

## Cari soci

questo numero è interamente dedicato all'importante tema della sicurezza dei prodotti cosmetici, in particolare alla presenza di residui inevitabili di metalli pesanti come impurezze.



Associazione Italiana delle Imprese Cosmetiche

### Indice:

Cari soci - P. Hrelia ..... pag. 1

#### **Consensus Document**

1. Introduzione .....	pag. 1
2. Contesto normativo.....	pag. 2
2.1. Il quadro normativo generale.....	pag. 2
2.1.1 La disciplina comunitaria .....	pag. 2
2.1.2 La disciplina nazionale.....	pag. 3
2.2 La disciplina nazionale e comunitaria relativa alla presenza di metalli pesanti nei prodotti cosmetici.....	pag. 3
3. Confronto tra metodologie per la determinazione del contenuto totale dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici .	pag. 5
3.1 Premessa .....	pag. 5
3.2 Metodologie analitiche .....	pag. 6
4. La caratterizzazione del rischio .....	pag. 7
4.1 Identificazione del pericolo .....	pag. 7
4.2 Caratterizzazione del pericolo .....	8
4.3 Valutazione dell'esposizione umana .....	pag. 9
4.4 Altri effetti indesiderati: allergia.....	10
5. Valutazione tossicologica e del potenziale allergenico dei metalli pesanti.....	pag. 11
5.1 Piombo.....	pag. 11
5.2 Cromo (VI).....	pag. 12
5.3 Nichel.....	pag. 15
6. Esempi di valutazione del rischio dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici .....	pag. 17
7. Conclusioni.....	pag. 19
8. Abbreviazioni.....	pag. 20
9. Referenze.....	21

Già in precedenti numeri (anno XV, n.2) Informa si era interessato a questa problematica di grande complessità ed interesse, con un report del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Ausl di Bologna, in cui erano state affrontate la valutazione della sicurezza dei prodotti in commercio, le problematiche relative alla comunicazione e formazione degli operatori, nonché le strategie da attuare per il controllo della sicurezza stessa.

Il *Consensus Document* riportato in questo numero è il frutto del lavoro di un gruppo di esperti in rappresentanza di diverse discipline scientifiche e mediche (tossicologia, dermatologia, chimica analitica) e di diverse competenze (legali, formulative, tecnologiche) e che ha lavorato sotto l'egida della SITOX. Il documento rappresenta un riferimento importante per tutti i ricercatori e le aziende del settore, per gli operatori economici interessati e per le autorità regolatorie e di controllo nazionali, che qui troveranno le informazioni ed i dati necessari per la valutazione della sicurezza di tali prodotti.

Un ringraziamento particolare è dovuto ai Proff. Galli e Marinovich ed alla Dr.ssa Boraso, che tanto hanno operato per portare a termine questa importante iniziativa.

Buona lettura.

**Patrizia Hrelia**

### **Consensus Document relativo a: “Valutazione della sicurezza di residui inevitabili di metalli presenti come impurezze in prodotti cosmetici”**

#### **1. Introduzione**

Il termine “metalli pesanti” viene sempre più spesso impiegato per identificare un gruppo di metalli e di semimetalli in relazione alla loro presenza come elementi in tracce nei prodotti e alle loro potenziali caratteristiche tossiche ed ecotossiche.

Esistono varie definizioni di “metalli pesanti” che si basano principalmente sulla densità o sul peso atomico degli elementi considerati. Tuttavia non

è mai stata formalizzata una definizione definitiva e consolidata da parte di nessun organismo internazionale autorevole quale, ad esempio, lo IUPAC.

I metalli sono distribuiti in modo più o meno uniforme in tutto l'ambiente che ci circonda, sono diffusi nelle rocce e nella crosta terrestre e presenti negli alimenti e nell'acqua. Proprio a causa della loro presenza pressoché ubiquitaria nell'ambiente, è praticamente impossibile scongiurare completamente una quotidiana esposizione ai metalli pesanti.

Sebbene storicamente alcuni metalli pesanti siano stati impiegati nell'antichità nei prodotti cosmetici (basti ricordare l'impiego di cosmetici a base di mercurio fatto dagli antichi romani e greci), i "metalli pesanti" non sono oggi mai utilizzati quali ingredienti dei prodotti cosmetici. Il loro impiego è infatti esplicitamente vietato dalla Direttiva 76/768/CEE sui prodotti cosmetici, che li inserisce all'interno dell'Al. II, l'elenco che contiene le sostanze che non possono essere impiegate nella composizione dei prodotti cosmetici. Tuttavia, proprio in considerazione della loro ubiquitarità, la normativa europea sui cosmetici, e lo stesso Regolamento europeo n. 1223/2009/CE, ammette la presenza di metalli nei prodotti finiti se a livello di tracce tecnicamente inevitabili, ferma restando l'osservanza delle buone pratiche di fabbricazione e, soprattutto, a condizione che il prodotto finale risulti sicuro nelle normali e ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso, a seguito della valutazione effettuata dal valutatore della sicurezza.

Ciò premesso, il legislatore si è limitato a riportare la tollerabilità della presenza tecnicamente inevitabile di tracce di metalli nei prodotti al principio generale della valutazione del rischio, che incombe sul produttore con riferimento a ogni singolo prodotto, senza fornire parametri di valutazione condivisi o soffermarsi sulle sole caratteristiche di pericolosità dei metalli eventualmente presenti in tracce. Ciò, in stretta coerenza con l'approccio che guida di fatto tutta la normativa europea sui cosmetici.

In questo contesto, il presente documento, frutto del lavoro di un gruppo di esperti in rappresentanza di diverse discipline scientifiche e mediche (tossicologia, dermatologia, chimica analitica) e di diverse competenze (legali, formulative, tecnologiche) e che ha lavorato sotto l'egida della SITOX, Società Italiana di Tossicologia, intende offrire una panoramica quanto più esaustiva sulla tematica della sicurezza dei prodotti cosmetici in relazione ad eventuali tracce di

metalli pesanti, nonché di offrire agli operatori economici interessati ed alle autorità regolatorie e di controllo nazionali le informazioni ed i dati necessari per la valutazione della sicurezza di tali prodotti.

## 2. Contesto normativo

### 2.1. Il quadro normativo generale

L'analisi delle problematiche connesse alla presenza di metalli pesanti nei prodotti cosmetici muove da un esame delle norme nazionali e comunitarie che disciplinano la produzione, la commercializzazione e, in particolare, i requisiti di sicurezza di tali prodotti.

Il settore dell'industria cosmetica, infatti, è disciplinato da norme speciali che, seppur ispirate ai principi generali introdotti dal legislatore in materia di sicurezza e qualità di tutti i beni di consumo, regolamentano nel dettaglio e rapportano tali principi alle peculiarità, appunto, di tale categoria merceologica di prodotti.<sup>1</sup>

#### 2.1.1 La disciplina comunitaria

La disciplina comunitaria in materia di cosmetici è stata introdotta dalla Direttiva 27 luglio 1976 n. 76/768/CE ("concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai prodotti cosmetici") ed ha subito molteplici aggiornamenti e modifiche nel corso degli anni mantenendo inalterato il principio ispiratore originario, per cui l'obiettivo di ottenere un sistema armonizzato di norme a garanzia della sicurezza e della qualità dei prodotti cosmetici deve essere conseguito da un duplice punto di vista.

Da un lato, infatti, il legislatore comunitario ha attribuito in primis al produttore la responsabilità dell'immissione in commercio di cosmetici sicuri, stabilendo che *"I prodotti cosmetici commercializzati all'interno della Comunità non devono causare danni alla salute umana se applicati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili, tenuto conto in particolare della presentazione del prodotto, dell'etichettatura, delle eventuali istruzioni per l'uso e l'eliminazione, nonché di qualsiasi altra indicazione o informazione da parte del fabbricante o del suo mandatario o di ogni altro responsabile della commercializzazione di questi prodotti sul mercato comunitario"* (art. 2).

Dall'altro, lo stesso legislatore ha previsto che, a prescindere dalle valutazioni del produttore, la

#### Nota 1:

La Parte IV Titolo I del D.L.vo 6 settembre 2005, n. 206 ("Codice del consumo") in materia di sicurezza generale e qualità dei prodotti, infatti, stabilisce che "ciascuna delle sue disposizioni si applica laddove non esistono, nell'ambito della normativa vigente, disposizioni specifiche aventi come obiettivo la sicurezza dei prodotti" e che "se taluni prodotti non sono soggetti a requisiti di sicurezza prescritti da normativa comunitaria, le disposizioni del presente titolo si applicano unicamente per gli aspetti ed i rischi o le categorie di rischio non soggetti a tali requisiti" (art. 102).

#### Nota 2 (Pagina 3):

L'art. 4 stabilisce che "fatti salvi gli obblighi generali loro imposti dall'articolo 2, gli Stati membri vietano l'immissione in commercio dei prodotti cosmetici che contengono: a) sostanze di cui all'allegato II; b) sostanze elencate nella parte prima dell'allegato III oltre i limiti stabiliti e al di fuori delle condizioni indicate...".

sicurezza dei prodotti cosmetici debba essere subordinata al rispetto di disposizioni specifiche che, adeguandosi al progresso della tecnica, escludano, limitino o condizionino l'utilizzo di determinate sostanze nella loro composizione.<sup>2</sup> Tale disciplina è stata recentemente sostituita dal Regolamento 30 novembre 2009 n. 1223/2009/CE ("Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici"), entrato in vigore in seguito alla pubblicazione sulla G.U.U.E. il 22 dicembre 2009, la cui definitiva applicazione, tuttavia, avverrà il 11 luglio 2013. Il Regolamento - che, a differenza della direttiva 76/768/CE, è direttamente applicabile negli Stati membri e, pertanto, persegue l'obiettivo di definitivamente armonizzare le norme cosmetiche all'interno della Comunità europea - mantiene sostanzialmente inalterati i principi sopra menzionati e relativi alla sicurezza dei prodotti cosmetici, per cui è attribuito innanzitutto al produttore/"persona responsabile", o meglio al "valutatore della sicurezza", stabilire le condizioni di sicurezza di ciascun prodotto, fermi restando i limiti oggettivi relativi all'impiego di determinate sostanze.<sup>3</sup>

### 2.1.2 La disciplina nazionale

La disciplina nazionale di settore è posta con la Legge 11 ottobre 1986, n. 713 ("Norme per l'attuazione delle direttive della Comunità economica europea sulla produzione e la vendita di cosmetici") emanata in attuazione della direttiva 76/768/CE e successive modificazioni e, in funzione della sua diretta applicabilità, dal Regolamento n. 1223/2009/CE la cui definitiva entrata in vigore, come detto, avverrà nel 2013<sup>4</sup>. La legge italiana - e non poteva essere diversamente - ha recepito le disposizioni della direttiva 76/768/CE, attribuendo innanzitutto al produttore il compito di valutare la sicurezza dei propri prodotti e introducendo specifiche sanzioni volte a punire, da un lato, l'immissione in commercio di cosmetici pericolosi per la salute umana e, dall'altro, l'impiego di sostanze vietate nella loro composizione.<sup>5</sup>

### 2.2 La disciplina nazionale e comunitaria relativa alla presenza di metalli pesanti nei prodotti cosmetici

Se questo è il quadro regolatorio generale, la disciplina relativa alla tollerabilità dell'eventuale presenza di metalli pesanti nei cosmetici deve ricercarsi, innanzitutto, nelle norme nazionali e comunitarie sopra menzionate. I metalli, infatti, sono compresi nell'allegato II

della direttiva 76/768/CE tra le sostanze che "non possono essere presenti nella composizione dei prodotti cosmetici" (art. 4 comma 1, recepito dall'art. 2 comma 1 della L. n. 713/1986).

Il legislatore comunitario, tuttavia, - e qui iniziano le difficoltà interpretative - ha previsto che "si tollera la presenza di tracce delle sostanze elencate nell'allegato II a condizione che essa sia tecnicamente inevitabile, nonostante l'osservanza di procedimenti corretti di fabbricazione e purché sia conforme all'art. 2" - relativo alla sicurezza del prodotto cosmetico finito - e che "sono determinati - dalla Commissione europea - i metodi di analisi necessari per controllare la composizione dei prodotti cosmetici e i criteri di purezza batteriologica e chimica dei prodotti cosmetici e i metodi di controllo di detti criteri" (art. 4 comma 2 e 8 comma 1 della direttiva 76/768/CEE).

Il legislatore nazionale ha recepito tale disposizione, stabilendo che "la presenza di tracce - di sostanze vietate - è tollerata a condizione che sia tecnicamente inevitabile, nonostante l'osservanza di procedimenti corretti di fabbricazione e purché sia conforme alle disposizioni di cui all'art. 7 comma 1", quindi "sicuro" e che "il Ministro della Sanità, tenendo conto delle direttive comunitarie, determina, con proprio decreto, i metodi di analisi necessari per controllare la composizione dei prodotti cosmetici ed altresì i criteri di purezza batteriologica e chimica e relativi metodi di controllo, nonché, se del caso, particolari prescrizioni per la conservazione" (art. 7 comma 2). L'introduzione del concetto di presenza di "tracce tecnicamente inevitabili", dunque, unitamente al rinvio all'emanazione di norme armonizzate volte ad individuare i criteri di purezza chimica dei prodotti cosmetici, risponde all'esigenza di stabilire parametri certi cui rapportare la sicurezza dei prodotti in cui venisse riscontrata la presenza di sostanze vietate (quindi, nell'intenzione del legislatore, anche dei prodotti contenenti tracce di metalli pesanti) e garantire criteri di valutazione omogenei da parte degli Stati membri, nel rispetto del principio di libera circolazione delle merci sancito dagli articoli 28 e 30 del Trattato UE.

Come noto, tuttavia, ad oggi non è stata emanata alcuna direttiva comunitaria volta a stabilire i criteri di purezza chimica e, di conseguenza, i limiti di tollerabilità delle eventuali tracce "tecnicamente inevitabili" di metalli pesanti nei prodotti cosmetici, il che ha indotto in qualche caso le Autorità dei singoli Stati membri ad adottare misure transitorie o a predisporre documenti orientativi

#### Nota 3:

*Gli artt. 3 e 10 stabiliscono che "i prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato sono sicuri per la salute umana se utilizzati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili, tenuto conto in particolare di quanto segue: a) presentazione, compresa la conformità alla direttiva 87/357/CEE; b) etichettatura; c) istruzioni per l'uso e l'eliminazione; d) qualsiasi altra indicazione o informazione da parte della persona responsabile." e che "al fine di dimostrare la conformità di un prodotto cosmetico all'articolo 3, la persona responsabile 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 persona responsabile 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". L'art. 14 stabilisce che "fatto salvo l'articolo 3, i prodotti cosmetici non possono contenere: a) sostanze vietate di cui all'allegato II; b) sostanze soggette a restrizioni non impiegate conformemente alle restrizioni indicate nell'allegato III..."*

#### Nota 4:

*Ferma restando la permanenza in vigore della L. n. 713/1986, l'art. 39 del Regolamento stabilisce che "in deroga alla direttiva 76/768/CEE - e, dunque, anche alla L. n. 713/1986 - i prodotti cosmetici conformi al presente regolamento possono essere immessi sul mercato prima del 11 luglio 2013".*

di non sempre agevole decifrabilità e applicabilità, ingenerando una situazione di sostanziale incertezza in materia.

Né il problema è stato affrontato e risolto in seguito all'emanazione del Regolamento n. 1223/2009/CE che, in linea con l'orientamento del legislatore del 1976, una volta precisato che "per garantire la sicurezza dei prodotti, le sostanze vietate dovrebbero essere ammesse solo sotto forma di tracce se tecnicamente inevitabili anche osservando procedimenti corretti di fabbricazione e a condizione che il prodotto in questione sia sicuro" (37° considerando) si è limitato a stabilire che "la presenza involontaria di una quantità ridotta di una sostanza vietata, derivante da impurezze degli ingredienti naturali o sintetici, dal procedimento di fabbricazione, dall'immagazzinamento, dalla migrazione dall'imballaggio e che è tecnicamente inevitabile nonostante l'osservanza di buone pratiche di fabbricazione, è consentita a condizione che tale presenza non incida sulla sicurezza del cosmetico" (art. 17).

Il Regolamento, d'altra parte, ribadisce e sottolinea il principio per cui l'involontarietà e, di conseguenza, la tollerabilità della presenza di sostanze vietate 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" deve contenere "prova dell'inevitabilità tecnica" delle eventuali tracce di sostanze vietate e che "va tenuto conto anche degli eventuali effetti sul profilo tossicologico dovuti a impurezze delle sostanze e delle materie prime utilizzate" (punti 4 e 8). Alla luce del quadro normativo vigente, dunque, si deve concludere che la presenza nei cosmetici di "tracce" di sostanze vietate (metalli) è tollerata alla triplice condizione (i) che tale presenza sia "involontaria" o "tecnicamente inevitabile", (ii) che la stessa si verifichi nonostante "l'osservanza di buone pratiche di fabbricazione" e (iii) che il prodotto risulti sicuro "nelle ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso".

A livello nazionale, negli ultimi anni il Ministero della Salute ha ritenuto di avviare alla situazione d'incertezza venutasi a creare per l'assenza di norme armonizzate che individuassero parametri oggettivi ai quali rapportare la valutazione di sicurezza dei prodotti cosmetici in cui venisse riscontrata la presenza di metalli pesanti, chiedendo e ottenendo dall'Istituto Superiore di Sanità una serie di pareri nei quali, muovendo da analoghe iniziative intraprese dalle Autorità

sanitarie di altri Paesi europei come la Germania, sono stati indicati dei limiti, considerati come valori massimi di metalli pesanti ritenuti accettabili in quanto tecnicamente inevitabili.<sup>6</sup>

Si tratta peraltro di indicazioni orientative non vincolanti, in quanto espresse in documenti interni, mai diffusi o pubblicati, che il Ministero della Salute "intenderebbe acquisire e applicare", previo parere del Consiglio Superiore di Sanità (Nota Min Sal 0018709 - P - 10/05/2010); peraltro, la recente giurisprudenza penale di merito ha ritenuto che il superamento dei limiti determinati in tali documenti non sia circostanza sufficiente a sancire la presunta pericolosità dei prodotti in assenza di un "Decreto del Ministero della Salute che stabilisca i limiti di concentrazione di metalli pesanti nei prodotti cosmetici".<sup>7</sup>

È pertanto auspicabile che, unitamente alle valutazioni scientifiche che hanno orientato la disciplina di altri Paesi quali ad esempio il Canada, i limiti in discussione possano finalmente ispirare la predisposizione e l'emanazione di Linee guida volte a regolamentare tale delicato profilo di criticità dell'industria cosmetica fermo restando che l'eventuale emanazione delle stesse, laddove presupponesse l'introduzione di limiti dei metalli pesanti che devono essere considerati tollerabili, in quanto "tecnicamente inevitabili" nei prodotti cosmetici finiti, dovrà necessariamente rapportarsi ai principi generali espressi dal legislatore comunitario, per cui sembra doversi escludere che tale inevitabilità tecnica possa essere definita in maniera "rigida", senza tenere conto delle peculiarità dei singoli cosmetici e in assenza di una valutazione caso per caso attribuita in primis al produttore, nonché essenzialmente finalizzata alla certificazione della sicurezza del singolo prodotto.

In altre parole, l'intrinseca "rigidità" dei limiti, in quanto espressione numerica del livello di tollerabilità scientificamente condiviso, con riferimento alla presenza accidentale di determinati metalli nei cosmetici finiti, dovrebbe ragionevolmente essere rapportata ad un contesto articolato, tenuto conto degli elementi di seguito elencati:

- ogni limite dovrebbe essere il risultato di una valutazione effettuata su singolo metallo che tenga conto in maniera separata ed autonoma del rischio tossicologico e del potenziale allergenico, sottolineando che l'esposizione ambientale ai metalli ha un impatto maggiore dal punto di vista allergenico rispetto all'uso dei cosmetici;
- i limiti dovrebbero essere stabiliti a fronte di una valutazione della reale esposizione con l'obiettivo

**Nota 5 (Pagina 3):**

*L'art. 10ter della L. 713/1986 stabilisce che "il produttore ...tiene ad immediata disposizione del Ministero della Sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, ...le seguenti informazioni: d) la valutazione della sicurezza per la salute umana del prodotto finito. A tale riguardo, il fabbricante prende in considerazione il profilo tossicologico generale degli ingredienti, la struttura chimica e il livello d'esposizione. Prende in considerazione in particolare le caratteristiche peculiari dell'esposizione delle parti sulle quali il prodotto viene applicato o la popolazione alla quale il prodotto è destinato. In particolare, effettua, tra l'altro, una specifica valutazione dei prodotti cosmetici destinati a bambini di età inferiore a tre anni e di quelli destinati unicamente all'igiene intima esterna".*  
*Per la legge italiana, inoltre, costituisce reato la condotta di "chiunque produce, detiene per il commercio o pone in commercio prodotti cosmetici che, nelle normali o ragionevolmente prevedibili condizioni di impiego possono essere dannosi per la salute" (art.7) e di "chiunque impiega nella preparazione di cosmetici sostanze indicate nell'allegato II" (art. 3)*

**Nota 6:**

*Il riscontrato superamento dei limiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità, così come il riferimento improprio a limiti di tollerabilità stabiliti da normative volte a regolamentare settori merceologici diversi - come la direttiva 76/769/CE in materia di sostanze pericolose, nella parte in cui definisce un limite di cessione del nichel da oggetti destinati a venire a contatto con la pelle - hanno recentemente indotto gli Organi di vigilanza ad applicare misure restrittive su taluni prodotti cosmetici in commercio, determinando una situazione di grave incertezza nel settore dell'industria cosmetica.*

**Nota 7:**

*Tribunale di Bergamo, sentenza del 24 novembre 2011.*

di individuare il rischio concreto derivante dalla presenza di ciascun metallo per ciascuna tipologia di prodotti cosmetici, considerata la durata e il numero di applicazioni degli stessi nelle ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso.

Ciò premesso, le Linee guida potrebbero coerentemente caratterizzare i limiti così individuati non in quanto valori assoluti, ma in quanto termini di riferimento ai quali gli addetti ai lavori dovrebbero rapportarsi in una valutazione presuntiva della sicurezza dei prodotti medesimi o della inevitabilità tecnica delle tracce.

In particolare, in caso di superamento di detti limiti, sarebbe auspicabile che le stesse Linee guida prevedano che il produttore possa riportare l'inevitabilità tecnica delle tracce a singole fattispecie (per singolo metallo e tipologia di prodotto) attraverso strumenti specifici (valutazione di sicurezza, norme di buona fabbricazione, analisi delle materie prime, studi di esposizione effettuati sul prodotto finito ecc.). Ferma restando una asseverazione positiva del profilo di rischio.

Una siffatta impostazione delle Linee guida, peraltro, conseguirebbe il duplice obiettivo, da un lato di evitare a priori possibili profili di contrasto con l'ordinamento comunitario, rispettando il principio cardine della legislazione cosmetica per cui spetta sempre al produttore/persona responsabile valutare ed essere in qualunque momento in condizioni di dimostrare la sicurezza dei propri prodotti e dall'altro, di sciogliere il nodo relativo all'individuazione delle metodiche analitiche più idonee a ricercare i singoli metalli pesanti, metodiche che non sempre sono applicabili indistintamente alle materie prime analizzate dal produttore e ai prodotti finiti controllati dagli organi di vigilanza.

### **3. Confronto tra metodologie per la determinazione del contenuto totale dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici**

#### **3.1 Premessa**

La presenza dei metalli nei prodotti cosmetici è in alcuni casi un evento inevitabile in quanto certi ingredienti come i coloranti/pigmenti possono contenere naturalmente dei residui di metalli pesanti, dal momento che la persistenza di tali elementi nell'ambiente e la loro presenza naturale nelle rocce, nel suolo e l'acqua comportano il loro ritrovamento come impurezze in pigmenti e altre

materie prime utilizzate in vari settori, compresi i cosmetici. Pertanto la loro presenza in quanto tale è da considerarsi inevitabile, anche se è necessario determinare che ciò che può essere considerato tecnicamente inevitabile non provochi danno al consumatore.

Diverso è il caso di coloranti/pigmenti in forma di sali/ossidi di metalli pesanti impiegati come ingredienti dei prodotti cosmetici la cui presenza deve essere sempre legata a quantità considerate prive di rischio per la salute umana.

Attualmente esistono svariate tecniche per l'analisi qualitativa e quantitativa dei metalli pesanti che si basano sulla misura dell'assorbimento o emissione di energia radiante (spettrometri) corrispondente alle transizioni elettroniche degli atomi eccitati termicamente con una fiamma o attraverso energia elettrica. I metodi di spettroscopia hanno in comune una sorgente di eccitazione che trasforma il campione dal suo stato iniziale in singoli atomi o ioni che, per effetto dell'eccitazione, emettono energia principalmente sotto forma di radiazioni di lunghezza d'onda caratteristica dello stato di transizione dell'elemento (emissione atomica). La spettroscopia di fiamma può essere: di assorbimento atomico, di emissione atomica e di fluorescenza atomica. La spettroscopia di emissione per eccitazione elettrica fornisce energie superiori a quelle della fiamma e richiede degli spettrometri di alta risoluzione. Tutti gli strumenti sopra menzionati sono formati da un sistema di eccitazione (atomizzatore), da uno spettrometro e da un rivelatore. Lo spettrometro è a sua volta costituito da un monocromatore, da un sistema ottico di specchi o lenti per collimare il raggio di luce in entrata ed in uscita e per focalizzare le lunghezze d'onda spettrali risolte su apposite fenditure che viene deviato su un dispositivo fotoelettrico di misura (rivelatore). Lo spettrofotometro di assorbimento atomico è l'unico strumento che richiede una sorgente luminosa specifica per ogni tipo di radiazione. Esistono molteplici apparecchiature commerciali che si differenziano per le prestazioni e per la affidabilità delle loro analisi e per il loro costo. Tra questi strumenti lo spettrofotometro di assorbimento atomico a fiamma (FAAS) è il più diffuso ed il più utilizzato per l'analisi dei metalli pesanti. La calibrazione di questo strumento è relativamente semplice, ma la presenza di numerose interferenze rende particolarmente frequente errori di misure in eccesso o in difetto proprio nella determinazione quantitativa dei metalli pesanti.

In letteratura si possono riscontrare valori

estremamente variabili circa il contenuto totale dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici, a causa delle basse concentrazioni dei predetti metalli e per le difficoltà nella loro determinazione. Eventuali discrepanze nel contenuto di metalli pesanti rilevate nei prodotti cosmetici sono imputabili all'uso di metodologie di analisi chimiche e di estrazione molto diverse che possono determinare una certa confusione nella definizione dei contenuti totali e delle frazioni "biodisponibili" e quindi nella speciazione degli elementi pesanti.

Per ovviare alla scarsa comparabilità dei dati relativi ai contenuti totali di metalli pesanti nei prodotti cosmetici si potrebbe pensare di introdurre, come già avvenuto nel caso dell'analisi dei suoli, l'uso di materiali certificati di riferimento o CRM (Certified Reference Materials) che permetterebbero di controllare i dati ottenuti da differenti laboratori, di verificare gli standard, di calibrare gli strumenti e di controllare le procedure di analisi. I CRM devono essere prodotti la cui composizione chimica sia stata determinata con estrema precisione (con diverse metodologie analitiche), e certificata da un documento che ne attesti i dati e le procedure di analisi. I CRM sono indispensabili per il "controllo qualità" ovvero per la verifica dell'errore sperimentale nella determinazione dei metalli pesanti e nella riproducibilità dei dati, ma presentano l'indubbio svantaggio di costi molto elevati che ne consentono un uso limitato. L'eventuale discostamento in eccesso o in difetto dei contenuti totali di metalli pesanti ottenuti in laboratorio rispetto ai valori teorici del CRM implica la presenza di un errore casuale (non sistematico) dovuto all'operatore o di un errore sistematico che può dipendere dalle interferenze che si sono verificate durante l'analisi per il non corretto funzionamento dello strumento.

### 3.2 Metodologie Analitiche

Le metodologie per la determinazione dei metalli pesanti possono essere suddivise in "non-distruttive" e "distruttive". Le tecniche "non-distruttive" determinano il contenuto totale di metalli pesanti nel campione direttamente, senza che l'analisi comporti modifiche nelle proprietà e nella sua composizione chimica, mentre le tecniche "distruttive" implicano la totale distruzione delle componenti inorganiche fino ad ottenere tutti gli elementi in soluzione.

Le metodologie "non distruttive" presentano molti vantaggi: generalmente non richiedono un pretrattamento del campione; il campione può essere utilizzato per altre indagini successive;

utilizzano quantità estremamente piccole di campione, ma hanno il grande svantaggio, rispetto a quelle "distruttive", di una minore capacità di rilevazione e della necessità di utilizzare strumentazioni molto complesse e costose.

Le tecniche "distruttive", pur essendo maggiormente affidabili (rappresentando le metodologie ufficiali per la determinazione dei metalli pesanti nel suolo), sono piuttosto laboriose e l'analisi quantitativa richiede due fasi:

**1.** una prima fase di pretrattamento del campione che consiste nella sua solubilizzazione totale o parziale attraverso un processo chimico di mineralizzazione o solubilizzazione con acidi o di fusione con alcali forti;

**2.** una seconda fase di determinazione quantitativa degli elementi presenti in soluzione per spettrofotometria in assorbimento atomico con atomizzazione a fiamma (FAAS), con fornello di grafite (GF-AAS), per spettrometria di emissione atomica al plasma induttivamente accoppiato (ICP-AES) o per spettrometria di massa al plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS).

Tutte queste tecniche richiedono come condizione necessaria che tutti gli elementi del campione siano presenti in forma di ioni in soluzione. Hanno il vantaggio di una maggiore precisione per l'elevata capacità di rivelazione delle tecniche di analisi FAAS, ICP-AES e ICP-MS, ma per contro trovano il loro limite nel processo di solubilizzazione che è molto lento, laborioso e obbliga l'operatore all'uso di reagenti tossici. Il sistema ICP-MS è la strumentazione più indicata per l'analisi multielementare di elementi in tracce, in quanto presenta il vantaggio di associare alla sensibilità (in genere i limiti di rilevabilità, LOD, si attestano in concentrazioni inferiori a 1 parte per bilione 10<sup>12</sup>) la selettività: gli elementi vengono infatti identificati in base alla massa ionica, e non all'energia di transizione dell'elettrone di legame, contrariamente a quanto avviene utilizzando l'ICP ottico.

Ricercatori della FDA (Center for Food Safety and Applied Nutrition) hanno recentemente sviluppato e convalidato un metodo di determinazione del piombo nei lipstick che prevede digestione acida del campione mediante l'impiego di microonde e successiva analisi ICP-MS (Happ et al., 2009), con un limite di detection di 0,04 µg/g ed un valore medio riscontrato nei prodotti analizzati pari a 1,07 µg/g (1,07 ppm, mentre le attuali linee guida adottate dal Canada per le impurezze di Pb ammontano a 10 ppm, un valore considerevolmente più elevato). Nello stesso studio viene sottolineata l'importanza di effettuare

una completa digestione del prodotto: in alcuni campioni la metodologia che prevede digestione solo con acido nitrico si traduce in una digestione incompleta, con conseguente diminuzione dei livelli di Pb determinabili.

Questo significa che non sono facilmente prevedibili e impostabili a priori le condizioni ottimali da utilizzare per l'analisi dei metalli pesanti in matrice cosmetica complessa, specialmente per i prodotti di make-up, che possono contenere elevate quantità di composti minerali. In altre parole, senza considerare la diversa sensibilità strumentale delle diverse tecniche analitiche attualmente disponibili, che scandiscono il livello di rilevabilità di tracce, si deduce che risulta estremamente difficile standardizzare e convalidare una metodologia di trattamento del campione che possa essere universalmente applicabile a tutte le tipologie di prodotti cosmetici.

Da notare che l'analisi del piombo effettuata a livello routinario da aziende italiane produttrici di prodotti make up si basa su una metodologia di preparazione del campione del tutto simile a quella sopra riportata, che prevede la dissoluzione con acidi ossidanti in ambiente chiuso di teflon, riscaldamento mediante irraggiamento in microonde (raggiungendo temperature e pressioni elevate) e successiva analisi strumentale mediante tecnica ICP-MS.

Considerata la difficoltà nel delineare metodologie di preparazione del campione univoche per tutte le tipologie di prodotti cosmetici (altamente differenziati sulla base degli ingredienti, con caratteristiche chimiche e chimico-fisiche molto diverse), si può ragionevolmente proporre che i livelli di metalli pesanti presenti nei prodotti finiti possano essere desunti sulla base di un criterio di additività, applicato alle materie prime utilizzate per la realizzazione di ogni singolo prodotto finito. A tal fine potrebbero essere utilizzati i livelli massimi dichiarati dal produttore nelle specifiche di ogni singolo ingrediente per ottenere un'indicazione del contenuto totale.

## 4. La caratterizzazione del rischio

La valutazione del rischio include l'identificazione del pericolo e la sua caratterizzazione, la valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione del rischio.

- L'identificazione del pericolo consiste nell'identificazione degli effetti avversi (su una base qualitativa) prodotti dalla sostanza in esame, quali ad esempio, neurotossicità, epatotossicità, difetti

nei nascituri, ecc., senza tenere in considerazione la dose alla quale si sono manifestati; è quindi l'identificazione della potenziale tossicità delle sostanze chimiche - di quello in altre parole che potrebbero fare - delle loro proprietà tossiche intrinseche.

- La caratterizzazione del pericolo è invece incentrata sulla quantificazione dell'effetto avverso in base ad una relazione dose-risposta. In esperimenti ben fatti la caratterizzazione del pericolo dovrebbe essere in grado di identificare una dose senza effetto (tossico) (NOEL la più alta dose che non causa tossicità).

Queste due fasi derivano da appropriati esperimenti condotti su animali da laboratorio o sistemi alternativi purché convalidati.

- La valutazione dell'esposizione è parte della valutazione del rischio ed è definita, in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, come la valutazione quantitativa della probabile esposizione a una sostanza chimica, tenendo in considerazione tutte le fonti rilevanti (alimenti, acqua, aria, ecc.).

- La caratterizzazione del rischio integra le informazioni derivate dalla caratterizzazione del pericolo e dalla valutazione dell'esposizione in un suggerimento utile a fini decisionali e nel gestire il rischio.

Questa è ovviamente una semplificazione di un processo in cui entrano a far parte molti altri elementi quali informazioni riguardanti la tossicocinetica, il meccanismo d'azione, le differenze fra specie e così via.

Questo è l'unico metodo scientificamente accettato a livello internazionale, che può essere usato attualmente nella valutazione della gravità e della probabilità che un effetto avverso si verifichi in esseri umani o nell'ambiente in seguito all'esposizione in determinate condizioni ad una fonte di rischio, come ad esempio una sostanza chimica.

### 4.1 Identificazione del pericolo

Il protocollo tradizionale ai fini dell'identificazione del pericolo necessita dell'esecuzione di un'esauritiva batteria di sperimentazioni tossicologiche che prevedono lo studio delle proprietà tossicocinetiche e tossicodinamiche della sostanza in esame al fine di conoscere gli aspetti quali-quantitativi legati all'assorbimento, al potenziale di bioaccumulo, alla distribuzione nei tessuti dell'organismo ospite, al metabolismo ed infine ai fattori legati alla sua eliminazione attraverso gli escreti (es. urine, feci, sudore, espirato, latte). Le prove proseguono con lo

studio della tossicità acuta della molecola: la dose letale cinquanta (DL50), la dose acuta per via cutanea (DL50), la dose acuta per via inalatoria (LC50) e il potenziale irritante cutaneo, oculare e di sensibilizzazione cutanea. Gli effetti genotossici sono studiati al fine di chiarire la potenziale interazione con il materiale genetico cellulare con conseguenti effetti mutageni, clastogeni o di aneuploidia. Inoltre, sono previste prove di tossicità che prevedono la somministrazione giornaliera della sostanza per tre mesi in tre specie (topo, ratto e cane) e per un anno nel cane. Vengono condotti contemporaneamente degli esperimenti di tossicità dello sviluppo (teratogenesi) e altri, su più generazioni, per comprendere se la sostanza interferisce con il sistema riproduttivo degli animali e sulla fertilità.

Le prove più rilevanti tossicologicamente sono senza dubbio quelle a lungo termine e/o di cancerogenesi compiute somministrando la sostanza in esame, giornalmente, per la maggior parte della vita dell'animale da esperimento utilizzato, cioè circa due anni per i roditori (18 mesi per il topo e 24 mesi per il ratto); la scelta di condurre esperimenti così gravosi deriva dal fatto che i risultati, ottenuti applicando la regola del "caso peggiore" (cioè più punitivo per la molecola), sono in grado fornire delle basi ottimali per poter estrapolare all'uomo il rischio derivante dal contatto con la sostanza in esame anche per tutto l'arco della vita.

#### 4.2 Caratterizzazione del pericolo Dose Giornaliera Ammissibile (DGA) e NOAEL

La caratterizzazione del pericolo in seguito ad esposizione per via orale viene compiuta applicando una semplice formula:

$$DGA (ADI) = \frac{NOAEL}{SF (UF)}$$

Ove:

*DGA = (Dose Giornaliera Ammissibile o ADI, Acceptable Daily Intake)* è la dose, espressa in mg/kg di peso corporeo, che può essere assunta giornalmente da un individuo adulto del peso medio di 60 kg anche per tutto l'arco della vita senza rischio apprezzabile per la salute allo stato delle conoscenze attuali;

*NOAEL = (No Observed Adverse Effect Level o Dose senza alcun effetto avverso osservato)* la più elevata concentrazione o quantità di una sostanza, espressa in mg/kg di peso corporeo,

derivante da studi sperimentali, preferibilmente a lungo termine, o osservazioni epidemiologiche, che non causa effetti tossici (avversi), alterazioni morfologiche o funzionali, modificazioni della crescita corporea, dello sviluppo e della durata della vita del soggetto sperimentale in studio;

*SF = (Safety Factor o Fattore di Sicurezza, o di incertezza, UF, secondo una più recente denominazione)* è il fattore utilizzato per trasformare il NOAEL in ADI, per estrapolare cioè i risultati ottenuti nell'animale alla popolazione umana; è variabile (10, 100, 1000) e dipende dalla natura dell'effetto tossico, dalla tipologia di popolazione a rischio esposta e dalla qualità delle informazioni tossicologiche disponibili al momento della decisione. Il fattore di incertezza può essere ridotto a 10 quando si hanno a disposizione dati derivanti da osservazioni compiute sulla popolazione umana o innalzato a 1000 quando il protocollo sperimentale utilizzato nell'animale ha previsto tempi ridotti (es. trattamento per soli 90 giorni). La maggior parte delle volte al NOAEL viene applicato un fattore di incertezza di 100 (10x10), che tiene quindi conto di fasce "sensibili" all'interno della popolazione (bambini, anziani, donne in gravidanza...).

La determinazione del NOAEL, che ricordiamo è un valore OSSERVATO e non calcolato o estrapolato, dipende prima di tutto dalla scelta opportuna dei dosaggi nell'esperimento a lungo termine (cronico) condotto nell'animale, in modo tale che la dose più alta produca un effetto dannoso che non deve essere osservato alla dose più bassa. Vengono usati almeno tre dosaggi, in aggiunta al gruppo controllo non trattato, per determinare la correlazione dose-effetto. Conoscendo la natura della risposta alla dose più alta di una determinata sostanza, si può valutare in modo più sicuro il NOAEL ai dosaggi più bassi concentrandosi più a fondo su particolari organi bersaglio.

In alternativa all'utilizzo del NOAEL come base nei calcoli per la valutazione del rischio, è stato proposto il metodo Benchmark Dose (BMD) o dose di riferimento, ottenuta tramite modelli matematici dai dati animali compresi nel range dei dati sperimentali. Essa attinge cioè dall'insieme delle informazioni raccolte con tutte le dosi impiegate nell'esperimento. In questo approccio, dopo aver modellato la curva dose-risposta viene calcolato il limite di confidenza inferiore di una dose corrispondente ad uno specifico livello di rischio o Benchmark Response (BMR). La BMR è di solito stabilita in 1, 5 o 10 per cento. Il BMDx (dove x rappresenta il per cento assegnato alla BMR) viene utilizzato come alternativa al valore

NOAEL per il calcolo della dose di riferimento. Si raccomanda l'utilizzo della Lowest Benchmark Dose BMDL<sub>10</sub> (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% relativo a una BMR per una risposta del 10%), vale a dire la dose più bassa stimata, con un 95% di certezza di non superare la BMR, come responsabile del 10% al massimo dell'incidenza dell'effetto considerato nei roditori. L'approccio della dose di riferimento può essere applicato anche a dati umani, se disponibili.

Nel caso degli ingredienti di prodotti cosmetici e quindi di un'esposizione per via cutanea, viene calcolato il MoS (Margin of Safety, margine di sicurezza) che è uguale a:

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

Il MoS è utilizzato per estrapolare dall'animale all'uomo, e successivamente dalla popolazione in generale a gruppi sensibili al suo interno. Un MoS superiore a 100 viene generalmente considerato sicuro.

La SED (Systemic Exposure Dosage, dose di esposizione sistemica) di un ingrediente cosmetico è la quantità che si suppone possa entrare nel flusso sanguigno (e quindi essere disponibile per l'intero organismo) per kg di peso corporeo al giorno. È espresso in mg/kg peso corporeo/giorno (peso medio del corpo umano = 60 kg).

Il valore della SED calcolato applicando la seguente formula:

$$\text{SED} = \frac{Q \text{ (g/giorno)} \times 10^3 \times C \times A}{60 \text{ kg}}$$

Ove:

Q = quantità di prodotto cosmetico applicata espressa in g/giorno

C = % massima di metallo presente nel prodotto cosmetico

A = % di assorbimento cutaneo del metallo

60 kg = peso corporeo medio

Dato che la maggior parte dei prodotti cosmetici è applicato per via topica, la SED dipenderà fortemente dall'assorbimento cutaneo del composto.

In assenza di dati che consentano di calcolare l'assorbimento cutaneo, si utilizzerà il dato di assorbimento orale; questo approccio è cautelativo in quanto l'assorbimento cutaneo è sempre molto inferiore all'assorbimento orale.

Nella maggior parte dei casi l'esposizione cutanea viene confrontato con un NO(A)EL orale, cioè alla quantità che è stata somministrata per via orale, anche se non necessariamente alla disponibilità effettiva sistemica della sostanza dopo somministrazione orale. Anche SCCP riconosce, che in tutti i calcoli del MoS, la biodisponibilità di una sostanza è pari a 100% se i dati di assorbimento per via orale non sono disponibili.

Un'ultima osservazione per quanto riguarda il calcolo del MoS è se tali calcoli sono scientificamente rilevanti per gli ingredienti cosmetici, che non vengono utilizzati su base giornaliera.

Confrontare il livello mensile di utilizzo con un NOAEL ottenuto dopo somministrazione giornaliera della sostanza porta a una evidente sovrastima del rischio. Pertanto, è opportuno decidere la rilevanza del MoS caso per caso, tenendo conto del profilo tossicologico generale della sostanza in esame, delle sue proprietà tossicocinetiche e la sua destinazione d'uso.

#### 4.3 Valutazione dell'esposizione umana

La fase finale dell'intero processo è rappresentata dal confronto delle conoscenze accumulate relativamente alla caratterizzazione del pericolo con i dati reali raccolti sull'esposizione umana. È evidente che maggiore è la distanza tra l'ADI o MoS e il valore di esposizione e più elevata è la probabilità che gli individui non vadano incontro a un rischio per la loro salute. Il temporaneo e/o limitato nel tempo "sfondamento" dell'ADI deve essere comunque giudicato con ragionevolezza, poiché si deve costantemente tenere presente che ADI e MoS derivano comunque da un NOAEL, cioè "la più elevata concentrazione o quantità di una sostanza, espressa in mg/kg di peso corporeo, derivante da studi sperimentali cronici o osservazioni epidemiologiche, che non causa effetti tossici (avversi)" che, inoltre, è stata ulteriormente divisa per un fattore di almeno 100. In altre parole **ADI e MoS non devono assolutamente essere considerati una soglia di tossicità ma una soglia di sicurezza.**

Un discorso analogo deve essere ben chiaro nella mente del legislatore o da chi è preposto a giudicare la presenza di concentrazioni di una sostanza al di sopra dei "limiti di legge"; infatti superare i limiti imposti dalla legge, di solito estremamente cautelativi da un punto di vista sanitario, non è da correlare

immediatamente ad un aumentato rischio tossicologico per le ragioni sopra esposte.

#### 4.4 Altri effetti indesiderati: allergia

Negli ultimi anni è progressivamente cresciuto d'importanza il ruolo che i metalli pesanti svolgono in relazione alle affezioni dermatologiche, soprattutto per il notevole aumento, tanto che attualmente nessuno può evitarne il contatto: vengono assunti con il cibo, l'acqua, il fumo di sigaretta, gli scarichi industriali ed automobilistici, sono contenuti in cosmetici, detersivi, monili, ecc. e sono liberati dalla corrosione di materiali odontoiatrici, in particolare l'amalgama. I metalli pesanti sono metalli (componenti della litosfera) con densità superiore a 4,6 g/cm<sup>3</sup>, sono elementi con caratteristiche chimiche e peso molecolare molto diversi.

La maggioranza delle reazioni cutanee ai metalli pesanti sembra essere dovuta a dermatiti irritative da contatto (DIC) non causate da vere e proprie reazioni allergiche, ma dalla capacità irritante intrinseca della sostanza, oltre che dalla sua concentrazione, dalla durata e dal modo di applicazione. Le DIC sono perciò espressione dell'azione tossica diretta delle sostanze che vengono a contatto con la pelle, e possono manifestarsi anche al primo contatto dell'agente irritante con la cute. Sono più frequentemente interessati da queste dermatiti gli individui atopici o semplicemente xerotici, la cui pelle è fisiologicamente meno resistente all'aggressione dell'agente irritante.

La prevalenza di allergia ai metalli è elevata nella popolazione generale, e si stima che fino al 17% delle donne e al 3% degli uomini siano allergici al nichel (Ni) e che l'1-3% sia allergico a cobalto (Co) e cromo (Cr) (Thyssen et al., 2007). Nella popolazione europea la prevalenza della dermatite allergica da contatto (DAC) da Ni, Cr e Co è rispettivamente del 20%, 4% e 7% (The ESSCA Writing Group, 2001). I metalli in grado di indurre allergia sono presenti in molti prodotti e oggetti di uso quotidiano (gioielli, piercing, cosmetici, detersivi, accessori quali fermagli, cinture, spille, bottoni, monete, colori per tatuaggi, cuoio, tessuti, protesi dentarie/ortopediche, ecc.) e in numerosi prodotti alimentari (legumi, cioccolato, soia, frutta secca, verdure, cereali, tè, uova, ecc.). Statisticamente, i soggetti più colpiti da DAC da Ni e Co sono le donne e ciò non a caso, poiché tali metalli sono contenuti in gioielli e bigiotteria ed in molti prodotti cosmetici, quali ombretti, mascara, rossetti, fondotinta, detersivi e creme. Tradizionalmente, Ni, Co e Cr sono stati considerati i più importanti allergeni da contatto. Tuttavia,

recentemente altri metalli il cui uso è in continuo aumento, come ad esempio alluminio (Al), oro (Au), berillio (Be), rame (Cu), mercurio (Hg), iridio (Ir), palladio (Pd), platino (Pt), rodio (Rh) e titanio (Ti), stanno assumendo un ruolo sempre più importante come cause di sensibilizzazione.

Dal punto di vista fisiopatologico la DAC è il risultato di una reazione di ipersensibilità di IV tipo, cellulo-mediata, in cui sono implicati in particolare i linfociti T. Questi riconoscono il complesso aptene + proteina di superficie dell'epidermide, attraverso la presentazione da parte della cellula di Langerhans, che funge da APC (antigene presentig cell) per i linfociti. Le DAC prevedono una più o meno prolungata esposizione ad una sostanza sensibilizzante; quest'ultima, ad una successiva esposizione, viene riconosciuta in maniera "specificata" dal sistema immunitario che, nel tentativo di difenderci, attiva una serie di meccanismi infiammatori responsabili della dermatite. Ad una prima fase di sensibilizzazione (in cui l'aptene viene applicato sulla cute), segue una seconda fase di incubazione, in cui vengono prodotti linfociti T sensibilizzati specificatamente per quell'aptene. In ultimo, c'è la fase di elicitazione, in cui l'aptene, applicato nuovamente sulla cute, provoca in 24-48 ore una tipica eruzione eczematiforme clinicamente apprezzabile.

Alla eziopatogenesi della DAC concorrono diversi fattori: un terreno predisponente individuale genetico (idratazione, pH, temperatura cutanea), quindi un'integrità del mantello idrolipidico, ma anche il potere genericamente aggressivo dell'aptene (idrosolubilità, lipofilità, Peso Molecolare, veicolo, concentrazione...), durata ed estensione del contatto.

Clinicamente l'eczema da contatto, in fase acuta, si presenta con eritema, edema, vescicolazione, mentre in fase cronica con xerosi, desquamazione, lichenificazione.

Le sedi più frequentemente colpite sono le mani (per l'alta esposizione al contatto e per la presenza di fattori favorenti quali dermatiti irritative o disidrosi stagionali), il viso (per contatto diretto con cosmetici o farmaci, o mediato dalle mani, ma anche per esposizione ad allergeni micronizzati nell'aria), in particolare labbra e zone perilabiali (a contatto con rossetti, dentifrici) e periorculari (trucchi, creme per il contorno occhi, colliri), cuoio capelluto (coloranti), ma anche braccia, collo (bigiotteria), ascelle (deodoranti), regione genitale e perianale (detersivi e farmaci topici), piedi, gambe.

Dalla zona iniziale di contatto, tali lesioni tendono ad estendersi oltre l'area specifica, per fattori endogeni (sudore, pH, circolo distrettuale) ed

esogeni (luce, aggressione chimica). Bisogna considerare anche le cosiddette “localizzazioni paradosse” (unghie e palpebre nel caso degli smalti), e le manifestazioni a distanza (eruzioni secondarie o “idiche”).

Per quanto riguarda l’età di insorgenza, la DAC è sempre stata considerata eccezionale in età infantile, rara in adolescenza e molto comune in età adulta (tra i 20 e i 50 anni). In realtà, recenti evidenze dimostrano che tale dermatite è piuttosto comune anche in età pediatrica, soprattutto tra i bambini atopici, con un’elevata positività dei patch test per i comuni allergeni, primo fra tutti il Ni (Lee et al., 2009).

Le persone divenute allergiche ai metalli devono evitare ogni successivo contatto con l’allergene. Ciò risulta spesso difficile in quanto la possibilità di venire a contatto con i metalli è molto alta data la loro ubiquarietà.

## 5. Valutazione tossicologica e del potenziale allergenico dei metalli pesanti

### 5.1 Piombo

Il piombo è un contaminante ambientale che si trova sia in natura sia come risultato di attività umane.

L’assorbimento del piombo a livello gastro-intestinale è maggiore nei bambini (assorbimento medio 40%) rispetto agli adulti (assorbimento 5-15%). Il piombo assorbito per via orale passa nel sangue e quindi trasferito ai tessuti molli, inclusi fegato e rene, e al tessuto osseo dove si accumula nel tempo. Può passare la barriera emato-placentare e arrivare al feto, come pure al neonato attraverso il latte materno.

L’assorbimento percutaneo di piombo acetato da preparazioni coloranti dei capelli è risultato sostanzialmente zero con un range fra 0-0,3% della dose applicata sulla cute. Un moderato assorbimento era rilevabile in caso di epidermide danneggiata (Moore et al., 1980). Generalmente, si è osservato che la captazione di piombo organico in seguito ad applicazione topica è maggiore rispetto a quello inorganico. Inoltre, la captazione *in vivo* è minore di quella riscontrata *in vitro* (Pan et al., 2010).

L’assorbimento del piombo attraverso la cute riportato del *Pb Voluntary risk assessment* (VRAL, 2006) è < 0,01%.

L’emivita del piombo inorganico nel sangue e nell’osso è rispettivamente di 30 giorni e di 10-30 anni.

### Tossicità

A causa della lunga emivita, la maggiore preoccupazione per la salute umana nel caso del piombo è rivolta alla tossicità cronica.

Studi in roditori e primati non umani hanno dimostrato che un’esposizione cronica a bassi livelli può causare neurotossicità, soprattutto caratterizzata da deficit cognitivi.

Un certo numero di studi ha identificato un’associazione fra pressione sistolica elevata (SBP), danno renale cronico (CKD), a livelli relativamente bassi di piombo nel sangue.

La International Agency for Research on Cancer ha classificato il piombo inorganico come probabile cancerogeno per l’uomo (Gruppo 2A) nel 2006.

### Cute

Per quanto riguarda la tossicità acuta cutanea, non ci sono evidenze sperimentali di una marcata tossicità del piombo su questo tessuto, né di una sua potenzialità sensibilizzante.

### Esposizione

L’esposizione può avvenire attraverso l’acqua potabile, il cibo, l’aria.

In un parere pubblicato ad aprile 2010 sui possibili rischi per la salute relativi alla presenza di piombo negli alimenti il gruppo Contaminanti (EFSA) ha ritenuto che siano i cereali, gli ortaggi e l’acqua potabile a contribuire in maggior misura all’esposizione alimentare al piombo attraverso la dieta per la maggioranza degli Europei. Il gruppo ha concluso che gli attuali livelli di esposizione al piombo costituiscono un rischio basso o trascurabile per la salute della maggior parte degli adulti, ma che esistono potenziali preoccupazioni in particolare in merito a effetti sullo sviluppo neurologico per feto, neonati e bambini.

L’esposizione attraverso la dieta di un adulto in 19 Paesi europei varia da 0,36 a 1,24 µg/kg peso corporeo (p.c.) per die per i consumatori medi e da 0,73 a 2,43 µg/kg p.c./die per i grandi consumatori.

I dati disponibili non indicano un’esposizione diversa per le donne in gravidanza.

Per i bambini di 1-3 anni l’esposizione media va da 1,10 a 3,10 µg/kg p.c./die e da 1,71 a 5,51 µg/kg p.c./die per i forti consumatori.

Per i bambini di 4-7 anni l’esposizione media varia da 0,80 a 2,61 µg/kg p.c./die; per i forti consumatori il range è di 1,30-4,83 µg/kg p.c./die.

In confronto all’esposizione attraverso la dieta, le altre vie appaiono di minor importanza in Europa. La polvere di casa e del suolo potrebbero essere vie di esposizione per i bambini.

Il CONTAM Panel ha concluso che l'attuale limite provvisorio di assunzione settimanale accettabile (PTWI) di 25 µg/kg p.c. stabilito dal *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)* e dal *Scientific Committee of Food* non è probabilmente più appropriato e che sia necessario di volta in volta calcolare il margine di esposizione.

La stima dell'esposizione tramite la dieta al piombo per consumatori adulti in Europa sono più bassi del BMDL<sub>10</sub> per quanto riguarda gli effetti sulla pressione (1,50 µg/kg p.c./giorno), ma varia per quanto riguarda gli effetti renali (0,63 µg/kg p.c./giorno). I MoEs rispettivi variano da 1,2 a 4,2 e da 0,51 a 1,81. Tuttavia, quando l'esposizione si avvicina ai limiti superiori del range non si può escludere un effetto sul consumatore (The EFSA Journal, 2010).

## 5.2 Cromo (VI)

### **Assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione**

Nell'uomo solo una piccola frazione (0,5-3%) del cromo ingerito viene assorbito a livello gastrointestinale. La maggior parte del cromo ingerito si distribuisce in vari compartimenti dai quali viene eliminato rapidamente con una emivita plasmatica di 7-48 ore. Una percentuale inferiore viene poi eliminata dai compartimenti a lento rilascio con un'emivita che va da 14 giorni ad anni (Christensen, 1995; Paustenbach et al., 1996). Studi su volontari hanno dimostrato che pressochè tutto il Cr(VI) ingerito viene ridotto a Cr(III) prima di essere assorbito nel sangue (Kerger et al., 1996). L'emivita plasmatica risulta di 36 ore, e lo steady-state delle concentrazioni nelle urine e nel sangue viene raggiunto dopo ingestione continuativa per 7 giorni in caso di assunzione di 2 litri/die di acqua contenente 2 mg/litro di Cr(VI) somministrata a volontari per 17 giorni. Il ritorno a livelli basali si ha in pochi giorni dalla cessazione dell'assunzione. La concentrazione del cromo nei globuli rossi, inoltre, decresce lentamente dopo che il cromo vi è entrato in forma di Cr(VI) e una concentrazione ≤ 10 mg di Cr(VI)/litro nell'acqua da bere nell'uomo sembra essere completamente ridotta a Cr(III) prima della distribuzione sistemica (Paustenbach et al., 1996, Kerger et al., 1996).

### **Tossicità**

#### **Tossicità riproduttiva**

Una serie di studi ha riportato gli effetti sulla riproduzione di ratti e topi esposti a Cr(VI) per via orale. Gli studi hanno utilizzato concentrazioni simili di esposizione (da 250 a 1000 mg/l) di dicromato di potassio nell'acqua potabile di ratti e

topi femmine prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. L'esposizione costante a Cr(VI) ha comportato un aumento delle perdite preimpianto e post-impianto, dei riassorbimenti, della nascita di feti morti, una diminuzione nel numero di corpi lutei e nel numero di feti (vivi e morti) (Trivedi et al., 1989; Junaid et al., 1996a, b; Kanojia et al., 1996, 1998). Inoltre, queste ricerche hanno dimostrato che il Cr(VI) è tossico per lo sviluppo in ratti e topi. Al contrario, i risultati degli studi NTP in topi BALB/c e ratti Sprague-Dawley hanno dimostrato che il dicromato di potassio non era un tossico per la fertilità quando somministrato con la dieta per 9 settimane, seguite da un periodo di 8 settimane di recupero (NTP, 1996a, b). Tuttavia, ratti e topi trattati con dicromato di potassio con la dieta (8,4 e 9,8 mg di Cr(VI)/kg p.c./die per i ratti maschi e femmine, rispettivamente, 32,2 e 48 mg Cr(VI)/kg p.c./die per topi maschi e femmine, rispettivamente) comportavano una riduzione del volume medio dei globuli rossi e di emoglobina dei globuli rossi. Questo effetto non era osservabile a concentrazioni più basse. Diminuzioni simili sono state osservate in uno studio multigenerazionale in topi trattati con dicromato di potassio nella dieta. Le diminuzioni sono state osservate in BALB/c maschi trattati con Cr(VI) a 16 mg/kg al giorno e 36,7 mg/kg al giorno e in femmine che ricevevano Cr(VI) a 78 mg/kg al giorno (NTP, 1997). Per il rischio riproduttivo i composti di Cr(VI) rientrano nella classe B+ (effetti riproduttivi negli animali, ma nessun dato nell'uomo). Non è infatti mai stato riscontrato un effetto teratogeno nell'uomo per esposizione durante la gravidanza (Eizaguirre-Garcia et al., 2000; Clarkson et al., 1985).

#### **Mutagenesi**

Il Cr(VI) è genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo*, sebbene le risposte siano variabili e dipendano dal tipo di protocollo e tipo di sale di cromo utilizzato. Nel complesso, i dati indicano chiaramente che l'esposizione a Cr(VI) risulta in un aumento delle frequenze delle mutazioni e alterazioni cromosomiche. La vasta letteratura sulla mutagenicità di composti del cromo è stato valutato da una serie di autori, più di recente dalla IARC (1990) e da De Flora et al. (1990). Risultati positivi sono stati ottenuti *in vitro* con composti di Cr(VI) in test di mutazione genica con *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli* (più recentemente, NTP, 2007); mutazione in avanti e saggi in lievito; test di danno cromosomico in cellule di mammifero (comprese linee cellulari umane); induzione di mutazione a livello del locus tk in cellule di linfoma di topo L5178Y, e

test di induzione di rotture del DNA o l'inibizione della sintesi del DNA in un varietà di cellule di mammiferi.

*In vivo*, risultati positivi sono stati osservati nei roditori in test di induzione di danno cromosomico e micronucleo dopo somministrazione di Cr(VI) mediante iniezione intraperitoneale (CSGMT, 1986, 1988).

La via di somministrazione si è dimostrata essere un fattore cruciale: infatti, la somministrazione iniezione intraperitoneale (fino a 80 mg/kg) di potassio bicromato dava risultati positivi, mentre la sonda gastrica orale (fino a 320 mg/kg) dava risultati negativi in due ceppi (MS/AE e CD-1) di topi maschi (Shindo et al., 1989). L'esposizione di topi adulti BDF1 o Swiss a Cr(VI) mediante iniezione intraperitoneale (50 mg/kg dicromato di potassio o dicromato di sodio diidrato) ha prodotto un aumento significativo di micronuclei negli eritrociti (De Flora et al., 2006). Tuttavia, nello stesso studio, non sono state rilevate alterazioni nella frequenza di eritrociti contenenti micronuclei nel sangue periferico di topi BDF1 o Swiss esposti a bicromato di sodio diidrato o dicromato di potassio in acqua potabile (fino a 500 mg di Cr(VI)/l per 210 giorni): gli autori hanno suggerito che l'assenza di genotossicità in seguito a somministrazione orale confermi le evidenze di una detossificazione del Cr(VI) a Cr(III) a livello gastrointestinale citate in precedenza.

Differentemente NTP sull'induzione di micronucleo nel sangue periferico condotti in topi B6C3F1, BALB/c, e am3-C57BL/6 esposti a bicromato di sodio diidrato somministrato nell'acqua per 3 mesi hanno dato risultati contrastanti (NTP, 2007); sono stati visti aumenti significativi negli eritrociti con micronuclei solo in topi am3-C57BL/6. Kirpnick-Sobol et al. (2006) ha riferito che l'esposizione di topi C57BL/6J in gravidanza sia al dicromato di potassio (Cr(VI), 62,5 o 125,0 mg/l) o Cr(III) cloruro (1875 o 3750 mg/l) in acqua potabile durante la gestazione dal 10° al 20° giorno portava ad un aumento significativo della frequenza di delezioni del DNA nella nidata esaminata a 20 giorni di età. Kirpnick-Sobol et al. (2006) ha riferito che in embrioni esposti a Cr(III), aumenti significativi nelle delezioni del DNA sono stati osservati a concentrazioni di cromo tre volte inferiori rispetto agli embrioni esposti a Cr(VI).

### **Cancerogenesi**

L'esposizione a composti di Cr(VI) per inalazione è da tempo riconosciuta come cancerogena per l'uomo. L'United States Department of Health and Human Services, l'EPA e l'Agenzia Internazionale

di Ricerca sul Cancro (IARC) classifica i composti di Cr(VI) come cancerogeni per l'uomo sulla base di un'aumentata incidenza di tumori polmonari nei lavoratori del settore in cromo e negli animali esposti a queste sostanze per inalazione (IARC, 1990; Cohen et al., 1993; NTP, 1998) (classe 1 IARC; gruppo A per inalazione e come gruppo D per via orale EPA®) (EPA 1998; ATSDR 2000).

I composti specifici elencati come cancerogeni includono cromato di calcio, triossido di cromo, cromato di piombo, cromato di stronzio, e cromato di zinco.

Gli studi epidemiologici, effettuati in Germania, Italia, Giappone, Regno Unito e gli Stati Uniti, di lavoratori nel settore della produzione dei cromati hanno costantemente mostrato rischi in eccesso per il tumore polmonare. I lavoratori in questo settore possono essere esposti a una varietà di forme di cromo, tra cui composti di cromo (VI) e (III). Anche se composti di Cr(VI) sono risultati cancerogeni per inalazione, è stato suggerito che la capacità riduttiva a livello gastro-intestinale sia sufficiente per impedire Cr(VI) di essere un agente cancerogeno se ingerito (De Flora et al., 1997; Proctor et al., 2002). Esistono pochi dati sugli effetti sulla salute derivanti da ingestione di composti di Cr(VI). Una revisione dei pochi studi epidemiologici su popolazioni esposte a Cr(VI) attraverso l'acqua potabile o il suolo o discariche ha concluso che questi studi non hanno fornito prove definitive di causalità di un aumento dell'incidenza di cancro o dei tassi di mortalità (Proctor et al., 2002).

Tuttavia, uno studio retrospettivo di mortalità su una popolazione che vive nei pressi di un impianto di cromo della Repubblica popolare cinese ha trovato un'aumentata incidenza di tumori del polmone e dello stomaco rispetto a quelle della popolazione generale. Gli autori non riportano i livelli di esposizione né la dimensione della popolazione considerata, né la presenza di eventuali altri contaminanti (Zhang e Li, 1987; ATSDR, 2000). Più di recente, Sedman et al. (2006) hanno rivalutato i risultati di questo studio e confermato il notevole aumento di neoplasie del polmone e dello stomaco. Tuttavia, la mancanza di alcune informazioni nello studio cinese rende impossibile attribuire l'incidenza dei tumori rilevati alla sola esposizione al cromo.

A tale proposito una recente valutazione retrospettiva relativa all'incidenza di mortalità per carcinoma in generale e per carcinoma del polmone o dello stomaco in zone cinesi contaminate da Cr(VI) (20 mg/l nell'acqua di falda) ha fornito dati statisticamente non differenti da quelli di aree non contaminate da cromo (Kerger et al., 2009).

### *Nota 8:*

*Non classificabile come cancerogeno, per evidenza inadeguata sia nell'uomo che negli animali da esperimento o sostanza per cui non sono disponibili dati.*

### **Tossicità cronica**

A seguito di esposizione professionale cronica a cromo in ambienti di lavoro gli effetti più comunemente riportati risultano a carico di cute, mucose nasali, occhi, laringe e polmoni-apparato respiratorio.

Le segnalazioni di effetti tossici derivanti da esposizioni ambientali a bassi livelli di dose nell'uomo sono limitate. In zone degli USA (Hudson, NJ) con elevata contaminazione da cromo per presenza di impianti produttivi è stata riportata una ridotta produzione di citochine in individui esposti a cromati (Snyder et al., 1996). Studi a lungo termine in cui gli animali sono stati esposti a bassi livelli di cromo negli alimenti o nell'acqua non hanno prodotto effetti nocivi (ATSDR, 2000). Sono stati effettuati studi per cercare di identificare se e in quale proporzione il Cr(VI) presente nell'acqua corrente possa essere assorbito per ingestione e per contatto cutaneo, nonché per valutare il possibile rischio sulla salute con questa modalità di esposizione. I risultati di queste valutazioni (Paustenbach et al., 2003) indicano che:

- l'ingestione di concentrazioni di Cr(VI) inferiori a 2 mg/litro nell'acqua porta a una rapida riduzione a cromo trivalente Cr(III). Poiché il Cr(VI) colora di giallo l'acqua a concentrazioni già di 1-2 mg/litro, gli studi rappresentano condizioni ben al di sopra del peggior scenario di esposizione umana involontaria
- l'esposizione a concentrazioni di Cr(VI) nell'acqua fino a 10 mg/litro non supera la capacità riduttiva dello stomaco e del sangue
- l'esposizione cutanea a Cr(VI) con acqua a concentrazioni fino a 22 mg/litro non supera la capacità riduttiva della cute e del sangue
- l'inalazione di una dose di Cr(VI) durante la doccia a concentrazioni fino a 10 mg/litro è troppo piccola per poter essere correlabile a un minimo rischio di cancerogenesi.

### **Cute e annessi**

Il contatto cutaneo con soluzioni concentrate di cromati può produrre lesioni di tipo caustico note come "buchi da cromo" o "ulcere da cromo", specie nelle zone in cui siano già presenti lesioni dell'epidermide.

### **Dermatite da contatto e allergica.**

Il contatto cutaneo ripetuto con polveri di Cr(VI) può portare a una forma di dermatite eczematosa in individui sensibili (Fowler et al., 1999).

### **Occhi**

Le polveri di cromati possono produrre irritazione della congiuntiva (Cohen e Costa, 1998), cheratiti croniche, bande scure o alterazioni del colore della superficie corneale (Grant, 1993).

### **Esposizione**

In generale, la concentrazione di cromo nelle acque sotterranee è bassa (< 1 µg/litro). Nei Paesi Bassi, è stata misurata una concentrazione media di 0,7 µg/l con un massimo di 5 µg/l (Slooff, et al., 1989); la concentrazione di cromo del 76% delle forniture idriche era inferiore a 1 µg/l e nel 98% inferiore a 2 µg/l. Nel 1986, in 17 campioni di fornitura di acqua provenienti da acque sotterranee e una di superficie i livelli superavano 50 µg/l (U.S. EPA, 1987); in acque sotterranee poco profonde, sono stati trovati livelli mediani di 2-10 µg/l (Deverel et al., 1988; U.S. EPA, 1987). La maggior parte delle forniture di acqua potabile in USA contiene meno di 5 µg/l. Circa il 18% della popolazione degli Stati Uniti è esposta a livelli di cromo nell'acqua potabile compresi tra 2 e 60 µg/l e lo < 0,1% a livelli tra 60 e 120 µg/l (U.S. EPA, 1987). Uno studio canadese sull'acqua potabile ha dato un livello medio generale di 2 µg/l di cromo, con massimi di 14 µg/l (acqua tal quale) e 9 µg/l (acqua trattata) (Méranget et al., 1979).

L'assunzione media di cromo (totale) dall'acqua e gli alimenti supera sicuramente questa quota e varia da 52 to 943 µg/die (WHO, 1988). La stima dell'assunzione totale (aria acqua alimenti) nella popolazione in U.K. è di circa 78-106 µg/die. Gli alimenti contribuiscono per il 93-98% e l'acqua per l' 1,9-7%.

I dati TDS francesi del 2001 indicano un'esposizione media di 77 µg/die per gli adulti (> 15 anni) e di 68 µg/die per i bambini (3-14 anni) e al 97,5° percentile un'esposizione di 126 µg/die per gli adulti e di 124 µg/die per i bambini (Leblanc, 2004). Altri studi in Germania, Svezia e Spagna indicano un'assunzione media fra i 61 e i 160 µg/die (SCF, 2003). Le concentrazioni più elevate si trovano nella carne (230 ppm), seguita da oli e grassi (170 ppm), pane (150 µg/kg), noci e cereali (140 ppm), pesce e conserve (130 ppm) (EVM, 2003; The EFSA Journal, 2008).

Del 1958 l'OMS ha raccomandato, come norme internazionali per acqua potabile, una concentrazione massima ammissibile di 50 µg/l per il Cr(VI). Nella prima edizione delle Linee guida sulla qualità dell'acqua da bere, pubblicata nel 1984, è stato mantenuto il valore indicativo di 50 µg/l per il cromo totale. Nelle Linee guida del 1993 il valore indicativo di 50 µg/l è stato messo in discussione per la cancerogenicità del Cr(VI)

in seguito ad inalazione e la sua genotossicità, anche se i dati tossicologici a disposizione non hanno supportato la determinazione di un nuovo valore. Considerando improbabile che il valore di 50 µg/l possa dar luogo a un rischio significativo per la salute, è stato quindi mantenuto come valore guida provvisorio fino a quando ulteriori informazioni non siano disponibili e il cromo possa essere rivalutato.

### Valori / pareri / limiti

La legge italiana prevede, per quanto riguarda l'acqua potabile, un massimo di 50 µg/l come MAC (massima concentrazione permessa), come cromo totale. Esiste la definizione di uno standard di qualità ambientale per il cromo negli ambienti acquatici superficiali a livello europeo (2005), che è stato ripreso anche dalla Direttiva europea 2008/105/EC, pari a 50 µg/l come cromo totale e 5 µg/l come Cr(VI).

L'OMS, come già riportato, indica anch'essa un valore massimo di 50 µg/l come cromo totale nell'acqua potabile.

EPA, in base all'effetto sul peso corporeo e dell'acqua potabile assunta dagli animali nei gruppi a basso dosaggio (250 ppm), ha identificato un LOAEL di 67 mg/kg/die e 37 mg/kg/ rispettivamente per topo e ratto derivati dagli studi di embrio-fetotossicità di Junaid et al. (1996a) e Kanojia et al. (1996).

L'applicazione del fattore di incertezza di 10 volte per estrapolare da LOAELs a NOAEL in questi studi genererebbe un NOAEL di 6,7 mg/kg/die e 3,7 mg/kg/die.

Questi valori NOAEL sono simili, e sostengono l'uso, di un NOAEL di 2,5 mg/kg/die, già individuato dallo studio di MacKenzie et al. (1958) per il calcolo della dose di riferimento. Il NOAEL viene ulteriormente modificato da due fattori di incertezza di 10 volte per tener conto della variabilità inter- ed intraspecie. Un ulteriore fattore di incertezza di 10 è applicato al NOAEL per compensare per la durata di esposizione dello studio di MacKenzie et al., e un altro fattore viene applicato per rispondere alle preoccupazioni sollevate dallo studio di Zhang e Li (1987). Il fattore di incertezza totale applicato al NOAEL è 900 (U.S. EPA, 1998), dando luogo a una dose di riferimento di  $2,7 \times 10^{-3}$  arrotondato a  $3 \times 10^{-3}$  mg/kg al giorno (equivalente a una TDI di 0,003 mg/kg peso corporeo/die, o 3 µg/kg peso corporeo/die). Questo significa per un peso medio di 60 kg 180 µg/die di Cr(VI) e quindi 90 µg/l.

I limiti tollerabili (TL) calcolati in base al TDI (3 µg/Kg p.c.) sono 9 µg/l.

Questo valore rappresenta la dose massima tollerabile che si può assumere giornalmente senza incorrere in alcun rischio sulla base della TDI definita nell'animale da esperimento.

### 5.3 Nichel

Il nichel (Ni) è un metallo a diffusione pressoché ubiquitaria ed è difficile evitarne il contatto nella vita quotidiana. La presenza di una quantità sufficiente di Ni nella dieta di una persona sensibile al metallo può provocare dermatiti.

Il nichel è un sottoprodotto di molte industrie; si trova nei carburanti per riscaldamento, nel fumo di sigaretta, in alcuni fertilizzanti e nei gas di scarico delle autovetture.

È usato in molte leghe e come ricoprente attraverso elettrodeposizione per la sua resistenza alla corrosione. Con il Cd forma la coppia redox nelle batterie. È impiegato come catalizzatore e per la fabbricazione delle monete metalliche, per stampe su tessuti, colori per ceramiche, pigmento per materie sintetiche e lacche, come mordente per legno, leghe e acciaio. È presente in fermagli, ornamenti metallici, montature metalliche di occhiali, pace-maker, protesi dentarie, dispositivi contraccettivi intrauterini, lavelli metallici, liquidi per macchine duplicatrici, tinture per capelli, alcuni fertilizzanti, alcuni tipi di cemento, grassi idrogenati per uso alimentare, vernici e smalti verdi per vetro, terracotta e porcellana. Viene utilizzato come mordente nell'industria tessile e metallurgica ed in galvanoplastica. È usato anche in odontoiatria per protesi dentarie.

I grassi e gli oli idrogenati, come la margarina o i condimenti e gli alimenti raffinati e lavorati contengono questo minerale. Gli alimenti che lo contengono in maggiori quantità sono: legumi (principalmente lenticchie, fave, fagioli e piselli), vegetali (in particolar modo asparagi, broccoli, carciofi, carote, cavoli, cavolfiore, cipolla, fagiolini, finocchio, funghi, lattuga, pomodoro, radicchio, rucola, sedano, spinaci), alimenti in farina integrale e grano saraceno, aringhe, cacao, cibi in scatola, cioccolato, frutta secca, funghi, grassi cotti, oli/grassi idrogenati e non idrogenati, kiwi, ostriche, prugne, pere, rabarbaro, lievito in polvere.

Il Ni è presente nel suolo, con una concentrazione che varia dal 5 µg/g fino a 500 µg/g e in acqua dolce il suo livello varia da 5 µg/l a 100µg/l.

Non ci sono evidenze che il nichel abbia funzioni biochimiche negli esseri umani e nei mammiferi. Tuttavia nei roditori la deficienza di nichel è associata a ritardo della crescita, disturbi della funzione riproduttiva e ridotti livelli di emoglobina (Schneegg e Kirchgessner, 1977).

Inoltre, il nichel appare essenziale per le funzioni catalitiche di alcune piante ed enzimi batterici.

Il nichel può essere assorbito per via orale e per inalazione; un piccolo ammontare può penetrare attraverso la cute. Una volta assorbito viene distribuito in tutto l'organismo ma principalmente nel rene da dove viene eliminato. In caso di assorbimento orale viene eliminato principalmente con le feci.

L'assorbimento gastro-intestinale varia dal 12 al 33%, ed è a sua volta influenzato dalle condizioni di digiuno dell'individuo e dalla solubilità degli sali di nichel in esame (Emilson et al., 1993).

I pochi dati disponibili riguardo la penetrazione cutanea indicano che lo ione nichel è scarsamente assorbito a questo livello (2% su cute umana in vitro).

### Tossicità

In alcuni casi di esposizione per via inalatoria a polveri contenenti nichel in addetti ad impianti di lavorazione del nichel si sono riscontrati bronchite cronica, ridotta funzionalità polmonare, e tumore al polmone e ai seni nasali, quando l'esposizione raggiungeva concentrazioni molto elevate pari a 10 mg nichel/m<sup>3</sup>, e il nichel era sotto forma di subsulfuro (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>).

Non ci sono evidenze di effetto teratogeno.

### Allergia

L'effetto indesiderato più rilevante del nichel è la sua capacità di indurre reazioni allergiche. L'allergia al Ni è la più diffusa al mondo. Nel 2004, il sistema europeo di vigilanza sulle allergie da contatto (ESSCA) ha raccolto dati provenienti da 31 servizi dermatologici di 11 diversi paesi europei (Austria, Danimarca, Germania, Italia, Lituania, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Spagna, Svezia e Svizzera) ed ha osservato che su circa 10000 soggetti sottoposti al patch test il 20,1% dei casi dava risposte positive al Ni, evidenziando come tale metallo fosse al primo posto tra tutti gli allergeni. L'Italia è il primo Paese in Europa con la più alta percentuale di soggetti allergici al Ni (32,1%) mentre la Danimarca è quella con la percentuale più bassa (9,7%) (The ESSCA Writing Group, 2004).

Le donne sviluppano allergia al Ni in misura maggiore rispetto agli uomini (25,1% delle donne contro il 7,4% degli uomini) verosimilmente per il maggiore utilizzo che esse fanno di bigiotteria, piercing, cosmetici e prodotti per l'igiene della casa (Dotterud e Smith-Sivertsen, 2007).

Attualmente la causa principale di sensibilizzazione al Ni, soprattutto nei giovani, è rappresentata dai piercing, ma è stato anche notato che la comparsa

di DAC localizzate all'elice dell'orecchio può essere scatenata dal Ni contenuto nei cellulari. Inoltre l'uso di strumenti musicali quali il violino o la tromba possono essere responsabili di dermatiti alle dita o di cheiliti. Altri casi di allergie al Ni sono associati alla presenza di tale metallo nei bottoni dei blu jeans. Un'altra via di sensibilizzazione al Ni è rappresentata dai dispositivi ortodontici quali ponti, corone e amalgami. Uno studio italiano ha evidenziato che gli oggetti di bigiotteria comprati sul mercato italiano nel 2007 avevano un contenuto di Ni da 10 a 450 volte superiore al limite fissato dalla direttiva europea (Bocca et al., 2007).

In più, è stato osservato che il Ni contenuto nelle monete da 1 e 2 euro è superiore al limite imposto e che le monete da 200 e da 500 lire ne contenevano una percentuale decisamente inferiore, pari al 2% e di conseguenza erano meno allergizzanti (Seidenari et al., 2005).

L'Unione Europea ha regolamentato la presenza e il rilascio di Ni in tutti gli oggetti destinati al contatto diretto e prolungato della pelle. In particolare, la Direttiva 94/27/CE e il suo più restrittivo emendamento (Direttiva 2004/96/CE) sono state emesse con l'obiettivo di prevenire l'induzione della DAC da Ni (prevenzione primaria) e di evitare l'elicitazione della DAC in soggetti pre-sensibilizzati (prevenzione secondaria). La Direttiva 94/27/CE prevedeva una limitazione del contenuto del Ni nelle leghe che non doveva superare lo 0,05% in peso e quello rilasciato in una soluzione simulante il sudore che non doveva essere al di sopra di 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/settimana. Tuttavia, allo stato attuale, l'efficacia che ha avuto tale normativa sulla reale riduzione della DAC da Ni è ancora sotto questione. Infatti, se in un paio di casi è stata osservata una diminuzione dell'allergia da Ni dal 24,8% al 9,2% in Danimarca e dal 36,7% al 25,8% in Germania (Jensen et al., 2002), (Schnuch e Uter, 2003), in Italia la percentuale di soggetti sensibilizzati al Ni sembra essere rimasta invariata (circa il 50% prima e dopo l'attuazione della Direttiva). Recentemente tali normative sono state abrogate e superate dal Regolamento 1907/2006 (REACH), allegato XVII, voce 27(b).

Attualmente, dunque, le restrizioni sono estese a:  
**a)** tutti gli oggetti metallici che vengono inseriti negli orecchi perforati e in altre parti perforate del corpo umano, a meno che il tasso di cessione di Ni da tali oggetti sia inferiore a 0,2 µg/cm<sup>2</sup>/settimana (limite di migrazione);

**b)** ad articoli destinati ad entrare in contatto diretto e prolungato con la pelle, quali orecchini, collane, bracciali e catenelle, braccialetti da caviglia, anelli, casse di orologi da polso, cinturini e chiusure di orologi, bottoni automatici, fermagli,

rivetti, cerniere lampo e marchi metallici, se sono applicati agli indumenti, se il tasso di cessione di Ni dalle parti di questi articoli che vengono a contatto diretto e prolungato con la pelle è superiore a 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/settimana;

**c)** ad articoli come quelli elencati alla lettera b), se hanno un rivestimento senza Ni, a meno che tale rivestimento sia sufficiente a garantire che il tasso di cessione di Ni dalle parti di tali articoli che sono a contatto diretto e prolungato con la pelle non superi 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/settimana per un periodo di almeno due anni di uso normale dell'articolo. Anche i prodotti per la pulizia della casa contenenti Ni favoriscono lo sviluppo di eczema delle mani nelle donne. Dato l'alto numero di casi di DAC nelle casalinghe, nel 1993 è stato suggerito che la quantità di Ni nei prodotti per la casa non doveva superare i 5 µg/g al fine di evitare sensibilizzazioni. Nel 2003 questo limite è stato ulteriormente abbassato a 1 µg/g.

### Esposizione

L'esposizione orale a nichel avviene attraverso l'acqua e gli alimenti. L'assunzione media giornaliera è stata stimata intorno ai 2 µg/kg p.c., ma presenta un'elevata variabilità in funzione delle abitudini alimentari e dall'uso in cucina di utensili che possano rilasciare nichel. I dati mostrano che l'esposizione dal cibo è moderata e che una maggiore esposizione potrebbe venire dall'acqua potabile in considerazione delle circostanze in cui nichel naturalmente elevato è presente.

### Valutazioni / pareri / limiti

In uno studio di due generazioni su ratti, è stato identificato un NOAEL di 1,1 mg di nichel per kg di peso corporeo al giorno per tutti gli end-point studiati, tra cui la letalità post-impianto/perinatale (SLI, 2000; UE, 2004). L'applicazione di un fattore di incertezza di 100 da un TDI di 11 µg/kg di peso corporeo.

Da questo TDI può essere derivato un valore di sicurezza di 70 µg/litro (arrotondati da 66 µg/litro) assumendo che un adulto di 60 kg beve 2 litri di acqua al giorno e che l'acqua potabile è il 20% del TDI.

## 6. Esempi di valutazione del rischio dei metalli pesanti nei prodotti cosmetici

### Piombo

**BMDL<sub>10</sub>: 0,00063 mg/kg p.c./giorno**

La BMDL<sub>10</sub> per quanto riguarda gli effetti

cardiovascolari pressori è 1,5 µg/kg p.c./giorno ed è stata stimata dall'esposizione al piombo tramite la dieta per consumatori adulti in Europa. La BMDL<sub>10</sub> per gli effetti renali è di 0,63 µg/kg p.c./giorno (The EFSA Journal, 2010).

### ASSORBIMENTO CUTANEO: 0,3%

L'assorbimento percutaneo di piombo acetato da preparazioni coloranti dei capelli è risultato sostanzialmente zero con un range fra 0-0,3% della dose applicata sulla cute. Un moderato assorbimento era rilevabile in caso di epidermide danneggiata (Moore et al., 1980).

### Cromo (VI)

**NOAEL: 2,5 mg/kg p.c./giorno**

Una RfD cronica orale di 0,003 mg di cromo (VI)/kg p.c. al giorno è stata calcolata e verificata dall'Environmental Protection Agency americana EPA-USA per i sali solubili di cromo(VI). La RfD è basata su un NOAEL per effetti sistemici nel ratto esposto a 2,5 mg di cromato di potassio in acqua da bere per 1 anno in uno studio condotto da MacKenzie et al. (1958).

### ASSORBIMENTO ORALE: 3%

Nell'uomo solo una piccola frazione (0,5-3%) del cromo ingerito viene assorbito a livello gastrointestinale (Christensen, 1995; Paustenbach et al., 1996).

### Nichel

**NOAEL: 1,1 mg/kg p.c./giorno**

In uno studio di due generazioni su ratti, è stato identificato un NOAEL di 1,1 mg di nichel per kg di peso corporeo al giorno per tutti gli end-point studiati, tra cui la letalità post-impianto/perinatale (SLI, 2000; UE, 2004).

### Assorbimento cutaneo: 2%

Studi *in vitro* su pelle umana hanno indicato un assorbimento cutaneo di nichel di meno del 2% che si riduce all'1% considerando la quantità di nichel fissata dalle cellule dello strato corneo della cute (HEALTH RISK ASSESSMENT GUIDANCE FOR METALS - HERAG 01, 2007; Tanojo et al., 2001).

### Tabella 1:

Dati forniti da UNIPRO e ricavati applicando i seguenti criteri:

- poiché i coloranti usati come ingredienti cosmetici sono regolamentati dalla normativa (Legge 713/86 e Regolamento 1223/2009) e per alcuni di essi è prevista la conformità ai requisiti di purezza dei coloranti ad uso alimentare, è stata identificata la massima quantità di

impurezza (come As, Pb, Hg, Cd, Sb, Cr, Ni) prevista nelle specifiche di tali coloranti, ed è stato assunto, come caso estremo e peggiorativo della realtà, che il prodotto cosmetico sia formulato con il 100% del solo colorante contenente il massimo livello consentito di ciascun metallo pesante contemplato dalla legge.

- Per il Cobalto ed il Cromo VI la normativa alimentare non fissa il livello massimo

in nessuno dei coloranti ad uso cosmetico, perciò il valore indicato in tabella è stato ricavato a partire dalle specifiche e dai dati analitici che caratterizzano le materie prime coloranti effettivamente presenti sul mercato assumendo, come situazione fortemente peggiorativa, che tutto il Cr presente sia Cr(VI) e che, anche in questo caso, il prodotto cosmetico sia formulato con il 100% del solo colorante.

Nota 9:

Indicando in 100 ppm la quantità massima teorica di Cromo(III) nel prodotto, si intende che tale quantità corrisponde al Cromo totale presente, che quindi comprende anche il Cromo(VI) eventualmente presente, la cui quantità può raggiungere un valore massimo di 25 ppm come indicato nella tabella stessa. Il dato è valido per i prodotti cosmetici che non contengono coloranti a base di cromo esplicitamente ammessi dalla normativa.

METALLO	QUANTITÀ MAX TEORICA DI METALLO ACCETTABILE NEI PRODOTTI COSMETICI (PPM)
Antimonio	100
Arsenico	5
Cadmio	5
Cobalto	70
Cromo III	100 <sup>(9)</sup>
Cromo VI	25
Mercurio	1
Nichel	200
Piombo	20

La valutazione del rischio è stata eseguita unicamente su tre metalli rappresentativi quali piombo, cromo (VI) e nichel.

Tabella 2: Calcolo del MoS per il Piombo

make-up	quantità per applicazione (g) <sup>10</sup>	frequenza di applicazione <sup>10</sup>	quantità applicata giornalmente (g/giorno) <sup>10</sup> (Q)	quantità max di metallo presente nei prodotti cosmetici (ppm) <sup>11</sup>	% max di metallo presente nei prodotti cosmetici (C)	% di assorbimento cutaneo del metallo (A)	SED (mg/kg p.c./giorno)	BMDL <sub>10</sub> <sup>14</sup> (mg/kg p.c./giorno)	MoS <sup>13</sup> (BMDL <sub>10</sub> /SED)
fondotinta	0,51	1/giorno	0,51	20	0,002	0,3	0,000000510	0,00063	12353
ombretto	0,01	2/giorno	0,02	20	0,002	0,3	0,000000020	0,00063	315000
maschera	0,0125	2/giorno	0,25	20	0,002	0,3	0,000000025	0,00063	252000
matita	0,0025	2/giorno	0,005	20	0,002	0,3	0,000000005	0,00063	1260000
rossetto	0,0285	2/giorno	0,057	20	0,002	0,3	0,000000057	0,00063	110526
polveri per il viso	0,25	2/giorno	0,5	20	0,002	0,3	0,000000500	0,00063	12600

**Tabella 3:** Calcolo del MoS per il **Cromo (VI)**

make-up	quantità per applicazione (g) <sup>10</sup>	frequenza di applicazione <sup>10</sup>	quantità applicata giornalmente (g/giorno) <sup>10</sup> (Q)	quantità max di metallo presente nei prodotti cosmetici (ppm) <sup>11</sup>	% max di metallo presente nei prodotti cosmetici (C)	% di assorbimento orale del metallo <sup>12</sup> (A)	SED (mg/kg p.c./giorno)	NOAEL (mg/kg p.c./giorno)	MoS <sup>13</sup> (NOAEL/SED)
fondotinta	0,51	1/giorno	0,51	25	0,0025	3	0,0000064	2,5	392157
ombretto	0,01	2/giorno	0,02	25	0,0025	3	0,0000003	2,5	10000000
maschera	0,0125	2/giorno	0,25	25	0,0025	3	0,0000003	2,5	8000000
matita	0,0025	2/giorno	0,005	25	0,0025	3	0,0000001	2,5	40000000
rossetto	0,0285	2/giorno	0,057	25	0,0025	3	0,0000007	2,5	3508772
polveri per il viso	0,25	2/giorno	0,5	25	0,0025	3	0,0000063	2,5	400000

**Pagina a fianco:**

Nota 10:

Dati recuperati da "THE SCCS'S NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION 7<sup>th</sup> REVISION", 2010

Nota 11:

Vedi Tabella 1

Nota 12:

In assenza del dato di assorbimento cutaneo viene utilizzato il dato di assorbimento orale

Nota 13:

Il MoS è calcolato come:

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

Il valore della SED è stato calcolato applicando la seguente formula:

$$\text{SED} = \frac{Q \text{ (g/giorno)} \times 10^3 \times C \times A}{60 \text{ kg}}$$

Ove:

Q = quantità di prodotto cosmetico applicata espressa in g/giorno

C = % massima di metallo presente nel prodotto cosmetico

A = % di assorbimento cutaneo del metallo

60 kg = peso corporeo medio

Nota 14:

In mancanza del NOAEL è stato utilizzato il BMDL<sub>10</sub>. Questa operazione non inficia il metodo di valutazione del rischio nella sua proposta originaria in quanto il BMDL<sub>10</sub> ha un valore precauzionale del tutto assimilabile al NOAEL: nel primo caso è un valore calcolato nel secondo un valore osservato.

**Tabella 4:** Calcolo del MoS per il **Nichel**

make-up	quantità per applicazione (g) <sup>10</sup>	frequenza di applicazione <sup>10</sup>	quantità applicata giornalmente (g/giorno) <sup>10</sup> (Q)	quantità max di metallo presente nei prodotti cosmetici (ppm) <sup>11</sup>	% max di metallo presente nei prodotti cosmetici (C)	% di assorbimento cutaneo del metallo (A)	SED (mg/kg p.c./giorno)	NOAEL (mg/kg p.c./giorno)	MoS <sup>13</sup> (NOAEL/SED)
fondotinta	0,51	1/giorno	0,51	200	0,02	2	0,0000340	1,1	32353
ombretto	0,01	2/giorno	0,02	200	0,02	2	0,0000013	1,1	825000
maschera	0,0125	2/giorno	0,25	200	0,02	2	0,0000017	1,1	660000
matita	0,0025	2/giorno	0,005	200	0,02	2	0,0000003	1,1	3300000
rossetto	0,0285	2/giorno	0,057	200	0,02	2	0,0000038	1,1	289473
polveri per il viso	0,25	2/giorno	0,5	200	0,02	2	0,0000333	1,1	33000

## 7. Conclusioni

Il presente documento si è occupato della valutazione della sicurezza relativa ad una serie di metalli che possono figurare, fermo restando l'osservanza delle buone pratiche di fabbricazione, a livello di tracce tecnicamente inevitabili in materie prime e conseguentemente in prodotti cosmetici.

L'approccio del documento è stato quello di fornire, attraverso basi documentali e constatata l'assenza di metodi convalidati, un'indicazione di massima delle metodologie analitiche per la rilevazione di metalli in matrici eterogenee come i prodotti

cosmetici, raccogliere le informazioni relative al potenziale pericolo intrinseco di questi elementi e, infine, a seguito della valutazione effettuata dal valutatore della sicurezza, ammettere la presenza di metalli nei prodotti finiti se, e soprattutto a condizione che, il prodotto finale risulti sicuro nelle normali e ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso.

Dai dati raccolti e dalle simulazioni effettuate utilizzando metodologie convalidate da comitati scientifici in ambito comunitario, non emergono indicazioni di rischio per il consumatore, in seguito ad esposizione ripetuta. Il MoS (il Margine

di Sicurezza) che, secondo il Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) della DG Sanco dell'Unione Europea, deve essere utilizzato per valutare la tossicità sistemica e che non deve essere inferiore a 100, per qualsiasi categoria funzionale esaminata (ombretti, rossetti, fondotinta, ecc.) e per qualsiasi metallo preso in considerazione, è sempre maggiore di 1000.

Bisogna sottolineare che, applicando il modello di SCCS, non si è usato il valore reale di metallo presente nel cosmetico, ma il valore teorico che potrebbe essere presente se un cosmetico fosse fatto al 100% di un unico ingrediente e quell'ingrediente contenesse il massimo accettabile di tracce tecnicamente inevitabili in materie prime, secondo la normativa (alimentare) di quel metallo. Quindi, in questi casi (caso peggiore), il primo passo è misurare la reale concentrazione di impurezza nel prodotto cosmetico per effettuare una valutazione più realistica. Un altro punto da considerare è che, data la generale mancanza di dati nella letteratura scientifica sull'assorbimento cutaneo, nel modello di SCCS sono stati utilizzati i dati di assorbimento orale, sicuramente di molto superiori e perciò peggiorativi. Di nuovo, nell'applicazione a casi reali la disponibilità di dati di assorbimento cutaneo potrebbe permettere di innalzare in maniera significativa il MoS aumentando così l'intervallo di sicurezza.

Se per quanto riguarda la tossicità sistemica non si sono riscontrati problemi, un discorso diverso meritano le reazioni locali, che clinicamente si manifestano come irritazione o allergia.

Diversi dei metalli considerati hanno proprietà irritanti, che però sono state studiate e messe in evidenza utilizzando in genere sali del metallo in soluzione acquosa. Molto diverso è il comportamento biologico dello stesso metallo quando è intrappolato in una matrice complessa quale quella del cosmetico. In questo caso, per arrivare ad una soglia di sicurezza, bisognerebbe

determinare quanto metallo può realmente venire in contatto con la cute ed essere, quindi, disponibile per un eventuale assorbimento. Inoltre, questo valore avrebbe comunque un significato diverso a seconda del prodotto cosmetico, perché il tipo di esposizione, e quindi la biodisponibilità, può risultare diversa (in altre parole se una concentrazione X di un metallo Y può essere irritante in un rossetto, la stessa concentrazione può essere innocua in uno smalto per le unghie, una lacca per i capelli, un bagnoschiuma, ecc.). Diventa, quindi, praticamente impossibile per il legislatore stabilire una soglia (e adattarla di volta in volta alle nuove tipologie di prodotto!) e, di conseguenza, per il consumatore orientarsi.

D'altra parte, come stabilito dalla normativa, è il valutatore della sicurezza del prodotto cosmetico che deve certificare, caso per caso e prodotto per prodotto, in base al tipo di metallo, alla reale concentrazione e alla tipologia del prodotto, l'eventuale rischio per il consumatore.

Un approccio a parte merita l'allergia. Benché indesiderata, la risposta allergica non è una risposta tossica. Infatti, esponendo individui non allergici anche ad altissime concentrazioni di un determinato allergene, queste non provocheranno alcun effetto. Quindi, per la gran parte della popolazione NON esiste una soglia di sicurezza per le sostanze allergogene, perché NON esiste una dose soglia; infatti, all'interno della popolazione allergica esiste una grande difformità di risposta e, al momento attuale, si sta ancora valutando se è possibile identificare una concentrazione soglia per i metalli più frequentemente coinvolti in casi di allergia, sotto la quale i soggetti sensibili non abbiano risposte cliniche.

Fino a quel momento l'unica strategia possibile è qualitativa, cioè informare il consumatore che alcuni prodotti cosmetici possono contenere allergeni.

## 8. Abbreviazioni

<b>ADI</b>	Acceptable Daily Intake	<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease
<b>All.</b>	Allegato	<b>CL50</b>	Concentrazione Letale 50%
<b>APC</b>	Antigene Presenting Cell	<b>CRM</b>	Certified Reference Materials
<b>Art.</b>	Articolo	<b>DAC</b>	Dermatite Allergica da Contatto
<b>Artt.</b>	Articoli	<b>DGA</b>	Dose Giornaliera Ammissibile
<b>ATSDR</b>	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	<b>DIC</b>	Dermatite Irritativa da Contatto
<b>BMDL</b>	BenchMark Dose Lower limit	<b>D.L.vo</b>	Decreto Legislativo
<b>BMR</b>	BenchMark Response	<b>DL50</b>	Dose Letale 50%
<b>CE / EC</b>	Comunità Europea/ European Community	<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority
		<b>EPA</b>	Environmental Protection Agency

<b>ESSCA</b>	European Surveillance System of Contact Allergies	<b>NTP</b>	Effect Level
<b>EVM</b>	Expert group on Vitamins and Minerals	<b>PTWI</b>	National Toxicology Program
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization	<b>REACH</b>	Provisional Tolerable Weekly Intake
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	<b>RfD</b>	Registration, Evaluation, Authorisation, and Restriction of Chemicals
<b>GF-AAS</b>	Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry	<b>SBP</b>	Reference Dose
<b>G.U.U.E</b>	Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea	<b>SCCP</b>	Systolic Blood Pressure
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer	<b>SCF</b>	Scientific Committee on Consumer Products
<b>ICP-AES</b>	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy	<b>SED</b>	Scientific Committee on Food
<b>ICP-MS</b>	Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry	<b>SF</b>	Systemic Exposure Dosage
<b>IRIS</b>	Integrated Risk Information System	<b>Sitox</b>	Safety Factor
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry	<b>TDI</b>	Società Italiana di Tossicologia
<b>JECFA</b>	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	<b>TDS</b>	Tolerable Dose Intake
<b>L.</b>	Legge	<b>TL</b>	Total Diet Study
<b>LO(A)EL</b>	Lowest Observed (Adverse) Effect Level	<b>UE / EU</b>	Tolerance Level
<b>LOD</b>	Limit of Detection	<b>UF</b>	Unione Europea / European Union
<b>Min Sal</b>	Ministero della Salute	<b>UNIPRO</b>	Uncertainty Factor
<b>MoE</b>	Margin of Exposure	<b>VRA</b>	Asociazione italiana delle imprese cosmetiche
<b>MoS</b>	Margin of Safety	<b>WHO / OMS</b>	Voluntary Risk Assessment
<b>n.</b>	Numero		World Health Organization / Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>NO(A)EL</b>	No Observed (Adverse)		

## 9. Referenze

- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry - 2000. *Toxicological Profile for Chromium.*
- Bocca, B., Forte, G., Senofonte, O. et al. (2007). A pilot study on the content and the release of Ni and other allergenic metals from cheap earrings available on the Italian market. *Sci Total Environ*, 388: 24-34.
- Christensen, J.M. (1995). Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results. *Sc Total Environ*, 166: 89-135.
- Clarkson, T.W., Nordberg, G.F. and Sager, P.R. (1985). Reproductive and developmental toxicity of metals. *Scand J Work Environ Health*; 11: 145-154. Experiment with 3,4 benzopyrene and potassium chromate in mouse drinking water [in German]. *Arch Hyg Bakteriol* 152: 45-53.
- Cohen, M.D., Kargacin, B., Klein, C.B. and Costa, M. (1993). Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity. *Crit Rev Toxicol*, 23: 255-281.
- Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT) (1986). Sex differences in the micronucleus test. *Mutat. Res.* 172: 151-163.
- Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT) (1988). Strain differences in the micronucleus test. *Mutat. Res.* 204: 307-316.
- De Flora, S., Bagnasco, M., Serra, D. and Zanacchi, P. (1990). Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat Res*, 238: 99-172.
- De Flora, S., Camoirano, A., Bagnasco, M., Bennicilli, C., Corbett, G.E. and Kerger, B.D. (1997). Estimates of the chromium (VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis*, 18: 531-537.

- De Flora, S., Ilcheva, M., and Balansky, R.M. (2006). Oral chromium(VI) does not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult mice and of transplacentally exposed fetuses. *Mutat Res*, 610: 38-47.
- Deverel, S.J., Millard, S.P. (1988). Distribution and mobility of selenium and other trace elements in shallow ground water of the Western San Joaquin Valley, California. *Environmental science and technology*, 22: 697-702.
- Direttiva 76/768/CEE del Consiglio, del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai prodotti cosmetici.
- Direttiva 1994/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 giugno 1994 che stabilisce la dodicesima modifica della direttiva 76/769/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alla limitazione dell'immissione sul mercato e dell'uso di talune sostanze e preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea serie L 188 del 27/7/1994*, p. 1-2.
- Direttiva 2004/96/CE della Commissione, del 27 settembre 2004, recante modifica della direttiva 76/769/CEE del Consiglio per quanto riguarda le restrizioni in tema di commercializzazione e uso di nichel in oggetti metallici utilizzati nelle parti perforate ai fini dell'adeguamento dell'allegato I al progresso tecnico. *Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea serie L 301 del 28/8/2004*, p. 51-52.
- Direttiva 2008/105/CE del parlamento europeo e del consiglio del 16 dicembre 2008 relativa a standard di qualità ambientale nel settore della politica delle acque, recante modifica e successiva abrogazione delle direttive del Consiglio 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE, nonché modifica della direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.
- Dotterud, L.K., Smith-Sivertsen, T. (2007). Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis*, 56: 10-15.
- Eizaguirre-Garcia, D., Rodriguez-Andres, C. and Watt, G.C. (2000). Congenital anomalies in Glasgow between 1982 and 1989 and chromium waste. *J Public Health Med*, 22: 54-58.
- Emilson, A., Lindberg, M., Forslind, B. (1993). The temperature effect on in vitro penetration of sodium lauryl sulfate and nickel chloride through human skin. *Acta Derm Venereol*, 73(3): 203-207.
- EVM - 2003. Safe upper levels for vitamins and minerals. Part 3. Trace elements. Food Standards Agency of the United Kingdom, Expert Group on Vitamins and Minerals, pp. 174-179.
- Fowler, J.F. Jr, Kauffman, C.L., Marks, J.C. Jr et al. (1999). An environmental hazard assessment of low-level dermal exposure to hexavalent chromium in solution among chromium-sensitized volunteers. *J Occup Environ Med*, 41: 150-160.
- Happ, N.M., et al. (2009). Determination of total lead in lipstick: development and validation of a microwave-assisted digestion, inductively coupled plasma-mass spectrometric method. *J Cosmet Sci*, 60: 405-414.
- HEALTH RISK ASSESSMENT GUIDANCE FOR METALS - HERAG 01 (2007). Assessment of occupational dermal exposure and dermal absorption for metals and inorganic metal compounds. [www.metalsriskassessment.org](http://www.metalsriskassessment.org)
- IARC - International Agency for Research on Cancer - 1990. Chromium, nickel and welding. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 49: 1-648.
- Jensen, C.S., Lisby, S., Baadsgaard, O. et al. (2002). Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol*, 146: 636-642.
- Junaid, M., Murthy, R.C. and Saxena, D.K. (1996a). Embryo- and fetotoxicity of chromium in pregestationally exposed mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, 57: 373
- Junaid, M., Murthy, R.C. and Saxena, D.K. (1996b). Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: Exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett*, 84: 143-148.
- Kanojia, R.K., Junaid, M., and Murthy, R.C. (1996). Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett*, 89: 207-213.
- Kanojia, R.K., Junaid, M., and Murthy, R.C. (1998). Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: A long-term study. *Toxicol Lett*, 95: 165-172.
- Kerger, B.D., Paustenbach, D.J., Corbett, G.E., Finley, B.L. (1996). Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol*, 141: 145-158.
- Kerger B.D., Butler, W.J., Paustenbach, D.J., Zhang, J., Li, S. (2009) Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A*, 72: 329-344.
- Kirpnick-Sobol, Z., Reliene, R. and Schiestl, R.H. (2006). Carcinogenic Cr(VI) and the nutritional supplement Cr(III) induce DNA deletions in yeast and mice. *Cancer Res*, 66: 3480-3484.

Leblanc, J.C. (2004). *The first French Total Diet Study - Mycotoxins, minerals and trace elements*. INRA and Ministère de l'agriculture de l'alimentation de la pêche et des affaires rurales, Paris.

Lee, P.W., Elsaie, M.L., Jacob, S.E. (2009). *Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review*. *Curr Opin Pediatr*, 21: 491-498.

MacKenzie, R.D., Byerrum, R.U., Decker, C.F., Hoppert, C.A. and Langham, R.F. (1958). *Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats*. *A.M.A. Arch Ind Health*, 18: 232-234.

Méranger, J.C., Subramanian, K.S., Chalifoux C. (1979). *A national survey of cadmium, chromium, copper, lead, zinc, calcium and magnesium in Canadian drinking water supplies*. *Environmental science and technology*. 13: 707.

Moore, M.R. et al (1980). *Inorg lead does not penetrate normal skin, but it can penetrate abraded skin. /inorganic lead compounds*. *Food Cosmet Toxicol*, 18(4): 399-406.

NTP - National Toxicology Program - 1996a. *Final Report. Potassium Dichromate (Hexavalent): The Effects of Potassium Dichromate in BALB/c Mice Administered in the Diet*. November 26, 1996.

NTP - National Toxicology Program - 1996b. *Final Report. Potassium Dichromate (Hexavalent): The Effects of Potassium Dichromate on Sprague-Dawley Rats when Administered in the Diet*. December 13, 1996.

NTP - National Toxicology Program - 1997. *Final Report on the Reproductive Toxicity of Potassium Dichromate (CAS No. 7778-50-9) Administered in Diet to BALB/c Mice*. NTIS No. PB97-144919. National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program.

NTP - National Toxicology Program - 1998. *8th Report on Carcinogens. Summary*, pp. 29-31. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC.

NTP - National Toxicology Program - 2007. *Toxicity Report on the Toxicity Studies of Sodium Dichromate Dihydrate (CAS No. 7789-12-0) Administered in Drinking Water to Male and Female F344/N Rats and B6C3F1 Mice and Male BALB/c and am3-C57BL/6 Mice*. Toxicity Report Series No. 72. NIH Publication No. 07-5964. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.

Pan, T.L., Wang, P.W., Al-Suwayeh, S.A., Chen, C.C., Fang, J.Y. (2010). *Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead*. *Toxicology Letters*, 197: 19-28.

Paustenbach, D.J., Hays, S.M., Brien, B.A. (1996). *Observation of steady state in blood and urine following human ingestion of hexavalent chromium in drinking water*. *J Toxicol Environ Health*, 49: 453-461.

Paustenbach, D.J., Finley, B.L., Mowat, F.S., et al. (2003). *Human health risk and exposure assessment of chromium(VI) in tap water*. *J Toxicol Environ Health A*, 66(14): 1295-1339.

Proctor, D.M., Otani, J.M., Finley, B.L., Paustenbach, D.J., Bland, J.A., Speizer, N., and Sargent, E.V. (2002). *Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review*. *J Toxicol Environ Health A*, 65: 701-746.

Regolamento (CE) n. 1223/2009 del parlamento europeo e del consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici.

SCCP - Scientific Committee on Consumer Products - 2010. *The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 7th revision"*.

SCF - Scientific Committee on Food - 2003. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of chromium (expressed on 4 April 2003)*. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, Directorate C - Scientific Opinions, C2 - Management of scientific committees; scientific co-operation and networks.

Schnegg, A. and Kirchgessner, M.. (1977). *Ni deficiency and its effect on metabolism*. In: *Trace Element Metabolism in Man and Animals*, Vol. 3, M. Kirchgessner, Ed. Freising-Weihenstephan: Tech. Univ. Munich West Germany. p. 236-243.

Schnuch, A., Uter, W. (2003). *Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions*. *Contact Dermatitis*, 49: 107-108.

Sedman, R.M., Beaumont, J., McDonald, T.A., Reynolds, S., Krowech, G. and Howd, R. (2006). *Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water*. *J Environ Sci Health C*, 24: 155-182.

Seidenari, S., Giusti, F., Pellicani, G. et al. (2005). Reactivity to euro coins and sensitization thresholds in nickel-sensitive subjects. *JEADV*, 19: 449-454.

Shindo, Y., Toyoda, Y., Kawamura, K., Kurebe, M., Shimada, H., Hattori, C. and Satake, S. (1989). Micronucleus test with potassium chromate(VI) administered intraperitoneally and orally to mice. *Mutat. Res.* 223: 403-406.

SLI - 2000. An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, OH, for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.2).

Slooff, W. et al. (1989). Integrated criteria document chromium. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection, (Report no. 758701002).

Snyder, C.A., Udasin, I., Waterman, S.J., Taioli, E., Gochfeld, M. (1996). Reduced IL-6 levels among individuals in Hudson County, New Jersey, an area contaminated with chromium. *Arch Environ Health*, 51(1): 26-28.

Tanojo et al., (2001). In Vitro Permeation of Nickel Salts Through Human Stratum Corneum. *Acta Derm Venerol Suppl Vol.* 212, 19-23.

*The EFSA Journal* 2008, 887: 8-24.

*The EFSA Journal* 2010, 8(4): 1570.

The ESSCA Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series (2004). *JEADV* 2008, 22: 174-181.

Thyssen, J.P., Linneberg, A., Menné, T. and Johansen, J.D. (2007). The epidemiology of contact allergy in the general populations. Prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*, 57: 287-299.

Trivedi, B., Saxena, D.K., Murthy, R.C., and Chandra, S.V. (1989). Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. *Reprod Toxicol*, 3, 275-278.

UE (2004). Nickel sulphate risk assessment. Draft, May 2004. Prepared by the Danish Environmental Protection Agency for the European Union.

U.S. EPA - Environmental Protection Agency - 1987. Office of Drinking Water Health advisory-chromium. Washington, DC.

U.S. EPA - Environmental Protection Agency - 1998. Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC.

VRAL (2006). Voluntary Risk Assessment on Lead and Lead Compounds, LDAI, London.

WHO - World Health Organization - 1988. Chromium, *Environmental Health Criteria* No.61, Geneva.

Zhang, J.D. and Li, X.L. (1987). Chromium pollution of soil and water in Jinzhou [in Chinese]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 21: 262-264.

**SITOX INFORMA** - Periodico della Società Italiana di Tossicologia Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XVI n. 1 - Maggio 2013

Direttore Responsabile Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Giocchino Calapai, Maura Lodovici, Marco Pivato, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro, Sarah Vecchio

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

Presidente: Carlo Locatelli

Presidente eletto: Patrizia Hrelia

Consiglieri: Isabella Andreini, Giocchino Calapai, Orazio Cantoni, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro

Segretario: Corrado Galli

Past President: Marina Marinovich

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32- 20131 Milano - Tel 02-29520311 - Fax 02-29520179 - E-mail: [sitox@comm2000.it](mailto:sitox@comm2000.it) - Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Impaginazione e stampa: RB stampa e grafica - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n 46) Art. 1, comma 2 e 3

CB-NO/TORINO - ANNO 2010 N 1

Abilitazione n CB-NO02 15/2010 del 02/02/2010