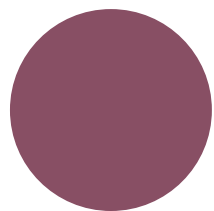
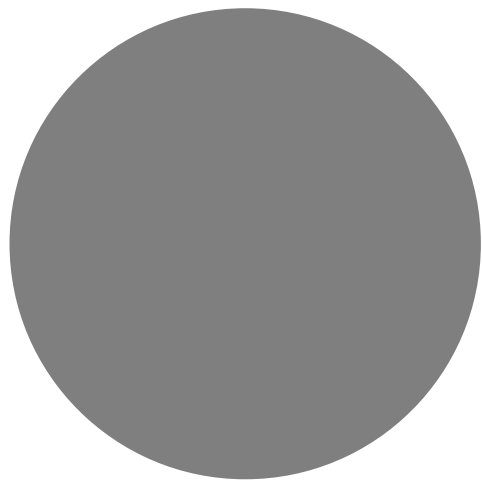


La terza generazione:  
Dossier Manager diventa D-Manager.

*Interazione con il  
software per un accesso  
immediato ai servizi*

*Davide Facchini*



18 giugno 2018

---



18  
giugno  
2018

GIORNATA  
APPROFONDIMENTO



COSMETICA ITALIA  
SERVIZI



18 anni – 7 versioni – 3 generazioni

## DOSSIER MANAGER

Per la gestione dei documenti relativi ai prodotti dell'industria  
COSMETICA, FARMACEUTICA, CHIMICA



Versione windsurf



Versione laser



Versione clipper

- 2000 -2009
- V. 0 - V. 4
- Prima generazione



- 2008-2018
- V. 5 - V. 6
- Seconda generazione

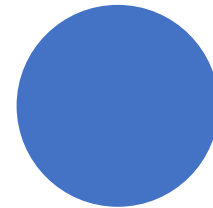


- Agosto 2018 ->
- V. 7 ->
- Terza generazione

- Direttiva 76/768
- Legge 713/86.
- Bisogni:
  - Impostare il «Dossier Cosmetico».
  - Gestire la documentazione tecnica
  - Gestire gli aggiornamenti normativi

---

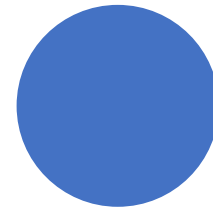
Il macro ambiente nel  
periodo 2000-2009



- **Sistema di “autocontrollo” con Ruoli e documenti definiti:**
  - Figura del valutatore della sicurezza del prodotto cosmetico, che è responsabile della valutazione della sicurezza del prodotto finito per la salute umana. (L 713/86 art. 10ter 1.e)
- **Dossier Cosmetico:**
  - 93/35/EEC: a cosmetic dossier must be kept readily accessible ... containing a toxicological file based on safety assessment of the ingredients and the finished products. However there is no legal requirement that finished products have to be tested on animals nor on human beings before marketing

---

I requisiti di legge



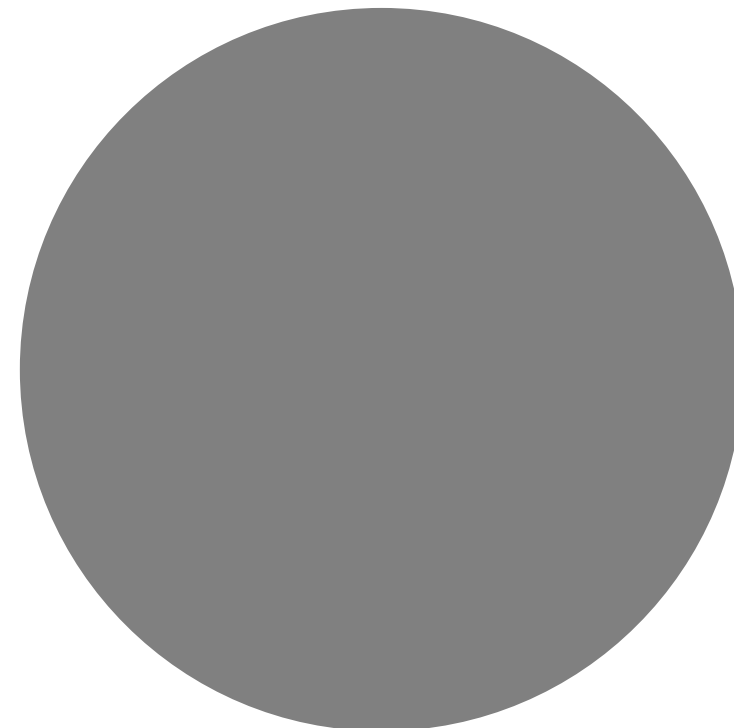
# La VII modifica !

- Direttiva 2003/15/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 febbraio 2003, che modifica la Direttiva 76/768/CEE del Consiglio:
  - divieto di sperimentazione su animali
  - Scadenza e data di utilizzo
  - Ingredienti allergizzanti
  - Ingredienti Cancerogeni, Mutageni o Tossici per la riproduzione
  - Prodotti per bambini e per igiene intima
- introduzione del concetto di “prototipo”:
- Dossier: prende in considerazione in particolare le caratteristiche peculiari delle parti sulle quali il prodotto viene applicato e la popolazione alla quale il prodotto è destinato.
  - Aggiunta in Dossier di dati concernenti le sperimentazioni su animali (7-h)
  - Visibilità per il pubblico di FORMULA (quantitativa solo per le sostanze pericolose)
  - Nuove sostanze vietate
  - Scadenza e “PAO”
  - ....

- Tra il 1999 e il 2000 Un gruppo di aziende italiane si rende disponibile per mettere a disposizione le proprie esperienze e le proprie interpretazioni della norma, nella strutturazione dei propri Dossier.
- Dall'integrazione di queste esperienze nasce:
  - la struttura del DOSSIER COSMETICO di Dossier Manager®.
  - Il metodo di lavoro per la raccolta e la gestione dei documenti e dei dati
- Il METODO viene applicato nel software seguendo lo spirito della Direttiva 76/768, e ne segue l'evoluzione.
- La struttura del metodo continuerà a rispondere ai requisiti di legge e ai bisogni del settore cosmetico e resterà invariata nel tempo.

---

## Il METODO Dossier Manager®





# I componenti del Metodo Dossier Manager®

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*

# Il macro ambiente dal 2009.

## EVOLUZIONE NORMATIVA:

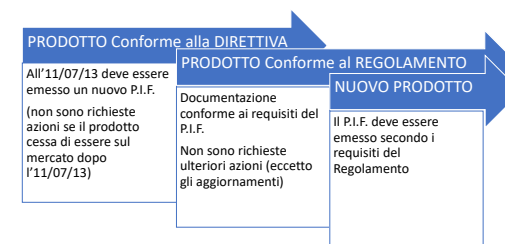
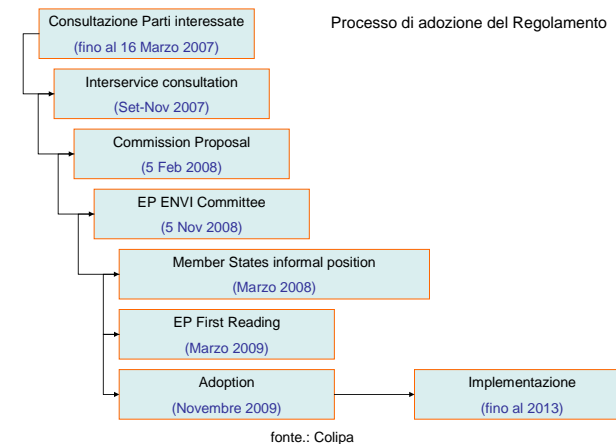
- Regolamento cosmetico (CE) 1223/2009 (RECAST).
- Product Information File
- Cosing
- SCCP notes of Guidances
- ...



Scientific Committee on Consumer Products  
SCCP

THE SCCP'S NOTES OF GUIDANCE  
FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR  
SAFETY EVALUATION

6<sup>TH</sup> REVISION



# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager®

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*

# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager®

## Software

### Prima generazione:

- Linguaggio di programmazione Power Builder
- CD Autoinstallante: per la versione «windsurf»
- gestione completa e in rete Client/server (gestita da passwords): per la versione “Laser”
- collegamenti con data-base già presenti in Azienda: per la versione Clipper
- Mailing di aggiornamenti tecnico-regolatori da inserire a mano nel proprio data-base: per tutte le versioni!

### Seconda generazione:

- Sviluppato con tecnologia Embarcadero® Delphi®
- Programma di Passaggio da dossier (21 capitoli) a PIF (18 Capitoli)
- Profilazione utenti
- Gestione del Sed e del MoS
- Nuovi programmi di Back Office (INCi Updater) per la gestione del data base degli aggiornamenti normativi.
- Nuovi moduli:
  - Multilanguage
  - Produzione
  - Quality Control
  - Pack Plus
- Auto installazione degli aggiornamenti software e normativi, distribuiti via newsletter.
- Assistenza avanzata con notifica automatica a Helpdesk via Email.
- Gestione avanzata dei documenti collegati








#### Menu

##### Home - versione Italiano

[Chi siamo](#)[I nostri Servizi](#)[I nostri Partners](#)[Dossier Manager](#)[Delphi Day 2010](#)[Roadmap](#)[Privacy policy](#)[Home - English version](#)

#### Visitors Counter

**027795**

 Today	29
 Yesterday	122
 This week	253
 Last week	757
 This month	2327
 Last month	2463
 All days	27795

Online (20 minutes ago): 1

Your IP: 77.43.45.158

MSIE 7.0.; WINDOWS

Today: Feb 23, 2011

[Visitors Counter](#)

## Dossier Manager è un case study al Delphi Day 2010



Il 9 e 10 Giugno a Piacenza si è tenuto il **Delphi Day 2010**, la manifestazione annuale che racchiude una giornata di seminari tecnici, seguita da una giornata di conferenza, discussione e incontro rivolta a tutti coloro che utilizzano **Delphi** per lavoro o per divertimento.

Le adesioni a questa 9a edizione sono state circa 70, per un programma fitto di conferenze e seminari tecnici.

Tra i partecipanti più illustri, Jason Vokes (Director of Technologies and Marketing for Embarcadero International) che ha presentato le attività di Embarcadero e gli sforzi che questa Azienda sta facendo per promuovere Delphi e creare un marketing più efficace e una strategia di comunicazione per il prodotto.

E' stato un intervento dai contenuti ampi, poco tecnici, ma molto interessanti e ben definiti.

Alla fine della giornata David I, collegato da Scotts Valley, ha descritto un quadro della recente roadmap Delphi, e ha risposto ad alcune domande specifiche del pubblico.

Per inevitabili problemi di larghezza di banda, è stata disattivata la condivisione webcam, così si è potuto vedere solo le sue diapositive e ascoltare la sua voce dal vivo. Di tanto in tanto la larghezza di banda lasciava a desiderare e l'audio... sembrava un LP che gira a velocità ridotta.

Per fortuna, questo problema è stato occasionale e la maggior parte della sessione è stata chiara e fluida.

Queste due sessioni hanno mantenuto i partecipanti al passo con le ultime evoluzioni strategiche, ma non c'era nulla che gli sviluppatori Delphi hard-core già non sapessero.

Alcune delle sessioni più tecniche sono state molto interessanti. In particolare la sessione di Marco Cantù e Paolo Rossi, dal titolo "Delphi e dati ovunque" ha descritto un modo nuovo e inconsueto per l'accesso ai dati da un'applicazione Delphi, tra cui:

#### BASICS Live Helpdesk

**Live Helpdesk**[Click here...](#)

# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager<sup>®</sup>

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*

# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager®

## *Formazione*

### **Prima generazione:**

Il corso viene effettuato da personale specializzato, presso la sede del Cliente o in sessione remota, per gruppi di massimo 4 persone.

### **Seconda generazione:**

**Formazione Base:** permane come nella prima generazione

**Formazione di approfondimento Regolatorio:** Obiettivi: applicazione del metodo DOSSIER MANAGER® per la gestione delle problematiche di gestione del P.I.F.

Destinatari: Regulatory Affairs Specialists utilizzatori del metodo Dossier Manager®.

### **Corsi di aggiornamento tecnico normativo:**

Vengono organizzate **Giornate di Training interaziendale** sulla Gestione del Product Information File con l'utilizzo del metodo Dossier Manager®.

Obiettivi: applicazione del metodo DOSSIER MANAGER® per la gestione delle problematiche di gestione del P.I.F.

Destinatari: Regulatory Affairs Specialists utilizzatori del metodo Dossier Manager®.

Il programma comprende **attività di esercitazione** sui temi trattati.

### **ACCADEMIA:**

Formazione in convenzione con ENTI e Università:



ISTITUTO  
FERRARIS—PANCALDO

# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager®

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*



# L'evoluzione del Metodo Dossier Manager®

## *Aggiornamenti*

Gli aggiornamenti tecnico normativi di Dossier Manager® costituiscono il fiore all'occhiello dell'intero metodo. Sono da sempre supervisionati da «Via Accademia 33», tramite la società di servizi controllata dall'associazione (Unipro e poi Cosmetica Italia).

Con l'evoluzione della tecnologia la fruibilità del servizio è andata migliorando negli anni. La distribuzione è tuttavia ancora la parte più complessa del processo.

Gli aggiornamenti vengono distribuiti in batch: quando possono essere raggruppate un numero di informazioni che merita un aggiornamento, o c'è una restrizione di particolare interesse, l'aggiornamento viene distribuito.

Il futuro del Metodo Dossier Manager<sup>®</sup>:  
da....

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*

# Il futuro del Metodo Dossier Manager<sup>®</sup>: a...

*Software*

*Formazione*

*Aggiornamenti*

*Assistenza*

# Il futuro del Metodo Dossier Manager®

*Aggiornamenti*

*Assistenza*

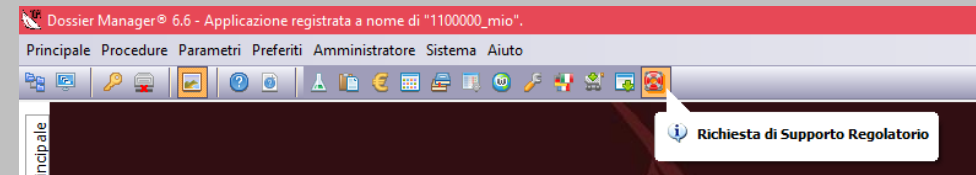


Strutturazione della collaborazione CIS-DM:

- Accesso diretto al servizio D-Manager / CIS di **supporto regolatorio**.
- aggiornamenti normativi di D-Manager / CIS notificati direttamente sul software **in tempo reale**.
- **avvisi e messaggi** su temi regulatory direttamente in Dossier Manager.

# Supporto regolatorio

- Il supporto regolatorio è una funzione disponibile all'utente finale per inviare richieste direttamente al supporto regolatorio fornito da Integra in collaborazione con CIS

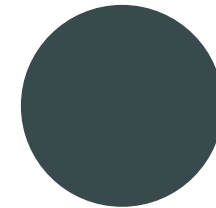


1. Informazioni del contatto	2. Dettaglio errori	3. Configurazione screenshot
A dialog box titled 'Invio richiesta di supporto' with a sub-header 'Informazioni del contatto'. It contains input fields for 'Il tuo nome:' (filled with 'Carlo') and 'La tua email:' (filled with 'carlo@bobsoft.com'). There is a checked checkbox for 'ricordami' and buttons for 'Continua', 'Salta', and 'Annulla'.	A dialog box titled 'Invio richiesta di supporto' with a sub-header 'Informazioni per il supporto'. It contains a text area with the prompt: 'Descrivi in dettaglio la tua richiesta: Vorrei alcune info circa le possibilità o meno di includere la Mica (che sebbene abbia un suo Color Index non viene mai indicato in INCI in tale modo) nei Mey Contain (siccome ho una palette di 8 referenze in cui solo in una di esse abbiamo tale Mica); se ciò è possibile, va indicata proprio come "Mica" o come "CI 77019 (Mica)"?'. Buttons for 'Continua', 'Salta', and 'Annulla' are at the bottom.	A dialog box titled 'Invio richiesta di supporto' with a sub-header 'Configurazione Screenshot'. It has a checked checkbox 'Attacca lo screenshot alla invio' and a preview window showing a screenshot of a software interface. Below the preview is the text '(clicca per modificare l'immagine)'. Buttons for 'Continua', 'Salta', and 'Annulla' are at the bottom.
<p><b>E' necessario indicare le informazioni del mittente. Spuntando "ricordami" il programma si ricorderà per gli invii futuri.</b></p>	<p><b>E' importante descrivere nel dettaglio la richiesta di supporto tecnico!</b></p>	<p><b>E' possibile quindi "attaccare" la schermata oggetto della richiesta (se ha senso).</b></p>

- In caso di richiesta prevista dal contratto di manutenzione la risposta verrà fornita direttamente da [regulatory@dossiermanager.it](mailto:regulatory@dossiermanager.it).
- In caso di necessità di maggiori approfondimenti CIS potrà fare una proposta diretta di consulenza/supervisione/assistenza
- Il servizio da parte di CIS potrà essere effettuato, se il tipo di licenza lo permette, e su vostra autorizzazione, tramite una connessione provvisoria al vostro Dossier Manager.

---

## Supporto regolatorio



# Approfondimenti sulle nuove funzionalità *(inerenti alle attività di Regulatory Office)*

Antonio Lazzarini:

- Aggiornamenti normativi in tempo reale
- Avvisi / news
- Black list
- Regulatory Test
- ....



Panoramica delle nuove opportunità di D-Manager  
(connesse con le attività di Regulatory Management)

- Regulatory 4R&D
- il link tra R&D e Regulatory fornito dal nuovo «Lab Manager»





# NUOVE opportunità con D-Manager

Oggi solo accenni  
(parliamo di  
approfondimenti  
nell'area Regulatory)

Presto un Workshop  
dedicato!



Key Account manager



Project manager



Digital marketing Specialist

# Novità organizzative



18  
giugno  
2018

GIORNATA  
APPROFONDIMENTO



COSMETICA ITALIA  
SERVIZI



Buon proseguimento

# Da Dossier Manager a D Manager

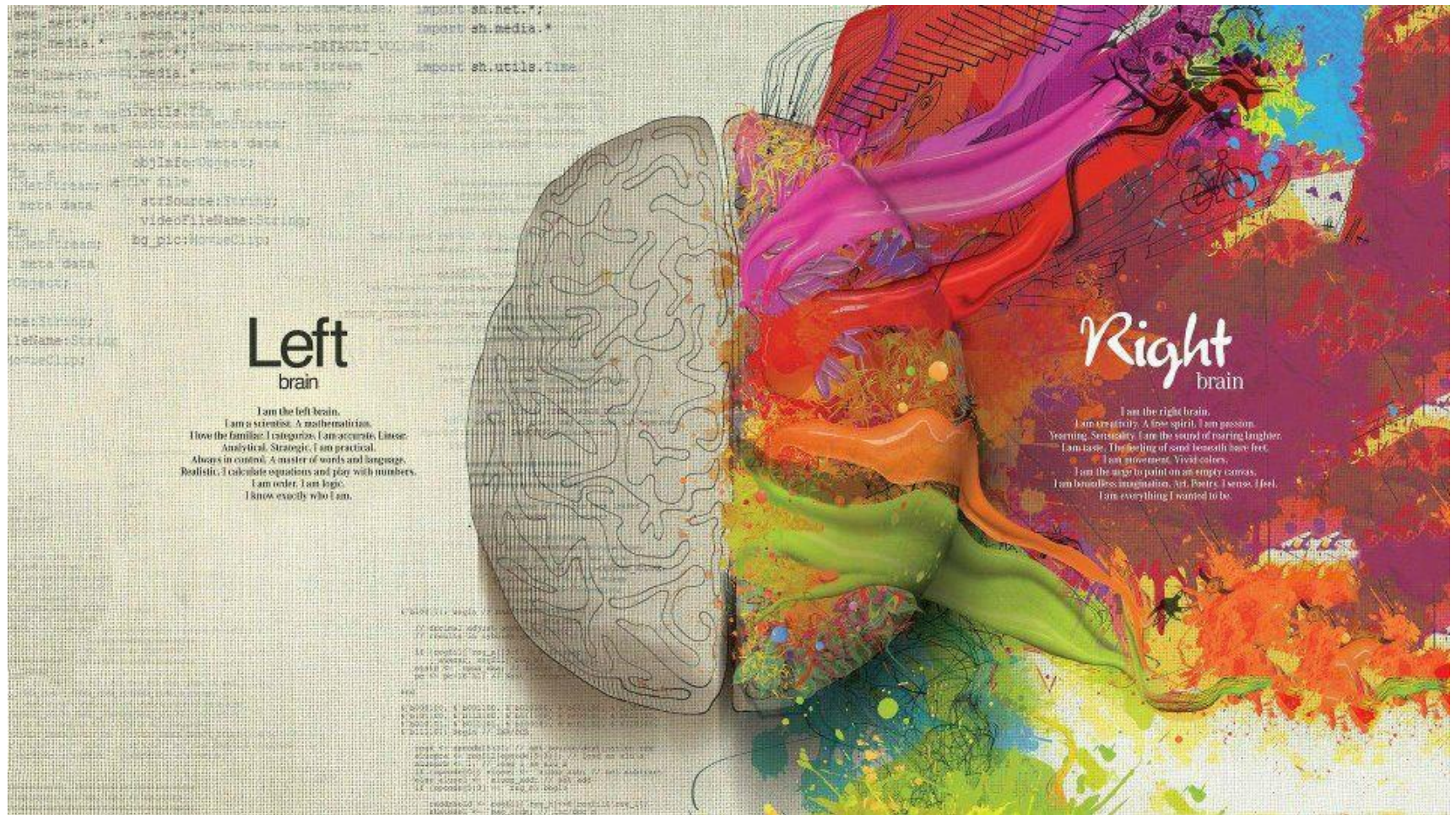
---

## **Il nuovo modulo R&D**

MARIA FERRERO

*Project Manager INT.E.G.RA.*





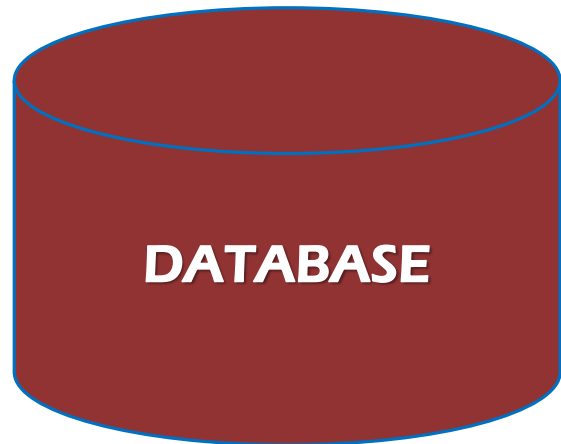
C'era una volta..



# Dossier MANAGER<sup>®</sup>

Il generazione

integrate software system





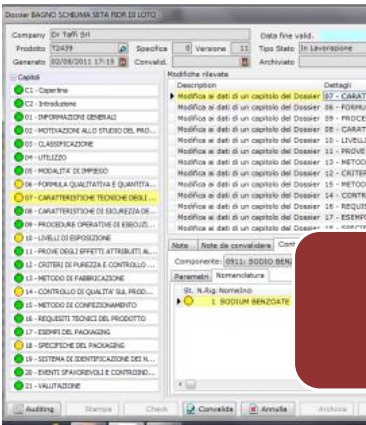


**Interfacciamento**

**Aggiornamenti tecnico-normativi**

**Dati di base**

- Dati di Base
- Anagrafica Articoli
- Anagrafica Clienti Fornitori
- Formule elenco generale
- Unità di Misura



**Check e Convalida**

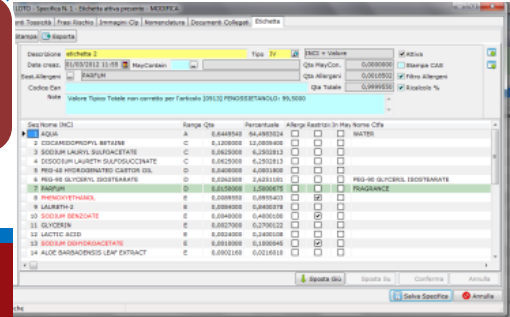


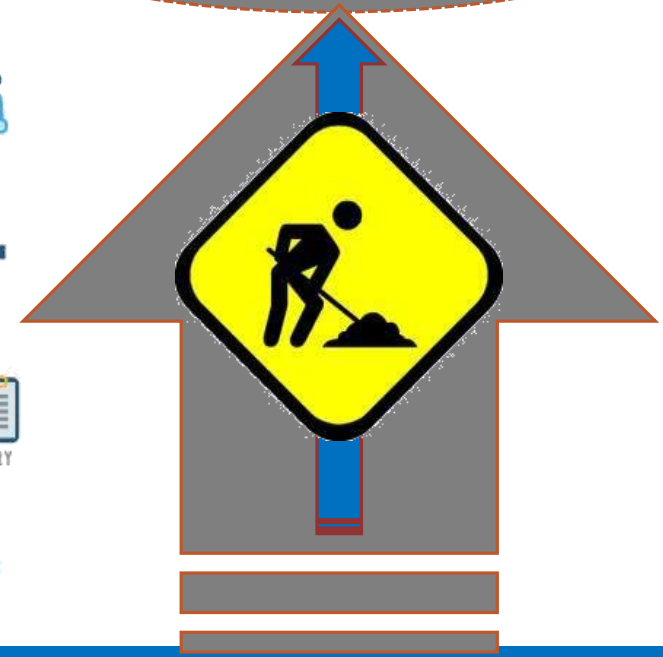
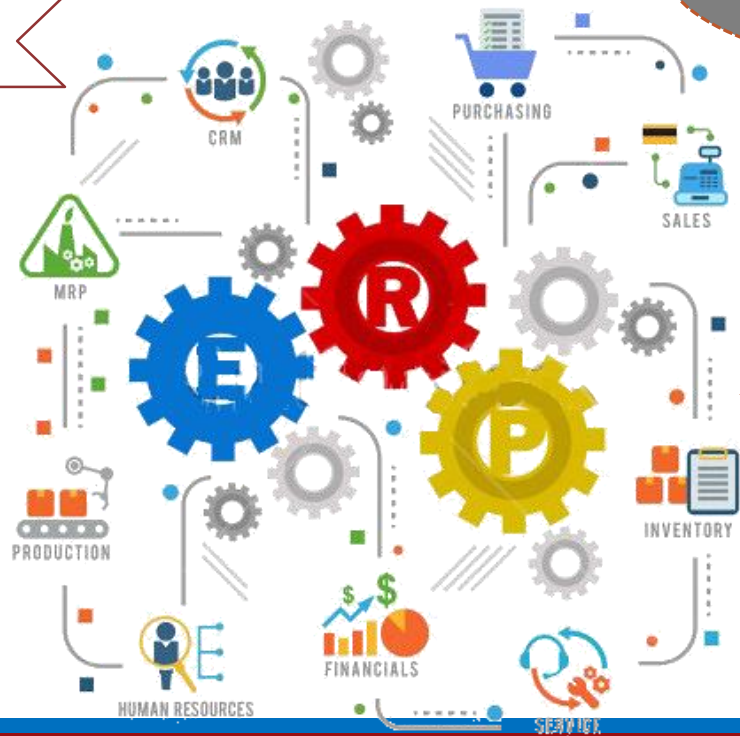
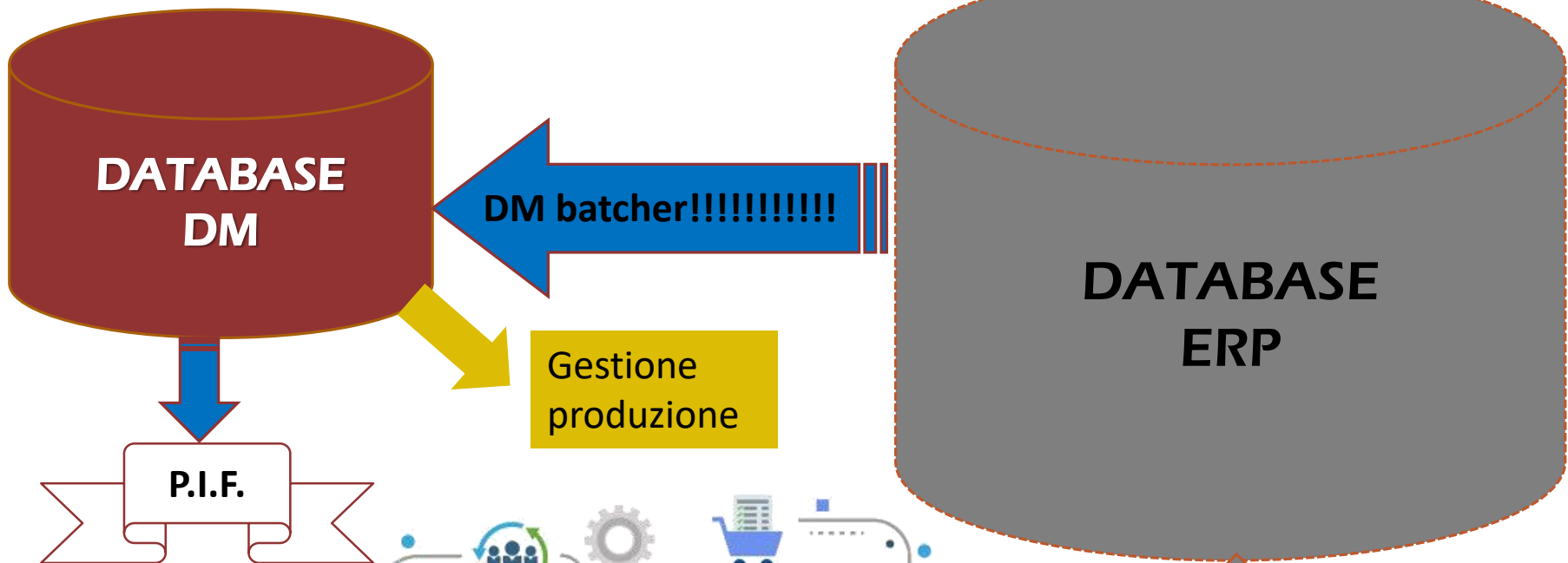
**Dati tecnici**

- Dati Tecnici
- Anagrafica Parametri Specifici
- Composizione MayContain
- Composizione Range Etichetta
- Manuale CTF
- Dizionario INCI
- Specifiche elenco generale

**Product Information File**

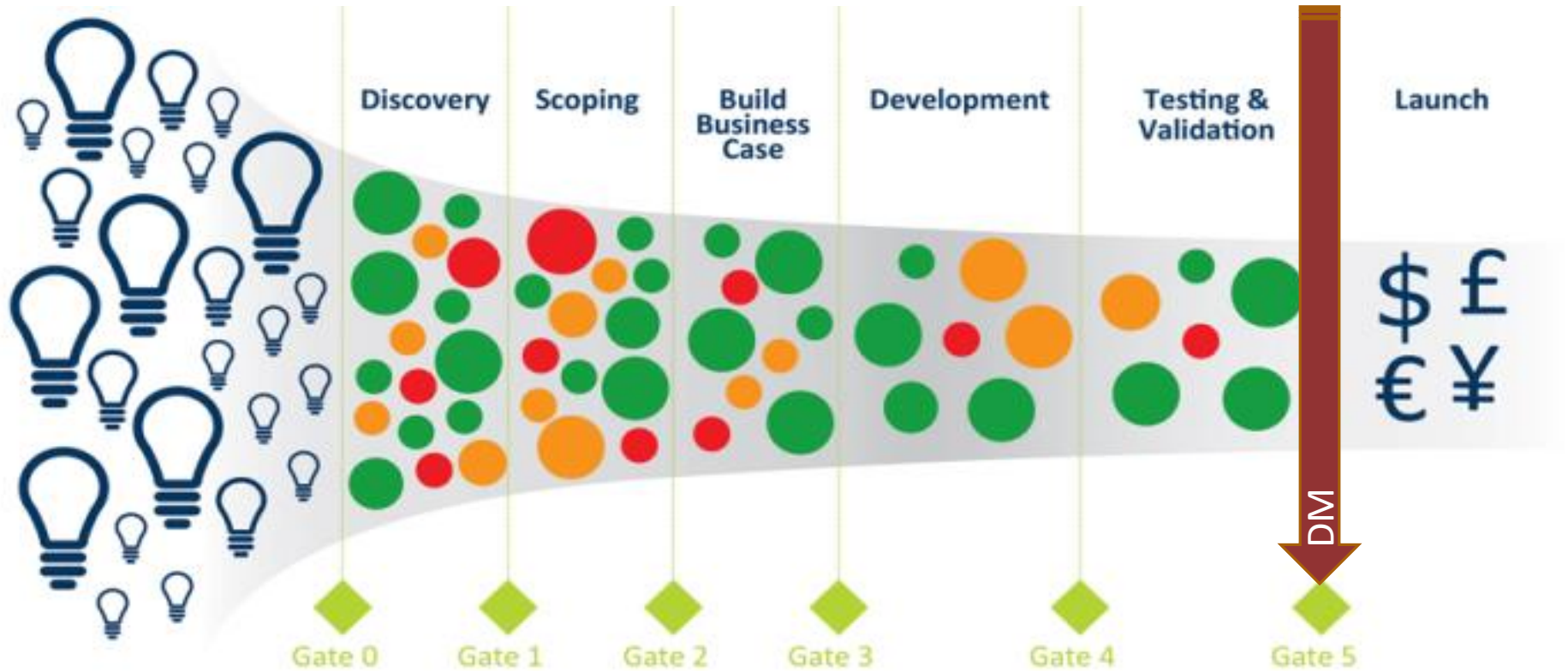
**Etichetta**

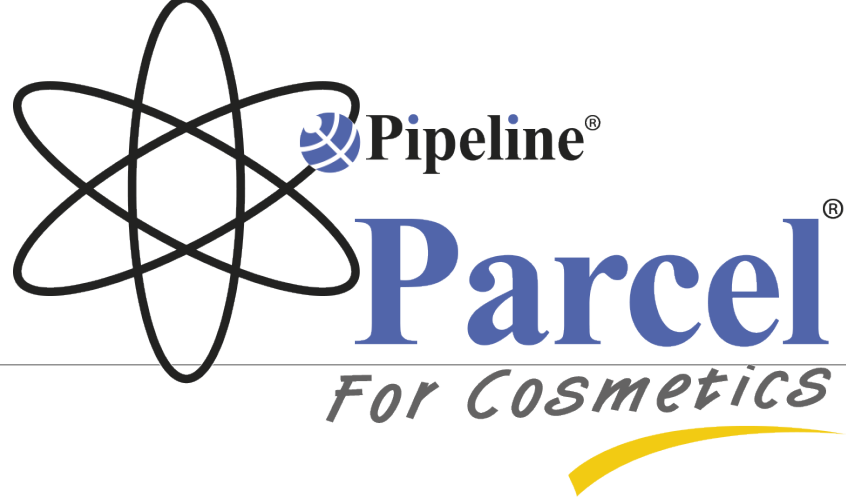






# Innovation funnel





**Pipeline<sup>®</sup>**  
**Parcel<sup>®</sup>**  
*For Cosmetics*

- Regulatory 4 R&D

- Regulatory test → report

Capitoli	
✓	C - Regulatory Report
⚠	01 - Composizione qualitativa e quantitativa
✓	02 - Esposizione al prodotto cosmetico
⚠	03 - Esposizione alle sostanze
⚠	04 - Profilo tossicologico delle sostanze

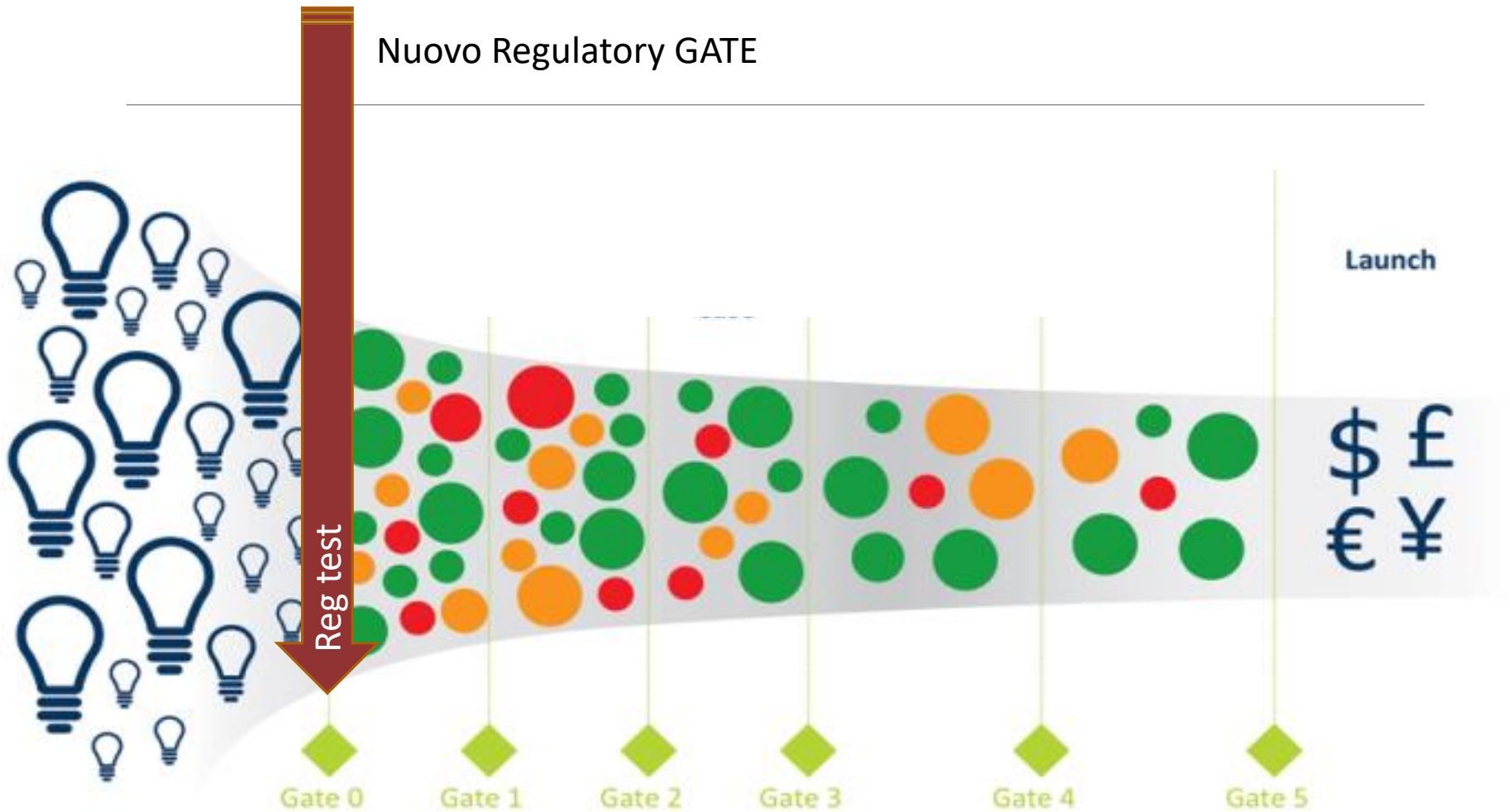
Capitoli	
✓	C - Regulatory Report
✓	I - Introduzione
⚠	01 - Composizione qualitativa e quantitativa
⚠	02 - Caratteristiche fisiche/chimiche e stab...
✓	03 - Impurezze, tracce, informazioni sul m...
✓	04 - Esposizione al prodotto cosmetico
⚠	05 - Esposizione alle sostanze
✓	06 - Profilo tossicologico delle sostanze
⚠	07 - Avvertenze ed istruzioni per l'uso rip...
✓	08 - Descrizione del metodo di fabbricazione

# III generazione

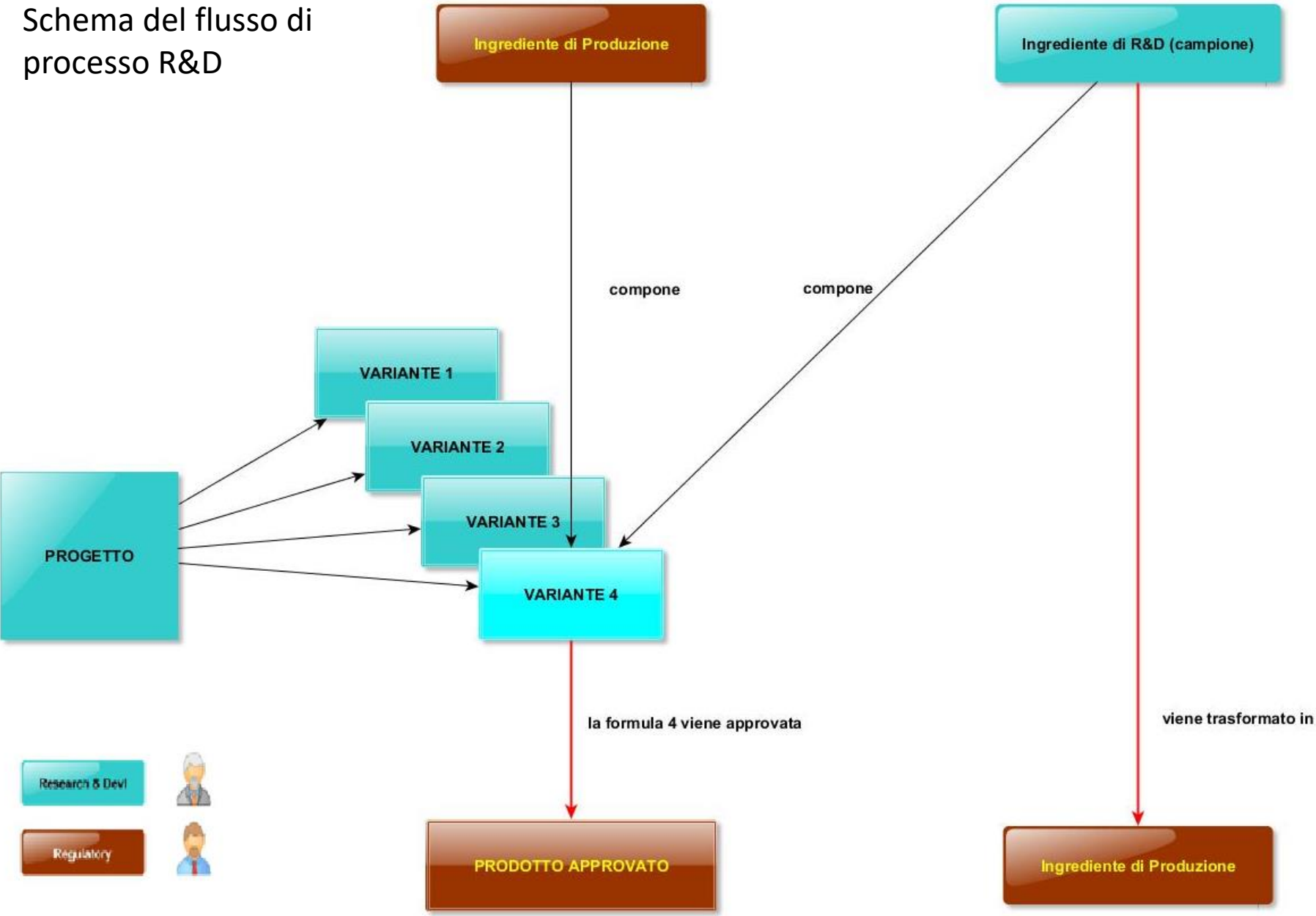
---



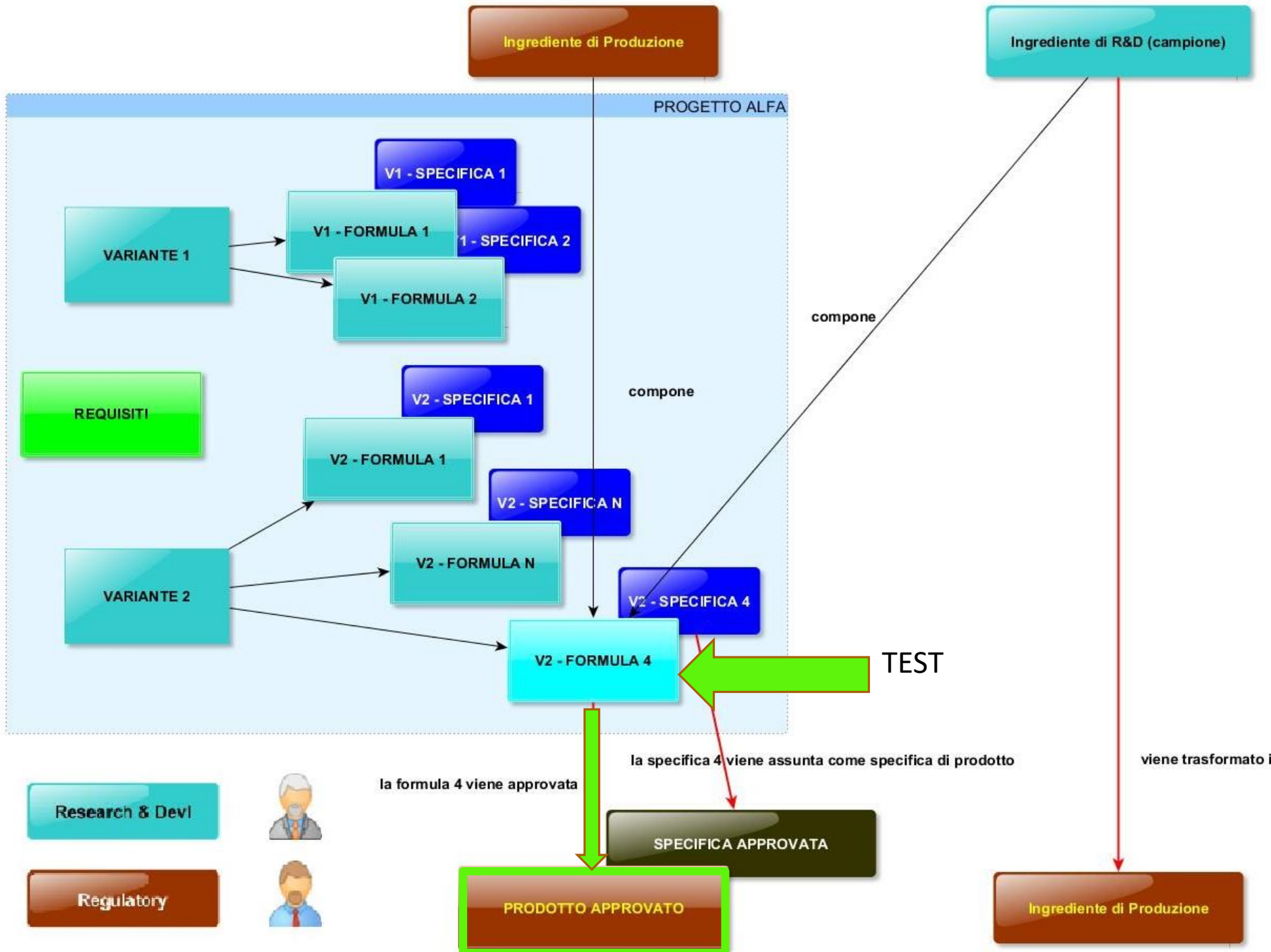
# Modulo Lab in D-Manager



# Schema del flusso di processo R&D







# III generazione





**MANAGER**

from data to documents





**COSMETICA ITALIA**  
SERVIZI



**IL WORKFLOW DEI DATI TOSSICOLOGICI SECONDO IL  
REG. 1223/2009: EVOLUZIONI, ASPETTATIVE DELLE  
AUTORITÀ SANITARIE E STRATEGIE OPERATIVE**

Dr. Matteo Zanotti Russo

# Argomenti

Introduzione normativa: basi

Criteri di valutazione

Parametri e dati per la VdS

Calcolo del MoS, fonti del NOAEL

La gestione dei dati

Ispezioni sanitarie

# Parte Normativa

# Reg. 1223/2009

- Immediata applicazione nei 27 paesi UE (non deve essere recepito: è immediatamente operativo)
- Identificazione della persona responsabile per la immissione sul mercato in UE**
- Identificazione e responsabilità dei distributori (obbligati a notificare)
- Identificazione del Valutatore della sicurezza e maggiore complessità del Dossier Cosmetico**
- Identificazione e gestione dei nanomateriali
- Registrazione unica valida per tutti i paesi UE **con invio delle immagini del packaging**
- Rafforzamento dei controlli sul mercato: **obbligo di segnalazione di non conformità gravi alle autorità competenti**
- Norme di buona fabbricazione (GMP) come da ISO EN 22716:2008**
- Inventario INCI Glossario
- Verifica della sostenibilità dei claim pubblicitari

# Reg. 1223/2009: Definizione di Sicurezza

## Articolo 3 Sicurezza

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

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

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

- **Quasi identica alla 76/768/EEC**
- **Compare la Persona REsponsabile**

# 3 acronimi: RP, SA, GMP

## - Responsabilità e ruoli:

- Persona Responsabile (RP) Artt. 4,25
- Valutatore della Sicurezza (SA) Art. 10
- Fabbricante (Manufacturer) Art. 8
- Norme di Buona Fabbricazione (GMP) → ISO 22716 Art. 8

## - Mutua influenza dei ruoli

- Persona Responsabile: risponde di aspetti normativi, tecnici, produttivi, tossicologici (art. 25)
- **RP Interagisce con SA per avere supporto nella valutazione tossicologica → dossier “dinamico” → SA tiene aggiornato costantemente il dossier e tiene informato RP**
- Interagisce con il Fabbricante poiché risponde delle GMP

## - Etichettatura:

- Nuovi Simboli
- Indicazione della persona Responsabile, detentore del Dossier

# Valutazione di Sicurezza: Art. 10

1. 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.



## Valutazione della sicurezza:

- Cosa è? A cosa serve? → E' un "obbligo", un documento... o è uno "strumento"?
- Qual è il ruolo del Valutatore della Sicurezza?
- Quali discipline e competenze richiede?
- Quali sono gli "input" e gli "output"?

# Struttura della VdS

Allegato I:

- CPSR – A (dati)
- CPSR – B (conclusioni)

# PIF-CPSR-SA

- A cosa “serve”?
- Chi è Responsabile del PIF?
- Chi è Responsabile del SA/CPSR-pB?
- A chi è destinato?
- Che ruoli hanno RP e SA?
- E' correlato alle GMP?

# Punti critici

- Persona Responsabile: il punto di contatto delle autorità sanitarie
- Norme di buona fabbricazione (GMP): verifica della Filiera Produttiva e dimostrazione di conformità alle autorità sanitarie
- Product Information File (PIF): completo, **aggiornato** e immediatamente disponibile
- Cosmetovigilanza: procedura di raccolta ed elaborazione dati, **aggiornamento PIF**, segnalazione alle autorità sanitarie

# PIF

## **Responsabile: RP**

- Descrizione del prodotto
- **Cosmetic Product Safety Report (CPSR A + B)**
- Dichiarazione di conformità alle GMP
- Dichiarazione non animal testing
- Dichiarazione di assenza di sostanze CMR
- Eventuali studi di efficacia

# Cosmetic Product Safety Report (CPSR)

Allegato I del Reg. 1223/2009: descrizione del  
CPSR

- CPSR A: informazioni sul prodotto
- CPSR B: credenziali del Valutatore della Sicurezza, valutazione della sicurezza, **reasoning (motivazioni)**

# CPSR A (informazioni)

- **Composizione quantitativa e qualitativa dei prodotti cosmetici**
- **Caratteristiche fisiche/chimiche e stabilità del prodotto cosmetico**
- **Qualità microbiologica Impurezze, tracce, informazioni sul materiale d'imballaggio**
- **Uso normale e ragionevolmente prevedibile**
- **Esposizione al prodotto cosmetico**
- **Esposizione alle sostanze**
- **Profilo tossicologico delle sostanze**
- **Effetti indesiderabili ed effetti indesiderabili gravi**
- **Informazioni sul prodotto cosmetico**

# CPSR B (Valutazione della Sicurezza)

- **Conclusioni della valutazione**
- **Avvertenze ed istruzioni per l'uso riportate sull'etichetta**
- **Motivazione**
- **Informazioni sul valutatore e approvazione della parte B**
  - Nome e indirizzo del valutatore della sicurezza.  
Prova delle qualifiche del valutatore della sicurezza.  
Data e firma del valutatore della sicurezza.



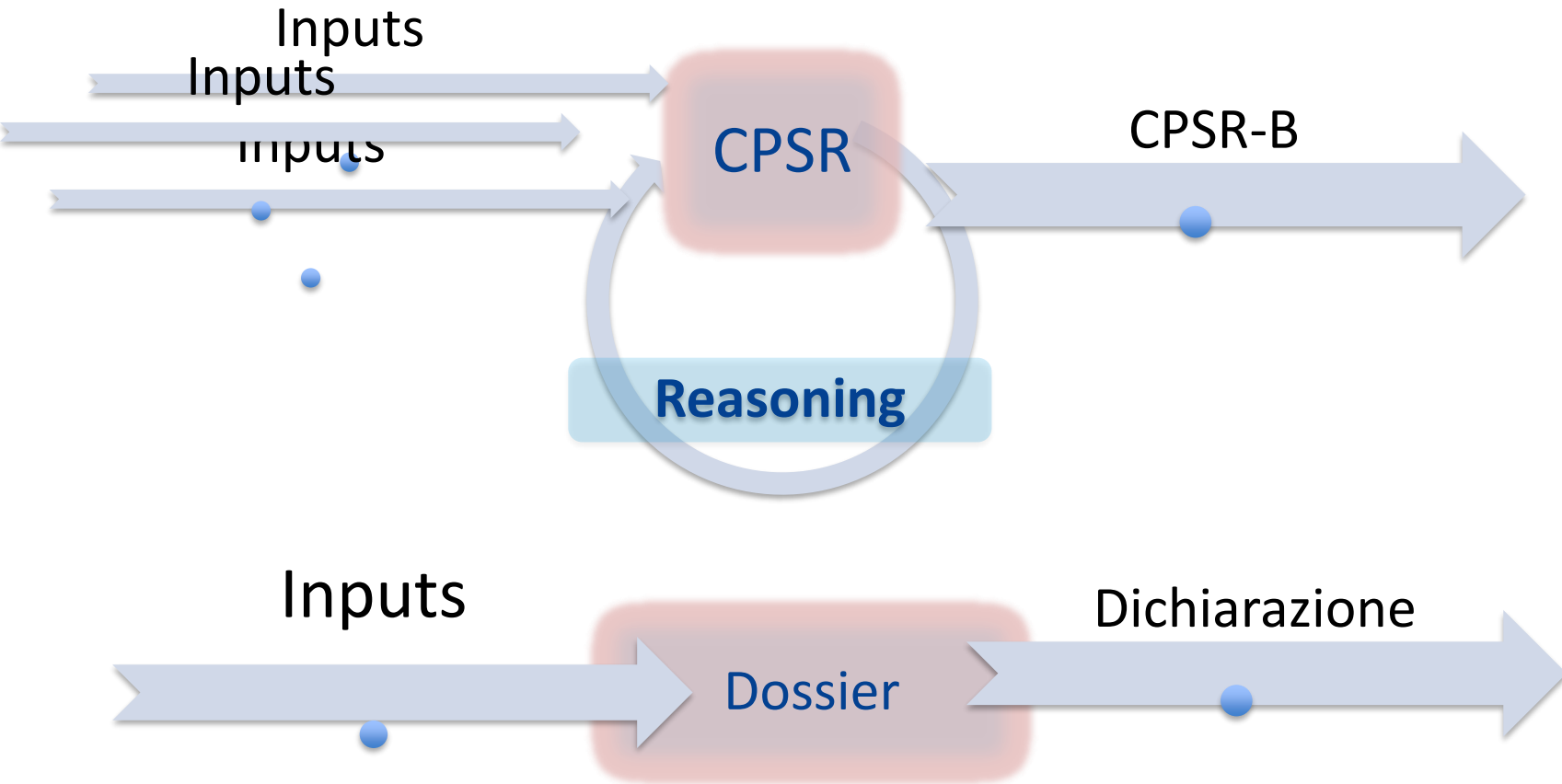
# Criticità del PIF/CPSR

- Completo ed esaustivo
- **Non è un “documento”, è uno “strumento”:**
- Aggiornato (cambiamenti di processo o aggiornamenti scientifici o tossicologici)
- Contiene informazioni che devono essere trasmesse a chi realizza il prodotto (parametri, impurezze): PIF → GMP
- Riceve informazioni da chi realizza il prodotto (anomalie, cambiamenti, aggiornamenti) GMP → PIF

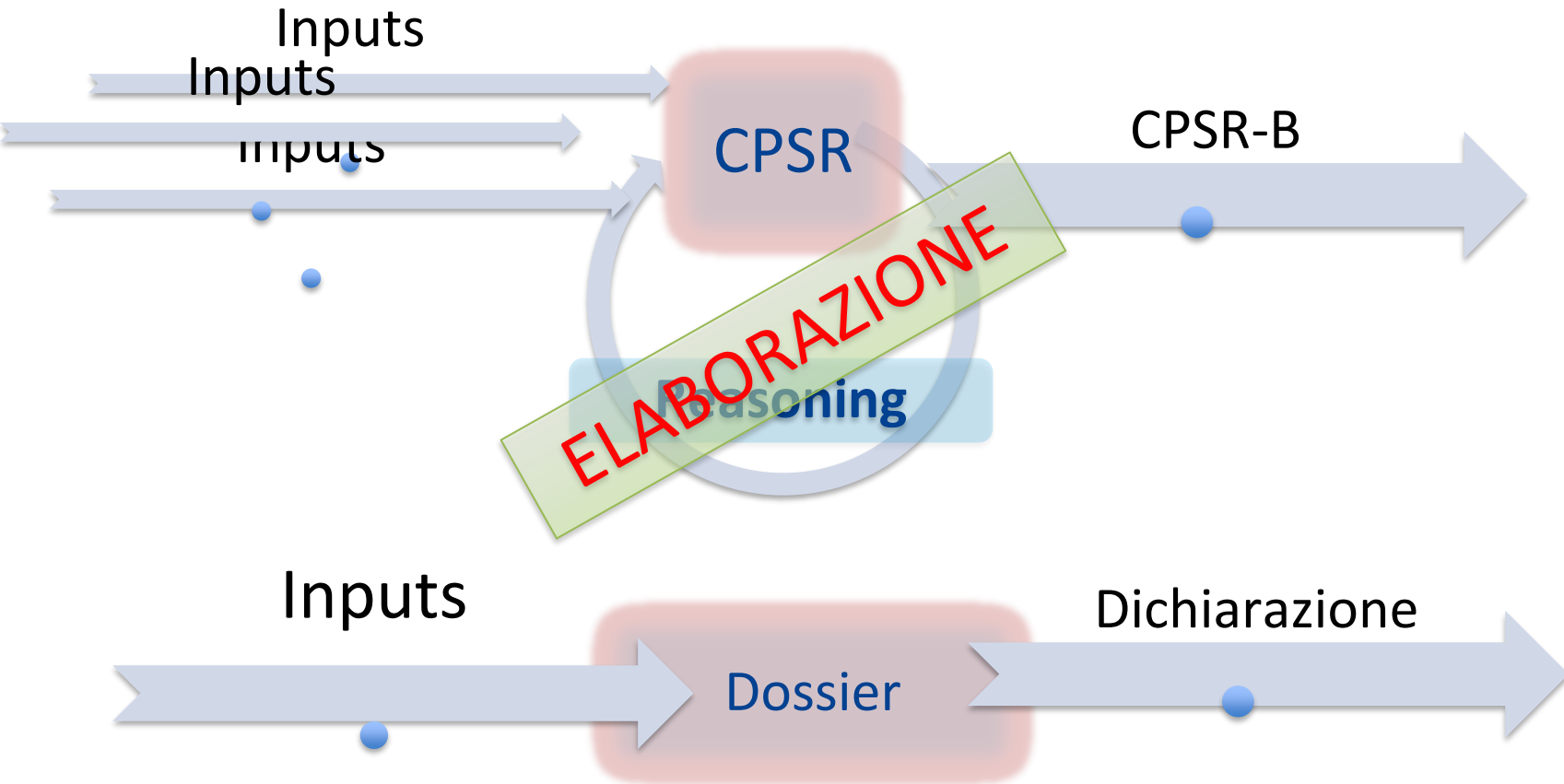
# 1

- CPSR-A → STRUMENTO PER IL VALUTATORE

# Dossier Vs CPSR



# Dossier Vs CPSR



# 2

- CPSR-A+B → STRUMENTO PER PRODUZIONE (GMP)

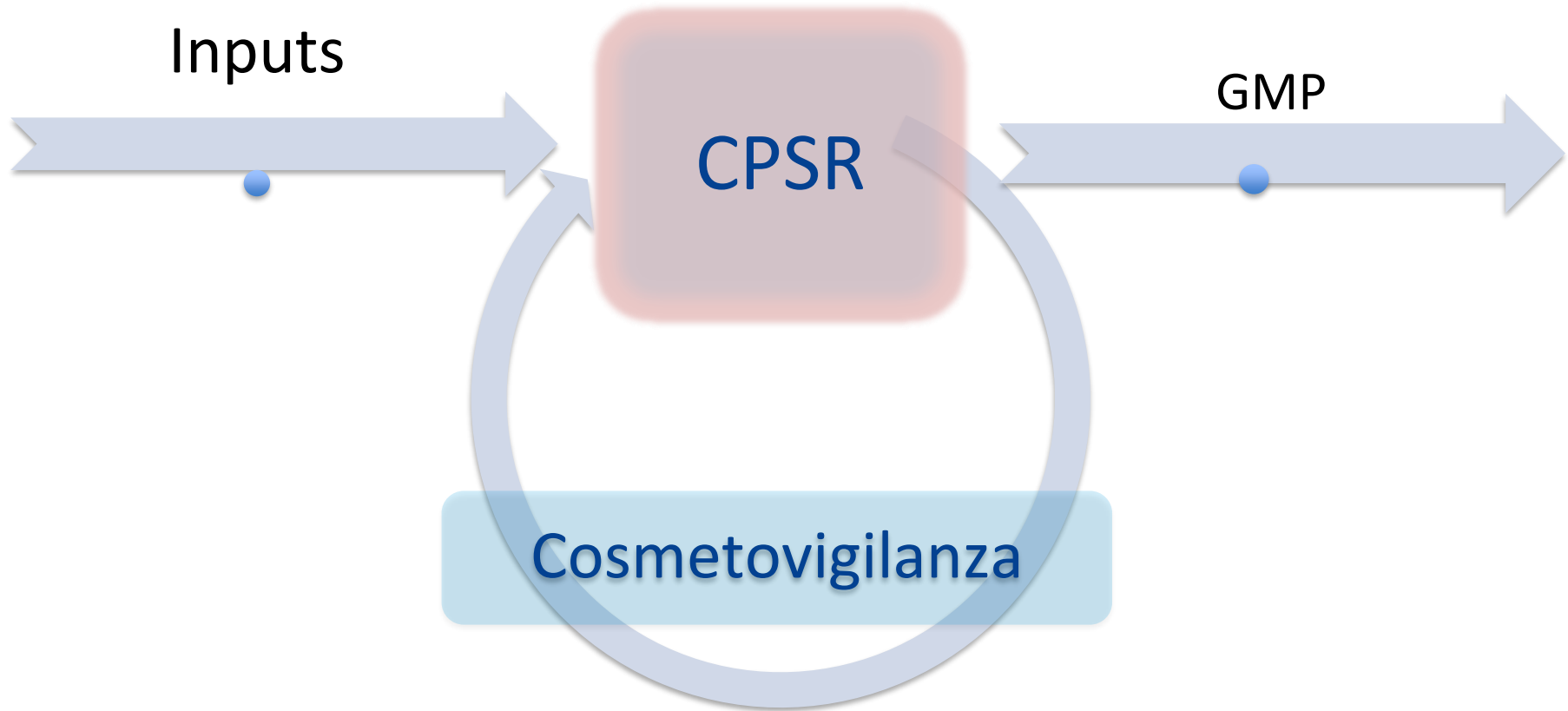
# CPSR nel flusso di lavoro per un nuovo prodotto cosmetico



# 3

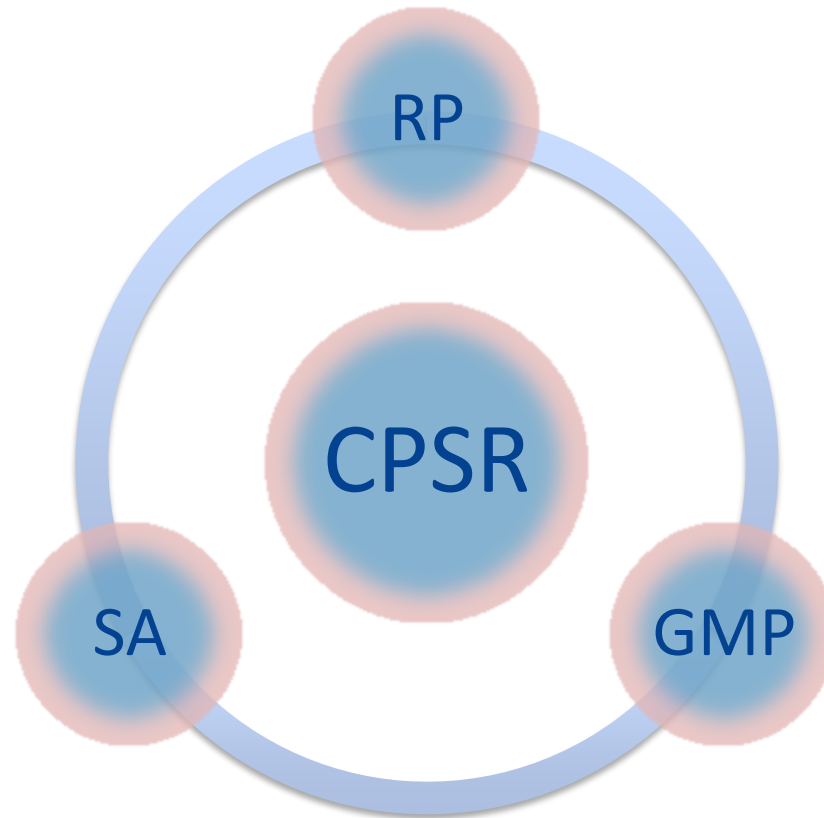
- CPSR-A+B → COSMETOVIGILANZA-STRUMENTO PER RP

# Interazione CPSR- Cosmetovigilanza





# Strutture e Processi



# VdS: Ruolo nel “loop” GMP-RP-PIF

→ VdS → “Istantanea” del prodotto “Ideale”

Rappresentativo di ogni lotto che verrà commercializzato

VdS → risponde della completezza e della correttezza della valutazione

RP → risponde della correlazione di ogni lotto immesso in commercio al prodotto “ideale” valutato dal Safety

Assessor → Strumento?: GMP → Parametri

Significativi?: Specifiche → Margini di tolleranza?: Range di Specifica

**Il Safety Assessor non si limita a dichiarare il prodotto “conforme”, ma risponde della individuazione dei parametri critici e dei range di accettabilità ai quali la produzione dovrà attenersi (GMP).**

# FAQ e falsi miti

- LA VdS è un obbligo del Reg. 1223/2009 → Vero, ma non solo...
- La Responsabilità della VdS è in capo al Safety Assessor → Falso
- Il CPSR deve essere aggiornato solo in caso di cambiamenti nel prodotto → Falso

# PIF/CPSR=strumento

- È un obbligo
- Un esercizio scientifico
- È la fotografia di un prodotto (o, meglio, è il “film”)
- È uno strumento, finalizzato a:
  1. Difendere la RP
  2. Individuare parametri critici (specifiche) che devono essere garantiti dalla produzione in GMP
  3. Descrizione rappresentativa di tutti i lotti di prodotto sul mercato e aggiornata

# II RUOLO del CPSR



# Dati

- Trovarli
- Gestirli
- Elaborarli



# Le linee guida per il SA

- Colipa '97
- Cosmetics Europe 2011
- SCCS “note of guidance” 2012
- EU Guidelines, draft 2012
  
- Linee Guida Packaging:
  - Ist.Italiano Imballaggi
  - Linee Guida EU

# Linee Guida Colipa 1997

- Nate per guidare al VI emendamento (93/35/CE) → introduzione della Valutazione della Sicurezza
- Reazioni da evitare: irritazione e sensibilizzazione cutanea
- Tenere conto della esposizione al sole
- Esposizione sistemica del cosmetico → ingestione accidentale o assorbimento percutaneo



# Colipa '97

Approccio “strategico” e importanza degli ingredienti:

- *There is no formalistic approach to the safety evaluation process. The actual process will vary from product to product according to the novelty of the product composition and to the relevance and adequacy of information available. However, as a general rule, the major basis for safety evaluation is provided by considering the toxicological profile of ingredients.*

# Colipa '97

○ The main sources of toxicological data on ingredients are the suppliers. → OGGI REACH

Other sources of toxicological data may be obtained from:

- scientific literature, databases (e.g. Toxline, Medline), reports issued by the US Cosmetic Ingredient Review (CIR) program, Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) monographs, reports by ECETOC, NTP, BIBRA, etc.;
- Safety Data Sheets;
- in-house experience with the particular ingredient and cosmetic products containing it;
- expert judgement based on similarities with chemically related substances.

# Colipa '97

- Ingredients listed in Annexes III to VII of the Cosmetics Directive do not need supporting evidence provided that they are used as specified in the Annexes.
- Intrinseca sicurezza degli ingredienti elencati negli allegati
- Esempio: cosmetici senza conservanti?

# Colipa '97

- It should be noted that the EU Scientific Committee on Cosmetology (SCC) has produced *Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation* → *Riferimento a linee guida SCC (poi SCCNFP – SCCP – SCCS)*

# Condizioni d'uso e esposizione

The following parameters have to be considered:

- class of cosmetic product(s) in which the ingredient is used;
- method of application (e.g. rubbed-in, sprayed, applied and washed off, etc.);
- concentration of ingredient in product;
- quantity of product used for each application;
- frequency of application;
- total area of skin contact;
- site of contact (e.g. mucous membrane, sunburnt skin);
- duration of contact (e.g. rinse-off products, leave-on products);

- reasonably foreseeable misuse which may increase exposure;
- type of consumers (e.g. children, people with sensitive skin);
- projected number of consumers;
- application to skin areas exposed to sunlight;
- quantity likely to enter the body.

This last point, which relates to systemic availability, is a critical issue in safety evaluation - the information is mainly provided by percutaneous absorption data.

# Impurezze a Analisi

*Colipa '97:*

E' responsabilità del **produttore** garantire i livelli di impurità minori di quelle chimicamente usuali o tecnologicamente inevitabili,

Per l'indisponibilità di ingredienti chimicamente ingredienti puri, sarà necessario definire un livello di purezza, e, nel caso della presenza di impurità tossicologicamente rilevanti, per definire la concentrazione massima ammessa.

La concentrazione massima ammessa di impurezze deve essere basata su dati tossicologici

Devono essere conosciuti o messi a punto metodi per l'identificazione, qualitativa e controllo quantitativo al fine di verificare la natura chimica del principio e del suo grado di purezza.

→ ANALISI DI MATERIE PRIME E PRODOTTO FINITO? **O**  
**strategia?**

# Ruolo del Valutatore

Determina:

- Se gli ingredienti rientrano nei requisiti di legge per tipologia e quantità
- Se i dati posseduti sono rilevanti e sufficienti
- Se sono attese interazioni tossicologiche rilevanti o modifiche alla penetrabilità
- Se sono necessari dati complementari su ingredienti o prodotto finito



# Interazione Valutatore/Azienda

- Il prodotto non può essere commercializzato se la conclusione del Valutatore è che il prodotto non sia sicuro.
- Le Raccomandazioni rilevanti per la sicurezza fornite dal Valutatore devono essere seguite.
- Conseguenze:
  - E' responsabilità dell'azienda applicare le indicazioni del Valutatore (alcuni pensano che il valutatore si carichi di tutte le responsabilità sul prodotto indipendentemente)
  - Il valutatore può esprimere "valutazioni con riserva"

# Linee guida Europee



**THE SCCS NOTES OF GUIDANCE  
FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS  
AND THEIR SAFETY EVALUATION  
9<sup>th</sup> revision**

# Linee guida europee per la valutazione di ingredienti e cosmetici finiti

Notes of Guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation 9<sup>TH</sup> revision

- Valutazione della sicurezza degli ingredienti
- Criteri di valutazione dei livelli di esposizione
- Valutazione della sicurezza dei prodotti finiti

# SCCS Notes of Guidance

Although the "Notes of Guidance" are mainly concerned with testing and the safety evaluation of the cosmetic substances listed in the Annexes of Regulation (EC) No 1223/2009 and those for which safety concerns have been expressed, they are also of interest for all substances intended to be incorporated in a cosmetic product. Even though the "Notes of Guidance" have not been written particularly for the latter purpose, they can indeed be of practical use in making a PIF (product information file) for a finished cosmetic product as currently required by Regulation (EC) No 1223/2009, Annex I.

The "Notes of Guidance" should not be seen as a checklist, but rather as an approach to be adapted on a case-by-case basis when evaluating the safety of a finished cosmetic product.

The safety evaluation of cosmetic substances and finished products remains a scientific exercise that can only be performed on **a case-by-case basis**.

# La sicurezza è basata sugli ingredienti

## 3-1 INTRODUCTION

### **The safety of cosmetic products is based on the safety of the ingredients**

The rationale behind the safety of the cosmetic product being based on the safety of its ingredients comes from the fact that many thousands of different cosmetic products on the EU market are all derived from a limited number of substances. Hence, toxicity testing has been concentrated on ingredients, and particularly on those that are intended to react with biological matrices and therefore are of most concern for human health. This is also the basis for the lists of authorised substances currently covering colouring agents, preservatives and UV-filters (Annexes IV, V and VI to Regulation (EC) No 1223/2009) and banned and restricted substances, respectively (Annexes II and III to Regulation (EC) No 1223/2009).

# Criteri linea guida SCCS

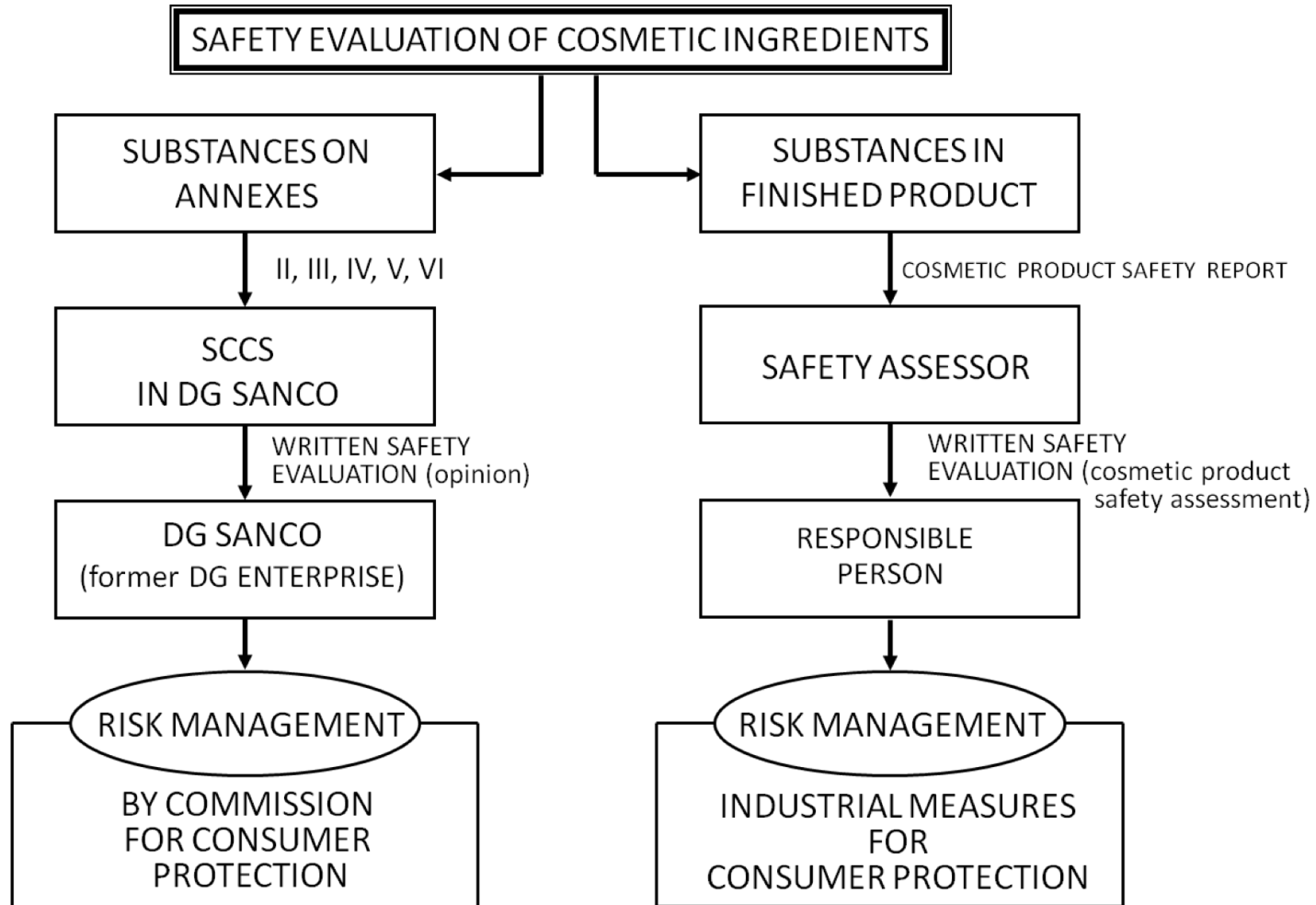
- NON è una check list ma fornisce i criteri che devono essere applicati caso per caso.
- **Conferma dell'importanza dei dati sulle materie prime**
- Indicazioni dettagliate sui metodi di valutazione (seconda parte) con criteri di calcolo del Margine di Sicurezza (MoS)
- Riprende e approfondisce le linee guida Colipa '97 (che vengono citate in numerosi paragrafi)
- Valutazione Etica dei test (no animal e protocollo di Helsinki per volontari)
- Anticipa le problematiche sui nanomateriali (poi affrontati in modo più specifico con il Regolamento 1223/2009)
- Capitolo specifico su coloranti per capelli
- Capitolo specifico su valutazione dei cosmetici finiti

# Obiettivi della Valutazione

Linea guida SCCS:

I problemi più frequenti correlati ai prodotti cosmetici sono afferibili a irritazioni cutanee (per definizione sono le alterazioni reversibili che recedono spontaneamente in 4 ore), reazioni allergiche o infiammatorie locali → **possono essere confermati/esclusi da test su volontari**

La grande varietà di tipologie, composizione e l'enorme scelta di ingredienti pone anche importanti problemi tossicologici poiché attraverso la pelle può verificarsi importante disponibilità sistemica → **studio/analisi su MP**



**Fig.1:** Safety evaluation of cosmetic ingredients in the EU.



# Valutazione del rischio

Procedimento in 4 step:

1) identificazione del pericolo: sulla base dei risultati di test in vivo, test in vitro, studi clinici, gli incidenti, gli studi epidemiologici umani e, se disponibili, studi di correlazione quantitativa struttura-attività (QSAR). Vengono presi in considerazione i dati chimico-fisico-tossicologici per determinare se la sostanza ha il potenziale di danneggiare la salute umana.

2) valutazione della dose-risposta: in cui viene studiata la relazione tra la risposta tossica e l'esposizione. Nel caso di un effetto con una soglia, viene determinata la dose alla quale non si osservano effetti avversi (NOAEL). Se il NOAEL non è disponibile, viene considerato il dosaggio più basso a cui si osservano effetti negativi (LOAEL) è usato. Nel caso di agenti cancerogeni non-soglia, viene preso in considerazione un parametro di dosaggio (ad esempio, T25) [Dybing et al. 1997].

- 3) La valutazione dell'esposizione: in cui sono determinati l'importo e la frequenza di esposizione umana al composto (incluse le potenziali esposizioni e determinati gruppi a rischio, come ad esempio bambini, donne incinte, ecc.)

- 4) Caratterizzazione del rischio: la probabilità che la molecola oggetto di indagine provoca danni alla salute umana e il livello di rischio, sono esaminati. Nel caso di un effetto soglia, il margine di sicurezza (MOS) è calcolato secondo la formula

$$\text{MoS} = \frac{\text{NO(A)EL}}{\text{SED}}$$

Dove SED= systemic exposure dosage

Per gli effetti “non soglia” (ad esempio effetti cancerogeni) il rischio è determinato mediante l'utilizzo di un parametro, definito come la quantità calcolata di una sostanza di prova somministrata giornalmente (ad esempio mg / kg di peso corporeo / giorno) che, in il caso di un agente cancerogeno non-soglia aumenta la frequenza di tumori in un sito specifico di una determinata percentuale (es. T25) [et Dybing al. 1997].

# Dermal absorption: Criterio dell'SCCS

## 3-4.4 Dermal / percutaneous absorption

In case the results are derived from an **inadequate *in vitro* study, or no dermal absorption data is available, 50% dermal absorption is used.**

**However, in case  $MW > 500$  Da and  $\log P_{ow}$  is smaller than -1 or higher than 4, the value of 10% dermal absorption is considered.**

# Caratteristiche chimico-fisiche degli ingredienti

- 1) l'identità chimica,
- 2) forma fisica,
- 3) peso molecolare,
- 4) la caratterizzazione e la purezza del prodotto chimico,
- 5) caratterizzazione delle impurità o contaminanti di accompagnamento;
- 6) solubilità;
- 7) coefficiente di ripartizione ( $\log P_{ow}$ ),
- 8) ulteriori specifiche fisiche e chimiche

Ogni Valutazione di sicurezza dovrebbe derivare da un dossier che esamina i punti 1-7. Le caratteristiche chimico-fisiche dovrebbero essere peraltro confermate nell'esame degli opportuni certificati di analisi.

# Caratterizzazione chimico-fisica degli ingredienti

Identificazione e valutazione di **componenti, additivi, impurezze.**

→ È responsabilità del produttore di cosmetici richiedere tutte le informazioni utili inerenti la composizione e l' idoneità all'uso cosmetico

Esempio: conservanti/antiossidanti in estratti vegetali

→ Valutare l'uso di sali/esteri e l'applicabilità dei dati di letteratura alle forme salificate/esterificate/dissociate/indissociate → equilibri di pH e influenza su caratteristiche, nocività, ripartizione nelle fasi

# Estratti vegetali

- Nel caso degli estratti vegetali? → altri parametri caratterizzanti: parte della pianta, rapporto droga/estratto, presenza e titolazione di attivi
- Presenza di pesticidi?
- Attenzione al CITES! (Convenzione di Washington → elenco delle specie protette)



# Peso molecolare (MW)

In molti casi non è un dato scontato →  
polimeri (naturali/sintetici)

MW → Cambia drammaticamente le  
caratteristiche chimico-fisiche e la  
biodisponibilità/passaggio trasdermico

Esempio: Acido Jaluronico → alto peso  
molecolare idratante (effetto barriera  
esterna) → basso peso molecolare  
assorbibile/ristrutturante/nutriente

# Identificazione e caratterizzazione delle impurezze

Conoscenza del metodo di realizzazione della MP

(estratto/sintesi): il 99% dei sottoprodotti (spesso nocivi) derivano da solventi residui/sottoprodotti di reazione.

Alcune MP sono appositamente limitate nelle impurezze in All. III (es. ossidi di Cromo esenti da CrVI, nitrosammine e alcanolamine secondarie in TEA o alcanolamidi)

In molti altri casi è la stessa impurezza ad essere indicata in All. II → Esempio: Carbomer con Benzene o Cicloesano-Dietilcarbonato

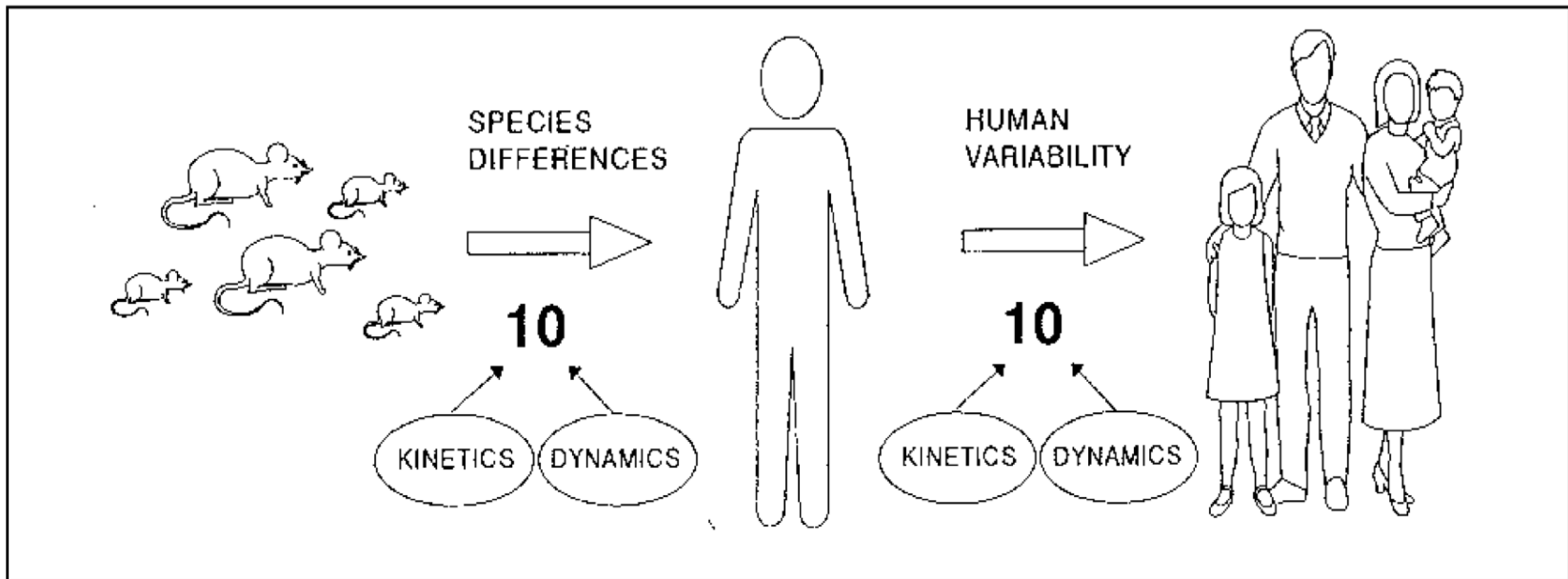
In altri ancora l'impurezza NON è in All. II ma è semplicemente pericolosa → Esempio: Cocamide DEA con Amidoamina (intermedio) e Dimetilaminopropilamina (precursore), agenti sensibilizzanti

# MoS

## 3-7.1 Calculation of the Margin of Safety of a cosmetic substance

*In risk characterisation, the last phase in the safety evaluation of a cosmetic substance, an uncertainty factor applies. For cosmetics, this factor is called the MoS and it is calculated by dividing the lowest NO(A)EL value of the cosmetic substance under study by its estimated SED:*

# Why 100?



**Fig.2:** Schematic representation of the extrapolation from animal to man [Renwick, 1998].

# Calculation of SED: dermal absorption

$$\text{SED} = \frac{\mathbf{DA}_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3}\text{mg}/\mu\text{g} \times \mathbf{SSA} (\text{cm}^2) \times \mathbf{F} (\text{day}^{-1})}{60 \text{ kg}}$$

With: SED (mg/kg bw/day) = Systemic Exposure Dosage  
DA<sub>a</sub> (μg/cm<sup>2</sup>) = Dermal Absorption reported as amount/cm<sup>2</sup>, resulting from an assay under in-use mimicking conditions<sup>1</sup>  
SSA (cm<sup>2</sup>) = Skin Surface Area expected to be treated with the finished cosmetic product (see section 4-2 for SSA values per product type)  
F (day<sup>-1</sup>) = Frequency of application of the finished product (F ≥ 1)  
60 kg = default human body weight

# SED by the amount of ingredient

$$\text{SED} = \mathbf{A} \text{ (mg/kg bw/day)} \times \mathbf{C} \text{ (\%)/100} \times \mathbf{DA_p} \text{ (\%)/100}$$

- With: SED (mg/kg bw/day) = Systemic Exposure Dosage
- A (mg/kg bw/day) = Estimated daily exposure to a cosmetic product per kg body weight, based upon the amount applied and the frequency of application (for calculated relative daily exposure levels for different cosmetic product types, see Table 3, section 4-2).
- C (%) = Concentration of the substance under study in the finished cosmetic product on the application site
- DA<sub>p</sub> (%) = Dermal Absorption expressed as a percentage of the test dose assumed to be applied in real-life conditions<sup>2</sup>

# Amount of applied product/surface

**Table 2:** Mean exposed skin surface area per product type [Bremmer et al. 2005] and frequency of application per product type

Product type	Skin surface area involved (RIVM)		Frequency of application*
	Surface area (cm <sup>2</sup> )	Parameters (if specified)	
<b>Bathing, showering</b>			
Shower gel	17500	total body area	1.43/day
Hand wash soap	860	area hands	10/day <sup>2</sup>
Bath oil, salts, etc.	16340	area body - area head	1/day
<b>Hair care</b>			
Shampoo	1440	area hands + 1/2 area head	1/day
Hair conditioner	1440	area hands + 1/2 area head	0.28/day
Hair styling products	1010	1/2 area hands + 1/2 area head	1.14/day
Semi-permanent hair dyes (and lotions)	580	1/2 area head	1/week (20 min.)
Oxidative/permanent hair dyes	580	1/2 area head	1/month (30 min.)

# ...and “Colipa Tables”

**Table 3:** Estimated daily exposure levels for different cosmetic product types according to Colipa (Cosmetics Europe) data [SCCNFP/0321/00; Hall et al. 2007, 2011].

Product type	Estimated daily amount applied	Relative amount applied (mg/kg bw/day)	Retention factor <sup>1</sup>	Calculated daily exposure (g/day)	Calculated relative daily exposure (mg/kg bw/day)
<b>Bathing, showering</b>					
Shower gel	18.67 g	279.20	0.01	0.19	2.79
Hand wash soap <sup>2</sup>	20.00 g	-	0.01	0.20 <sup>3</sup>	3.33
<b>Hair care</b>					
Shampoo	10.46 g	150.49	0.01	0.11	1.51
Hair conditioner <sup>2</sup>	3.92 g	-	0.01	0.04	0.60
Hair styling products	4.00 g	57.40	0.1	0.40	5.74
Semi-permanent hair dyes (and lotions) <sup>2</sup>	35 ml (per application)	-	0.1	Not calculated	-
Oxidative/permanent hair dyes <sup>2</sup>	100 ml (per application)	-	0.1	Not calculated <sup>4</sup>	-
<b>Skin care</b>					
Body lotion	7.82 g	123.20	1.0	7.82	123.20
Face cream	1.54 g	24.14	1.0	1.54	24.14
Hand cream	2.16 g	32.70	1.0	2.16	32.70



# NOAEL: few data available

## **The NO(A)EL value**

*The No Observed (Adverse) Effect Level is defined as the highest dose or exposure level where no (adverse) treatment-related findings are observed. It is mainly derived from repeated dose animal studies (90 day, developmental toxicity studies, etc).*

When making use of the Lowest Observed (Adverse) Effect Level (LO(A)EL) instead of the NO(A)EL, the SCCS usually takes into consideration an additional factor of 3 in the calculation of the MoS.

# Missing NOAEL...

Il NOAEL per molti ingredienti NON è disponibile: cosa fare?

Il reale significato del MoS>100:

**Non è un “semaforo”!**

**Non riduce la Responsabilità di RP/SA!**

***SCCS: Therefore, the SCCS will decide upon the relevance of MoS calculations on a **case-by-case basis**, taking into account the general toxicological profile of the substance under consideration, its toxicokinetic properties and its intended use.***

# Altre Fonti: Dati In Silico

- Rilevanza e Valenza
  - Accessibilità → software di **libero accesso**
  - **Interpretazione e uso nel PIF → Occorre una supervisione tossicologica specialistica**  
**(VALIDAZIONE)**
- Cluster di dati
- TTC

**Dato in Silico → NOAEL → MOS? Non è così ovvio....**

# Impurezze

# Impurezze

## **3-3.4 Identification and purity of the chemical and isomer composition**

The experimental conditions of the techniques used for the chemical characterisation (UV, IR and NMR spectroscopy, Mass Spectrometry, chromatographic techniques, elemental analysis, etc.) as well as the resulting spectra, chromatograms etc. should be provided.

The substance(s) used in physical and chemical tests, toxicity studies, etc., mentioned in the dossier, must be either exactly the same material(s) under consideration or justifiably representative of the substances present in commercial products.

When a substance is a mixture of isomers, only the relevant isomer(s) used as a cosmetic ingredient should be included in the safety assessment. The other isomer(s) is/are considered as an impurity or impurities. Information on isomer composition should be provided.

The degree of purity must be clearly defined. The validity of the analytical methodology used must be shown. When a reference material/standard is used for the determination of purity, a certificate of analysis of the reference standard should be submitted.

# Caratterizzazione Impurezze

## **3-3.5 Characterisation of the impurities or accompanying contaminants**

In addition to the purity of the substance under consideration, an identification of the nature of impurities that may be present must be stated, along with their concentrations. Impurities should be characterised and quantified by an appropriate analytical method, *e.g.* by HPLC-PDA, LC-MS/GC-MS, NMR spectroscopy etc., using reference standards where appropriate. There is no specific recommendation available to assess the limit of acceptable non-CMRs impurities for cosmetic products.

Small changes in the nature of some impurities may considerably alter the toxicity of substances. In general, results of safety studies on a particular substance are only relevant when they refer to that substance used, with its own specific purity and impurity profile. The scientific validity of tests performed on batches of the substance with diverging purities deserves careful interpretation. Therefore, the responsible person must ensure that neither other impurities nor an increased level of impurities are present in the representative commercial material. For this, the stability of the synthesis process, including purification measures, is important. A change in these processes needs careful re-evaluation of impurities, even if the same level of purity is achieved.

# TTC

- THRESHOLD TOXICOLOGICAL CONCERN
- “Soglie” al di sotto delle quali non sono noti effetti dannosi
- 3 Categorie di Cramer con 3 diversi limiti
- Approccio Statistico
- Riconosciuto (Linee Guida EU/SCCS)
- Ideale per le impurezze (materie prime e packaging)

# TTC

- Se applicato a molti prodotti **richiede il supporto di un software** per verificare che i dati relativi alle impurezze delle singole materie prime (o packaging) rimangano al di sotto delle soglie



# Chimica degli ingredienti

- Natura dell'ingrediente → profilo derivante dalle caratteristiche intrinseche (pH? Solubilità? Biodisponibilità? Penetrazione transdermica?)
- Composizione:

## **Sostanze vegetali**

→ pesticidi

→ complessità e variabilità della composizione

→ Eventuali solventi o conservanti (se estratti acquosi)

## **Minerali**

→ Impurezze della crosta terrestre: Metalli Pesanti!

## **Sintetiche**

→ Sottoprodotti, solventi, catalizzatori

# Valutazione della Sicurezza

- Reasoning → OVERVIEW DI DATI!

→ Completi (fonti?)

→ Disponibili

→ Visibili

→ Aggiornati

# In pratica?

## Fonti

1. Dati del fornitore
2. Letteratura Tossicologica e chimica
3. Conoscenza di natura, processi, impurezze
4. Rapex
5. Letteratura Brevettale

# Dati per la VdS

- **Enorme quantità di dati**
- Gestione dei dati e della letteratura correlati all'ingrediente
- Accesso e visibilità per il Valutatore
- Aggiornamento e implementazione

**→ TOXICOLOGICAL DATABASE**

# 1. Dati forniti dal produttore

- TDS
- MSDS

Ma... Sono esaustivi?

→ REACH – 1907/2006 → MSDS

→ CLP – 1272/2008 → Classificazione,  
etichettatura

→ Linee guida per la valutazione della sicurezza:

*La prima fonte di dati sono i fornitori di ingredienti*

# MSDS

- Informazioni dalle MSDS → Classificazione, etichettatura, pericolosità **per**
  - Manipolazione
  - Trasporto
  - Stoccaggio
- Elenco sostanze classificate come pericolose
- Tossicità acuta (esposizione incidentale): LD50
- Dati PRELIMINARI, non esaustivi

## 2. Letteratura tossicologica e impurezze

- Pubmed
  - Toxnet
  - CIR
  - Opinion SCCS
- Riferimenti a dati tossicologici dovuti ad una impurezza

## TOXLINE

[Related Records](#)[PubMed Citation](#)[Download this Record](#)[Print](#)[Select Record](#)[My List](#)[Permalink](#)

Occupational contact allergy to **cocamidopropyl betaine** and its impurities.

Authors (place mouse over name to view author affiliation):

Suuronen K

Pesonen M

Aalto-Korte K

Source: Contact Dermatitis. 2012, May; 66(5):286-92. [Contact dermatitis]

### Abstract:

**BACKGROUND:** Contact allergy to **cocamidopropyl betaine** has been attributed to its impurities dimethylaminopropylamine and cocamidopropyl dimethylamine.

**OBJECTIVES:** To describe patients with positive patch test reactions to **cocamidopropyl betaine**-related compounds in an occupational dermatology clinic.

**METHODS:** We reviewed the 2002-2009 patch test records at the Finnish Institute of Occupational Health for allergic reactions to **cocamidopropyl betaine**, dimethylaminopropylamine, cocamidopropyl dimethylamine, and oleamidopropyl dimethylamine. Results. Irritant reactions to at least one of the test substances were seen in 38% of the 1092 patients tested. Fifteen (1.3%) patients showed allergic reactions: 13 to cocamidopropyl dimethylamine, 11 to dimethylaminopropylamine, 8 to oleamidopropyl dimethylamine, and 2 to **cocamidopropyl betaine**. Concomitant reactions to cocamidopropyl dimethylamine, dimethylaminopropylamine and oleamidopropyl dimethylamine were common. Ten of the 15 patients were diagnosed with occupational allergic contact dermatitis caused by **cocamidopropyl betaine**-related compounds. The sources of occupational exposure included hair care products, hair colours, perm wave solutions, and liquid soaps. Multiple contact allergies and exposure to several irritant factors were common, and all patients had hand eczema.

**CONCLUSIONS:** Patch test reactions to **cocamidopropyl betaine**-related compounds are difficult to interpret, owing to extremely common irritant reactions. **Cocamidopropyl betaine** itself is probably not an allergen. Occupational allergic contact dermatitis caused by **cocamidopropyl betaine**-related compounds is relatively rare and, unlike non-occupational **cocamidopropyl betaine**-related allergy, typically manifests as hand dermatitis.



# Esempi

## TOXLINE

[Related Records](#)[PubMed Citation](#)[Download this Record](#)[Print](#)[Select Record](#)[My List](#)[Permalink](#)

Atmospheric oxidation of poly(oxyethylene) alcohols. Identification of **ethoxylated** formates as oxidation products and study of their contact allergenic activity.

Authors (place mouse over name to view author affiliation):

[Bergh M](#)

[Shao LP](#)

[Magnusson K](#)

[Gálvart E](#)

[Nilsson JL](#)

[Karlborg AT](#)

Source: J Pharm Sci. 1999, Apr; 88(4):483-8. [Journal of pharmaceutical sciences]

### Abstract:

**Ethoxylated** alcohols are widely used as surfactants. In the present study we have continued our investigations on the degradation with time upon air exposure of the **ethoxylated** alcohols at normal storage and handling. As a result, a new group of **ethoxylated** formates with the general formula  $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_nOCHO$  ( $n = 0-4$ ) was identified in  $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_6OH$  stored and handled at room temperature. To facilitate the identification work, reference compounds were synthesized. The formates showed no allergenic activity in the sensitization studies performed. In previous investigations on the same **ethoxylated** alcohol, we have identified formaldehyde and **ethoxylated** aldehydes among the oxidation products formed. Formaldehyde is a common contact allergen, and the **ethoxylated** aldehydes were shown to have a sensitizing capacity of the same magnitude as formaldehyde. The instability of the **ethoxylated** alcohols and formation of oxidation products may give an allergenic contribution to hand eczema caused by work with water and surfactants. To investigate the clinical significance in man an appropriate diagnostic patch testing in exposed humans is required.

# Impurezze da Idrolisi

DART

[Related Records](#)

[PubMed Citation](#)



[Download this Record](#)



[Print](#)



[Select Record](#)



[My List](#)



[Permalink](#)

Safety assessment of decyl glucoside and other alkyl **glucosides** as used in cosmetics.

Authors (place mouse over name to view author affiliation):

[Fiume MM](#)

[Heldreth B](#)

[Bergfeld WF](#)

[Beliso DV](#)

[Hill RA](#)

[Klaassen CD](#)

[Lieber D](#)

[Marks JG Jr](#)

[Shank RC](#)

[Slaga TJ](#)

[Snyder FW](#)

[Anderson FA](#)

Source: Int J Toxicol. 2013 Sep-Oct; 32(5 Suppl):228-488. [International journal of toxicology]

**Abstract:**

The Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel assessed the safety of 19 alkyl **glucosides** as used in cosmetics and concluded that these ingredients are safe in the present practices of use and concentration when formulated to be nonirritating. Most of these ingredients function as surfactants in cosmetics, but some have additional functions as skin-conditioning agents, hair-conditioning agents, or emulsion stabilizers. The Panel reviewed the available animal and clinical data on these ingredients. Since glucoside hydrolases in human skin are likely to break down these ingredients to release their respective fatty acids and glucose, the Panel also reviewed CIR reports on the safety of fatty alcohols and were able to extrapolate data from those previous reports to support safety.

# Impurezze dal processo biotech

[Microb Cell Fact.](#) 2011; 10: 99.

PMCID: PMC3239841

Published online 2011 Nov 16. doi: [10.1186/1475-2875-10-99](https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-99)

## Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives

[Long Liu](#),<sup>1,2</sup> [Yanfeng Liu](#),<sup>1,2</sup> [Jianghua Li](#),<sup>1,2</sup> [Guocheng Du](#),<sup>1,2</sup> and [Jian Chen](#)<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Industrial Biotechnology, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

<sup>2</sup>School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

<sup>3</sup>State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

\*Corresponding author.

Long Liu: [longliu@jiangnan.edu.cn](mailto:longliu@jiangnan.edu.cn); Yanfeng Liu: [yanfengliu1023@163.com](mailto:yanfengliu1023@163.com); Jianghua Li: [lijianghua@jiangnan.edu.cn](mailto:lijianghua@jiangnan.edu.cn); Guocheng Du: [gdou@jiangnan.edu.cn](mailto:gdou@jiangnan.edu.cn); Jian Chen: [jchen@jiangnan.edu.cn](mailto:jchen@jiangnan.edu.cn)

Received 2011 Jul 20; Accepted 2011 Nov 16.

Copyright ©2011 Liu et al; licensee BioMed Central Ltd.

# Acido Jaluronico da Batteri Patogeni?

## Abstract

Go to: 

Hyaluronic acid (HA) is a natural and linear polymer composed of repeating disaccharide units of  $\beta$ -1, 3-*N*-acetyl glucosamine and  $\beta$ -1, 4-glucuronic acid with a molecular weight up to 6 million Daltons. With excellent viscoelasticity, high moisture retention capacity, and high biocompatibility, HA finds a wide-range of applications in medicine, cosmetics, and nutraceuticals.

Traditionally HA was extracted from rooster combs, and now it is mainly produced via streptococcal fermentation. Recently the production of HA via recombinant systems has received increasing interest due to the avoidance of potential toxins. This work summarizes the research history and current commercial market of HA, and then deeply analyzes the current state of microbial production of HA by *Streptococcus zooepidemicus* and recombinant systems, and finally discusses the challenges facing microbial HA production and proposes several research outlines to meet the challenges.

**Keywords:** Hyaluronic acid, *Streptococcus zooepidemicus*, Metabolic engineering, Molecular weight

# 3. RAPEX



## CONSUMERS

### Rapid Alert System - Weekly Notification reports

The Rapid Alert System for non-food dangerous products facilitates the rapid exchange of information between national authorities ([http://ec.europa.eu/consumers/consumers\\_safety/safety\\_products/rapex/docs/rapex\\_contact\\_points\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/docs/rapex_contact_points_en.pdf)) of 31 countries and the European Commission on dangerous products found on the market.

The Commission publishes a weekly overview of the alerts on products reported by the national authorities. They include information on the dangerous products found, the risks identified and the measures taken in the notifying country in order to prevent or restrict their marketing or use. Measures can be ordered by national authorities ("compulsory measures") or be taken directly by producers and distributors ("voluntary measures"). Each alert also includes information on the countries where the same product was found and further measures were taken.




#### Subscribe

to inform you when each week's report is published ([http://ec.europa.eu/newsroom/just/subscription-quick-generic-form-fullpage.ctm?service\\_id=234](http://ec.europa.eu/newsroom/just/subscription-quick-generic-form-fullpage.ctm?service_id=234))



#### Search

on the database of dangerous products ([http://ec.europa.eu/consumers/consumers\\_safety/safety\\_products/rapex/ak-event=main.search](http://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/ak-event=main.search))

<b>Alert number</b>	A11/0025/16
<b>Category</b>	Cosmetics
<b>Risk level</b>	Other risk level
<b>Product user</b>	Consumer
<b>Product</b>	Haircare product
<b>Brand</b>	BERRYWELL
<b>Name</b>	1) Professional haircare, Flächenass - Haarglättungs Styling Creme; 2) Professional haircare, Kreativkönig - Schimmer Gel / Glimmer Gel
<b>Type/number of model</b>	1) Artikel-Nr.: B21091, 51 ml, 2) Arti.-Nr.: B21041, 101 ml,
<b>Batch number/Barcode</b>	1) 090400023 4011669005172 , 2) 130460014 4011669003031
<b>OECD Portal Category</b>	53000000 - Beauty / Personal Care / Hygiene
<b>Description</b>	1) Hair styling cream in transparent plastic tube with an orange cap and lettering. Isobutylparaben is included in the list of ingredients on the packaging. 2) Glimmer Gel in transparent plastic tube with an orange cap and lettering. Isobutylparaben is included in the list of ingredients on the packaging.
<b>Country of origin</b>	Germany
<b>Notifying country</b>	Czech Republic
<b>Risk type</b>	Chemical
<b>Risk description</b>	The products contain isobutylparaben, as indicated in the list of ingredients on the bottle. The product does not comply with the Cosmetic Products Regulation.
<b>Measures adopted by notifying country</b>	<b>Measures ordered by public authorities:</b> Withdrawal of the product from the market
<b>Products were found and measures were taken also in</b>	Portugal
<b>Images</b>	

## 4. Letteratura brevettale

- Fonte spesso trascurata
- Libero e facile accesso ([espacenet.com](http://espacenet.com))
- Cultura brevettale
- Facilità nell'identificare il brevetto e associarlo al nome commerciale e INCI dell'ingrediente
- Informazioni su processi (e impurezze!) nella descrizione dell'invenzione (con esempi e parametri)

# Esempio: nuovo ingrediente polimerico per spray da nota



Espacenet

Informazioni bibliografiche: US2008312395 (A1) — 2008-12-18

Acrylate Polymers Based on Tert.- Butyl Acrylate Which are to be Used in Spray Formulations

**Inventore(i):** MULLER GABI [DE]; KIM SON NGUYEN [DE]; WOOD CLAUDIA [DE]; SIGNORI VITTORIA [US]; SCHUH GERD [DE] ± (MULLER GABI, ; KIM SON NGUYEN, ; WOOD CLAUDIA, ; SIGNORI VITTORIA, ; SCHUH GERD)

**Richiedente(i):** BASF AG [DE] ± (BASF AKTIENGESELLSCHAFT)

**Classificazione:** -internazionale: A61K8/22; A61K8/81; A61Q5/04; A61Q5/06; A61Q5/08; A61Q5/10; C08F20/06; C08F220/00; C08F220/18  
- cooperativo: A61K8/22; A61K8/8152; A61K8/8158; A61K8/8182; A61Q5/06; C08F220/18

**Numero di domanda:** US20050585889 20050113

**Numero(i) di priorità:** DE20041002650 20040116 ; WO2005EP00258 20050113

**Pubblicato anche come:** WO2005068520 (A1) RU2006129559 (A) KR20070001132 (A) JP2007517950 (A) EP1709093 (A1) altro



## Riassunto di US2008312395 (A1)

The present invention relates to polymers obtainable by free-radical polymerization of a) 30 to 99% by weight of tert-butyl acrylate and/or tert-butyl methacrylate as monomer A, b) 1 to 70% by weight of acrylic acid and/or methacrylic acid as monomer B and c) 0 to 12% by weight of a free-radically copolymerizable monomer or a free-radically copolymerizable monomer mixture as monomer C, where at least one of the monomers C produces a homopolymer with a glass transition temperature of less than 30 DEG C., with the proviso that the % by weight add up to 100, where the K value of the polymers is between 27 and 38 and where the polymerization is carried out in the presence of a regulator if the K value of the polymers is less than or equal to 35, and to the use of these polymers in preparations for, in particular, cosmetics and oral care and dental care.

Nel Riassunto → Monomeri (A,B,C), iniziatori, regolatori di catena

## Monomers C

[0030] To modify the properties of the (meth)acrylate polymer at least one further monomer C may, if appropriate, also be copolymerized. This monomer or at least one of these monomers should produce a homopolymer with a glass transition temperature of less than 30[deg.] C. These are preferably monomers which are chosen from the group consisting of C1-C18-alkyl acrylates, C1-C18-alkyl methacrylates, N-C1-C18-alkylacrylamides and N-C1-C18-alkylmethacrylamides. Particular preference is given to N-C1-C4-alkylacrylamides or -methacrylamides or mixtures of two or more of these monomers, particular preference being given to unbranched C2-C4-alkyl acrylates on their own or in a mixture with branched N-C3- to -C4-alkylacrylamides. Suitable C1-C4-alkyl radicals in said (meth)acrylates and (meth)acrylamides are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl. Particularly preferred monomers C are ethyl acrylate or a mixture of ethyl acrylate and N-tert-butylacrylamide.

[0031] Preferred polymers according to the invention are polymers for whose preparation the provided amount of the monomer C is less than 10% by weight, preferably less than 5% by weight, particularly preferably less than 3% by weight, of the total amount of the monomers. The fraction of the component C is particularly preferably in the range from 0.01 to 3% by weight. Particular preference is also given to polymers for whose preparation the components A and B are polymerized, but not C.

[0032] In contrast to the polymers from the prior art, in particular to polymers according to WO 02/38638, the polymers according to the invention are characterized by a significantly improved sprayability of the formulations containing up to at most 55% by weight of organic volatile components, coupled with good mechanical properties of the films. At the same time, the polymers according to the invention exhibit good compatibility with customary cosmetic ingredients, good wash-out properties from, for example, hair, and the ability to be formulated in clear VOC-55 aerosols.

[0033] In a preferred embodiment, monomer A is tert-butyl acrylate, monomer B is methacrylic acid and monomer C is ethyl acrylate.

## Preparation of the Polymers

[0035] The acrylate polymers are prepared in a known manner by free-radical polymerization of the monomers A, B and, if appropriate, C. The procedure is carried out in accordance with customary polymerization techniques, for example in accordance with the methods of suspension, emulsion or solution polymerization.

[0036] The acrylate polymers are preferably prepared by free-radically initiated aqueous emulsion polymerization of the monomers A, B and, if appropriate, C.

## Emulsion Polymerization

[0037] The method of free-radically initiated aqueous emulsion polymerization has been described previously on many occasions and is therefore sufficiently known to the person skilled in the art [cf. e.g. Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Vol. 8, pages 659 to 677, John Wiley & Sons, Inc., 1987; D. C. Blackley, Emulsion Polymerization, pages 155 to 465, Applied Science Publishers, Ltd., Essex, 1975; D. C. Blackley, Polymer Latices, 2<sup>nd</sup> Edition, Vol. 1, pages 33 to 415, Chapman & Hall, 1997; H. Warson, The Applications of Synthetic Resin Emulsions, pages 49 to 244, Ernest Benn, Ltd., London, 1972; D. Diederich, Chemie in unserer Zeit [Chemistry of our Time] 1990, 24, pages 135 to 142, Verlag Chemie, Weinheim; J. Piirma, Emulsion Polymerization, pages 1 to 287, Academic Press, 1982; F. Hölscher, Dispersionen synthetischer Hochpolymerer [Dispersions of Synthetic High Polymers], pages 1 to 160, Springer-Verlag, Berlin, 1969 and DE-A 40 03422]. The free-radically initiated aqueous emulsion polymerization is usually carried out by dispersely distributing the monomers, usually with co-use of dispersants, in the aqueous medium, and polymerizing using at least one free-radical polymerization initiator.

## Initiators

[0038] Suitable free-radical polymerization initiators for the free-radical aqueous emulsion polymerization according to the invention are all those which are able to trigger a free-radical aqueous emulsion polymerization. These may in principle be either peroxides or azo compounds. Redox initiator systems are of course also suitable. Peroxides which may be used are, in principle, inorganic peroxides, such as hydrogen peroxide or peroxodisulfates, such as the mono- or di-alkali metal or ammonium salts of peroxide disulfuric acid, such as, for example, its mono- and di-sodium, -potassium or ammonium salts or organic peroxides, such as alkyl hydroperoxides, for example tert-butyl, p-menthyl or cumyl hydroperoxide, tert-butyl perpivalate, and dialkyl or diaryl peroxides, such as di-tert-butyl or di-cumyl peroxide, 2,5-dimethyl-2,5-di(t)butyl-peroxy(hexane) or dibenzoyl peroxide.

[0040] Suitable oxidizing agents for redox initiator systems are essentially the abovementioned peroxides. Corresponding reducing agents which may be used are sulfur compounds with a low oxidation state, such as alkali metal sulfites, for example potassium and/or sodium sulfite, alkali metal hydrogensulfites, for example potassium and/or sodium hydrogen sulfite, alkali metal metabisulfites, for example potassium and/or sodium metabisulfite, formaldehyde sulfoxylates, for example potassium and/or sodium formaldehyde sulfoxylate, alkali metal salts, specifically potassium and/or sodium salts, of aliphatic sulfinic acids and alkali metal hydrogen sulfides, such as, for example, potassium and/or sodium hydrogen sulfide, salts of polyvalent metals, such as iron(II) sulfate, iron(II) ammonium sulfate, iron(II) phosphate, enediols, such as dihydroxymaleic acid, benzoin and/or ascorbic acid, and reducing saccharides, such as sorbose, glucose, fructose and/or dihydroxyacetone.

[0041] The initiators are usually used in amounts up to 10% by weight, preferably 0.02 to 5% by weight, based on the monomers to be polymerized.

## Regulators

[0042] The regulators used are preferably alkanethiols. Mixtures of two or more regulators may also be used.

[0043] The alkanethiols used are linear and branched alkanethiols with a carbon chain length of C10 to C22. Particular preference is given to linear alkanethiols, and further preference to alkanethiols with a chain length of from C12 to C22, in particular from C12 to C18. Preferred alkanethiols are n-decanethiol, n-dodecanethiol, tert-dodecanethiol, n-tetradecanethiol, n-pentadecanethiol, n-hexadecanethiol, n-heptadecanethiol, n-octadecanethiol, n-nonadecanethiol, n-eicosanethiol, n-docosanethiol. Particular preference is given to linear, even-number alkanethiols

[0044] The alkanethiols may also be used in mixtures.

[0045] The alkanethiols are usually used in amounts of from 0.1 to 5% by weight, in particular 0.25 to 2% by weight, based on the monomers to be polymerized. The alkanethiols are usually added to the polymerization together with the monomers.

## Hydrogen Peroxide Treatment

[0046] If, in the polymerization, alkanethiols with a carbon chain length of from C10 to C13 are used, a subsequent hydrogen peroxide treatment is required in order to obtain polymers with a neutral odor. For this hydrogen peroxide treatment which follows the polymerization, use is usually made of from 0.01 to 2.0% by weight, in particular 0.02 to 1.0% by weight, preferably 0.3 to 0.8% by weight, further preferably 0.03 to 0.15% by weight, of hydrogen peroxide, based upon the monomers to be polymerized. It has proven advantageous to carry out the hydrogen peroxide treatment at a temperature of from 20 to 100[deg.] C., in particular from 30 to 80[deg.] C. The hydrogen peroxide treatment is usually carried out for a period from 30 min to 240 min, in particular from 45 min to 90 min.

## Neutralization

[0065] Moreover, the polymers present in aqueous dispersion in the before or after the after-treatment can be partially or completely neutralized. For using the polymers in hair cosmetic preparations in particular, partial or complete neutralization of the polymer dispersions is advantageous.

[0066] The polymers are usually partially or completely neutralized, expediently to 5 to 100%, or often to 30 to 95%, using an alkali metal hydroxide or preferably using an amine. In a preferred embodiment, the polymers are partially neutralized, and in a particularly preferred embodiment completely neutralized.

[0067] The neutralization is advantageously carried out with

a mono-, di- or trialkanolamine having 2 to 5 carbon atoms in the alkanol radical, which is present in etherified form if appropriate, for example mono-, di- and triethanolamine, mono-, di- and tri-n-propanolamine, mono-, di- and triiso-propanolamine, 2-amino-2-methylpropanol and di(2-methoxyethyl)amine, an alkanediolamine having 2 to 5 carbon atoms, for example 2-amino-2-methylpropane-1,3-diol and 2-amino-2-ethylpropane-1,3-diol, or a primary, secondary or tertiary alkylamine having a total of 5 to 10 carbon atoms, for example N,N-diethylpropylamine or 3-diethylamino-1-propylamine.

[0071] Good neutralization results are often obtained with 2-amino-2-methylpropanol, triiso-propanolamine, 2-amino-2-ethylpropane-1,3-diol or 3-diethylamino-1-propylamine.

# Risultati dello studio brevettale

- Individuazioni di monomeri e altri additivi impiegati (impurezze)
- Individuazione dei processi (trattamento con acqua ossigenata e neutralizzazione)



# Importanza degli studi brevettali: Case History, 2016

- Smalti per unghie
  - Rilevata presenza importante di N-Nitrosodietanolammina (NDELA, circa 1000ppb)
  - Nessuna fonte di ammine nella composizione
  - Packaging: Vetro
- Indagine → fonte della contaminazione:

Bismuto Ossicloruro

# Patent da azienda cinese, 2014

Riassunto di CN104071842 (A)

The invention provides a method for preparing bismuth oxychloride. The method comprises the following step: enabling a bismuth salt mixed solution to react under the condition of a constant pH value under the action of a nonionic surfactant to obtain bismuth oxychloride crystal, wherein the bismuth salt mixed solution comprises bismuth ions, chloridions, nitrate ions and water. By adopting the preparation method provided by the invention, the formation speed, shape, size and the like of the bismuth oxychloride are controllable by adjusting the constant pH value and selecting a proper nonionic surfactant, thereby preparing the micro-scale bismuth oxychloride crystal, which is controllable in size.



→Uso di tensioattivi non ionici durante la cristallizzazione → **Oleyl Amine**,  
con residui di **ammine secondarie**

→Bismuto **Nitrato** come materia prima

# Brevetto

- Approfondire la natura dell'ingrediente e del processo
- Individuare potenziali impurezze e contaminanti
- Trouble Shooting

# Gestione dei dati Inerenti le Impurezze

- **Impurezze: trattate come ingredienti!**
- 4 fasi della Valutazione (come da SCCS Note of Guidance):
  - Identificazione del pericolo
  - Fattore dose-risposta (NOAEL)
  - SED
  - MOS
- **GMP! → Indicazioni per approvvigionamenti MP e controlli “in process”**
- **La Valutazione della Sicurezza è uno strumento “attivo” nei confronti della Produzione in GMP**

# Internal Database

- Different sources of information
- **REACH “pathways”** → 2010-2018
- Often information have to be implemented
- Further literature research for adapting the “standard evaluations/documentations” to “case by case” approach
- PIF/SA kept updated (Reg. 1223/2009 art 10.1 c)
- **INTERNAL DATABASE**

# Linee Guida Cosmetics Europe (Colipa) – dicembre 2011

- COMPLIANCE WITH REGULATION  
1223/2009 ON COSMETIC PRODUCTS
- COLIPA GUIDELINES ON THE PRODUCT  
INFORMATION FILE (P.I.F.) REQUIREMENT

## Product Information File

A description of the cosmetic product which enables the product information file to be clearly attributed to the cosmetic product

### Cosmetic Product Safety Report

A description of the method of manufacturing and a statement on compliance with good manufacturing practice

Where justified by the nature or the effect of the cosmetic product, proof of the effect claimed for the cosmetic product

Data on any animal testing performed by the manufacturer, his agents or suppliers, relating to the development or safety assessment of the cosmetic product or its ingredients, including any animal testing performed to meet the legislative or regulatory requirements of third countries

### Part A – Cosmetic Product Safety Information

- Quantitative and Qualitative composition of the product
- Physical / chemical characteristics and stability of the cosmetic product
- Microbiological quality
- Impurities, traces, information about the packaging material
- Normal and reasonably foreseeable use
- Exposure to the cosmetic product
- Exposure to the substance
- Toxicological profile of the substance
- Undesirable effects and serious undesirable effects
- Information on the cosmetic product

### Part B – Cosmetic Product Safety Assessment

- Assessment conclusion
- Labelled warnings and instructions of use
- Reasoning
- Assessor's credential and approval of part B

# Responsabilità

- **III.1 Responsibilities within the P.I.F.**
- The following persons carry responsibilities in the context of the P.I.F. requirement:
  - the responsible person;
  - the safety assessor;
  - the distributor.



# RP

## ***Duties of the responsible person with regard to the P.I.F.:***

- ❑ ensure that a cosmetic product placed on the EU market is safe for human health under normal or reasonably foreseeable conditions of use;
- ❑ maintain specific information on the product that he places on the market, as specified under Article 11 of EU Cosmetic legislation P.I.F.;

be in a position to demonstrate upon request that the product he has placed on the market meets the requirements laid down by the EU cosmetics legislation (Article 5.3);

- ☐ ensure that the Cosmetic Product Safety Assessment has been performed by a safety assessor, i.e. a person with appropriate qualifications and expertise considering the specific requirements described in Chapter IV.2 of this document and in Annex I of the Regulation;
- ☐ keep the product's safety assessment as well as the data upon which it is based as part of a "Cosmetic Product Safety Report" in the P.I.F. and update it in view of additional relevant information generated subsequent to placing the product on the market (Article 10.1(c) of the Regulation);
- ☐ ensure that he has a P.I.F. available in order to answer the enquiries made by the competent authority where the P.I.F. is kept and to bring evidence that the product is in compliance with the Regulation;
- ☐ be the first point of contact for the enforcement authorities should there be any enquiry on the product he has placed on the market.

# Distributori

## ***Duties of the distributor with regard to the P.I.F:***

- ❑ collaborate with the responsible person and the national competent authorities whenever necessary to ensure compliance with the Regulation (Articles 6(3), 23 and 26); for further details, please refer to the Colipa guidelines on Roles & Responsibilities along the supply chain.

# SA

## ***Duties of the safety assessor with regard to the P.I.F.:***

- ☐ assess the safety of the cosmetic product before it is placed on the market;
- ☐ depending on his contractual agreement with the responsible person, the safety assessor may also have to:
  - ☐ gather all the necessary information to document the safety assessment as laid down in the Cosmetics Regulation (Annex I);
  - ☐ collaborate with the responsible person to ensure that the safety assessment is readily accessible to the competent authority and kept up to date.

### ***III.3.c Method of Manufacture and Statement of GMP Compliance***

- Article 8 of the Cosmetics Regulation requires that the manufacture of cosmetic products complies with cosmetic Good Manufacturing Practice (GMP). Companies must demonstrate compliance by including a statement in the P.I.F. The Cosmetics Regulation does not require external certification to be obtained; only compliance is expected.

# Immediata disponibilità

- **Readily accessible:** The P.I.F. shall be accessible to the competent authority of the Member State where the P.I.F. is kept, in electronic or other format and in a language which can be easily understood by the competent authority..  
The P.I.F. should be available to control officers at the address of the responsible person labelled (or, in case of several addresses, highlighted) on the product, within a reasonable time **period**. Whilst many items may be rapidly accessible through electronic media, there may be a short delay when information is accessed by other means.

### ***III.7.b Updating an existing P.I.F. or establishing a new P.I.F.***

- Since all the information is readily available, most companies do not assemble printed documents for the P.I.F. as a matter of routine.
- However, whether retrieving existing ‘living’ data or keeping an assembled paper file, it is important that information is kept up-to-date.

# Riferimenti a ulteriori linee guida

- In order to enable undertakings, in particular small and medium-sized enterprises (SMEs), to comply with the requirements laid down in Annex I, the Commission, in close cooperation with all stakeholders, will publish appropriate guidelines, as stipulated by Article 10 (1) in its last subparagraph. → linee guida EU
- Further guidance on the safety assessment of cosmetic ingredients and finished products is provided by the **SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation** and the forthcoming Commission guidance on the Cosmetic Product Safety Report.



## ***IV.2.b Qualifications of the Safety Assessor***

- A qualified person with a diploma in a “similar discipline” could be, for example, a veterinarian, a biochemist or a chemist with appropriate background and experience. Further guidance on this is expected from the European Commission.
- It is most obviously in a company’s interest that the safety assessment should be sound and supportable. **It is recommended that substantial experience – in addition to formal qualifications – may be appropriate for this function to be adequately fulfilled.** Training programs on risk assessment exist at European as well as at Member States’ national level, some of them particularly focusing on cosmetic products.

# Realizzazione del CPSR

- **Database**
- Modelli di calcolo/Software
- Parte Descrittiva
- Valutazione e Reasoning
- Aggiornamento delle banche dati e interazioni con GMP-filiera produttiva

# Aggiornamento del DB

- Letteratura tossicologica significativa
- Aggiornamenti negli allegati e problematiche in divenire

**→ MOLE IMPONENTE DI DATI**

**→ AGGIORNATI, ACCESSIBILI, in formato utile  
per ELABORARE IL REASONING**



**FOCUS SU CRITICITÀ REGOLATORIE ATTUALI E  
STRATEGIE PER LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA  
CON ESEMPI PRATICI**

**Dr. Elisabetta Perata**

# Criticità

- Aggiornamenti
- Tempi di attuazione
- Conseguenze nel workflow per la gestione delle Valutazioni di Sicurezza e dei PIF

# Esempi (fonte: Info Day CI)

- 11 ingredienti in discussione
  - REACH: 180 ingredienti CMR non difesi dall'industria → 30 ingredienti di interesse cosmetico → **attuazione 20 giorni dopo la pubblicazione**
- Ingredienti saranno vietati o subiranno restrizioni → **diventeranno impurezze!**

# Divieto o restrizione di ingrediente: il workflow

- Verifica dei prodotti cosmetici implicati → aggiornamento CPSR
- Verifica della presenza come impurezze → aggiornamento DB → aggiornamento delle specifiche dei prodotti (aggiornamento specifiche MP nel DB) → aggiornamento CPSR

# Esempio: stirene

- Monomero
  - Prodotti per ricostruzione unghie
  - Colle
  - Monomero libero nel packaging → ABS
- cessione di Stirene libero
- prove di migrazione
- Specifiche del packaging e delle MP
- Aggiornamento dei PIF, limiti di accettabilità (art. 17)



# Esempio: ethylhexylethylhexanoate

- Estere
- Fase grassa
- Presente come impurezza in altri esteri di sintesi

→ Specifiche delle MP

→ Aggiornamento dei PIF, limiti di accettabilità (art. 17)

# Esempio: Vinyl Acetate

- Monomero
- Presente in filmogeni
- Presente in alcol polivinilico
- Presente in packaging
- cessione di VA libero
- prove di migrazione
- Specifiche del packaging e delle MP
- Aggiornamento dei PIF, limiti di accettabilità (art. 17)

# 2-N-Ethyl/Methy-2-pyrrolidone

- Impurezze di Monomeri (VP-Vinylpyrrolidone)
- VP presente in agenti condizionanti, packaging
  - cessione di VP
  - prove di migrazione
  - Specifiche delle MP
  - Aggiornamento dei PIF, limiti di accettabilità (art. 17)

# PIF: strumento difensivo

- Sovrapposizione di automatismi e sorveglianza qualificata

# Ispezioni Sanitarie

- La richiesta del PIF da parte delle autorità competenti: modalità, legittimità, tempistica per la messa a disposizione
- La gestione del PIF/CPSR nelle filiere complesse (committente-C/3) in caso di ispezione sanitaria
- Errori e rischi

# Ispezioni: modalità

- DM204/2015: decreto sanzioni
- Cosmetovigilanza (PEC da Min. Sal.)
- Verifiche sul territorio (NAS, ASL)

→ Presso l'indirizzo della RP

→ Formazione del “front desk”

→ Pronto intervento del Safety Assessor

# Tempistiche di “messa a disposizione”

- NAS/ASL → per “prelevare” la copia di un PIF devono avere un “mandato” dal Ministero della Salute (l’unico organo competente in grado di richiederlo)
- → possono richiedere di verificare l’esistenza e la completezza dei documenti
- → con l’introduzione dei documenti ammessi in formato elettronico non sono più concesse le 72 ore per la consegna del PIF
- → sanzioni elevate

# SKILLS del VdS, oggi

- Accesso a dati tossicologici
- Capacità di raccolta ed esame dei dati
- Raccolta ordinata in database
  - Completo
  - Aggiornato
  - **VALIDATO**
- Reasoning: Overview su **enorme mole di dati**
- Aggiornamento in tempo reale del DB e dei CPSR correlati → **strumento informatico**



# Conclusioni



**Grazie**

COSMETICA ITALIA  
SERVIZI