
***Studi a completamento della
valutazione di sicurezza sul prodotto finito***

Silvia Boracchi

AGER - Monza

SITOX

15 aprile 2013

**CORSO di VALUTAZIONE della
SICUREZZA dei COSMETICI**

Contenuto

- Il ruolo dei test sul prodotto finito nella valutazione della sicurezza e i riferimenti tecnico-legali
- Lo sviluppo della formula: quali test e quando?
 - Stabilità
 - il PaO
 - Studi clinici

Allegato I al Regolamento 1223/2009

ALLEGATO I

RELAZIONE SULLA SICUREZZA DEL PRODOTTO COSMETICO

2. Caratteristiche fisiche/chimiche e stabilità del prodotto cosmetico

Le caratteristiche fisiche e chimiche delle sostanze o delle miscele, nonché del prodotto cosmetico.

La stabilità del prodotto cosmetico in condizioni di stoccaggio ragionevolmente prevedibili.

Allegato I al Regolamento 1223/2009

3. Qualità microbiologica

Le specifiche microbiologiche della sostanza o miscela e del prodotto cosmetico. Va prestata particolare attenzione ai prodotti cosmetici da impiegare nella zona perioculare, sulle membrane mucose in generale, sulla cute lesa, su bambini di età inferiore a tre anni, su persone anziane e persone che evidenziano deficit del sistema immunitario.

Risultati del challenge test per la verifica della capacità di conservazione.

10. Informazioni sul prodotto cosmetico

Altre informazioni pertinenti, ad esempio studi disponibili, effettuati su volontari, o i risultati debitamente confermati e comprovati delle valutazioni dei rischi effettuate in altri ambiti pertinenti.

Stabilità

- La stabilità di un prodotto indica la capacità del prodotto stesso di mantenere, per un certo periodo, le sue caratteristiche di
 - innocuità
 - efficacia
 - gradevolezza

entro certi limiti fissati a priori, se conservato in condizioni appropriate

Stabilità

- **SCCS Guidelines, 8th revision**

The physical stability of the finished product should be established, ensuring that no changes in physical state of the finished product (e.g. coalescence of emulsions, phase separation, crystallisation or precipitation of substances, colour changes, ...) occur during transport, storage or handling of the product. Indeed, exposure to changing temperatures, humidity, UV light, mechanical stress ... could reduce the intended quality of the product and the safety for the consumer.

Relevant stability tests, adapted to the type of cosmetic product and its intended use, should be carried out. To make sure that no stability problems are induced by the type of container and packaging used, physical stability tests are currently carried out with inert containers and those intended to be used on the market.

Stabilità

Non esistono metodiche universali o indicate per legge → il produttore é responsabile della metodologia scelta

E' importante che lo Stability Report indichi chiaramente:

- Condizioni sperimentali
- Parametri chiave (*integrità fisica, stabilità chimica e microbiologica, compatibilità con il contenitore, dati analitici specifici sulla base della tipologia di prodotto*)
- Criteri di accettabilità
- Conclusioni in merito al periodo di durata

Test di Stabilità

- Stabilità: *periodo* entro il quale le caratteristiche (sicurezza, efficacia) del prodotto si mantengono inalterate
- Quale periodo?
 - ≤ 30 mesi → necessità della data di scadenza in etichetta
 - > 30 mesi → no data di scadenza, ma PaO in etichetta
- Il valutatore della sicurezza deve esaminare i dati di stabilità del prodotto per esprimere la propria valutazione in merito alle informazioni in etichetta

Test di Stabilità

- IFSCC Monography- The Fundamentals of Stability Testing (1992)
- Guidelines on Stability Testing of Cosmetics Colipa/CTFA, (2004)
- Communication of the EU Commission (2004)
LABELLING OF PRODUCT DURABILITY: "PERIOD OF TIME AFTER OPENING"
- PCPC DRAFT (2010)
Guidelines for Stability testing of Cosmetics
- Recommendations AFSSAPS - PaO (2006)
- Ministero Salute/ISS/Unipro (2009)
Raccomandazioni per la determinazione delle condizioni per le quali il PaO può essere omesso dalle etichette

Il significato del PaO

PaO = periodo in cui il prodotto rimane sicuro per il consumatore dopo l'apertura e può essere utilizzato senza effetti nocivi

- Per prodotti con durata minima < 30 mesi, si deve indicare la data di scadenza in etichetta
- Per prodotti con durata minima > 30 mesi, si deve indicare il PaO in etichetta

→ non obbligatorio se il concetto di conservazione dopo l'apertura non é rilevante



La valutazione del PaO

Una prova sperimentale per la determinazione del PaO deve prevedere:

- Adeguate condizioni di invecchiamento
- Il mantenimento del prodotto nel pack di vendita
- La simulazione dell'uso quotidiano del prodotto in modalità adeguate
- L'individuazione e la misurazione dei **parametri rilevanti** a dimostrare la stabilità microbiologica del prodotto *prima e dopo l'invecchiamento (microbiologici o altro)*

Studi clinici

SCCS Guidelines, 8th revision:

Although it is **inconceivable that tests in human volunteers would replace animal tests**, it is known that tests in animals and alternative methods are of limited predictive value with respect to the human situation. Therefore, a skin compatibility test with human volunteers, confirming that there are no harmful effects when applying a cosmetic product for the first time to human skin or mucous membranes, may be needed scientifically and ethically.

It is self-evident that such a test can only be envisaged provided that the toxicological profiles of the substances, based on animal testing and/or the use of alternative methods, are available and no concern is raised.

Studi clinici

Requisiti etici e scientifici:

- Deve essere disponibile una valutazione preliminare della sicurezza
- Test di conferma, limitati a quei casi nei quali non ci sia attenda un danno irreversibile
- L'arruolamento di volontari deve essere in linea con il rispetto dei principi di base della "World Medical Doctors Association Declaration of Helsinki" e della "Good Clinical Practice for trials on Medicinal Products in the European Community "

PRODOTTI SOLARI

efficacia = sicurezza

I test di efficacia sono rilevanti ai fini della valutazione della sicurezza quando la mancanza di efficacia può causare un danno alla salute del consumatore:

- **SPF testing**

Valutazione dei prodotti SOLARI

- Sostanze che assorbono e riflettono i raggi UV sono aggiunte ai prodotti solari per filtrare le radiazioni e proteggere la pelle
- Tumori cutanei = causa frequente di malattie neoplastiche → la valutazione della sicurezza dei filtri solari deve essere considerata nel contesto di una relazione rischio/beneficio
- Ingredienti e prodotti per la filtrazione dei raggi UV soggetti alla necessità di una valutazione accurata della sicurezza ed efficacia

Valutazione dei prodotti SOLARI

RACCOMANDAZIONE DELLA COMMISSIONE

del 22 settembre 2006

sull'efficacia dei prodotti per la protezione solare e sulle relative indicazioni

SEZIONE 1

OGGETTO E DEFINIZIONI

SEZIONE 2

PROTEZIONE UVA/UVB, INDICAZIONI, PRECAUZIONI
D'IMPIEGO, ISTRUZIONI PER L'USO

SEZIONE 3

EFFICACIA MINIMA

SEZIONE 4

INDICAZIONI D'EFFICACIA SEMPLICI E PERTINENTI

Valutazione dei prodotti SOLARI

- La presentazione del prodotto non deve dare garanzia di protezione totale
- Informazione al consumatore dei rischi derivanti da una eccessiva esposizione
- Indicazione della quantità di prodotto da applicare
- Livello minimo di protezione UVB (SPF=6)
- Protezione UVA pari ad almeno 1/3 di quella UVB
- Metodi di prova normalizzati e riproducibili
(*International Sun Protection Factor, 2006*)

Valutazione dei prodotti SOLARI

Indicazioni sul livello di protezione conferito

Categoria indicata sull'etichetta	Fattore di protezione solare indicato sull'etichetta	Fattore di protezione solare misurato [conforme ai principi raccomandati al punto 10, lettera a)]
«Protezione bassa»	«6»	6-9,9
	«10»	10-14,9
«Protezione media»	«15»	15-19,9
	«20»	20-24,9
	«25»	25-29,9
«Protezione alta»	«30»	30-49,9
	«50»	50-59,9
«Protezione molto alta»	«50 +»	60 ≤

Studi clinici

PRODOTTI ad USO GENERALE/SPECIFICO **valutazioni di tollerabilità/compatibilità**

When, **after an in-depth evaluation of the safety of the final product**, the safety assessor does not expect it to cause any adverse effect under foreseeable conditions of use, it is recommended to undertake **compatibility testing** on a number of human volunteers before the product is finally marketed [SCCNFP/0068/98].

SCCS Guidelines, 8th revision

Studi clinici

Ad esempio nel caso di:

- prodotti destinati a specifici gruppi di consumatori (ad esempio "pelli sensibili")
- prodotti contenenti ingredienti particolari (*penetration enhancers, ecc*)
- presenza di indicazioni particolari in etichetta:

*adatto a portatori di lenti a contatto,
consumatori con condizioni cutanee specifiche,*

.....

Studi clinici

- **SCCNFP Opinions:**

 - SCCNFP/0003/98

 - SCCNFP/0068/98

 - SCCNFP/0120/99

 - SCCNFP/0245/99

- **COLIPA, 1997:**

 - Guidelines for the Assessment of Human Skin
Compatibility

- **CTFA, 2007:**

 - Safety Evaluation Guidelines (LOCAL TOXICITY)

Studi clinici

Diverse tipologie di procedura sperimentale:

- single application open epicutaneous test
- repeated application open epicutaneous test
- single application closed patch test (*under occlusion or semi-occlusion*)
- repeated application closed patch test (*under occlusion or semi-occlusion*)
- controlled application test
- home- use test

Studi clinici

Test per la valutazione del **potenziale irritante cutaneo**

IRRITAZIONE:

“reversible damage of the skin following the application of a test substance for up to 4 hours”
(OECD TG 404, 2002)

- Valutazione del **potenziale** di una data sostanza o miscela di **causare eritema/edema**
- Basato sul sistema di scoring del test di Draize

Studi clinici

Patch test

48 ore, 20 soggetti

- applicazione occlusiva o semi-occlusiva sulla cute del dorso
- controllo alla rimozione dei patch e dopo 24 ore



Studi clinici

Test In Use (applicazione ripetuta nelle reali condizioni d'uso)

*3 settimane,
20 soggetti*

- applicazioni non occlusive nella reale zona di uso del prodotto, secondo le istruzioni raccomandate



... test di **compatibilità** cutanea, elevato potere predittivo!

Studi clinici

Test per la valutazione del **potenziale sensibilizzante cutaneo**

SKIN SENSITIZATION (*allergic contact dermatitis*)

"immunologically mediated cutaneous reaction to a substance. In the human, the responses may be characterised by pruritis, erythema, oedema, papules, vesicles, bullae or a combination of these"
(OECD TG 406, 1992)

- Valutazione del **potenziale** di una data sostanza o miscela di causare sensibilizzazione allergica

Studi clinici

Test per la valutazione del **potenziale sensibilizzante cutaneo**

- Test tradizionali nell'animale (Magnusson Kligman GPMT, 1969) sono test di "hazard identification", finalizzati ad identificare i potenziali allergeni
- I potenziali allergeni sono "svelati" tramite insorgenza della patologia, in un contesto di infiammazione indotta dalle condizioni di applicazione delle sostanze in esame (applicazioni occlusive ripetute, uso di adiuvante)
- Le condizioni di applicazioni sono molto diverse rispetto alle condizioni reali di applicazione a cui si può trovare esposto un consumatore di prodotti cosmetici

Studi clinici

- Esistono diverse varianti di test clinici **predittivi della sensibilizzazione cutanea** (Schwartz, Shelanski, Draize, Kligman...)
- I protocolli più comuni prevedono una serie di patch occlusivi multipli, seguiti da un periodo di sospensione e da una nuova applicazione scatenante
- Valore predittivo?
 - numero dei soggetti inclusi nel panel
 - necessità di condurre i test su volontari selezionati tra soggetti con cute sana e senza predisposizione a manifestazioni allergiche
 - condizioni di applicazione (massimizzazione)

Studi clinici

SCCNFP Opinions (2000, 2011)

Finally, an SCCNFP opinion has been issued concerning the predictive testing of potentially cutaneous sensitising cosmetic (mixtures of) ingredients [SCCNFP/0120/99]. These types of tests are much more controversial than the irritancy tests, since predictive human sensitisation tests involve attempts to induce a long lasting or permanent immunologic sensitisation in the individual. Therefore, serious ethical questions arise. In spite of many years of experience with human sensitisation tests, very limited scientific information is available in the literature regarding the consequences involved for the human volunteers who have developed a patch test sensitisation during such a test. Due to the uncertainties mentioned above, it is the opinion of the SCCS that predictive human sensitisation tests should not be carried out without a better understanding of the immunologic background and mechanisms underlying positive reactions in these studies with human beings.

Studi clinici

Test di "Ipoallergenicità"

- Non esiste definizione formale del termine
 - Diverse interpretazioni del termine nei diversi stati
EU → diverse regole vigenti
 - Diversi fattori coinvolti nell'insorgenza della sensibilizzazione (natura del prodotto, degli ingredienti, predisposizione personale...) → diversi protocolli
 - ... Linee Guida della COM sulle claim ipoallergenico
- E' importante verificare che il prodotto sia stato formulato in modo da minimizzare i rischi di reazione allergica

Studi clinici

Prodotti con claims "particolari"

- Sono prodotti per i quali la mancata rispondenza alle aspettative del consumatore può avere conseguenze rilevanti ai fini della sicurezza d'uso

Es: la mancanza di efficacia può causare un danno alla salute del consumatore dovuto ad una mancata protezione (*prodotti solari, creme protettive*)

Studi clinici

Altri esempi di prodotti con claims "particolari":

- Prodotti (make -up) per portatori di LAC
 - Creme lenitive per cute arrossata o screpolata dal freddo; lozioni doposole
- Detergenti per portatori di condizioni cutanee "borderline" (cute a tendenza acneica, seborroica, atopica...)

la mancata tollerabilità del prodotto può aggravare condizioni cutanee preesistenti (cute atopica, acneica, arrossata dal sole...)

Linee Guida della Commissione sui CLAIMS

**Guidelines to the Commission Regulation of
XX/XX/XXXX laying down common criteria for the
justification of claims used in relation to cosmetic
products**

ANNEX I

**Common general criteria for claims used in relation to
cosmetic products**

ANNEX II

Best practice for claim substantiation evidence

Finalizzazione entro giugno 2013?

... grazie per l'attenzione