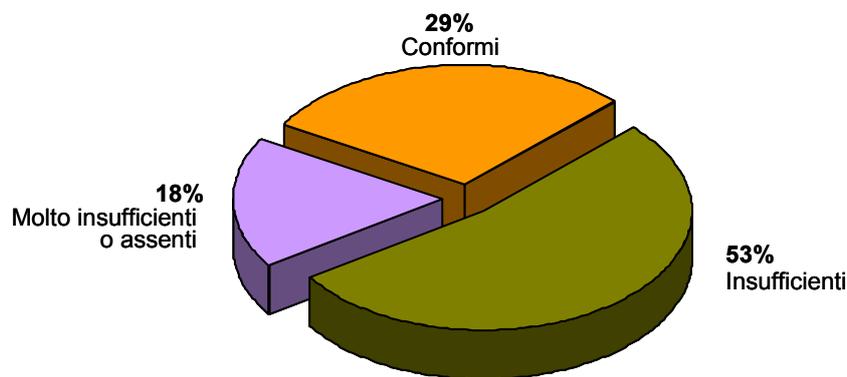


Figura 1. Conformità dei dossier tecnici esaminati rispetto agli art. 8 e 10-ter Legge 713/1986

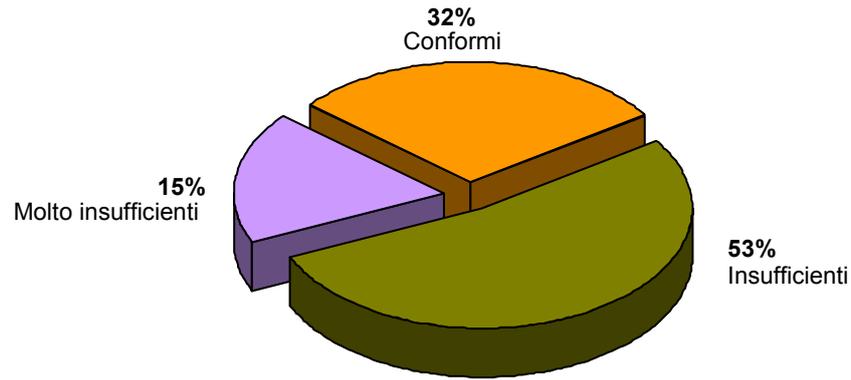


Figura 2. Conformità dei dossier tecnici risultati insufficienti alla prima valutazione e riesaminati dopo l'invio della documentazione aggiuntiva da parte delle ditte produttrici.

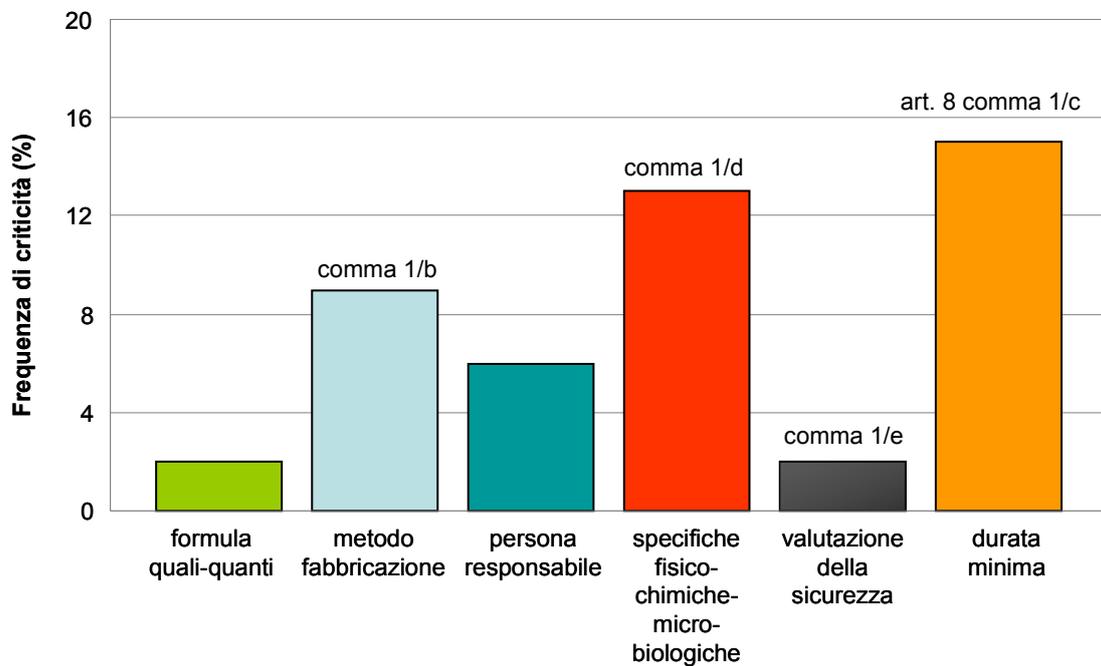


Figura 3. Frequenza delle maggiori irregolarità riscontrate nei dossier tecnici esaminati rispetto all'art. 8 e all'art. 10-ter della Legge 713/1986

Valutazione degli eventi avversi

La maggior parte delle richieste di parere pervenute dal Ministero della Salute negli ultimi cinque anni ha riguardato eventi avversi denunciati da consumatori in seguito all'uso di prodotti cosmetici; veniva quindi chiesto all'ISS di determinare, sulla base della documentazione fornita e del profilo tossicologico degli ingredienti, se tali effetti potevano essere ascritti o meno allo specifico prodotto cosmetico.

Viene definito evento indesiderabile “Qualsiasi evento avverso per la salute umana, volontariamente segnalato, derivante dall’uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico” (3).

Come riportato nella Figura 4, l’attività del Reparto Meccanismi di Tossicità dell’ISS nel periodo 2008-2013 ha riguardato un ventaglio piuttosto ampio di eventi avversi, sia cutanei che sistemici, spesso ascrivibili ad un uso improprio da parte del consumatore.

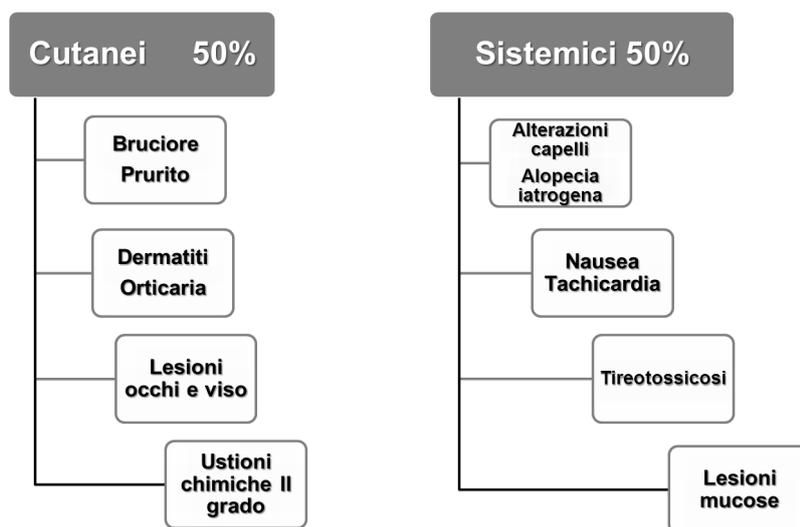


Figura 4. Principali tipologie di eventi avversi esaminati (2008-2013)

Denominatore comune delle segnalazioni pervenute è stata la carenza, nella documentazione fornita, di informazioni relative a elementi essenziali della valutazione delle reazioni avverse secondo quanto riportato nei protocolli di cosmetico-sorveglianza. In particolare l’assenza nella totalità dei casi di riesposizione controllata, sotto controllo medico, non ha permesso di stabilire il nesso causale tra l’uso del cosmetico e l’effetto osservato, cioè, in pratica, che l’evento fosse unicamente ascrivibile al prodotto cosmetico e/o al suo corretto uso, tenendo conto anche di una eventuale iper-sensibilità individuale.

A titolo di esempio può essere citato il caso della caffeina, segnalata quale responsabile di effetti indesiderati da più di un consumatore; questa sostanza, generalmente classificata come GRAS (*Generally Recognized As Safe*), è ammessa come ingrediente nei prodotti cosmetici (dichiarandola in etichetta) secondo quanto raccomandato dal Consiglio d’Europa (4). La suscettibilità alla caffeina è, infatti, molto variabile nella popolazione e anche in uno stesso soggetto può cambiare nel tempo e in dipendenza di particolari stati pato-fisiologici. Una attribuzione di effetto indesiderato non può quindi che passare attraverso una accurata valutazione della riesposizione del soggetto.

Bibliografia

1. Unione Europea. Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea* L 342, 22 dicembre 2009.

2. COLIPA - The European Cosmetics Association. *Linee guida COLIPA sui requisiti del documento informativo "Product Information File" (P.I.F.)*. Brussels: COLIPA; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.cosmeticaitalia.it/home/it/aree_professionali/tecnico_regolatorio/sicurezza/Product_Information_File/documenti/Product_information_file_PIF_italiano_2011.pdf; ultima consultazione 10/1/2014.
3. COLIPA - The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association. *Guidelines on the management of undesirable event reports*. Brussels: COLIPA; 2005.
4. Council of Europe. Caffeine. In: *Active ingredients used in cosmetics: safety survey*. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008. p. 65-78.

METALLI PESANTI E COSMETICI

Beatrice Bocca, Anna Pino, Alessandro Alimonti

Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Disciplina comunitaria sulla presenza dei metalli nei cosmetici

I metalli sono presenti naturalmente nelle rocce, nel suolo e nell'acqua, e pertanto si possono ritrovare nella lavorazione di coloranti e di altre materie prime impiegate in tutte le industrie, compresa quella cosmetica. Alcuni metalli sono stati usati, in passato, come ingredienti nei prodotti cosmetici, come, ad esempio, l'acetato di piombo utilizzato come colorante per capelli e il rosso cinabro (solfuro di mercurio) usato già ai tempi dell'impero romano. Nel 1930, il tallio contenuto nei prodotti per la depilazione ha portato a casi di intossicazioni gravi e talvolta letali (1). Negli anni 1950-1960 i deodoranti contenenti zirconio hanno provocato in Europa e negli Stati Uniti un focolaio di reazioni cutanee allergiche infiammatorie in consumatori (2, 3). L'analisi delle problematiche connesse alla presenza di metalli nei prodotti cosmetici muove da un esame delle norme comunitarie che disciplinano la produzione, commercializzazione e i requisiti di sicurezza di tali prodotti.

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009, che dall'11 luglio 2013 sostituisce la Direttiva 76/768/CEE, è stato emanato al fine di rendere uniforme a livello europeo la disciplina relativa alla produzione e alla vendita dei cosmetici e nel contempo garantire che i prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato siano sicuri per la salute umana (4). L'impiego di metalli come ingredienti è oggi esplicitamente vietato dal Regolamento che li inserisce nell'allegato II, l'elenco delle sostanze che non possono essere utilizzate nella composizione dei prodotti cosmetici. Tale allegato riporta tra le sue voci una serie di metalli e composti del metallo, quali ad esempio: al n. 40: antimonio (Sb) e suoi composti; al n. 43: arsenico (As) e suoi composti; al n. 46: bario (Ba) e suoi sali; al n. 54: berillio (Be) e suoi composti; al n. 68: cadmio (Cd) e suoi composti; al n. 97: cromo (Cr), acido cromico e suoi sali, al n. 101: cobalto (Co) (come benzene solfonato di Cd); al n. 221: mercurio (Hg) e suoi composti; al n. 289: piombo (Pb) e suoi composti; al n. 297: selenio (Se) e suoi composti; al n. 317: tallio (Tl) e suoi composti; al n. 391: zirconio (Zr) e suoi composti; al n. 453: cobalto (Co) dicloruro; al n. 454: Co solfato; al n. 1093: nichel (Ni).

Tuttavia, proprio in considerazione della loro ubiquità, lo stesso Regolamento, all'art. 17, tollera la presenza di una quantità ridotta di una sostanza vietata e, quindi, anche di un metallo, derivante da impurezze degli ingredienti naturali o sintetici, dal procedimento di fabbricazione, dall'immagazzinamento, dalla migrazione dall'imballaggio, ferma restando l'osservanza delle buone pratiche di fabbricazione e a condizione che tale presenza non sia causa di danni per la salute umana. Il Regolamento, d'altra parte, ribadisce e sottolinea il principio per cui l'involontarietà e, di conseguenza, la tollerabilità della presenza di sostanze vietate (e quindi di metalli) deve essere valutata caso per caso in funzione della sua incidenza sulla sicurezza del prodotto finito. L'allegato I, infatti, prevede espressamente che la relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico debba contenere prova dell'inevitabilità tecnica delle eventuali tracce di sostanze vietate e degli eventuali effetti tossicologici dovuti a impurezze delle sostanze e delle materie prime utilizzate (punti 4 e 8).

Secondo l'art. 14 del Regolamento alcuni metalli e loro composti sono invece ammessi come coloranti per un utilizzo nei cosmetici, con alcune specifiche restrizioni sulla quantità massima di impurezza metallica all'interno del colorante usato. I coloranti ammessi sono quelli elencati nell'allegato IV tra cui troviamo, per esempio, gli ossidi di Cr(III) (esente da ioni cromato) (colore verde), l'idrossido di Cr(III) (esente da ioni cromato) (colore verde), l'ossido di Co-alluminio (colore verde), l'ossido di ferro (colori arancione, rosso, giallo, nero), il diossido di titanio (TiO₂, colore bianco), l'ossido di Zn (ZnO, colore bianco), il solfato di Ba (colore bianco), il carbon black (colore nero). Sempre all'art. 14, allegato VI, viene ammesso il TiO₂ come filtro UV ma con una precisa limitazione di utilizzo (fino a un 25% nei preparati pronti per l'uso).

Sulla base dell'art. 15 della stessa normativa è vietato l'utilizzo, nei prodotti cosmetici, di sostanze classificate come Cancerogene, Mutagene e tossiche per la Riproduzione (CMR) di categorie 1A, 1B e 2 ai sensi dell'allegato VI (parte 3) del Regolamento (CE) 1272/2008 relativo alla classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele (5). Secondo tale Regolamento sarebbero quindi vietati alcuni metalli e loro composti perché presentano effetti cancerogeni e/o mutageni e/o tossici per la riproduzione, quali: Ni ossidi, Ni solfuri: cancerogeni 1A; Ni, Ni solfati: cancerogeni 2; composti del Cr(VI) (eccetto Cr solfato): cancerogeni 1B; Cr(VI) triossido: cancerogeno 1A, mutageno 1B, tossico per la riproduzione; Cd e Cd ossidi: cancerogeni 1B, mutageni 2, tossici per la riproduzione 2; Pb cromato: cancerogeno 2, tossico per la riproduzione 1A; Co cloruro, Co solfato: cancerogeni 1B.

Infine, tra le principali novità nel testo del Regolamento rispetto alla Direttiva 76/768/CEE è inclusa, per la prima volta, la valutazione della sicurezza dei nanomateriali utilizzati in un cosmetico. All'art. 19 il Regolamento prevede l'identificazione e descrizione del nanomateriale, il suo profilo tossicologico e di sicurezza, le condizioni di esposizione prevedibili, l'indicazione della sigla "nano" posta tra parentesi dopo il nome INCI (*International Nomenclature Cosmetic Ingredients*) dell'ingrediente nell'elenco in etichetta. A tale proposito la Raccomandazione europea 2011/696/CE invita ad usare la seguente definizione del termine "nanomateriale" nell'adozione e nell'applicazione della legislazione e dei programmi strategici e di ricerca relativi ai prodotti derivanti dalle nanotecnologie (6). Con "nanomateriale" si intende un "materiale naturale, derivato o fabbricato contenente particelle allo stato libero, aggregato o agglomerato, e in cui, per almeno il 50% delle particelle nella distribuzione dimensionale numerica, una o più dimensioni esterne siano comprese fra 1 nm e 100 nm". I più comuni nanomateriali a base di metallo utilizzati in cosmetica sono TiO₂ e ZnO nei solari, nelle creme antirughe e antinvecchiamento. Anche le nanoparticelle di biossido di silicio (SiO₂), ossidi di ferro e ossidi di alluminio vengono usate in dentifrici e prodotti per il make-up. Ma, come sopraccitato, di questi solo il TiO₂ è regolamentato dall'allegato VI (relativo ai filtri UV autorizzati) del Regolamento sui prodotti cosmetici.

Limiti tollerabili per i metalli come impurezze nei cosmetici

Alla luce del quadro normativo vigente, si può concludere che la presenza di tracce di metalli è tollerata ma sulla base di una triplice condizione: 1) che essa sia tecnicamente inevitabile; 2) che la stessa si verifichi nonostante l'osservanza di buone pratiche di fabbricazione; 3) che il prodotto risulti sicuro nelle ragionevolmente prevedibili condizioni di uso.

Ciò premesso, il punto critico è che l'Unione Europea non ha ancora definito la concentrazione dei metalli in un cosmetico che può essere definita come "traccia tollerabile", il

che ha indotto alcune Autorità dei singoli Stati Membri ad adottare misure transitorie o a predisporre documenti orientativi di non sempre agevole decifrabilità e applicabilità, ingenerando una situazione di sostanziale incertezza in materia.

In Germania, il Governo Federale tedesco ha condotto delle analisi per determinare i livelli di alcuni metalli contenuti nei dentifrici e in altri prodotti (7). Dalle indagini è emerso che i livelli dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici sono da considerarsi evitabili se superiori ai valori elencati di seguito: Pb: 20 mg/kg; As: 5 mg/kg; Cd: 5 mg/kg; Hg: 1 mg/kg; Sb: 10 mg/kg. Anche l'*Health Canada*, al fine di stabilire tali limiti d'impurità, ha adottato un approccio analogo. L'*Health Canada Product Safety Laboratory*, a cui fa capo tale Ente, ha infatti condotto delle analisi su una serie di cosmetici venduti in Canada, per determinarne i livelli dei metalli pesanti al fine di stabilire i limiti tollerabili (8). L'*Health Canada* ha fissato per le concentrazioni dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici i seguenti limiti: Pb: 10 mg/kg; As: 3 mg/kg; Cd: 3 mg/kg; Hg: 3 mg/kg; Sb: 5 mg/kg. Inoltre, il confronto tra i dati stimati in merito all'esposizione ai metalli in questione mediante l'uso dei cosmetici e le quantità tollerabili stabilite, ha dimostrato che questi limiti forniscono un alto livello di protezione per quella sottopopolazione di consumatori particolarmente sensibile, come i bambini. L'*Health Canada* ha, in ogni modo, precisato che i prodotti con valori superiori ai limiti stabiliti dovranno essere sottoposti a un'adeguata valutazione, definita come *Health Hazard Evaluation*, allo scopo di determinare i livelli di rischio associati al loro uso.

A livello nazionale, negli ultimi anni il Ministero della Salute ha ritenuto di ovviare alla situazione di incertezza venutasi a creare per l'assenza di regolamentazione in materia, chiedendo all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) pareri nei quali indicare i valori massimi dei metalli nei prodotti cosmetici. Tali pareri, emessi dall'ISS nel 2009, hanno indicato i seguenti tenori massimi per i metalli ritenuti tossicologicamente accettabili in un cosmetico: As inorganico, 1 mg/kg; Cd, 5 mg/kg; Cr(VI), 1 mg/kg; Cr(III), 5 mg/kg; Ni, 10 mg/kg; Pb, 20 mg/kg. Gli stessi documenti riportano per il Cr totale, ovvero in assenza di informazioni specifiche sullo stato di valenza del Cr nel cosmetico, un limite massimo accettabile di 1 mg/kg, in base al principio di precauzione (9, 10). In Tabella 1 sono riassunti i limiti per le tracce di metallo in cosmetici indicati dalle autorità sanitarie in Germania, Canada e Italia (8-10).

Tabella 1. Livelli massimi accettabili (mg/kg) dei metalli come impurezze nei cosmetici

Metalli	Germania	Canada	Italia
As	5	3	1
Cd	5	3	5
Co	-	-	5
Cr(III)	-	-	5
Cr(VI)	-	-	1
Hg	1	3	1
Ni	-	-	10
Pb	20	10	20
Sb	10	5	10

Sicurezza dei cosmetici contenenti metalli

Secondo l'art. 3 del Regolamento i prodotti cosmetici commercializzati all'interno della Comunità devono essere sicuri se applicati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili. Tuttavia, la valutazione di sicurezza di un cosmetico è un processo piuttosto

complesso dato che diversi e molteplici sono gli scenari di esposizione (11,12). In alcuni casi i cosmetici vengono risciacquati (prodotti “rinse-off”) poco dopo l’applicazione (es. shampoo, bagnoschiuma e dentifricio), in altri casi i prodotti sono “leave-on” (es. creme e oli per il corpo, deodoranti e rossetti) e rimangono a contatto con la pelle per parecchie ore. Alcuni prodotti cosmetici vengono applicati tramite spray e possono essere inalati. Altri prodotti usati intorno agli occhi e nelle regioni genitali, e possono, quindi, venire a contatto con la congiuntiva o le mucose esponendo a un rischio di reazione queste aree caratterizzate da un sottile rivestimento epiteliale. I rossetti presentano il rischio di ingestione orale diretto dell’ingrediente. I filtri solari combinano sia l’esposizione di tutto il corpo all’ingrediente sia l’esposizione diretta dell’ingrediente alle radiazioni UV.

Quindi, una valutazione di sicurezza presuppone la conoscenza sia del tipo e della quantità di metallo presente nel cosmetico sia dell’intensità e della durata del contatto, oltre che della zona dell’applicazione. In più non solo è importante il singolo metallo contenuto nel prodotto ma anche l’esposizione aggregata a più metalli e/o più agenti chimici contenuti nei prodotti cosmetici. Ad esempio, da un sondaggio condotto su oltre 2.300 persone, effettuato nel 2004, è emerso che l’adulto utilizza 9 prodotti per l’igiene personale ogni giorno, venendo a contatto con 126 ingredienti chimici diversi (13). È inoltre emerso che, su 7.500 prodotti per la cura personale, la maggior parte degli ingredienti usati mostra presenza di contaminanti e impurezze caratterizzate da pericolo sanitario e nessuna di queste è risultata regolamentata (14).

Nel caso dei metalli potrebbe esistere una differenza tra la quantità che può essere considerata “tecnicamente inevitabile” (definita tramite i limiti riportati in Tabella 1) e quella che può essere considerata “sicura” per la salute umana. Questo perché anche piccole quantità di metallo contenuto nel cosmetico in seguito ad un’esposizione prolungata al cosmetico stesso potrebbero causare effetti a lungo termine sulla salute. Proprio in questi ultimi anni è stato riconosciuto che alcune sostanze applicate topicamente possono penetrare attraversare la cute e dare esposizione sistemica e questo ha indotto a sviluppare metodi sull’assorbimento dermale degli ingredienti dei cosmetici e sulla loro potenziale tossicità sistemica (15). I dati di letteratura disponibili mostrano che vi è una quantità di metallo, seppur minima, che riesce ad attraversare la barriera della pelle; per esempio, <1% per i sali di Ni (solfato, cloruro, nitrato, acetato) e <0,1% per il Pb inorganico (16,17). Anche il Cr(VI) – come cromato di sodio – è risultato assorbibile, sebbene ciò sia stato osservato in studi effettuati a dosi elevate (18). Di certo il passaggio transcutaneo del metallo dipende da numerosi fattori quali la polarità, il contro-ione e la valenza del metallo, il pH della pelle, l’estensione e tipo di area coperta dal cosmetico, la frequenza di utilizzo del prodotto e il tempo di contatto, ecc. (19, 20). Per esempio, i sali di Cr(III) sono meno solubili dei sali di Cr(VI) e quindi non rappresentano una fonte significativa di ioni liberi capaci di attraversare la barriera della pelle (21). I sali di Pb (acetato e nitrato) mostrano un assorbimento dermale maggiore del Pb ossido e del Pb metallico (22).

Inoltre bisogna considerare che Co, Cr e Ni sono noti per essere associati ad effetti sensibilizzanti e alla Dermatite Allergica da Contatto (DAC). È stato riportato che livelli uguali o superiori a 5 mg/kg di ciascuno di questi metalli nei prodotti di consumo che vengono a contatto con la pelle sono causa di effetti allergici e che in soggetti già sensibilizzati tali effetti possono verificarsi anche a livelli di 1 mg/kg (23). Inoltre, la maggior parte della letteratura scientifica riscontra tossicità dermale (sensibilizzazione e DAC) dopo esposizione a concentrazioni di Cr(VI) tra 4 e 25 mg/kg (24). D’altra parte anche l’utilizzo di Cr(III) nei cosmetici può portare, a seguito di un processo di ossidazione per via di un elevato pH o della luce o del calore, alla formazione di Cr(VI) (25).

In base a queste considerazioni è pertanto auspicabile in un futuro che i limiti in discussione siano dedotti sulla base di un contesto più articolato, che tenga conto degli aspetti di seguito elencati: 1) una chiara valutazione del rischio tossicologico e del potenziale allergenico

effettuata per il singolo metallo; 2) una previsione della reale esposizione e del rischio correlato derivante dalla presenza di ciascun metallo all'interno di ciascun prodotto cosmetico, considerando durata e numero di applicazioni del prodotto, la parte sulla quale è applicato il prodotto e la popolazione alla quale il prodotto è destinato.

Validazione del metodo per la determinazione dei metalli nei cosmetici

In una valutazione di sicurezza della presenza di metalli nei cosmetici un nodo ancora da risolvere è quello relativo all'individuazione delle metodiche analitiche più idonee a determinare i metalli nei cosmetici, metodiche che ad oggi non risultano ancora standardizzate e ufficiali. A tal fine il reparto Bioelementi e Salute dell'ISS ha svolto attività di messa a punto e validazione di un metodo analitico per la determinazione di metalli in campioni di cosmetici. Il metodo è risultato valido per la determinazione di metalli in cosmetici sia allo stato solido o in polvere (es., cipria, ombretti, matite per occhi) che a base grassa (es., rossetti, creme) e ha previsto una prima fase di solubilizzazione totale del campione attraverso una mineralizzazione con acidi forti e una seconda fase di determinazione quantitativa dei metalli presenti in soluzione tramite la tecnica multi-elementare della spettrometria di massa ad alta risoluzione con sorgente a plasma accoppiato induttivamente (HR-ICP-MS, *High Resolution-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*). In particolare, campioni di cosmetici di $0,10 \pm 0,02$ g sono pesati in contenitori di Teflon e aggiunti con 4 mL di HNO₃ suprapuro (Romil, Cambridge, Regno Unito), 0,5 mL di HF suprapuro (Merck, Darmstadt, Germania) e 2 mL of H₂O₂ suprapuro (Merck). I campioni sono digeriti in forno a microonde (Ethos 900-Mega II, FKV Milestone, Milano, Italia) utilizzando il seguente programma a microonde: 10 min a 250W; 10 min a 400W; 10 min a 600W. Le soluzioni digerite sono trasferite in provette di polipropilene e portate a un volume di 50 mL con acqua deionizzata (Barnstead EASYpure II, Dubuque, USA). Per la determinazione dei metalli viene usato un HR-ICP-MS Element2 (ThermoFischer, Brema, Germania) equipaggiato con coni in Pt, nebulizzatore Meinhardt, camera di espansione di tipo Scott e *guard-electrode*. Lo strumento viene usato in bassa risoluzione (LR, $m/\Delta m=300$) per la determinazione di ¹¹⁴Cd, ²⁰⁸Pb, ²⁰²Hg e ¹²¹Sb; in media risoluzione (MR, $m/\Delta m=4000$) per ⁵⁹Co, ⁵²Cr e ⁶⁰Ni; e in alta risoluzione (HR $m/\Delta m=10,000$) per la determinazione dell'⁷⁵As. Le risoluzioni MR e HR sono indispensabili al fine di rimuovere le numerose interferenze poliatomiche sui segnali analitici del ⁵⁹Co (⁴⁰Ar¹⁹F, ⁴³Ca¹⁶O, ⁴¹K¹⁸O, ⁴²Ca¹⁶O¹H), del ⁵²Cr (⁴⁰Ar¹²C, ³⁶Ar¹⁶O, ³⁸Ar¹⁴N, ³⁵Cl¹⁷O, ³⁷Cl¹⁵N, ³⁵Cl¹⁶O¹H), del ⁶⁰Ni (⁴⁴Ca¹⁶O, ²³Na³⁷Cl, ³⁶Ar²⁴Mg, ¹²⁰Sn²⁺) e dell'⁷⁵As (⁴⁰Ar³⁵Cl, ³⁶Ar³⁹K, ⁵⁹Co¹⁶O).

La quantificazione dei metalli viene effettuata tramite il metodo delle aggiunte standard in matrice costruendo una retta di calibrazione con almeno cinque livelli di concentrazione (incluso lo zero). La standardizzazione interna con ¹⁰³Rh è usata per correggere eventuali derive strumentali ed effetti matrice. I flussi di argon, la posizione della torcia, le lenti e la potenza a radiofrequenza vengono giornalmente ottimizzati al fine di ottenere elevata sensibilità (¹¹⁵In > 8×10^5 conteggi per secondo per 1 µg/L) e variabilità del segnale (⁷Li, ¹¹⁵In e ²³⁸U in LR <1,5%), e bassa formazione di ossidi (¹³⁷Ba¹⁶O/¹³⁷Ba in LR <0,02) e di ioni a doppia carica (¹³⁷Ba²⁺/¹³⁷Ba in LR <0,07).

Il metodo è stato validato, seguendo protocolli internazionalmente riconosciuti, per le seguenti caratteristiche prestazionali: specificità, linearità, limite di rivelabilità (*Limit of Detection*, LoD), limite di quantificazione (*Limit of Quantification*, LoQ), ripetibilità, esattezza e incertezza di misura (26, 27). La specificità è la valutazione della capacità del metodo di

misurare l'analita di interesse in presenza dei potenziali interferenti. La linearità è l'intervallo all'interno del quale lo strumento fornisce una risposta lineare alla concentrazione del metallo. I LoD e LoQ sono calcolati in matrice. La ripetibilità è calcolata attraverso misure ripetute sul cosmetico tal quale e sul cosmetico fortificato a tre livelli differenti di concentrazione dei metalli di interesse. In mancanza di un materiale di riferimento certificato idoneo, l'esattezza del metodo è calcolata attraverso la valutazione del recupero su tre livelli differenti di concentrazione dei metalli di interesse. L'incertezza estesa del metodo è calcolata combinando, secondo la legge di propagazione dell'errore, le incertezze derivanti dagli studi di linearità, ripetibilità e esattezza e applicando un fattore di copertura $k=2$ (28).

Analisi di revisione per il contenuto dei metalli nei cosmetici

In Italia, le operazioni di sorveglianza sono compiute del Ministero della Salute, dall'ISS e/o dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL), dalle Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) e dai Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS), che effettuano controlli sui prodotti cosmetici finiti di vario tipo già in commercio. L'ISS e in particolare, il Reparto Bioelementi e Salute, ha svolto in questi ultimi anni analisi di revisione di seconda istanza per il contenuto di metalli sui prodotti sequestrati dai NAS e analizzati in prima istanza dalle ASL e dalle ARPA. A seguito delle analisi, l'ISS fornisce al Ministero della Salute un rapporto di prova evidenziando irregolarità relative alla presenza e quantità del metallo nel cosmetico.

Le analisi effettuate dal 2009 ad oggi hanno riguardato un totale di 58 cosmetici di varia tipologia, di cui la maggior parte di produzione cinese (76%) e il restante di produzione Europea. I metalli di cui veniva richiesta la determinazione erano: As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb e Sb. Le categorie di prodotti esaminati (Figura 1) sono state per la maggior parte ombretti (58%), smalti (13%) e rossetti (10%).

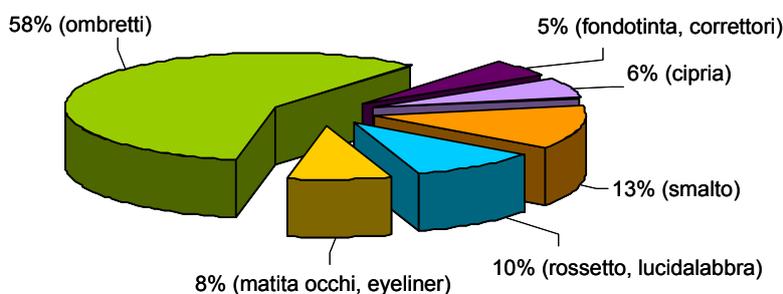


Figura 1. Categorie dei prodotti esaminati per il contenuto di metalli (2009-2013)

I risultati delle analisi effettuate su prodotti fabbricati in Europa sono riportati in Tabella 2. L'As ha mostrato concentrazioni tra $<0,01$ e $0,94$ mg/kg; il Cd tra $0,008$ e $0,15$ mg/kg; il Hg tra $0,02$ e $0,36$ mg/kg; il Pb tra $0,25$ e $4,5$ mg/kg; e l'Sb tra $0,04$ e $0,28$ mg/kg. I campioni hanno evidenziato presenza di contenuti elevati di Cr nell'intervallo $0,36-25$ mg/kg e tra tutti i prodotti, gli ombretti hanno presentato i contenuti più alti di Cr. Il Ni ha mostrato concentrazioni rilevanti tra $0,50$ e $9,7$ mg/kg e il Co concentrazioni fino a $3,6$ mg/kg in alcuni prodotti quali un correttore e una terra per il viso.

Tabella 2. Concentrazioni (mg/kg) di metalli in prodotti cosmetici fabbricati in Europa

Tipo di cosmetico	As	Cd	Hg	Co	Cr	Ni	Pb	Sb
Lucidalabbra	0,03	0,008	0,02	0,02	0,36	0,46	0,25	0,04
Matita occhi	0,26	0,05	0,36	1,5	11	7,2	4,5	0,28
Eye liner	0,19	0,005	0,05	0,21	4,5	2,5	1,25	0,13
Ombretto	mnr	mnr	mnr	mnr	25	mnr	mnr	mnr
Ombretto	mnr	mnr	mnr	mnr	8,2	mnr	mnr	mnr
Ombretto	mnr	mnr	mnr	mnr	9,7	mnr	mnr	mnr
Rossetto	0,94	0,02	mnr	0,60	4,9	0,66	1,5	mnr
Cipria	0,09	0,05	mnr	1,6	3,5	7,9	0,37	mnr
Cipria	0,50	0,01	mnr	2,4	3,8	8,5	0,26	mnr
Correttore	0,07	0,06	mnr	3,2	15	4,3	0,50	mnr
Smalto	<0,01	0,03	mnr	0,59	1,1	1,6	0,65	mnr
Ombretto in pasta	0,10	0,02	mnr	0,08	1,3	0,50	1,39	mnr
Terra	0,08	0,03	mnr	3,6	5,6	9,7	0,81	mnr
Rossetto	<0,01	0,15	mnr	0,13	2,9	3,7	1,15	mnr

mnr: misura non richiesta

Se confrontiamo tali dati con i limiti per i metalli come impurezze riportate in Tabella 1, tutti i campioni esaminati presentano livelli di As, Cd, Co, Hg, Ni e Sb inferiori a tali limiti. Discorso a parte merita il Cr, per il quale tutti i campioni ad eccezione di un lucidalabbra superano il limite di 1 mg/kg raccomandato dall'ISS.

La situazione appare più preoccupante se si osservano le concentrazioni di metalli riscontrate in 6 confezioni differenti provenienti dal mercato cinese contenenti ombretti di colore diverso, riportate in Tabella 3. L'As mostra concentrazioni tra 0,03-4,4 mg/kg con la maggior parte dei campioni contenenti livelli <0,5 mg/kg (mediana, 0,43 mg/kg). Il Cd è contenuto a concentrazione mediana di 0,15 mg/kg ma in alcuni ombretti di colore marrone e viola è contenuto a concentrazione molto più alte (20-50 mg/kg). Inoltre, sono state riscontrate livelli variabili di Hg (0,02-13 mg/kg) e di Sb (0,04-7,2 mg/kg) a seconda del produttore e del colore dell'ombretto. Il Pb risulta presente in tutti i prodotti analizzati e mostra una concentrazione mediana di 7,6 mg/kg; alcuni ombretti mostrano livelli molto alti di Pb e pari a 1863 mg/kg in un verde chiaro e di ca. 14000 mg/kg in due ombretti di colore verde scuro e azzurro. Il Cr è presente a concentrazioni superiori a 1 mg/kg in tutti gli ombretti fino ad arrivare a 20-50 mg/kg in ombretti di colore marrone e bronzo. Il Co variava tra 0,52 mg/kg e 5,3 mg/kg e il Ni tra 0,81 mg/kg e 92 mg/kg. Anche questi due metalli risultano concentrati nei colori marrone e bronzo.

Dal confronto con i livelli indicati come inevitabili in un cosmetico (vedi Tabella 1 e Figura 2), emerge che per l'As, 3 ombretti sono superiori al valore indicato dal Canada e 13 campioni sono non conformi al limite più restrittivo di 1 mg/kg indicato dall'ISS. Per il Cd, 9 campioni superano il limite di 5 mg/kg riportato dalla Germania e dall'ISS e 13 ombretti superano il limite più restrittivo di 3 mg/kg indicato dal Canada. Un numero piuttosto elevato di ombretti (n. 17) supera il limite di 1 mg/kg (Germania e ISS) per il Hg. Solo 1 campione è da considerarsi irregolare per il contenuto di Co e Sb, e nel caso del Ni 4 campioni sono non conformi se consideriamo il limite di 10 mg/kg indicato dall'ISS. Il Cr è più alto del limite ISS (1 mg/kg) in tutti i campioni analizzati. In 11 campioni il Pb è a concentrazione superiore a 20 mg/kg e in 14 tale metallo è > 10 mg/kg.

Tabella 3. Concentrazioni (mg/kg) di metalli in ombretti fabbricati in Cina nelle confezioni di trucco

Confezione	Ombretto	As	Cd	Co	Cr	Hg	Ni	Pb	Sb
#1	celeste	0,57	0,65	mnr	mnr	0,07	mnr	11	0,25
	verde scuro	0,60	9,8	mnr	mnr	0,43	mnr	14891	0,24
	verde chiaro	1,5	7,8	mnr	mnr	0,17	mnr	1863	0,25
	azzurro	2,8	4,9	mnr	mnr	0,06	mnr	13114	1,0
	oro	0,5	5,3	mnr	mnr	0,30	mnr	0,90	0,30
	rame	3,2	3,6	mnr	mnr	0,92	mnr	696	0,80
	bronzo	4,4	39	mnr	mnr	0,23	mnr	122	1,4
	viola scuro	1,2	20	mnr	mnr	13	mnr	1195	0,37
	viola chiaro	0,27	49	mnr	mnr	0,69	mnr	25	0,20
	fucsia	0,03	9,9	mnr	mnr	0,37	mnr	151	0,04
	rosa	0,09	10,4	mnr	mnr	0,17	mnr	9,5	0,05
	bianco	0,57	0,88	mnr	mnr	0,02	mnr	6,0	0,08
	argento	0,05	0,02	mnr	mnr	0,03	mnr	3,8	0,13
	nero	0,12	2,9	mnr	mnr	0,42	mnr	258	0,10
	oro	0,18	0,17	mnr	mnr	0,04	mnr	3,0	0,64
	marrone chiaro	1,8	3,7	mnr	mnr	0,22	mnr	18	0,56
	marrone scuro	0,19	0,69	mnr	mnr	0,21	mnr	8,8	0,05
lilla	2,9	5,5	mnr	mnr	2,4	mnr	976	0,54	
#2	verde acqua	1,0	0,09	0,78	3,3	1,2	2,4	9,6	0,35
	blu	0,62	0,09	0,71	3,8	0,64	1,9	7,9	0,33
	lilla	0,18	0,04	1,5	1,7	0,44	2,0	8,2	0,09
	bianco perla	0,18	0,04	0,60	3,2	1,0	1,2	5,8	0,12
	grigio chiaro	2,1	0,09	0,65	2,6	0,67	1,2	8,1	0,43
	grigio scuro	0,43	0,07	0,96	4,3	1,3	1,9	5,6	0,19
#3	marrone chiaro	0,03	0,13	2,9	20	1,4	28	7,6	2,7
	marrone scuro	0,85	0,14	5,3	43	2,5	49	6,9	3,3
	rosa	1,2	0,09	0,62	5,3	0,63	2,8	5,9	3,0
#4	bianco	0,14	0,07	0,53	11	1,2	1,4	4,4	0,10
	verde	0,23	0,05	0,55	2,9	1,2	0,81	6,8	0,22
	oro	0,22	0,05	0,61	14	1,2	1,3	44	0,41
	rosso	0,55	0,21	2,6	32	1,1	2,1	6,5	0,58
	grigio	0,23	0,06	0,57	6,4	1,5	1,3	6,0	0,08
	rosa	0,26	0,14	0,67	4,0	1,2	1,7	10	0,27
	marrone	3,4	0,17	4,1	51	0,89	92	6,1	0,48
	bronzo	1,9	0,08	2,4	40	0,90	37	6,4	0,35
	rosa scuro (phard)	0,04	0,08	0,65	2,1	0,32	1,2	4,3	0,06
	rosa chiaro (phard)	0,10	0,12	0,75	3,1	0,44	1,7	5,3	0,06
#5	bianco panna	0,05	0,06	0,69	2,4	1,1	1,4	3,9	0,13
	viola	0,19	0,05	0,60	2,7	0,80	1,7	4,1	0,29
	blu	0,31	0,06	1,3	3,9	0,81	4,2	3,6	0,35
#6	marrone	0,42	1,1	2,0	7,5	1,6	6,6	8,7	0,24
	rosa	1,2	0,02	0,61	2,5	1,2	1,5	5,6	7,2
	lilla	0,52	0,15	0,72	3,4	1,3	1,8	6,1	0,29

mnr: misura non richiesta

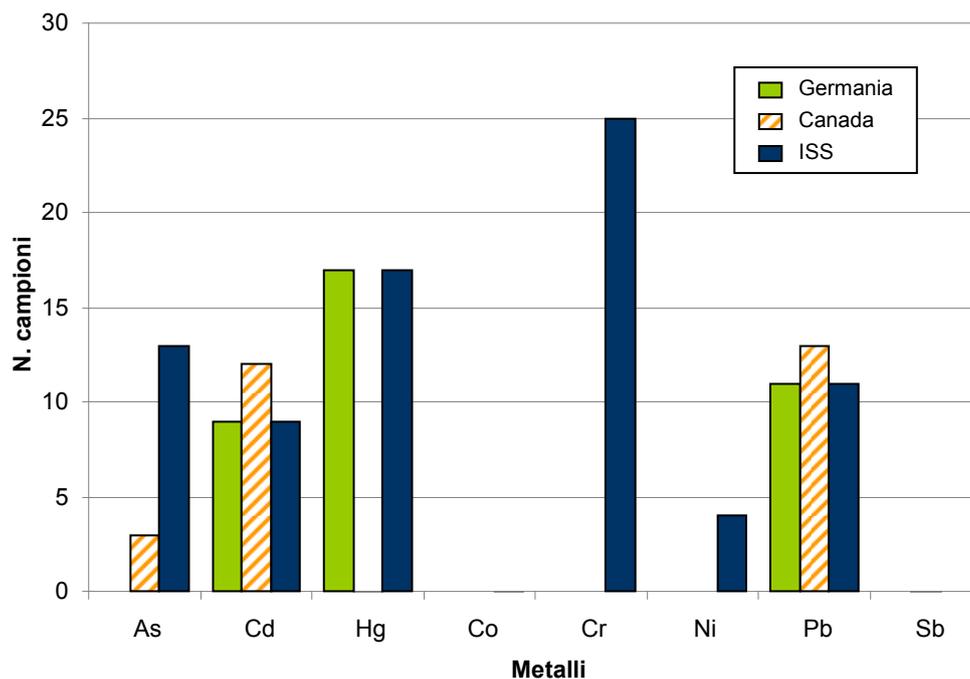


Figura 2. Numero di campioni di cosmetici fabbricati in Cina, risultati non conformi rispetto ai limiti suggeriti in diversi Paesi

Inoltre, come evidenziato in Figura 3, se facciamo riferimento al limite allergologico di 1 mg/kg al di sopra del quale l'insorgenza di sensibilizzazione cutanea e DAC sarebbe altamente probabile, un numero consistente di campioni, soprattutto provenienti dalla Cina, risulta non essere sicuro per il consumatore.

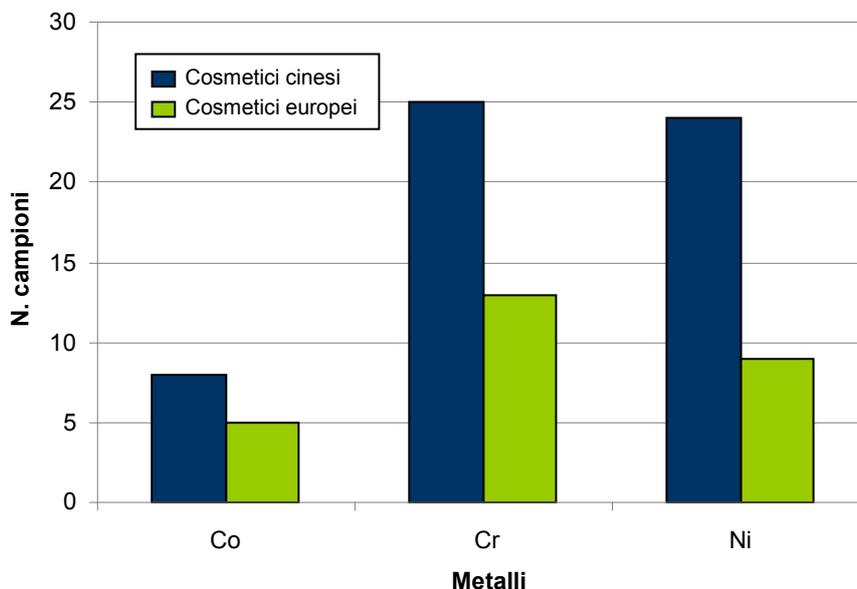


Figura 3. Numero di campioni di cosmetici risultati superiori al limite allergologico di 1 mg/kg

Pareri tecnici sul contenuto dei metalli nei cosmetici

Il Reparto Bioelementi e Salute dell'ISS è anche chiamato dal Ministero della Salute a esprimere pareri riguardo la sicurezza dei prodotti cosmetici contenenti metalli sulla base dei risultati delle analisi di prima istanza svolte dalle ASL e ARPA. Dal 2009 al 2013, sono stati espressi pareri su 37 cosmetici comprendenti differenti tipologie di prodotti quali cipria, smalti, correttori, fondotinta, matita per occhi, mascara, rossetto, dentifrici, shampoo, ecc. (Tabella 4).

Tabella 4. Campioni di cosmetici risultati non regolamentari a seguito di pareri tecnici e tossicologici da parte dell'ISS (2009-2013)

Cosmetico	N. campioni	N. campioni non regolamentari	Metalli non regolamentari
Cipria	2	2	Cr, Ni
Correttore	1	1	Cr, Ni
Fondotinta	3	3	Cr, Ni
Lucidalabbra	5	1	Cr
Maschera per il viso	1	1	Co, Ni
Ombretto	4	4	Co, Cr, Ni, Pb
Matita per occhi	3	3	Co, Cr, Ni, Pb
Mascara	1	1	Co, Cr, Ni
Rossetto	1	1	Cr, Ni
Smalto	11	2	Cr, Ni
Brillantini per unghie	2	2	Cr
Shampoo per bambini	1	0	-
Dentifricio	1	0	-
Crema viso/corpo	1	0	-
Totale	37	21	

I pareri sono stati espressi a seguito di: a) una valutazione tecnica effettuata confrontando il contenuto del metallo nel cosmetico rispetto alle concentrazioni considerate tecnicamente inevitabili riportate dalla Germania, Canada e ISS (*vedi* Tabella 1); b) una valutazione tossicologica sulla possibilità che un effetto avverso possa verificarsi a seguito dell'applicazione del cosmetico contenente il metallo. In quest'ultimo caso, è da sottolineare che l'incertezza sullo specifico scenario di esposizione dermale (durata dell'applicazione, sito di applicazione, popolazione esposta) e sul potenziale di assorbimento dermale del metallo dopo uso del cosmetico e sulla forma chimica con cui il metallo compare nel prodotto, es. Cr(III) o Cr(VI), ha reso la valutazione tossicologica principalmente focalizzata sull'unico effetto critico noto associato al cosmetico ovvero la sensibilizzazione cutanea da Co, Cr e Ni per i quali, come già detto, una concentrazione massima di 1 mg/kg rappresenta un livello di sicurezza per il consumatore (23).

Da quanto riportato in Tabella 4, 21 prodotti su 37 sono risultati non conformi ai requisiti di impurezza per i metalli (*vedi* Tabella 1) e/o non sicuri da un punto di vista allergologico. Le tipologie di prodotti risultati maggiormente non conformi sono stati cipria, fondotinta, ombretti, e matita per occhi, mentre altre categorie di cosmetico quali shampoo, dentifricio e crema per il viso/corpo (anche se il campione era solo 1) sono risultate regolamentari. Le non conformità hanno riguardato i seguenti metalli: Co, Cr, Ni e Pb.

Conclusioni

In mancanza di una legislazione in materia e di dati specifici sullo scenario di esposizione e l'assorbimento cutaneo dei metalli attraverso un cosmetico, l'ISS può ad oggi applicare solamente un approccio di tipo precauzionale e di conseguenza concludere quanto segue:

1. nonostante non sussista una normativa cogente che individui quale sia un livello di traccia per un metallo presente in un cosmetico, è tuttavia evidente che concentrazioni superiori al limite di rivelabilità della tecnica analitica utilizzata non possono essere considerati da un punto di vista analitico delle "tracce";
2. per ridurre il pericolo di allergie e sensibilizzazione per la popolazione generale e ancor più per soggetti già sensibilizzati al metallo per altre vie, sarebbe opportuno evitare il contatto con cosmetici contenenti concentrazioni di allergeni quali Co, Cr e Ni superiori a 1 mg/kg;
3. nonostante la mancanza di dati esaustivi sulla possibilità che i metalli possano attraversare la barriera cutanea e svolgere una potenziale azione tossica all'interno dell'organismo sarebbe auspicabile evitare il contatto continuo con i cosmetici contenenti metalli potenzialmente tossici anche in considerazione del fatto che il Regolamento (CE) 1223/2009 vieta l'utilizzo, nei prodotti cosmetici, di sostanze classificate come sostanze CMR;
4. è raccomandabile l'inclusione dei metalli nella lista degli ingredienti o contaminanti riportata in etichetta al fine di permettere al consumatore una scelta consapevole del cosmetico.

Bibliografia

1. Malkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:445-53.
2. Shelley WB, Hurley H. The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. *Br J Dermatol* 1958;70(3):75-101.
3. Kleinhans D, Knoth W. Granulomas of the axilla. *Dermatologica* 1976;152(3):161-7.
4. Parlamento Europeo e del Consiglio. Regolamento CE 1223/2009 del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 342, 22 dicembre 2009.
5. Parlamento Europeo e del Consiglio. Regolamento CE 1272/2008 del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 353, 31 dicembre 2008.
6. Commissione Europea. Raccomandazione 2011/696/UE del 18 ottobre 2011, sulla definizione di nanomateriale. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 275, 20 ottobre 2011.
7. Bundesgesundheitsblatt (*Federal Health Journal, Germany*) 1985;28(7):216.
8. Health Canada. *Guidance on heavy metal impurities in cosmetics*. Ottawa: Health Canada; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/indust/heavy_metals-metaux_lourds/index-eng.php; ultima consultazione 23/01/14.
9. Istituto Superiore di Sanità. *Proposta di limiti ammissibili per alcuni elementi tossici inquinanti nei prodotti cosmetici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Protocollo CSC 0342/09 del 11.07.2009).

10. Istituto Superiore di Sanità. *Attività di p.g. per violazione art. 7 della legge 11.10.86 n. 713. Parere tecnico su concentrazione di cromo trivalente*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Protocollo FARM-CHF 0045187 del 22. 16.09.2009).
11. Loretz LJ, Api AM, Barraj LM, Burdick J, Dressler WE, Gettings SD, Han Hsu H, Pan YHL, Re TA, Renskers KJ, Rothenstein A, Scrafford CG, Sewall C. Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem Toxicol* 2005;43: 279-91.
12. Loretz LJ, Api AM, Barraj LM, Burdick J, Davis DA, Dressler W, Gilberti E, Jarret G, Mann S, Pan L, Re T, Renskers K, Scrafford C, Vater S. Exposure data for personal care products: Hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food Chem Toxicol* 2006;44:2008-18.
13. Environmental Working Group. *Exposures add up – survey results*. Washington: Environmental Working Group; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ewg.org/skindeep/2004/06/15/exposures-add-up-survey-results/>; ultima consultazione 23/01/14.
14. Environmental Working Group. *Impurities of concern in personal care products*. Washington: Environmental Working Group; 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ewg.org/skindeep/2007/02/04/impurities-of-concern-in-personal-care-products/>; ultima consultazione 23/01/14.
15. Corbett JE, Sharma RK, Dressler WE. Cosmetic toxicology. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan RO, Welsch F. (Ed.). *Toxicology*. San Diego (CA): Academic Press; 1999. p. 899-918.
16. Hostynek JJ, Dreher F, Nakada T, Schwindt D, Anigbogu A, Maibach HI. Human stratum corneum adsorption of nickel salts. *Acta Derm Venerol* 2001;212:11-8.
17. Filon FL, Boeniger M, Maina G, Adami G, Spinelli P, Damian A. Skin absorption of inorganic lead (PbO) and the effect of skin cleansers. *J Occup Environ Med* 2006;48(7):692-9.
18. Baranowska-Dutkiewicz B. Absorption of hexavalent chromium by skin in man. *Arch Toxicol* 1981;47(1):47-50.
19. Guy RH, Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR (Ed.). *Metals and the skin—topical effects and systemic absorption*. New York: M. Dekker; 1999.
20. Hostynek JJ. Toxic Potential from metals absorbed through the skin. *Cosmetics and Toiletries Magazine* 1998;113:33-42.
21. Gammelgaard B, Fullerton A, Avnstorp C, Menné T. Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis* 1992;27:302-10.
22. Stauber J, Florence T, Gulson B, Dale L. Percutaneous absorption of inorganic lead compounds. *Sci Tot Environ* 1994;145:55-70.
23. Basketter A, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis* 2003;49:1-7.
24. Shelnett SR, Goad P, Belsito DV. Dermatological Toxicity of Hexavalent Chromium. *Critical Reviews in Toxicology* 2007;37: 375-87.
25. International Programme on Chemical Safety (Ed.). *Environmental Health Criteria 61: Chromium*. Geneva: World Health Organization; 1988.
26. EURACHEM Working Group - LCG. *Eurachem Guide. The fitness for purpose of analytical methods. A laboratory guide to method validation and related topics*. Teddington, UK: LGC; 1998.
27. Ellison SLR, Williams A (Ed.). *Eurachem/Citac Guide CG 4. Quantifying uncertainty in analytical measurement (QUAM), Third Edition*. Teddington (UK): LGC; 2012.
28. Bocca B, Forte G, Pino A, Alimonti A. Heavy metals in powder-based cosmetics quantified by ICP-MS: an approach for estimating measurement uncertainty. *Analytical methods* 2013;5(2):402-8.

CONTROLLI MICROBIOLOGICI NEI PRODOTTI COSMETICI

Lucia Bonadonna

Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

I cosmetici sono una tipologia di prodotti di largo consumo e di ampia diffusione il cui impiego è legato a comportamenti abituali come l'igiene personale, la cura della persona e l'applicazione del make-up. Secondo la normativa, per prodotti cosmetici si intendono "le sostanze e le preparazioni, diverse dai medicinali, destinate ad essere applicate 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, esclusivo o prevalente, di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, correggere gli odori corporei, proteggerli o mantenerli in buono stato". Infatti, i cosmetici non devono alterare in modo permanente la fisiologia dell'organo bersaglio, anche se contenenti principi attivi.

Fino ad alcuni mesi fa in Italia il campo cosmetico era disciplinato dalla Legge 11 ottobre 1986, n. 713 (1) e successive modifiche e integrazioni. Attualmente, è il Regolamento (CE) 1223/2009 (2) che, entrato definitivamente in vigore l'11 luglio 2013, regola il settore. Questa disposizione normativa, adottata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio dell'Unione Europea a marzo del 2009, ha avuto lo scopo di armonizzare gli ordinamenti già esistenti in materia, introducendo miglioramenti sostanziali e creando un unico strumento giuridico di riferimento per tutti i Paesi appartenenti all'Unione Europea. Sostanzialmente si presenta come una ricomposizione della Direttiva sui Cosmetici e per la gran parte non introduce modifiche sostanziali nei requisiti informativi sul prodotto. È comunque un concreto avanzamento nel campo della sicurezza dei prodotti cosmetici.

Dal punto di vista microbiologico, per ciascun prodotto cosmetico, al fine della valutazione della sicurezza, devono essere prese in considerazione le specifiche microbiologiche sia del prodotto finito che delle sue materie prime. Allo stesso scopo, devono essere individuati, per ciascun prodotto cosmetico, adeguati criteri di controllo microbiologico. Come era nella legislazione precedente, anche nel Regolamento (CE) 1223/2009 il legislatore non ha introdotto limiti o criteri vincolanti espliciti in ambito microbiologico. Ciò è anche legato alla complessità della microbiologia dei cosmetici dovuta alla grande gamma di formulazioni, procedure di produzione e condizioni d'uso dei consumatori.

Le buone pratiche di fabbricazione dovrebbero essere in grado di garantire che i prodotti, pur non necessariamente sterili, non contengono organismi pericolosi e che la popolazione microbica di fondo si mantenga stabile e in basse concentrazioni. Tuttavia, è necessario che, tra i componenti il prodotto, siano presenti conservanti per tenere sotto controllo l'eventuale proliferazione microbica che quasi inevitabilmente può essere rilevata nel prodotto finito. Inoltre, poiché i microrganismi sono ubiquitari nell'ambiente, i cosmetici sono costantemente esposti sia a contaminazioni sia a deterioramento durante il loro utilizzo e, sebbene si viva in equilibrio con una grande molteplicità di microrganismi, è ampiamente noto e riconosciuto che prodotti cosmetici contaminati possono essere responsabili di infezioni, quando presenti microrganismi patogeni o potenzialmente tali.

In realtà, contaminazioni di natura microbica di prodotti cosmetici generalmente sono segnalate con una frequenza ridotta. Esse sono funzione delle caratteristiche fisico-chimiche del prodotto, del processo di produzione, dei conservanti presenti, delle procedure di confezionamento e delle modalità di utilizzo da parte del consumatore. In ogni modo è riconosciuto che, in seguito all'uso di prodotti microbiologicamente contaminati possano manifestarsi, oltre ad infezioni, anche reazioni allergiche.

Produzione

Durante la produzione esiste la possibilità di contaminazione dei cosmetici, soprattutto in relazione alle materie prime.

Le stesse materie prime utilizzate nella produzione possono costituire un substrato idoneo per la sopravvivenza, ed eventualmente, la moltiplicazione di microrganismi che possono provenire da fonti di contaminazione diverse nella filiera di produzione (personale addetto alla produzione, aria, acqua, superfici, macchinari). Tra l'altro è proprio l'acqua che, presente in percentuali variabili a seconda della tipologia del prodotto, può costituire un vantaggio per lo sviluppo microbico. L'acqua, come acqua disponibile, è l'ingrediente più comune e, generalmente e in funzione del tipo di prodotto, in quantità maggiore; ciò pone problemi evidenti. È pur vero comunque che anche un prodotto apparentemente innocuo come il talco – con bassa disponibilità di acqua libera – può essere esposto a contaminazione da parte agenti patogeni.

Inoltre, anche la presenza di principi batteriostatici o battericidi nei prodotti non esclude la possibilità, ancorché generalmente limitata, che si stabiliscano condizioni favorevoli alla crescita di microrganismi.

Tuttavia, determinati aspetti del processo di produzione e riempimento dei contenitori possono ridurre il rischio di contaminazione del prodotto cosmetico. Combinazioni di fattori diversi possono creare un ambiente ostile alla crescita o alla sopravvivenza dei microrganismi. In questo caso, valori diversi di pH, temperatura, acqua libera, alcool, ecc. possono favorire o meno le condizioni di sopravvivenza microbica.

Durante il processo di fabbricazione devono sempre essere seguiti i principi di GMP (*Good Manufacturing Practice*) e procedure di *Quality Assurance* (QA) devono essere messe in atto per garantire il mantenimento di livelli igienici accettabili. Inoltre, programmi di pulizia e disinfezione devono essere convalidati sul posto.

Infine, poiché il personale stesso può essere fonte di contaminazione, deve essere prevista un'adeguata formazione accompagnata da aggiornamenti periodici. Una volta che il prodotto è realizzato e confezionato il sistema conservante deve essere in grado di mantenere sotto controllo la flora microbica normalmente presente, dato che il cosmetico non è richiesto sia sterile. La confezione deve essere concepita per ridurre al minimo la possibilità di contaminazione del prodotto, anche considerando le potenzialità di contaminazione dei diversi tipi di prodotti cosmetici.

Contaminazione durante l'uso

Un cosmetico – una volta aperto e messo in uso – è soggetto ad una continua esposizione microbica, variabile in funzione delle modalità di utilizzo del consumatore. Ad esempio, microrganismi sono facilmente introdotti nel prodotto quando esso si raccoglie con le dita dal

contenitore, si utilizza il mascara passandolo sulle ciglia o si usa, in maniera impropria, un collutorio, come anche lozioni abbronzanti condivise possono venire contaminate attraverso l'uso multiplo e condizioni favorevoli sono quelle legate all'esposizione per diverse ore a temperature di crescita microbica ottimali.

La contaminazione microbica può comunque comportare un deterioramento della qualità del prodotto che può rappresentare un fattore di rischio per i consumatori (3).

Le componenti dei prodotti cosmetici possono subire alterazioni ad opera dei sistemi enzimatici dei biocontaminanti (ossidazioni, riduzioni, idrolisi, ecc.) che, se da una parte, ne possono influenzare la *facies* e le caratteristiche, dall'altra, possono produrre la degradazione dei principi attivi, degli eccipienti e, eventualmente, degli stessi fattori che dovrebbero inibirne la proliferazione. Tuttavia, mentre sviluppo di muffe, cambiamenti di colore, separazione delle emulsioni, formazione di schiume e di aria nelle confezioni sono effetti visibili di una evidente contaminazione, cambiamenti impercettibili possono comunque verificarsi, ma non essere avvertiti dal consumatore. Ad esempio, shampoo, che contengono necessariamente tensioattivi, sono particolarmente sensibili alla contaminazione da batteri gram - negativi e possono causare una perdita visibile di attività schiumogena; diversamente sviluppo microbico o fungino nella compagine del prodotto può essere più difficilmente evidente.

Sotto questo aspetto la stabilità del prodotto dopo l'apertura è principalmente dovuta al perdurare dell'efficacia del sistema conservante dopo l'esposizione all'ambiente esterno e il rischio di contaminazione del prodotto è soprattutto correlato al contatto fisico con il consumatore.

Rilevamenti di microrganismi in prodotti cosmetici sono abbastanza frequenti e in concentrazioni variabili (4). In funzione di specifiche condizioni d'uso e di caratteristiche del prodotto possono essere isolati microrganismi appartenenti al microbioma umano ma anche specie ambientali e patogeni. I batteri gram-negativi sono quelli più comunemente riscontrati e, poiché hanno diverse capacità metaboliche, possono sopravvivere in condizioni ambientali anche sfavorevoli quali possono essere quelle riscontrabili in cosmetici che tra gli ingredienti presentano conservanti batteriostatici.

Controlli sui prodotti cosmetici

Una carenza normativa di fronte alla quale si trova l'operatore che deve effettuare i controlli di qualità microbiologica dei prodotti è quella legata alla definizione di parametri ufficiali, limiti di accettabilità e metodi analitici da utilizzare. Infatti, nonostante in diversi Paesi siano state emanate proposte di normative specifiche, non si è raggiunto ancora un accordo a livello europeo che abbia stabilito requisiti microbiologici, valori limite e metodologie ufficiali.

Tuttavia, sebbene per i cosmetici non siano definiti specifici criteri microbiologici, deve comunque essere verificata la loro stabilità microbiologica. È anche in questo ambito che l'Istituto Superiore di Sanità – in genere per controlli di seconda istanza – è chiamato a svolgere un complesso lavoro di valutazione della qualità per l'esame di potenziali alterazioni della *facies* microbica dei prodotti, potenzialmente associate ai processi di produzione, alle condizioni d'uso e a eventuali contraffazioni.

È in quest'ultimo specifico contesto, ad esempio, che sono state evidenziate, in dentifrici contraffatti, concentrazioni molto elevate di batteri anche potenzialmente patogeni, con valori elevati che oscillavano tra 10^2 e 10^6 UFC/g (Unità Formate Colonia per grammo) di prodotto. Diversamente, in saponi, i conteggi più alti erano dell'ordine di 10^3 UFC/g, come anche in prodotti solari. In generale, comunque, da analisi di prodotti cosmetici è stata osservata una variabilità marcata nei conteggi in funzione del tipo di prodotto analizzato (composizione,

confezione), mentre più costante è stata la tipologia dei microrganismi rilevati che, sebbene nella gran parte dei casi di origine ambientale, risultano spesso anche opportunisti patogeni, in grado quindi di rappresentare un rischio per soggetti immunocompromessi.

Per ciascun prodotto cosmetico, al fine della valutazione della sicurezza, devono essere prese in considerazione le specifiche microbiologiche sia del prodotto finito che delle sue materie prime. Allo stesso scopo, devono essere individuati, per ciascun prodotto cosmetico, adeguati criteri di controllo microbiologico. Il legislatore, non definendo criteri microbiologici espliciti, ha incaricato il produttore di affrontare la questione con un approccio che si potrebbe definire “caso per caso”, da ritagliare su misura per ciascun prodotto cosmetico, sempre con il fine ultimo della sicurezza igienica dell'utilizzatore di quel prodotto. Questo moderno approccio legislativo presuppone che gli operatori del settore cosmetico, il comparto produttivo come anche gli organi di controllo, siano adeguatamente preparati dal punto di vista tecnico e legislativo, per affrontare valutazioni e analisi in modo corretto e coerente. È in questa ottica che risulta chiara l'importanza di mettere a disposizione di tutti gli operatori del settore metodi analitici solidi e funzionali, in grado di fornire risultati affidabili sui quali fondare le corrette valutazioni sulla sicurezza dei prodotti cosmetici.

In tale contesto, l'Istituto Superiore di Sanità ha predisposto metodi per l'analisi microbiologica dei cosmetici (5) che i laboratori operanti nel settore possono impiegare per i controlli delle caratteristiche di sicurezza di questi prodotti, considerando che esiste la necessità di disporre di metodiche omogenee e confrontabili sul territorio nazionale e che, nello stesso tempo, diano le dovute garanzie di qualità del dato analitico.

Bibliografia

1. Italia. Legge 11 ottobre 1986, n. 713. Norme per l'attuazione delle direttive della comunità economica Europea sulla produzione e la vendita dei cosmetici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 253, 30 ottobre 1986.
2. Unione Europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 342/59 del 22 dicembre 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:it:PDF>; ultima consultazione 10/1/2014.
3. Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2009;60:70-8.
4. Macvren Dashen M, Fremu Chollom P, Ngueme Okechalu J, Ashulee Ma'aji J. Microbiological quality assessment of some brands of cosmetics powders sold within Jos Metropolis, Plateau State. *J Microbiol Biotech Res* 2011;1(2):101-6.
5. Bonadonna L, Marletta M (Ed.). *Analisi microbiologiche dei prodotti cosmetici: procedure e metodi di riferimento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/15).

TECNICA HIGH PERFORMANCE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY PER UN RAPIDO SCREENING QUALITATIVO DI PRODOTTI COSMETICI A BASE VEGETALE

Francesca Romana Gallo, Giuseppina Multari
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Le piante possono entrare nella composizione di molti prodotti commerciali la cui classificazione merceologica viene stabilita dal produttore che è l'unico responsabile. Molto spesso è la quantità di sostanza attiva che determina la collocazione merceologica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicines* per definire la qualità di una pianta o di un prodotto a base di piante (WHO/EDM/TRM/2000.1), ove altre tecniche da sole non sono sufficienti, prende in considerazione la possibilità di identificare una sostanza caratteristica o una miscela di sostanze tramite il *fingerprint*, definito come impronta digitale specifica della pianta. L'analisi tramite *fingerprint* è un valido metodo d'identificazione per le piante, soprattutto quando non sia possibile effettuare l'isolamento e il riconoscimento dei vari principi attivi (1-3). Il gran numero di molecole diverse, presenti negli estratti vegetali, rende la separazione cromatografica complessa sia come tempi di analisi che come rese dei vari costituenti.

Una tecnica rapida ed efficace per effettuare uno screening veloce di più campioni di piante dello stesso genere e specie e molto spesso anche di specie diverse, è la cromatografia su strato sottile ad alta prestazione (*High Performance Thin Layer Chromatography*, HPTLC). Mediante HPTLC è possibile identificare e ottenere una visione di insieme dei componenti la pianta con un *fingerprint* specifico e caratteristico per ogni singola specie vegetale (4,5).

Il *fingerprint* è la singola traccia che rappresenta, il più vicino possibile, la miscela di sostanze organiche prodotte da un organismo vivente. L'approccio tramite l'impronta digitale è un prodotto della filosofia metabolomica, è lo "studio di tante piccole molecole quanto possibile" che sono presenti in un sistema organico.

Piante utilizzate in cosmetica

Dal 2008 ad oggi nel Reparto Sostanze Naturali, Medicine Tradizionali del Dipartimento del Farmaco (Istituto Superiore di Sanità) oltre alle piante dotate di una attività farmacologica, sono state studiate piante che rientrano nella composizione degli integratori alimentari e dei cosmetici; tra queste: la *Lawsonia inermis*, l'*Arctostaphylos uva-ursi* e l'*Argania spinosa*.

La *Lawsonia inermis* L. (*Lythraceae*), comunemente conosciuta come henné, è una pianta originaria delle regioni dell'Africa centro-orientale, coltivata in diversi paesi. Da millenni viene usata per tingere capelli, unghie e per fare tatuaggi in varie parti del corpo. Contiene resine, tannini, glicosidi primari quali hennoside A, B e C il cui prodotto di idrolisi e di autossidazione

è il lawsone. La Commissione scientifica europea sui prodotti cosmetici e i prodotti non alimentari destinati ai consumatori (*Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products*, SCCNFP) con il documento SCCNFP/0798/04 fornisce una valutazione e caratterizzazione tossicologica del lawsone proponendo di inserirlo nella classe 2A delle sostanze pericolose (6), e con il documento SCCP/0943/05 mette in evidenza che la *Lawsonia inermis* non è presente ancora nell'allegato IV della Direttiva 76/768/EEC tra i coloranti che possono essere contenuti nei prodotti cosmetici, e che necessita ancora di ulteriori indagini per una valutazione sulla sicurezza d'uso (7). Per quanto riguarda la *Lawsonia inermis* utilizzata come colorante per capelli, con il documento SCCS/1511/13, si attesta la sua sicurezza d'uso per un contenuto massimo in lawsone pari all'1,4% (8). Con il termine henné vengono erroneamente indicate altre piante come la *Cassia* (*Cassia obovata* Collad.) e l'*Indigofera* (*Indigofera tinctoria* L.). Grazie alla tecnica del *fingerprint* e la lettura del relativo densitogramma (Figura 1) è stato possibile delineare il profilo chimico caratteristico della *Lawsonia* e distinguerlo da quello della *Cassia* e dell'*Indigofera* alle quali, per conferire poteri coloranti diversi, possono essere aggiunte sostanze di sintesi (9).

In Figura 1A viene riportata l'HPTLC eseguita su prodotti commerciali etichettati come henné (tracce 1-3) ma si evidenzia chiaramente che le tracce 2 e 3 non sono *Lawsonia* (Rif 1) bensì *Cassia* (Rif 2) con o senza aggiunta di un colorante, traccia 2 e 3 rispettivamente.

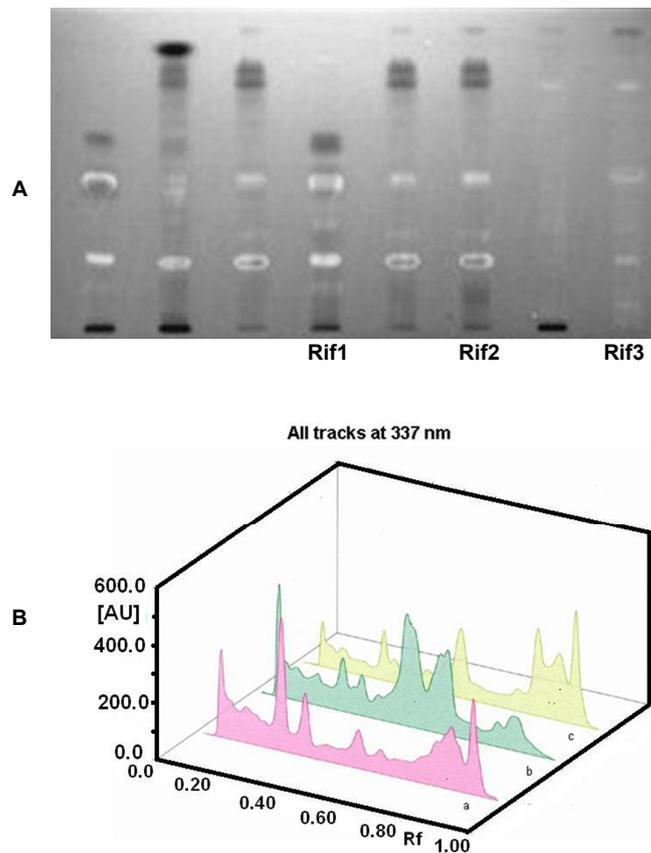


Figura 1. (A) HPTLC fingerprint di prodotti commerciali a base di *Lawsonia inermis* (Tracce 1, 2, 3), *Cassia obovata* (traccia 5) e *Indigofera tinctoria* (traccia 7) confrontate con le loro piante di riferimento Rif 1, Rif 2 e Rif 3; (B) visualizzazione tridimensionale dell'analisi densitometrica di *C. obovata*, (a) *L. inermis* (b) e *I. tinctoria* (c) di riferimento

L'*Arctostaphylos uva-ursi* L. (*Ericaceae*) è una pianta nativa della zona circumboreale, in particolare del Canada, del nord degli Stati Uniti, del Caucaso e della Siberia e delle zone montuose dell'Europa. La droga, costituita dalle foglie essiccate, contiene una grande quantità di composti fenolici di cui l'arbutina ($C_{12}H_{16}O_7$; 8-16%), glucoside dell'idrochinone ($C_6H_6O_2$). L'arbutina nell'industria cosmetica viene principalmente utilizzata come sbiancante naturale; ostacola la formazione del pigmento melanina inibendo l'attività della tirosinasi e protegge la pelle contro i danni causati dai radicali liberi. L'idrochinone è presente nella lista dell'annesso II del Regolamento (EU) 344/2013 delle sostanze proibite nella composizione dei prodotti cosmetici (10).

Tramite le analisi in HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) e HPTLC dello standard di *A. uva-ursi* è stato possibile delineare il profilo chimico dell'uva ursina e confrontarlo con i tracciati di campioni commerciali etichettati come uva ursina. I diversi cromatogrammi paragonati con quello standard hanno permesso di stabilire che non tutti i campioni appartenevano alla specie *uva-ursi* ma ad un'altra specie la *pungens*. Le analisi in HPLC-MS (*High Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*) hanno identificato inequivocabilmente il picco relativo all'arbutina anche nei campioni di *A. pungens* sebbene fosse presente in minime quantità. Tali cromatogrammi evidenziavano un contenuto in arbutina inferiore al 2% e un contenuto maggiore in flavonoidi (11).

Tabella 1. Contenuto in arbutina presente in 16 campioni di foglie di "Bearberry" provenienti da diversi Paesi

Campione	Origine	Nome in etichetta	Arbutina (% peso/peso)
1	Macedonia	<i>Bearberry</i>	Non rilevabile
2	Non dichiarato	<i>Bearberry</i>	2,00±0,10
3	Non dichiarato	<i>Bearberry leaf</i>	11,38±0,06
4	Non dichiarato	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	8,09±0,33
5	Messico	<i>Bearberry Uva-ursi</i>	0,80±0,10
6	America Latina	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	0,43±0,03
7	Balceni	<i>Bearberry leaf</i>	9,55±0,01
8	Messico	<i>Bearberry glauca leaf (tea)</i>	0,64±0,03
9	Albania	<i>Bearberry leaf</i>	11,59±0,02
10	Siberia	<i>Bearberry leaf</i>	15,29±0,06
11	Messico	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	0,61±0,01
12	Albania	<i>Bearberry officinal (tea)</i>	12,45±0,04
13	Macedonia	<i>Bearberry officinal (tea)</i>	7,65±0,07
14	Macedonia	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	10,48±0,04
15	Messico	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	0,34±0,01
16	Serbia	<i>Bearberry leaf (tea)</i>	16,93±0,07

L'*Argania spinosa* L. (*Sapotaceae*) volgarmente chiamato albero di argan, per secoli cresciuto nelle vallate del nord Africa, ora è presente esclusivamente nel sud-ovest del Marocco in seguito ad un disboscamento sconsiderato, per sfruttarne i legni pregiati o per ottenere terra coltivabile. Solo nel 1996 l'UNESCO (Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura) ha dichiarato l'albero di argan patrimonio dell'umanità salvandolo dalla definitiva estinzione.

Il pregiatissimo olio di argan è ottenuto dalla spremitura a freddo del seme macinato, privato del guscio, in cosmetica viene utilizzato come emolliente (12). Mediante il metodo del *fingerprint* messo a punto nel nostro laboratorio è stata caratterizzata la sequenza dei trigliceridi e sono stati analizzati alcuni campioni commerciali di creme e oli a base di olio di Argan. La qualità di tali campioni è stata valutata tramite il confronto con il *fingerprint* dell'olio puro.

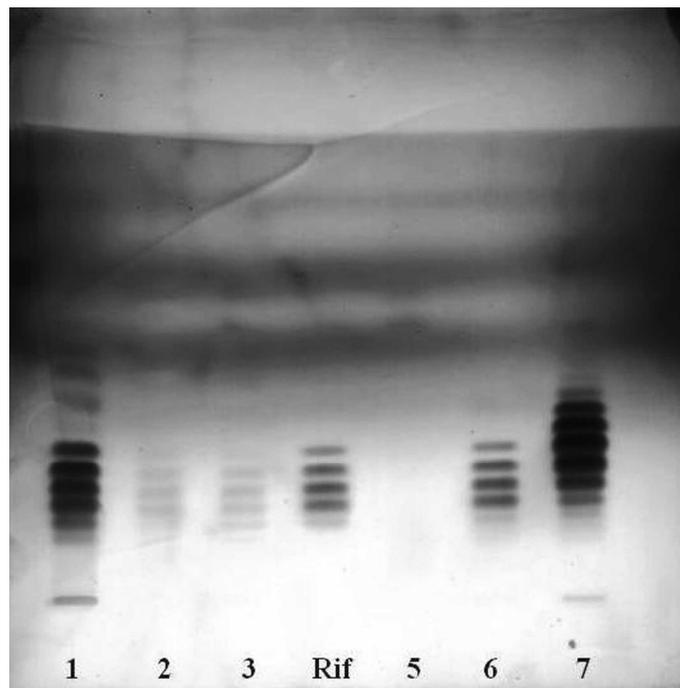


Figura 2. HPTLC della frazione lipidica estratta in esano da creme a base di Argan in confronto con un campione di olio di argan di riferimento

Nel Reparto Sostanze Naturali, Medicine Tradizionali, sono in corso studi in HPTLC per caratterizzare chimicamente la composizione della polpa del frutto attualmente impiegata come foraggio per gli animali.

Conclusioni

Le tecniche quali-quantitative ufficialmente riconosciute, come quelle di Farmacopea, unite a tecniche identificative quali il *fingerprint* in HPTLC e HPLC, forniscono un valido aiuto per uno screening di qualità veloce di piante e loro prodotti commerciali derivati.

Con la metodica del *fingerprint* è possibile individuare eventuali adulterazioni in tali prodotti mediante il semplice confronto del loro tracciato cromatografico con quello standardizzato della pianta di riferimento.

Bibliografia

1. WHO. *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Assessment of quality*. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO/EDM/TRM/2000.1).
2. Nicoletti M, Petitto V, Gallo FR, Multari G, Federici E, Palazzino G. The modern analytical determination of botanicals and similar novel natural products by the HPTLC fingerprint approach. In: Atta-ur-Rahman Frs (Ed.). *Studies in natural product chemistry*. Oxford: Elsevier; 2012. p. 217-75.

3. Reich E, Schibli A. *High-Performance Thin-Layer Chromatography for the analysis of medicinal plants*. New York: Thieme; 2006.
4. Pereira CAM, Yariwake JH, Lancas FM, Wauters JN, Tits M, Angenot L. A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. *Phytochem Anal* 2004;15:241-8.
5. Srivastava A, Misra H, Verma RK, Gupta MM. Chemical fingerprinting of *Andrographis paniculata* using HPLC, HPTLC and densitometry. *Phytochem Anal* 2004;15:280-5.
6. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. *Opinion concerning Lawsonia Colipa n. C146*. Brussels: SCCNFP; 2004. (SCCNFP/0798). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out254_en.pdf; ultima consultazione 08/01/14.
7. Scientific Committee on Consumer Products. *Opinion on Lawsonia inermis (Henna) Colipa n. C169.*, Brussels: SCCP; 2005. (SCCP/0943./05). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_034.pdf; ultima consultazione 08/01/14.
8. Scientific Committee on Consumer Safety. *Opinion on Lawsonia inermis (Henna) Colipa n. C169*, Brussels: SCCNFP; 2013. (SCCS/1511). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_140.pdf; ultima consultazione 08/01/14.
9. Gallo FR, Multari G, Giambenedetti M, Federici E. Chemical fingerprinting of *Lawsonia inermis* L. using HPLC and HPTLC and densitometry. *Phytochem Anal* 2008;19:550-9.
10. Europe. Regulation (EU) No 344/201 of 4 April 2013 amending Annexes II, III, V and VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. *Official Journal of the European Union* L 114/1 del 25.4.2013.
11. Gallo FR, Multari G, Panusa A, Pagliuca G, Palazzino G, Giambenedetti M, Petitto V, Nicoletti M. Bearberry identification by a multidisciplinary study on commercial raw materials. *Nat Prod Res* 2013;27(8):735-42.
12. Charrouf Z, Guillaume D. Phenols and Polyphenols of *Argania spinosa*. *Am J Food Technol* 2007;2(7):679-83.

REAZIONI ALLERGICHE E PRODOTTI COSMETICI CONTRAFFATTI: GLI SBIANCANTI

Antonio Cristaudo (a), Lidia Francesconi (a), Mariagrazia De Rocco (a), Claudia Cavallotti (a), Aldo Morrone (b), Francesco Petrucci (c)

(a) *Dermatologia Infettiva e Allergologica, Istituto San Gallicano – IRCCS, Roma*

(b) *Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma*

(c) *Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

I modelli di fascino continuano ad essere rappresentati da uomini e donne bianche o bionde; pertanto le creme sbiancanti hanno conquistato una larga fetta di mercato. Prodotti a base di idrochinone, mercurio e corticosteroidi sono in grado di sbiancare la cute, ma il loro uso scorretto può causare ustioni o altre lesioni deturpanti. Il colore della cute, nonostante le lotte sociali per l'uguaglianza, rappresenta ancora un fattore discriminante.

Mass-media e informazione tuttora promuovono il mito hollywoodiano della bellezza *white only*, associando successo, intelligenza e grazia a una cute candida. Pertanto, le popolazioni di cute scura negli ultimi anni hanno fatto un uso crescente dei cosiddetti cosmetici sbiancanti, sia nei paesi d'origine sia, a maggior ragione, nei paesi dove emigrano (1-5).

I prodotti cosmetici sbiancanti sono utilizzati per schiarire il colore della cute, particolarmente diffusi in Asia, in America Latina e in Africa, dove lo schiarimento della pelle è parte fondamentale della rincorsa verso un ideale di bellezza occidentale.

Le popolazioni di questi paesi immigrate in Italia continuano a far uso di queste sostanze, perlopiù vietate in Europa, reperendole tramite il mercato illegale.

I rischi per la salute derivanti dall'utilizzo dei cosmetici sbiancanti sono ben noti, tanto da costituire una vera e propria emergenza sanitaria che ha indotto l'Unione Europea a promulgare delle leggi in merito considerando pericolose e illegali alcune delle sostanze utilizzate nella composizione di questi prodotti.

In campo medico, gli sbiancanti sono utilizzati per ridurre gli esiti iperpigmentari derivanti da traumi o da patologie cutanee infiammatorie, quali l'acne, il loro meccanismo d'azione è dovuto alla presenza di sostanze in grado di inibire la formazione della melanina.

La melanina è un pigmento cutaneo con funzione protettiva nei confronti dei raggi UV. La qualità e la distribuzione nella cute di tale pigmento varia in funzione della razza, dell'età e della regione corporea.

Le sostanze in grado di svolgere azione sbiancante sono sostanze chimiche quali l'idrochinone (1,4-diidrossibenene), i corticosteroidi topici a varie concentrazioni e il mercurio (Hg) o sostanze "alternative" quali perossido d'idrogeno, l'arbutina, acido cogico, acido ascorbico (vitamina C) e acido azelaico. Tali sostanze chimiche possono indurre reazioni avverse sia locali che sistemiche (6). Sono disponibili inoltre sostanze ad azione levigante, quali gli alfaidrossiacidi (AHA), in grado di eliminare le cellule superficiali pigmentate e indurre così un blando effetto schiarente. I prodotti schiarenti possono inoltre contenere metalli pesanti quali il cadmio (Cd), il cobalto (Co), il cromo (Cr), il nichel e il piombo (Pb), che possono essere intenzionalmente inseriti nella composizione o essere presenti come residui nella lavorazione.

Una delle sostanze maggiormente efficaci nell'azione schiarente è l'idrochinone, il cui meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della formazione della melanina; bisogna però

ricordare che tale composto può causare una dermatite da contatto irritativa o esiti ipopigmentari.

I corticosteroidi sono sostanze ad azione antiinfiammatoria ampiamente utilizzati nella terapia dermatologica; tali molecole, soprattutto se dotate di elevata potenza sono largamente utilizzate anche come agenti sbiancanti. L'uso inappropriato di questi farmaci è gravato da importanti effetti collaterali, sia locali che sistemici; tra i più frequenti annoveriamo la comparsa di lesione acneiche (acne da steroidi, con spiccato monomorfismo lesionale e peculiare assenza di comedoni), infezioni micotiche, *striae distensae*, teleangectasie, ipertricosi e diabete mellito.

Gli effetti tossici del mercurio, sostanza molto efficace nel trattamento delle macchie scure e dell'iperpigmentazione post-infiammatoria, sono di tipo cumulativo. Il contatto della cute con prodotti contenenti mercurio può indurre sia lesioni irritative, quali chiazze ipercheratosiche o minute vescicole, con tendenza alla confluenza, e successiva formazione di lesioni crostose (1-5).

Per permettere un rapido ed efficace scambio di informazioni riguardo le misure da intraprendere per prevenire o limitare la commercializzazione e l'utilizzo di prodotti che rappresentano un reale pericolo per la salute e la sicurezza dei consumatori, nei paesi della Unione Europea è stato creato un portale: il *Rapid Alert System for Non-Food Products* (RAPEX). Il sistema RAPEX ha permesso di venir a conoscenza di numerosi prodotti contenenti sostanze illegali, secondo la vigente regolamentazione europea, venduti come cosmetici in molti Paesi membri dell'Unione (7, 8).

L'idrochinone è stato classificato come sostanza carcinogena e mutagena (9), e pertanto, dal 1 dicembre 2010, è stato bandito dalla composizione dei prodotti cosmetici come indicato nell'allegato III della Direttiva No. 1223/2009. I cosmetici, inoltre, non possono contenere corticosteroidi e metalli pesanti.

Studio clinico: popolazione migrante e uso di sbiancanti, studio pilota

In Italia non sono disponibili dati attendibili riguardo alla prevalenza dell'uso dei prodotti sbiancanti e dei loro effetti collaterali. Nel 2011 l'Istituto Dermatologico S. Gallicano di Roma, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha sviluppato un progetto su "Prevenzione di patologie cutanee causate da prodotti sbiancanti tra la popolazione immigrata", supportato dal *National Institute for Health, Migration, and Poverty* (NIHMP). L'obiettivo dello studio era quello di stimare la prevalenza dell'uso di cosmetici sbiancanti e di valutare sia gli effetti collaterali clinici che i possibili rischi associati all'utilizzo di tali prodotti tra donne immigrate residenti a Roma (10). Tale studio preliminare ha fornito dati interessanti, soprattutto riguardo la composizione dei prodotti sbiancanti utilizzati dalle pazienti.

In considerazione dei dati ottenuti, lo studio è stato proseguito reclutando pazienti afferenti al servizio di Dermatologia Allergologica dell'Istituto San Gallicano di Roma.

Sono state arruolate, complessivamente, 105 donne provenienti da Paesi extra-Unione Europea, nel periodo compreso tra luglio 2011 e marzo 2012. L'arruolamento nello studio consisteva nella somministrazione di un questionario di auto-compilazione articolato in 33 domande. I dati richiesti dal questionario includevano informazioni personali (quali età, stato civile, nazionalità, titolo di studio, attività lavorativa) e informazioni riguardo all'uso di prodotti schiarenti. In particolare, veniva chiesto se facessero uso di prodotti sbiancanti, il tipo di prodotto usato, la casa produttrice, dove il prodotto era stato acquistato, il dosaggio, la durata e la frequenza di utilizzo, l'uso durante gravidanza e allattamento, e la spesa mensile stimata per

l'utilizzo di tali prodotti. Ai partecipanti veniva inoltre chiesto di riportare possibili effetti collaterali. Nel questionario erano incluse domande atte a valutare il livello di conoscenza e la consapevolezza riguardo i rischi connessi all'uso di sostanze potenzialmente pericolose contenute in questi prodotti.

Un sottogruppo di 65 donne con dermatite da contatto, causata presumibilmente dall'utilizzo di prodotti cosmetici (sbiancanti e non), è stato inoltre sottoposto a patch test, secondo le linee guida dell'*International Contact Dermatitis Research Group*, per individuare le sostanze responsabili delle manifestazioni cliniche. Gli allergeni testati sono stati selezionati in base ai prodotti normalmente utilizzati dalle pazienti (e riportati nel questionario).

I dati ricavati dallo studio sono stati sottoposti ad elaborazione statistica utilizzando il software SPSS (IBM, USA); l'associazione tra le variabili è stata valutata utilizzando il test del χ^2 . L'associazione tra l'uso di sbiancanti e variabili sociodemografiche è stata ricavata tramite regressione logistica multipla.

Sulla base dei risultati del questionario, sono stati individuati i prodotti sbiancanti maggiormente utilizzati. Campioni di tali prodotti sono stati forniti dalle pazienti o acquistati a Roma per studiarne la composizione: dei 14 prodotti studiati, 2 erano saponi, 6 creme, 2 olii e 4 latti di bellezza. I cosmetici erano stati prodotti in Bolivia, Colombia, Costa D'Avorio, Francia, Svizzera, India, Taiwan, Regno Unito e Stati Uniti d'America; la provenienza di 2 creme corpo è risultata sconosciuta. Gli elementi metallici sono stati quantificati tramite spettrometria, mentre l'idrochinone e i corticosteroidi sono stati estratti dai campioni tramite metanolo e quantificati mediante cromatografia. Gli esami sono stati eseguiti presso i laboratori del Dipartimento di Ambiente e Prevenzione Primaria dell'Istituto Superiore di Sanità.

Delle 105 donne arruolate, 68 provenivano dall'Africa (64.7%), 20 dall'America Latina (20%) e 8 dall'Asia (7.6%); 8 partecipanti (7.6%) non hanno fornito la regione geografica di provenienza (Figura 1).

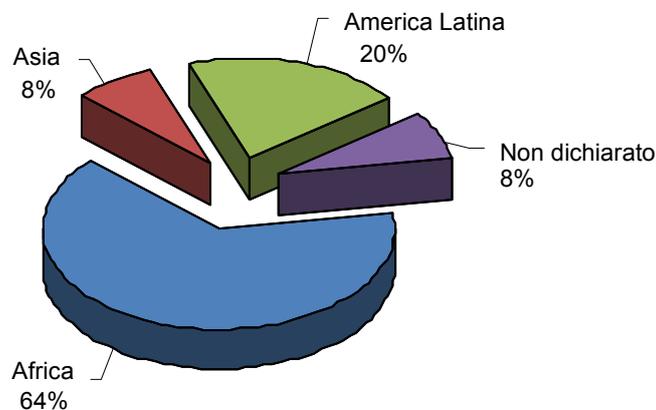


Figura 1. Provenienza geografica del campione

L'età media è risultata di 35 anni, compresa tra un massimo di 63 e un minimo di 18.

Il 41% del campione in esame usava o aveva utilizzato prodotti sbiancanti, per un periodo medio di 3 anni (variabile tra 12 mesi e 19 anni). La spesa media per l'utilizzo di cosmetici sbiancanti è risultata di 20,5 euro mensili. L'età di inizio dell'utilizzo di tali prodotti è risultata compresa tra 15 e 42 anni. Non è stata trovata alcuna associazione tra variabili demografiche e l'uso di prodotti sbiancanti, anche se il loro utilizzo è risultato maggiore al di sotto dei 35 anni e tra donne con titolo di studio superiore (laurea).

Solo 3 donne utilizzavano tali prodotti sotto prescrizione medica; del restante campione, 16 avevano acquistato prodotti sbiancanti in seguito ad informazioni pubblicitarie, reperite soprattutto in Internet, e 15 tramite suggerimento di amiche o commesse. 7 donne non hanno invece fornito informazioni a riguardo (Figura 2).

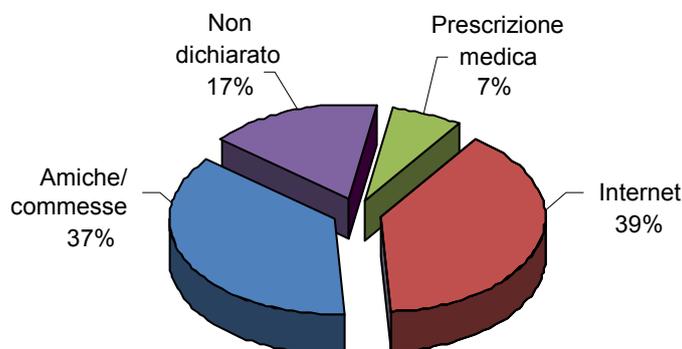


Figura 2. Indicazioni all'acquisto di prodotti sbiancanti

I prodotti erano venduti soprattutto in negozi o supermercati, in minor misura in erboristerie e farmacie.

Delle 105 partecipanti, solo 39 (37%) erano a conoscenza dei rischi derivanti dall'uso di prodotti sbiancanti; tra queste pazienti, 25 (64%) sapevano che il Hg era il composto chimico più pericoloso.

Nelle 65 pazienti sottoposte a valutazione clinica-allergologica, le aree corporee risultate maggiormente interessate da manifestazioni cliniche sono risultate: volto, mani e piedi; le manifestazioni cutanee si presentavano come dermatite da contatto (35), leucodermia (7), dermatite pigmentata (8) o altre forme (15). In 25 delle pazienti, le manifestazioni cliniche erano successive all'applicazione di un prodotto sbiancante. I risultati dei patch test mettevano in evidenza in 31 (pari al 47.6%) una positività ad almeno 1 degli allergeni testati: 21 (32%) al NiSO₄; 8 (12%) alle *fragrance mix*; 7 (10.7%) alla p-fenildiamina; 4 (6.1%) al CoCl₂; 4 (6.1%) al Balsamo del Perù; 1 (1.5%) ai corticosteroidi mix e 1 (1.5%) all'idrochinone. Inoltre, 13 delle 31 pazienti presentavano inoltre positività multipla a più di un allergene.

Conclusioni

L'analisi dei questionari mette in evidenza alcuni dati che possono essere considerati molto utili nel predisporre una campagna di prevenzione: il 41% delle donne immigrate fa uso di prodotti sbiancanti, il loro utilizzo è maggiormente diffuso tra le donne più giovani e maggiormente istruite, i prodotti sono spesso acquistati in negozi non specializzati (supermercati o botteghe) e spesso in seguito ad informazioni reperite in rete.

Mentre nel gruppo di pazienti (65) che hanno effettuato l'indagine clinico-allergologica, il quadro clinico maggiormente rappresentato è quello di una dermatite da contatto irritativa, solo una percentuale minore presenta una dermatite allergica da contatto. L'allergene maggiormente responsabile delle manifestazioni allergiche è risultato il Ni (nel 32%). È molto probabile che la fonte di sensibilizzazione, in questi casi è l'abitudine di questi soggetti ad indossare oggetti di più che quantità di nichel contenuta nei prodotti sbiancanti.

Anche lo studio della composizione dei prodotti sbiancanti, effettuato come detto nella fase pilota del progetto, ha fornito elementi di interesse (10). I 14 prodotti schiarenti sono stati infatti sottoposti ad accurate e sofisticate indagini per accertare la presenza di metalli, idrochinone e corticosteroidi, sostanze bandite, per motivazioni differenti, dalla Normativa Europea sulla composizione dei prodotti cosmetici. Secondo i nostri risultati, 7 dei 14 prodotti conteneva almeno un metallo; tra questi prodotti, 5 contenevano una concentrazione di metalli non accettabile per gli standard europei. Inoltre, l'idrochinone è stato individuato in 4 dei 14 prodotti testati e un corticosteroide (desametasone) in un ulteriore prodotto. 3 prodotti contenevano acido cogico, un agente anti pigmentante che agisce inibendo l'enzima tirosinasi, essenziale nella formazione della melanina; non esistono però prove certe della pericolosità derivante dall'utilizzo di tale sostanza.

In conclusione, dei 14 prodotti testati 9 possono essere considerati potenzialmente pericolosi per la salute, secondo la vigente normativa europea. 1 prodotto risulta particolarmente pericoloso in quanto contiene elevate quantità di Hg oltre che altri metalli pesanti (Co, Cr, Ni, Cd e Pb). Inoltre, non tutti i prodotti presentavano sull'etichetta la loro reale composizione (7-9).

Il nostro studio dimostra la necessità di applicare un controllo costante ai prodotti immessi sul nostro mercato, o utilizzati dalle popolazioni migranti, per valutarne l'adeguatezza in termini di sicurezza rispetto le normative vigenti nei paesi EU.

Bibliografia

1. Ladizinski B, Mistry N, Kundu RV. Widespread use of toxic skin lightening compounds: medical and psychosocial aspects. *Dermatol Clin* 2011;29:111-23.
2. de Souza Miyajni M. The concept of skin bleaching in Africa and its devastating health implications. *Clin Dermatol* 2008;26:27-9.
3. Petit A, Cohen-Ludmann C, Clevenbergh P, Bergmann JF, Dubertret L. Skin lightening and its complications among African people living in Paris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:873-8.
4. AlGhamdi KM. The use of topical bleaching agents among women: a cross-sectional study of knowledge, attitude and practices. *J Eur Acad Dermatol* 2010;24:1214-9.
5. Harada M, Nakachi S, Tasaka K, Sakashita S, Muta K, Yanagida K, Doi R, Kizaki T, Ohno H. Wide use of skin-lightening soap may cause mercury poisoning in Kenya. *Sci Total Environ* 2001;269:183-7.
6. Topping DC, Bernard LG, O'Donoghue JL, English JC. Hydroquinone: acute and subchronic toxicity studies with emphasis on neurobehavioral and nephrotoxic effects. *Food Chem Toxicol* 2007;45:70-8.
7. Unione Europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 342/59 del 22 dicembre 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:it:PDF>; ultima consultazione 25/2/2014.
8. Direttiva 76/768/CEE del Consiglio, del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai prodotti cosmetici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea* L 262, 27 settembre 1976.
9. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea* L 353, 31 dicembre 2008.
10. Cristaudo A, D'Ilio S, Gallinella B, Mosca A, Majorani C, Violante N, Senofonte O, Morrone A, Petrucci F. Use of potentially harmful skin-lightening products among immigrant women in Rome, Italy: a pilot study. *Dermatology* 2013;226(3):200-6.

RUOLO E VISIONE DEL CONSIGLIO NAZIONALE ANTICONTRAFFAZIONE

Daniela Mainini

Consiglio Nazionale Anticontraffazione, Ministero dello Sviluppo Economico, Roma

Introduzione

Il Consiglio Nazionale AntiContraffazione (CNAC) ha il ruolo assegnatogli dal legislatore di indirizzare, dare impulso e coordinare, da un punto di vista strategico, le azioni di lotta al fenomeno intraprese dalle diverse amministrazioni, al fine di migliorarne l'efficacia (art. 145 CPI). Ciò nella consapevolezza che la contraffazione è un'emergenza che compromette lo sviluppo del nostro Paese. Occorre dunque occuparsene in termini coerenti rispetto alla grande minaccia.

Ne è testimonianza il grande lavoro svolto nei primi due anni di costituzione del CNAC volto alla realizzazione del Piano Nazionale Anticontraffazione (PNA) presentato al Sistema Paese a Milano nel 2012 negli Stati Generali Lotta alla Contraffazione voluti e realizzati per affermare una visione diversa dal passato, una visione che va al di là degli schieramenti, perché la lotta alla contraffazione è una battaglia di legalità che appartiene allo sviluppo del Paese rispetto al quale occorre avere prima di tutto uno sguardo strategico.

Questa visione ha da sempre ispirato la strategia anticontraffazione elaborata dal CNAC e il lavoro svolto rappresentato poi nel PNA.

Piano Nazionale Anticontraffazione e costruzione della visione strategica

Il PNA è il punto di arrivo di due anni di lavoro di un organismo interministeriale che riunisce 11 Ministeri e l'Associazione dei Comuni Italiani e che, insediato a dicembre 2010, ha iniziato le proprie attività ad inizio 2011. A due anni dall'insediamento di una start up di grande progettualità strategica voglio ricordare che il primo anno è stato dedicato all'ascolto e al coordinamento istituzionale. A causa della particolarità del fenomeno contraffazione che ha molteplici sfaccettature e implicazioni sistemiche, questo collegamento andava creato e formalizzato non solo tra i soggetti strettamente individuati come membri del CNAC, ma anche tra tutte le altre amministrazioni pubbliche – incluse le agenzie di *enforcement* – e le rappresentanze delle forze produttive e dei consumatori impegnate nel contrasto al fenomeno.

Nell'ambito del Consiglio sono state istituite due Commissioni Consultive Permanenti, una delle Forze dell'Ordine e una delle Forze Produttive e dei Consumatori, entrambe con funzioni di supporto nell'attuazione delle linee strategiche del Consiglio, mentre un gruppo di esperti giuridici ha contribuito alla riflessione sull'orientamento della legislazione anticontraffazione. Nell'ambito di questi strumenti di *governance* si svolge tutt'oggi il coordinamento, a garanzia, secondo la lettera dell'art. 145 del CPI, della rappresentanza degli interessi pubblici e privati e delle necessarie sinergie tra amministrazione pubblica e imprese.

Individuati gli strumenti e le modalità di attuazione del coordinamento, l'attività del Consiglio è stata poi diretta a porre le basi per sostanziare le funzioni di indirizzo e impulso. Nel far ciò ho privilegiato un approccio partecipativo (bottom-up), che da un punto di vista operativo si è concretizzato nella costituzione di 13 Commissioni Tematiche (specializzate prevalentemente per settore economico e costituite da rappresentanti del mondo associativo e delle forze dell'ordine, esperti in materia di contraffazione per ciascun settore e ambito tematico, tra cui la Commissione *Farmaci e Cosmetici*) con il compito di esplicitare le priorità in materia di contraffazione nei settori e ambiti tematici di propria competenza. Da questo lavoro è scaturita l'indicazione di 41 priorità in materia di lotta alla contraffazione (3 per ciascun settore/tema più 2 di natura giuridica) e l'individuazione delle relative proposte di azione.

Attraverso il lavoro delle Commissioni Tematiche in seno al Consiglio dunque, il coinvolgimento degli attori impegnati nella lotta alla contraffazione è stato portato ad un livello progettuale. Le priorità e le proposte di azione individuate, con le loro sottostanti visioni, esigenze, conoscenze implicite ed esplicite, sono state messe a fattor comune e sono diventate patrimonio della progettualità del CNAC.

È da qui che è poi partita l'elaborazione del PNA. Il fulcro del Piano è l'allineamento delle esigenze e delle proposte che scaturiscono dalle 41 priorità – evidenziate attraverso il lavoro delle Commissioni Tematiche nel 2011 – in una prospettiva strategica che è quella espressa attraverso le 6 macro-priorità in tema di lotta alla contraffazione:

1. comunicazione, informazione e formazione nei confronti dei consumatori e dei giovani;
2. rafforzamento delle azioni di contrasto a livello locale;
3. lotta alla contraffazione via Internet;
4. formazione alle imprese sul tema della tutela della proprietà industriale;
5. *enforcement*, con un particolare focus sulla preservazione della specializzazione dei giudici civili e l'importante obiettivo della specializzazione dei giudici penali;
6. tutela del "Made in Italy" da fenomeni di usurpazione all'estero;

Piano Nazionale Anticontraffazione e le sei priorità di intervento

Il PNA è dunque il risultato di un rigoroso lavoro svolto da tutti i membri del Consiglio, da tutte le associazioni imprenditoriali e dei consumatori coinvolte nel CNAC e da tutte le forze dell'ordine che hanno parimenti fornito un significativo apporto a livello strategico. Oltre 150 i soggetti che hanno partecipato ai diversi livelli nella formulazione del Piano, mettendo a disposizione di tutti il proprio patrimonio di conoscenze e di pratiche. A testimonianza, ancora una volta, che solo con una visione unitaria, sistemica e lungimirante è possibile contrastare il fenomeno.

Il PNA è soprattutto lo strumento che definisce il quadro strategico per la lotta alla contraffazione a livello nazionale e gli indirizzi per orientare l'azione delle amministrazioni e dei policy maker nelle seguenti 6 aree di intervento prioritarie:

- *Comunicazione, informazione e formazione nei confronti dei consumatori e dei giovani*
L'analisi delle iniziative di comunicazione, informazione e sensibilizzazione sulla contraffazione e le conseguenze che determina ci ha fatto comprendere che la comunicazione è stata inadeguata sino ad oggi: tanti spot privi di una visione di insieme. Occorre trasmettere ora un messaggio istituzionale unico e forte, che faccia capire in

modo chiaro e preciso al consumatore che l'acquisto alimenta una catena criminale. È una rivoluzione culturale di quello che è autentico contro il falso, in primis nei confronti dei giovani, che vanno formati ed educati per colmare un vuoto culturale rispetto all'importanza della proprietà intellettuale. Per parlare con loro occorre utilizzare i loro mezzi, mezzi moderni, i social network, una comunicazione aperta e trasparente e altrettanto invasiva così come quella in cui vengono veicolati i messaggi per l'acquisto di prodotti contraffatti. Il Piano delinea le linee guida e indica taluni progetti di successo, con risorse già stanziare per iniziare il percorso virtuoso.

- *Rafforzamento delle azioni di contrasto a livello locale*
Questa priorità d'intervento è stata affrontata non solo in termini repressivi, ma anche in termini di grande sinergia sul territorio tra tutte le forze dell'ordine e tra le forze dell'ordine e i rappresentanti locali delle istituzioni, del mondo imprenditoriale e dei consumatori. Sono perciò stati coinvolti i sindaci delle principali città italiane partendo da Milano, la città che ha ospitato gli Stati Generali Lotta alla Contraffazione nel 2012 e che si prepara ad ospitare un'esposizione universale – Expo 2015 – auspicato *counterfeiting free*. Ma ci sono moltissimi modelli in altre città - Padova, Torino, Roma, Venezia. A tutte il Consiglio ha chiesto un impegno ad applicare le sanzioni amministrative per eliminare lo spettacolo di vie invase da prodotti contraffatti.
- *Lotta alla contraffazione via Internet*
Il mondo virtuale non è certamente sempre un mondo virtuoso. Il Consiglio è consapevole che l'evoluzione della rete non si possa fermare e non debba essere ostacolata nella libertà di espressione e nel diritto di critica. Però questa ulteriore evoluzione pone una sfida all'uso dei tradizionali istituti di proprietà industriale. Una sfida rispetto alla quale abbiamo indicato delle linee guida che intenderemo con forza - e con il coinvolgimento anche naturalmente degli Internet Service Provider - ottenere e raggiungere.
- *Formazione alle imprese sul tema della tutela della proprietà industriale*
Uno degli aspetti problematici legati alla contraffazione è l'assenza di consapevolezza da parte degli imprenditori, soprattutto di quelli medio-piccoli, del valore competitivo degli asset intangibili, cui segue naturalmente l'assenza di consapevolezza degli strumenti che l'ordinamento giuridico mette a disposizione per la loro protezione. Il Consiglio ritiene prioritario proporre iniziative di formazione in materia non solo dirette ai giovani, ma anche rivolte agli utenti primari dei beni di proprietà: le imprese. Un uso strategico dei diritti di proprietà industriale è infatti fondamentale per crescere e competere in un mondo globalizzato.
- *Enforcement*
Questa priorità riguarda la migliore applicazione delle leggi che mirano a disciplinare e tutelare i diritti di proprietà intellettuale e a reprimere le violazioni degli stessi. Il sistema normativo italiano, sia civile che penale, è da questo punto di vista un sistema adeguato. La specializzazione delle sezioni che presso i tribunali si occupano di proprietà intellettuale (fino a poco tempo fa 13 sezioni specializzate in tutta Italia, trasformatesi recentemente in 21 tribunali d'impresa) è un patrimonio da non disperdere per quanto riguarda le competenze civilistiche, mentre la specializzazione del giudice penale è una richiesta fondamentale. Quanto all'elaborazione dei dati risultanti dall'attività di *enforcement*, il Consiglio auspica la creazione di un unico standard con cui descrivere le operazioni eseguite, anche per avere dati sintetici e univoci.

– *Tutela del “Made in Italy” da fenomeni di usurpazione all’estero*

Il grido di allarme per il danno che comporta la contraffazione per il nostro Paese arriva soprattutto dal settore agro-alimentare, che risente particolarmente del fenomeno dell’*Italian sounding*. Ma lo stesso grido di allarme echeggia nei settori della tradizione manifatturiera italiana, per esempio l’abbigliamento e gli accessori. Il Consiglio è consapevole che la partita non si gioca in casa, bensì si gioca in Europa e a livello internazionale. E si gioca non solo sul piano legislativo ma anche su quello politico. In attesa di un intervento auspicato del legislatore comunitario e di una maggiore incisività dell’azione politica, ci si deve valere degli strumenti oggi esistenti. In questo senso appare senz’altro da sostenere e incentivare l’istituzione di marchi collettivi, conseguibili a livello nazionale, comunitario e internazionale, idonei a far meglio percepire e valorizzare al pubblico la qualità dei nostri prodotti e il valore aggiunto che essa rappresenta, anche attraverso adeguate campagne di comunicazione.

Il PNA, oltre all’evidenziazione delle aree prioritarie di intervento, raccoglie – raggruppate per macro-aree di priorità – le buone pratiche in materia di lotta alla contraffazione già realizzate dalle amministrazioni e dagli enti rappresentati nel Consiglio, nonché i progetti futuri o in corso di realizzazione. Ciò al fine di fornire un quadro d’insieme utile certamente a livello conoscitivo, ma anche ad indirizzare e dare impulso alle iniziative per le quali la valutazione di efficienza e di efficacia da parte del Consiglio è positiva. Il tutto in un’ottica di razionalizzazione delle risorse e di focalizzazione sui risultati.

Continuando ad assolvere ai compiti sopra richiamati attribuitigli dal legislatore, il CNAC si pone come obiettivo attuale l’implementazione del Piano, che rimane naturalmente aperto ad ulteriori contributi coerenti la strategia individuata al fine di una più efficace e incisiva azione sul fenomeno contraffattivo.

ATTIVITÀ DEI NUCLEI ANTISOFISTICAZIONE E SANITÀ A TUTELA DELLA SALUTE NEL SETTORE DEI COSMETICI

Dario Praturlon

Comando Carabinieri per la Tutela della Salute, Ministero della Salute, Roma

Introduzione

I Nuclei Antisofisticazioni e Sanità (NAS) dell'Arma dei Carabinieri sono stati istituiti per contrastare la diffusione di reati e illeciti nel settore alimentare, sanitario e farmaceutico. La fondazione risale al 15 ottobre 1962, con un organico iniziale di 40 sottufficiali alle dipendenze del Gabinetto del Ministro della Sanità, dislocati nelle città di Bologna, Milano, Napoli, Palermo, Padova e Roma.

I risultati ottenuti hanno portato all'ampliamento di compiti e poteri, nonché all'incremento graduale dell'organico. A seguito dell'emergenza "vino al metanolo" e la successiva emanazione della Legge 462/1986, l'organico del Reparto raggiunse le 800 unità. Con la Legge 30.11.2005, n. 244 "Misure urgenti per la prevenzione dell'influenza aviaria" e con il Decreto del Ministero della Difesa datato 26 febbraio 2008 "Riordino del Comando Carabinieri per la Tutela della Salute", la denominazione del Comando Carabinieri per la Sanità è stata cambiata in Comando Carabinieri per la Tutela della Salute, sono state aggiunte ulteriori competenze e l'organico è stato incrementato ulteriormente fino a 1.096 unità.

Al momento la struttura operativa del Comando Carabinieri per la Tutela della Salute è costituita da 38 NAS nel territorio, i cui compiti riguardano diverse macroaree: sicurezza alimentare, farmaceutica, sanitaria e di contrasto al doping sportivo. I NAS sono dipendenti funzionalmente dal Ministro della Salute. Possiedono i poteri previsti per gli "Ispettori Sanitari" e per i "Tecnici della Prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro", essenziali per svolgere attività ispettiva nel settore alimentare e avere libero accesso a qualsiasi luogo in cui vi siano la produzione e il commercio di sostanze destinate all'alimentazione, anche in assenza di provvedimento della Magistratura.

I NAS esplicano i compiti di vigilanza su diverse macroaree: sicurezza alimentare, farmaceutica, sanitaria e contrasto al doping, in particolare attraverso specifiche attività:

- controllo degli alimenti, delle bevande, dei mangimi, attraverso tutta la filiera produttiva;
- verifica dell'etichettatura dei prodotti alimentari;
- contrasto al crimine alimentare con indagini di polizia giudiziaria;
- ispezioni presso ospedali e case di cura pubbliche e private, casi di riposo per anziani, laboratori di analisi;
- repressione di truffe ai danni del servizio sanitario nazionale;
- verifiche in materia di esercizio delle professioni sanitarie, riabilitative, tecnico sanitarie e della prevenzione;
- vigilanza e controllo della filiera dei prodotti medicinali;
- lotta al crimine farmaceutico, intesa come lotta al traffico internazionale di farmaci e alla loro contraffazione;
- vigilanza su dispositivi medici, prodotti cosmetici, presidi medico-chirurgici e su tutti i prodotti destinati all'uso in ambienti sanitari.

Inoltre, il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute svolge una funzione operativa nell'esecuzione di provvedimenti di rintraccio e sequestro preventivo di prodotti pericolosi (non alimentari), connessi al sistema comunitario di allerta rapido, il RAPEX (*European Rapid Alert System for non-food consumer products*), attivato tra gli Stati Membri, in caso di individuazione di prodotti potenzialmente nocivi o a rischio per la salute umana e animale.

Attività dei NAS sui prodotti cosmetici

I Carabinieri dei NAS esercitano azioni di vigilanza e controllo sui prodotti destinati ad un impiego cosmetico sia con attività di indagine sia tramite attività ispettiva.

I controlli vengono effettuati:

- a campione, secondo una programmazione di massima stabilita dal comando d'intesa con il Ministero della Salute;
- su segnalazione, che possono provenire dal Ministero, da associazioni di categoria, da cittadini privati, tramite denunce o esposti, oppure su indicazioni fornite dai comandi dell'Arma distribuiti sul territorio nazionale;
- su segnalazione o denunce da parte di medici o di privati cittadini a seguito di episodi di reazioni avverse causate da cosmetici irregolari.

I controlli vengono fatti attraverso l'esecuzione di ispezioni amministrative (ispezione generale, documentazione di sicurezza, di produzione, commercializzazione, importazione, presenza di criteri minimi di commercializzazione del prodotto (marchio CE, etichettatura corrispondente al dispositivo, confezionamento), adeguatezza igienico sanitaria e strutturale dei locali).

Inoltre possono essere sviluppate vere e proprie attività di indagine, ovvero attività svolte dalla polizia giudiziaria per accertare l'eventuale sussistenza di prove che possono documentare un reato (intercettazioni telefoniche, osservazioni, pedinamenti etc.). A differenza di una normale ispezione, che generalmente si conclude con l'accertamento di infrazioni amministrative, l'attività dei NAS può trarre spunto da una ordinaria ispezione ma evolversi in una indagine di polizia giudiziaria.

Gli interventi operati dai NAS nel solo anno 2012 hanno consentito di individuare e sequestrare:

- 24.400 confezioni di cosmetici non idonei alla commercializzazione;
- 850 kg e litri di materie prime e semilavorati destinati alla produzione di cosmetici;
- 5 strutture/aziende, la cui attività è stata sospesa a causa delle gravi irregolarità riscontrate.

Di seguito sono riportate nel dettaglio le principali violazioni evidenziate nel corso delle attività ispettive/investigative:

- *Etichettatura*
Mancanza delle diciture su modalità d'impiego e delle avvertenze al corretto utilizzo sul condizionamento primario e sull'imballaggio secondario, nonché indicazioni e avvertenze in lingua italiana (art. 8 comma 1 e art. 9 Legge 713/1986).
- *Cosmetici presentati con finalità terapeutiche, disinfettanti e antisettiche*
Colluttori e dentifrici con informazioni in etichetta riconducibili a medicinali.
Cosmetici con etichetta vantante proprietà "antisettica" e "cicatrizzante", come salviette detergenti vantanti proprietà battericida (art. 9 Legge 713/1986 in relazione all'art. 1 della stessa legge).

- *Cosmetici contenenti sostanze vietate*
Cosmetici contenenti idrochinone al 2%, nitroglicerina, solfato di cobalto, dibutilftalato (in diluenti e smalti per unghie) e metildibromoglutaronitrile (allegato II della Legge 713/1986).
- *Mancanza della notifica*
Cosmetici “gel per unghie” importati dalla Germania, distribuiti sul territorio nazionale in assenza di notifica per l’importazione.
Gel per il trattamento estetico della cute commercializzato in assenza di notifica al Ministero della Salute, difforme in etichetta e proposto al pubblico vantando proprietà terapeutiche inesistenti (art. 10, commi 5 e 15, Legge 713/1986).
- *Criticità produttive*
Produzione di cosmetici in ambiente privo dei requisiti igienico-sanitari e strutturali, uso di materie prime scadute di validità o contenenti sostanze pericolose (metalli pesanti come arsenico nel talco).
- *Frode in commercio (art. 515 codice penale)*
Commercio di cosmetici vantanti qualità differenti da quelle presentate.
- *Cosmetici con aspetto ingannevole confondibili per alimenti*
Bagno doccia venduto in profumeria con la dicitura: “crema fondente cacao ...” con possibile confusione e pericolo per ingestione, in particolare nei bambini (art. 1 e 5 DL.vo 73/1992).

Tali violazioni sono essenzialmente riconducibili alla Legge 713/1986, anche se possibili modifiche sono presenti nel Regolamento (CE) 1223/2009, seppur ancora privo dell’apparato sanzionatorio per punire le eventuali violazioni.

Conclusioni

La contraffazione dei prodotti cosmetici e l’introduzione fraudolenta di principi attivi farmaceutici nei cosmetici costituiscono un business criminale esponenziale che è cresciuto significativamente nel comparto. In questi ultimi anni, peraltro, la crisi economica e la diminuzione di risorse finanziarie hanno reso ancora più facile all’imprenditoria “illegale” di inserirsi nel circuito di approvvigionamento ufficiale, anche attraverso canali alternativi come l’offerta via Internet.

In particolare, l’analisi dei fenomeni criminali ha confermato il nuovo trend della vendita online di cosmetici con il coinvolgimento di reti commerciali sommerse dedicate a gestire tutte le fasi di distribuzione, approvvigionamento e vendita del prodotto finito. Le risultanze investigative finora raccolte hanno confermato la presenza nel mercato di una significativa presenza di cosmetici irregolari nonché prodotti senza rispetto delle norme di sicurezza, potenziali veicoli di seri rischi per la salute dei consumatori.

La connotazione internazionale del fenomeno, che vede sede posizionati all’estero sia le aziende produttive che i siti web di vendita di tali prodotti (che frequentemente evidenziano irregolarità) ha spinto i NAS ad avvalersi sempre più frequentemente non solo dei canali tradizionali per la cooperazione internazionale fra Forze di Polizia quali Interpol ed Europol, ma anche di strutturare rapporti info-operativi con il settore privato al fine di acquisire ogni utile

informazione tecnica sui dati di commercializzazione. Il settore privato associazionistico (Unipro), molto attento e vicino alle Istituzioni che tutelano la produzione legale, si è dimostrato sensibile alla collaborazione ed ha condiviso l'esigenza di collaborare concretamente nell'azione di contrasto degli illeciti del settore avviando scambi informativi che si sono concretizzati in importanti risultati operativi.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di ottobre 2014*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità
Roma, dicembre 2014*