

Journal of Applied Cosmetology 1



Rivista trimestrale di Dermatologia cosmetologica
Quarterly Review of Cosmetological Dermatology

Anno 1 Numero 1
Ottobre/Dicembre 1983
ISSN 0392-8543 Sped. abb. post. gr. IV°/70

**INTERNATIONAL
EDIZIONE**

Deoderm

Deoderm
forte

Deoderm
crema



Deodoranti
dermoecologici
lieder

Per documentazione tecnica e campioni medici:

Lieder c/o Mavi distributrice Via Filippo Bernardini 22 Roma Tel. (06) 63.84.348

Quarterly Review of Cosmetological Dermatology

EDITOR

P. MORGANTI
Ph. D.
Professor of COSMETIC CHEMISTRY
and APPLIED COSMETOLOGY
UNIVERSITY SCHOOL for COSMETOLOGISTS
CATHOLIC UNIVERSITY of ROME
Via F. Bernardino, 22 - 00165 Roma (Italy)

ASSOCIATE EDITOR

S.D. RANDAZZO
M. D.
Professor of EXPERIMENTAL DERMATOLOGY
UNIVERSITY of CATANIA
Via Iacona 7 - 95124 Catania (Italy)

ASSISTANT EDITORS

C. INTROINI
Sc. D.
UNIPRO SCIENTIFIC SECRETARY
V.le Premuda, 38/A - 20129 Milano (Italy)

M. B. JAMES
M. D.
JAMES CLINIC
128 E Front Street Perrysburg (Ohio) USA

EDITORIAL ADVISORY BOARD

P. AGACHE
W.F. BERGFELD
E. BERRA
M. BONELLI
R. CAPUTO
D. CERIMELE
E. CHIACCHIERINI
J. COTTE
M.A. DINA
D. GRAFNETTER
F.J.G. EBLING
A. FIDANZA
F.J. KEMPER
A.M. KLIGMAN
N. LOPRIENO
S. MADDIN

G. MAZZONE
C.L. MENEGHINI
V. MONTAGNA
L. MUSCARDIN
N. ORENTREICH
E. PANCONESI
R. PAOLETTI
W.E. PARISH

G. PROSERPIO
L. PUGLISI
V. QUERCIA
W. RAAB
G. RABBIOSI
A. REBORA
A. RIBUFFO
G. SALVATORE
A. SANNA
P. SANTOLIANI
F. SERRI
A. SERTOLI
H. SCHAFFER

A. STAMMATI
H. TRONXIER

V. VALKOVIC
J.B. WILKINSON

MD, Prof. of Dermat. Centre Hosp. Regional de Besançon (F)
MD, FACP Cleveland Clinic Ohio (USA)
DSc, Prof. of Biol. Chem. Univ. of Milano (I)
MD, Clin. Assoc. Prof. of Dermat. Univ. of Milano (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Milano (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Sassari (I)
CChem, Prof. and Chairman, Depart. Techn. of Commerce Univ. of Roma (I)
DSc, Prof. of Cosmet. IPIL Lyon (F)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Anat. Pathol. Catholic Univ. of Roma (I)
PhD, Inst. for Clinical and Exp. Medicine Prague (CS)
DSc, PhD, Prof. of Zoology Univ. of Sheffield (GB)
DSc, Prof. and Chairman, Depart. of Physiol. Univ. of Roma (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Pharmacol. and Tox. Univ. of Munster (D)
MD, PhD, Prof. of Dermatol., Univ. of Pennsylvania Philadelphia (USA)
DSc, Prof. of Genetics Univ. of Pisa (I)
M.D., FRCP Clin. Prof. Dermatol. Div. Dermat. Univ. Br. Columbia, Vancouver, (C)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Pharmacol. and Tox. Univ. of Catania (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Bari (I)
DSc, Prof. of Dermat. Oregon Health Science University (USA)
MD, Prof. of Dermat. Centre Hosp. Regional IDI Roma (I)
MD, Clin. Assoc. Prof. of Dermat. New York (USA)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Firenze (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Pharmacol. and Tox. Univ. of Milano (I)
MA, PhD, BVSc, Head of Environmental Safety Division, Unilever Research Sharnbrook (GB)
CChem, Prof. Inc. of Cosmet. Chem. Univ. of Torino (I)
DSc, Prof. of Pharmacognosy Univ. of Milano (I)
CChem, Prof. of Chem., Depart. of Pharm. Chem. Ist. Sup. Sanità Roma (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Wien (A)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Pavia (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Genova (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Roma (I)
CChem, Depart. of Toxicol. Ist. Sup. Sanità Roma (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Microbiol. Catholic Univ. of Roma (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Univ. of Napoli (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermat. Catholic Univ. of Roma (I)
MD Assoc. Prof. of Allergic and Occupational Dermat. Univ. of Firenze (I)
MD, PhD, Prof. and Chairman, Depart. of Pharmacol. CIRDSophia-Antipolis Valbonne (F)
DSc, Depart. of Toxicol. Ist. Sup. Sanità of Roma (I)
MD, Prof. and Chairman, Depart. of Dermatol. Stadtischen Kliniken of Dortmund (D)
CChem, Prof. of Physic. Ruder Boskovic' Inst. of Zagreb (Y)
MA, BSc, CChem, FRSc, Hon. Visitt. Prof. Univ. of Surrey (GB)

RESEARCH ASSOCIATES

M. Cristofolini, M.D. (Trento - Italy)
L. Celleno, M.D. (Roma - Italy)
A. Caruso, M.D. (Catania - Italy)
F. Zappala, M.D. (Catania - Italy)

INFORMAZIONI PER L'ABBONAMENTO

L'abbonamento annuale comprende quattro numeri. È possibile ottenere abbonamenti a prezzo ridotto da parte dei ricercatori che lavorano presso Istituti che abbiano sottoscritto almeno un abbonamento a prezzo normale.

L'Editore potrà fornire a richiesta notizie più dettagliate. Le sottoscrizioni di abbonamento possono essere effettuate mediante assegni postali, bancari, di conto corrente o per contanti indirizzandoli a:

INTERNATIONAL EDIEMME - Via Filippo Bernardini 22, 00165 ROMA
c/c bancario n. 27/4328 Banco di Napoli Ag. 20, 00165 Roma

SOTTOSCRIZIONI ANNUALI

Italia L. 60.000 - Altre Nazioni \$ 50

SUBSCRIPTION INFORMATION

Subscriptions are entered on a calendar year basis only and include four regular quarterly issues. Half-price subscriptions are available to research scientists whose institutions already subscribe at full rate. Details on application from publisher.

Payment must be made in U.S. dollars using bank draft, international postal money order only. Italian residents only may pay by personal check:

C.C. bancario n° 27/4328, Banco di Napoli, Roma Ag. 20, 00165 Roma

ANNUAL SUBSCRIPTION RATE:

Italy, Lit. 60.000 - Other Countries, \$ 50

Additional Air Mail postage rate: Africa and Middle East \$ 12. North, Central and South America \$ 14, Far East \$ 15, Oceania \$ 19.50

L'IVA è a carico dell'editore, non detraibile dall'abbonato.

A norma D.M. 28.12.72. art. 1 comm. 1 non possono essere rilasciate fatture.

Aggiungere lire 500 per bollo di quietanza per avere ricevuta separata.

Statements and opinions expressed in the articles and communications herein are those of the author(s) and not necessarily those of the Editor(s), or publisher. The Editor(s) and publisher, disclaim any responsibility or liability for such material and do not guarantee, warrant, or endorse any product or service advertised in this publication nor do guarantee any claim made by the manufacturer of such product or service.

Summary

General Articles

- 9 Introduction to general cosmetic toxicology
A. Macri, G. Salvatore and A. Stannati Paganuzzi
- 25 The significance of mutagenic tests in toxicological investigations on cosmetics
N. Loprieno
- 43 Adverse reactions to cosmetics in dermatology
S.D. Randazzo, L.M. Muscardin
- 58 Objective evaluation of cosmetics risks for consumers
A.J. Jouhar
- 68 ECC Cosmetics legislation
J. Collin

-
- 73 Was "the art" born?
B. Lisi

- 75 Announcement



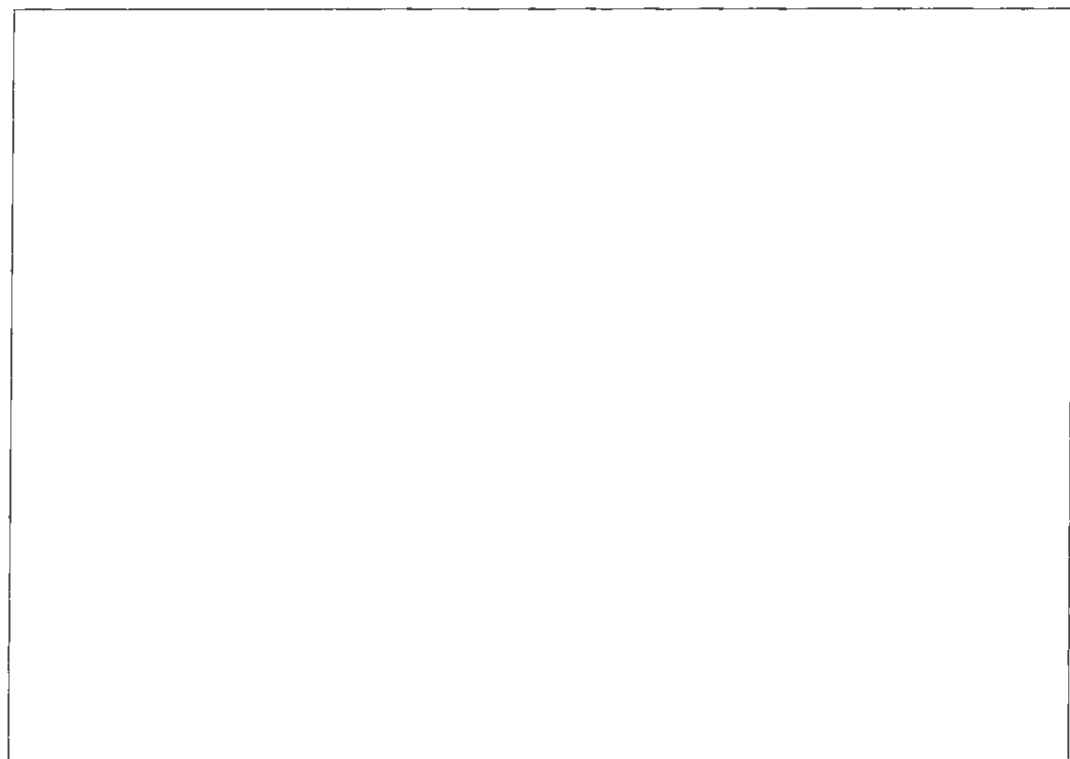
Il Journal of Applied Cosmetology, pubblicato contemporaneamente in italiano ed in inglese, rappresenta una novità assoluta nel programma delle riviste italiane che si occupano di Cosmetologia.

Gli argomenti trattati riguarderanno un'area scientifica di interesse sia del Chimico Cosmetologo che del Medico specialista del settore dermocosmetico quale ad esempio il Dermatologo, il Chirurgo plastico, il Farmacologo o il Tossicologo.

Verranno affrontati, infatti, argomenti di ricerca nei settori della Fisiologia, della Biologia sia della cute che degli annessi cutanei, del controllo chimico-fisico e tossicologico, e della "funzionalità" cosmetologico-chimica delle materie prime e dei prodotti cosmetici finiti.

Con questa iniziativa il Journal si prefigge, quindi, di stabilire un "ponte ufficiale" tra la ricerca internazionale Cosmetologica e Dermatologica.

The Editor



The Journal of Applied Cosmetology, published in Italian and English, represents a totally new concept of the Italian journal that concerns itself with cosmetology. The scientific scope of its articles will be of interest both to chemical cosmetologists and to physicians and scientists working in the dermo-cosmetic area: dermatologists, plastic surgeons, pharmacologists, toxicologists, etc.

Topics will include, for example, research on the biology and physiology of both the skin and the cutaneous appendages, chemical, physical and toxicological control, and the chemical and cosmetological functionality of active ingredients as well as of final cosmetic products.

With this initiative, the Journal hopes to create an "official bridge" between the areas on international research in dermatology and in cosmetology.

The Editor



Questo primo numero del Journal of Applied Cosmetology, volutamente monografico, viene dedicato alla memoria del noto tossicologo italiano Gian Luigi Gatti, spentosi in Roma il 6.10.1982 mentre ricopriva, tra l'altro, la carica di Presidente della Commissione scientifica per la cosmetologia della CEE.

We wish to dedicate this monograph, the first issue of the Journal of Applied Cosmetology, to the memory of the well-known Italian toxicologist Prof. Gian Luigi Gatti. At the time of his death in Rome on October 6, 1982, Prof. Gatti held, among other offices, the Presidency of the Scientific Committee for Cosmetology of the European Economic Community.

Introduction to general cosmetic toxicology

A. MACRÌ, G. SALVATORE and A. STAMMATI PAGANUZZI

Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia

Istituto Superiore di Sanità

299 vl. Regina Elena - 00161 Roma - Italy

Received July 23, 1983

Key words: cosmetic toxicology, potential toxicity, skin toxicity, chemical hazards environment and toxicity.

Synopsis

Considerable importance is currently being attached to the hazards connected with the presence of chemicals in the environment. Man himself may be exposed to these chemicals in a number of ways and circumstances, among which the use of cosmetics. This type of exposure — which chiefly concerns the skin but which may, in some particular cases, also implicate oral and inhalatory routes — is being viewed with growing interest by toxicologists, national health authorities and various international organizations. Here too, in the interests of preventive medicine and the safeguarding of public health from the effects of possibly harmful cosmetics, it is indispensable that adequate toxicology tests be performed prior to putting finished product on the market. In relation to this, various short, medium and long-term studies of topical and systemic effects on laboratory animals provide basic experimental data leading to a complex process of assessing the potential toxicity of product ingredients so that harmful usage conditions may be established and possible risk situations disclosed. The well-known limitations of *in vivo* testing, especially in relation to the significance of results and the possibility of extrapolating them to man plus the growing development of biomedical and biochemical knowledge have all encouraged the search for *in vitro* tests, that, though still in an experimental phase, already supply complementary information useful towards a better understanding of skin toxicity phenomena connected with the use of cosmetics.

Introduction

In the past, the toxicologist was only concerned with accidental or criminal poisoning. Today, however, not only man, but all living organisms are seriously endangered by the presence of a vast number of chemicals in the environ-

Riassunto

Attualmente si dà grande importanza alla valutazione dei rischi connessi con la presenza nell'ambiente delle sostanze chimiche, e l'uomo stesso può venire in contatto con esse in molteplici modi e circostanze, anche attraverso l'impiego dei cosmetici. Tale tipo di esposizione, che prevalentemente riguarda la via cutanea ma che in particolari casi può implicare anche la via orale ed inalatoria, viene considerata con interesse crescente da parte dei tossicologi, delle autorità sanitarie nazionali e vari organismi internazionali. Così anche in questo caso l'effettuazione di adeguati studi tossicologici preliminari all'immissione sul mercato dei prodotti finiti risulta indispensabile ai fini della prevenzione sanitaria e tutela della salute pubblica da eventuali danni da cosmetici. A tale riguardo tra le varie possibilità di studio, le osservazioni a breve, medio e lungo termine di effetti topici e sistemici eventualmente riscontrati sugli animali da laboratorio forniscono i dati sperimentali di base per avviare il complesso processo di valutazione tossicologica delle materie prime tendente a stabilire le condizioni di innocuità d'uso dei cosmetici o ad evidenziare probabili situazioni di rischio. Le note limitazioni della sperimentazione *in vivo*, soprattutto per quanto riguarda la significatività e la estrapolazione all'uomo dei risultati ottenuti, il crescente sviluppo delle conoscenze biomediche e biochimiche hanno favorito la ricerca di tests *in vitro* che sebbene ancora in fase sperimentale, forniscono già informazioni complementari ed utili ai fini di una migliore comprensione dei fenomeni di tossicità cutanea connessi con l'uso dei cosmetici.

Introduzione

In passato l'intervento del tossicologo era limitato agli avvelenamenti accidentali o volontari. Oggi, invece, tutti gli organismi viventi, compreso l'uomo, sono seriamente compromessi dalla

ment. About 60,000 chemicals are used daily in a variety of industrial activities and manufacturing processes, while new products are being put on the market by the hundreds every year. This great expansion of the chemical industry began after the Second World War and was at first accepted passively and then heartily by the public opinion because the new products seemed to improve living conditions. Now, after a few major accidents due to the careless and uncontrolled use of chemicals, public opinion is paying much more attention to these problems.

The study of the potentially injurious effects that substances in the environment may have on living organisms has become the "raison d'être" of experimental toxicology, which also sets out to indicate the various factors to be considered for the safe manufacturing, storage, marketing, use and disposal of chemicals and to develop efficient preventive measures.

The main routes by which man can be exposed to chemicals are: the respiratory tract (inhalation), the oral route (ingestion) and the skin (topical). Roughly speaking, this reflects the decreasing order of response to toxic chemicals, although many toxicity-influencing factors must be kept in mind during comparative investigations for predictive risk assessment; such factors are (Doull, 1980):

- a) related to the toxic agent;
- b) related to the exposure situation;
- c) inherent to the subject;
- d) environmentally related to the subject.

Investigation of the topical route toxicity is concerned with a variety of situations, such as exposure to many chemicals in Craft works, Agriculture and Industry, the environmental and accidental contamination, the use of drugs,

presenza nell'ambiente di un grandissimo numero di sostanze chimiche. Infatti, circa 60.000 prodotti chimici vengono usati ogni giorno nelle più diverse attività industriali e artigianali e ogni anno centinaia di nuove sostanze vengono immesse nel mercato. Questo enorme sviluppo della industria chimica, iniziato dopo la seconda guerra mondiale, è stato accolto dall'opinione pubblica, dapprima passivamente e poi con entusiasmo, perché i nuovi prodotti sembravano migliorare le condizioni di vita. Ora, tuttavia, dopo alcuni gravi incidenti dovuti all'uso incontrollato ed inadeguato delle sostanze chimiche, si sta facendo molta più attenzione a questi problemi.

Lo studio dei possibili effetti dannosi, che le sostanze presenti nell'ambiente possono avere sugli organismi viventi, è diventata la «raison d'être» del tossicologo sperimentale, il cui compito è anche quello di sviluppare efficienti misure preventive e di evidenziare i vari fattori che devono essere tenuti in considerazione per una ottimale produzione, conservazione, vendita, uso e utilizzazione delle sostanze stesse.

Le principali vie attraverso cui l'uomo può essere esposto agli xenobiotici sono: la via respiratoria (inalazione), la via orale (ingestione) e la via topica (cutanea). Approssimativamente, ciò riflette l'ordine decrescente di risposta ai prodotti chimici, anche se, in studi comparativi di predittività del rischio, è necessario considerare tutti i possibili fattori che possono influenzare la loro tossicità; tali fattori sono (Doull, 1980):

- a) inerenti all'agente tossico;
- b) inerenti al tipo di esposizione;
- c) inerenti al soggetto;
- d) fattori ambientali inerenti al soggetto.

Lo studio della tossicità attraverso la via cutanea deve considerare una serie

disinfectants, household products and cosmetics. Many cutaneous reactions and adverse systemic effects may occur in response to these different situation. Undoubtedly, "cosmetics and clothing provide the longest and most intimate contact with the skin and involve a high proportion of the population..." (Drill, 1978).

The role that cosmetics have in our society is substantial and their use is widespread throughout the population. What is more, recourse to cosmetics has been increasing rapidly over the recent years. People use cosmetics for a considerable portion of their lives, starting from a relatively early age. Moreover, consumers frequently utilize various products with different functions contemporaneously and continuously.

Obviously, the purpose of cosmetics is very different from that of drugs. Drugs are used in forms and dosage which are intended to have therapeutic effects and, in a relatively short time to cure a specific pathological situation in the body. Consequently, cosmetics should not exhibit pharmacological activity that could class them as pharmaceutical preparations. Nevertheless, the pharmacological properties of a particular ingredient does not preclude its presence in cosmetics, but it is, however necessary to justify the use of such an ingredient in relation to how the cosmetic is used and to the benefit it confers to the cosmetic itself (CE, 1978). This concept agrees with the Council of Europe (1978) definition that "a cosmetic product means any substance or preparation intended for placing in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and mucous membranes of the oral cavity with a view exclusively or principally to cleaning them or protect-

di situazioni, come l'esposizione ad una vasta gamma di tossici utilizzati nei processi artigianali e industriali, la contaminazione ambientale e accidentale, l'uso di farmaci, disinfettanti, prodotti per la casa e cosmetici. Molte reazioni cutanee ed effetti sistemici dannosi possono intervenire in risposta a queste diverse situazioni. Indubbiamente, «i cosmetici e gli indumenti costituiscono il più lungo ed intimo contatto con la pelle e coinvolgono una grandissima parte della popolazione ...» (Drill, 1978).

I cosmetici svolgono un ruolo importante nella nostra società. Il loro uso è molto diffuso ed è grandemente aumentato negli ultimi anni. La popolazione li utilizza per un lungo periodo della propria vita, sin dai primi anni di età e spesso con continuità contemporaneamente a vari prodotti aventi funzioni differenti.

Ovviamente la funzione dei cosmetici è molto diversa da quella dei farmaci. Questi ultimi vengono usati in forme e dosaggi che hanno effetto terapeutico, per curare specifiche situazioni patologiche dell'organismo, in un tempo relativamente breve. Conseguentemente i cosmetici non devono avere attività farmacologica, in base alla quale potrebbero essere classificati come preparazioni farmaceutiche. D'altra parte, le proprietà farmacologiche di un particolare ingrediente non ne precludono la presenza nei cosmetici, che deve essere comunque giustificata in relazione all'uso del cosmetico ed al vantaggio che esso conferisce al prodotto finito (CE, 1978). Tale concetto è in accordo con la definizione del Consiglio d'Europa, secondo la quale per prodotti cosmetici si intendono «le sostanze o le preparazioni destinate ad essere applicate sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e

ing them in order to keep them in good condition, change their appearance, perfume them or correct body odours". This definition, which also includes some products that are as medicaments and over-the-counter (OTC) products in some countries, plus the cosmetics mentioned in Annex I of EEC Council Directive 76/768 dated 27/7/76 (EEC, 1976), gives a fair idea of just how widespread the use of these products is and how important it is to pay much more attention to their harmfulness, especially in view of the fact that the ingredients - natural or synthetic - number several thousands. Furthermore, toxicological data on these products are not always sufficient to give a full toxicological picture. In some cases the substances used are not even well-defined chemically. Yet, from the average consumer's point of view, cosmetics are thought to be absolutely safe, an impression reinforced by the immediacy of a vast range of favourable effects and the sensation of well-being that the use induces. Sometimes these facts lead to an underestimation of a product potential toxicity risks. Events, clinical evidence from dermatology, allergology and occupational medicine specialists plus the more general present-day knowledge about the potentially toxic effects of chemicals in their respective fields of application all suggest that greater care should be taken with chemicals and that deeper investigations should be conducted to obtain greater guarantees so that they can be used safely.

The toxic effects of some cosmetics may be either short- or long-term, regardless of whether they induce topical or systemic alterations. Typically adverse reactions may entail irritation (either from exposure or as a cumulative effect), and/or phototoxicity-, hypersen-

capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose delle labbra allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, proteggerli per mantenerli in buono stato, modificarne l'aspetto o correggerne gli odori corporei». Questa definizione, che include anche prodotti che in alcuni Paesi sono considerati farmaci e prodotti da banco, confrontata con le categorie di cosmetici menzionate nell'allegato I della direttiva del Consiglio CEE 76/768 del 27 luglio 1976 (CEE, 1976), rende meglio di ogni altro discorso l'idea dell'estensione dell'uso di questi prodotti nella popolazione e dell'importanza di prestare maggiore attenzione all'aspetto dell'innocuità dei cosmetici, i cui ingredienti, sia naturali che sintetici, globalmente raggiungono l'ordine di grandezza di varie migliaia. Non sempre, poi, le informazioni tossicologiche su tali materiali risultano pienamente soddisfacenti a delinearne il profilo tossicologico completo, ed, in alcuni casi, i materiali impiegati non sono ben definiti dal punto di vista chimico. Si deve osservare, invece, che per il gran pubblico il cosmetico è visto come una cosa assolutamente sicura ed, inoltre, l'immediatezza della vasta gamma di effetti e di sensazioni di benessere connessi con il loro uso portano talvolta a sottovalutarne gli eventuali rischi tossicologici. La storia, le esperienze cliniche dei settori specializzati della dermatologia, allergologia e medicina del lavoro e, più in generale, le attuali conoscenze sui potenziali effetti tossici delle sostanze chimiche nei vari settori di utilizzazione delle stesse consigliano, però, una maggiore prudenza ed un approfondimento degli studi in vista di acquisire maggiori garanzie in termini di sicurezza di impiego.

Gli effetti associabili ai prodotti co-

sitivity-, or photosensitivity-induced lesions. Substantial evidence of systemic toxicity affecting particular organs or processes exists in the scientific literature but currently available epidemiological findings only seem to indicate some particular products as more harmful than others.

While immediate topical reactions can be noticed by the consumer himself (who could, there and then, identify the probable cause and so stop using that particular product), long-term systemic effects are, by their very nature, more insidious and difficult to evaluate in terms of cause and effect. From a health and toxicology point of view, the latter effect is the more worrisome.

Generally speaking, the appearance of undesirable toxic effects as a result of using cosmetics may be due to one more of the following:

- 1) presence of toxic ingredients:
 - a) introduced during manufacture;
 - b) formed by product deterioration;
- 2) abuse or improper use of the product;
- 3) idiosyncratic phenomena in the individual;
- 4) unforeseen synergisms between cosmetics and other products.

In view of the foregoing preliminary observations, it is evident that a certain urgency exists for the implementation of adequate preventive health measures in Cosmetics. This would be possible by a more careful choice of raw material ingredients, bearing in mind not only technical or functional features but the particular need for chemical and microbiological purity and the knowledge of toxicological properties.

It is virtually senseless to draw up a toxicology research program for a certain substance without considering the finished cosmetic, its normal and reasonably foreseeable handling, its

smetici possono essere di natura tossica a breve e a lungo termine, sia che si tratti di alterazioni locali o sistemiche. Le constatate reazioni avverse riguardano generalmente fenomeni irritativi, sia primari che da effetti cumulativi, lesioni da fototossicità, ipersensibilizzazione e fotosensibilizzazione. Diverse evidenze di tossicità sistemica a carico di vari organi ed apparati sono anche descritte nella letteratura scientifica, mentre le indagini epidemiologiche attualmente disponibili sembrano indicare un maggior rischio connesso con l'uso di particolari sostanze.

Mentre gli effetti locali immediati sono rilevati dallo stesso consumatore (il quale, già da solo, potrebbe essere in grado di riconoscere le cause e decidere, quindi, di interrompere l'uso di quel particolare prodotto), gli effetti a lungo termine, invece, per loro natura sono più insidiosi e più difficili da valutare in termini di causa ed effetto e, pertanto, sono più preoccupanti dal punto di vista sanitario e tossicologico. Generalmente, la comparsa di un effetto tossico indesiderato, conseguente all'uso di un cosmetico, può essere ricondotta ad uno dei seguenti motivi:

- 1) presenza di ingredienti tossici:
 - a) introdotti all'atto della formulazione;
 - b) formati a causa dell'alterazione del prodotto;
- 2) abuso od uso improprio del prodotto;
- 3) fenomeni individuali di idiosincrasia;
- 4) associazione imprevista di vari cosmetici anche con altri prodotti.

Da tali osservazioni preliminari deriva in pratica l'esigenza di attuare una adeguata prevenzione sanitaria anche nel settore cosmetico, attraverso una più attenta scelta delle materie prime, non solo per quanto riguarda le pro-

conditions of use area of skin contact and other parts of the body that might be affected, its duration of effect, application frequency and last, but not least, potential chemical alterations that might occur during cosmetic treatment. Assessment of cosmetic user safety is long complex as has been found after a series of basic observations from which it appears that product skin tolerability is not the only aspect to be considered. A cosmetic's overall effects on the organism as a result of cutaneous absorption must also be borne in mind. The fundamental consideration to be kept in mind is that the skin is not entirely impermeable to chemicals: depending on their chemical and chemico-physical properties, some substances may, or may not, penetrate through to the other side. Some areas of the skin are more susceptible to this phenomenon than others: mucous membranes and hair-covered areas are two examples. As for the lipid sebaceous layer of the skin, this is more penetrable by lipophylic than hydrophylic substances. Absorption efficiency depends on the nature of the other substances in the product and the environmental conditions of the skin itself, i.e. temperature and humidity.

Mixing various raw materials during product manufacture may alter the individual toxicity characteristics of the components taken one by one. This derives from modifications in absorption and possible substance synergisms or antagonisms.

It should be recalled that the skin is a metabolically active tissue hence contact with substances should also be studied for possible modifications in biochemistry. Knowledge of nature of metabolizing enzyme systems in the skin is recommendable in designing suitable toxicology tests.

Microbiology aspects should be con-

prietary tecnologiche e funzionali, ma anche in relazione a particolari requisiti di purezza chimica e microbiologica ed alle proprietà tossicologiche note.

È praticamente privo di significato realizzare un piano di studi tossicologici su una sostanza, senza peraltro fare considerazioni in rapporto al prodotto finito, alla sua forma cosmetica e relative modalità e condizioni d'uso normale o ragionevolmente prevedibili, all'area di contatto ed alle altre parti del corpo che potrebbero essere coinvolte, alla durata, alla frequenza di applicazione, nonché in rapporto a talune modificazioni chimiche che possono avvenire nel corso dei trattamenti cosmetici.

Il processo di valutazione della sicurezza dell'uso dei prodotti cosmetici è lungo e complesso e deriva da un insieme di osservazioni di base dalle quali emerge che la tollerabilità di un prodotto per la cute non è l'unico aspetto da considerare, mentre si deve tenere presente anche l'effetto generale sull'organismo conseguente all'assorbimento cutaneo.

Infatti, la considerazione di fondo da fare è che la cute non è completamente invalicabile alle sostanze chimiche, le quali in funzione delle loro proprietà chimiche e chimico-fisiche, possono più o meno attraversarla. Alcune zone della cute sono maggiormente interessate a questo fenomeno, come, ad esempio, le mucose e le aree ricoperte da sistemi piliferi.

Lo strato lipidico e sebaceo della pelle può essere attraversato più facilmente dalle sostanze lipofile che da quelle idrofile ed il grado di assorbimento è influenzato dalla natura del veicolo presente nel prodotto e da altre condizioni, come l'umidità o la temperatura della pelle.

L'associazione di più materie prime

sidered in relation to raw material and finished product microbiological and the microbial flora normally to be found in the skin and its surroundings. Microbiology studies should most certainly examine the interactions that might occur between microorganism *in situ* and substances applied.

Hence, cosmetology toxicity studies should be conducted along two lines: one aimed at observing potential topical effects, the other at studying the possibilities that systemic effects might occur. Absence of topical reactions can not automatically be considered as sufficient proof of product harmlessness. The significance of absorption studies also aimed at quantitating bioavailable doses, and more generally, of determining chemobiokinetics (distribution, accumulation, metabolism, and excretion), should be evident.

For these reasons many international organizations agree that, prior to marketing, suitable studies should be performed not only on product ingredients but on the finished product as well. Just how much toxicity testing should be performed depends on contact duration and frequency and the particular circumstances for individual cosmetic use. Hence, some test may have a wide range of applications whereas others may be necessary if a raw material to be used in a particular formulation is easily absorbed through the skin or mucosa, possibly ingested, inhaled or put in contact with the eyes. So, as may be seen, from the above, the matter is not a simple one. No representative example can be drawn up unless a whole series of data are available on the separate raw materials (their chemical nature, structural formula, manufacturing process, chemical and chemico-physical properties (purity, nature of impurities, stability, analytical methods, etc.), on

nella formulazione di un prodotto può modificare, poi, la tossicità presentata individualmente da ciascun ingrediente; ciò in conseguenza del cambiamento del grado di assorbimento ed anche per eventuali interazioni sinergiche o di antagonismo tra le sostanze.

È da tenere presente, inoltre, che la cute è un tessuto metabolicamente attivo, per cui il contatto con le sostanze dovrebbe essere studiato anche in funzione di possibili modificazioni biochimiche. La conoscenza della natura del complesso degli enzimi metabolizzanti presenti nella pelle dovrebbe essere di aiuto nella scelta dei tests tossicologici idonei.

Considerazioni di ordine microbiologico, dovrebbero, poi, essere fatte sia in termini di purezza microbiologica delle materie prime e del prodotto finito che di flora microbica normalmente presente sulla cute e suoi annessi e, comunque, in relazione alle possibili interazioni che possono verificarsi tra i microorganismi e le sostanze applicate.

Lo studio della tossicità in cosmetologia si dovrebbe realizzare, quindi, su due linee, l'una volta alla osservazione di eventuali effetti topici, e l'altra che prende in considerazione la possibilità dell'instaurarsi di effetti sistemici. Infatti, l'assenza di un effetto topico di per sé non può essere mai considerata prova sufficiente di innocuità del prodotto. È evidente, pertanto, il significato che assumono gli studi sull'assorbimento, volti anche a quantizzare la dose biodisponibile in tal senso, e più in generale quelli di chemiobiocinetica (distribuzione, accumulo, metabolismo, esenzione).

Per queste ragioni molti organismi internazionali raccomandano che vengano effettuati gli studi adeguati, non solo sui singoli ingredienti, ma anche sul prodotto finito, prima che questo ven-

the finished products (composition, cosmetic form, details on usage etc.) and any preliminary on toxicity testing.

Generally speaking, most of the toxicity tests normally used in accordance with international trends (Guidelines from the European Council and the EEC Scientific Committee for Cosmetology) entail:

- dermal and mucous membrane irritation
- eye irritation
- sensitization
- phototoxicity and photosensitization
- absorption and pharmacokinetics
- acute (oral, dermal, inhalation) toxicity
- oral, dermal and inhalation toxicity at 28 days or 90 days
- mutagenicity
- chronic toxicity and carcinogenicity
- teratology and reproduction.

The specialized literature gives ample description of the operational details of individual tests and OECD (1981) has recently published "Guidelines for Testing of Chemicals" in which the methods to determine the chemical, chemico-physical and toxicological properties of chemicals are described. The following is a series of particular comments on individual toxicological tests.

Skin irritation test is widespread and used to establish whether an ingredient is suitable for use in cosmetics. The same test is applied to the finished product to ensure that irritation does not occur as a result of all ingredients being present at the same time.

Essentially, the irritation potential of a chemical agent on shorn skin of lab. animals (albino rabbit, etc.), is determined by the extent of erythema and oedema. Irritation is indicated on the basis of a conventional score system. Suitably combined, individual test scores express the degree of primary ir-

ga messo sul mercato. Spesso è il caso particolare che determina l'estensione da dare alla sperimentazione tossicologica, in rapporto alla durata e alla frequenza del contatto ed a particolari circostanze di uso del cosmetico in esame.

Così, alcuni saggi sono di applicabilità generale, mentre altri possono rendersi necessari se la materia prima destinata a far parte di una data formulazione è suscettibile di essere assorbita attraverso l'epidermide o le mucose, od anche occasionalmente risultare ingerita, inalata o venire a contatto con gli occhi.

La questione come si vede non è semplice, e non può essere esemplificata a priori, se non si dispone di tutta una serie di informazioni relative alle singole materie prime (natura chimica, formula di struttura, eventuale metodo di preparazione, proprietà chimiche e chimico-fisiche, grado di purezza e natura delle impurezze, stabilità, metodi analitici), ai prodotti finiti (composizione, forma cosmetica, particolarità dell'uso), ma anche ad eventuali dati preliminari sulla tossicità.

In linea di massima l'insieme dei saggi tossicologici usualmente impiegati secondo gli orientamenti internazionali, tra cui le linee guida del Consiglio d'Europa e del Comitato Scientifico di Cosmetologia della CEE, comprende:

- irritazione cutanea e delle mucose
- irritazione oculare
- sensibilizzazione
- fototossicità e fotosensibilizzazione
- assorbimento e farmacocinetica
- tossicità acuta (orale, dermale, inalatoria)
- tossicità orale, dermale e inalatoria a 28 o 90 giorni
- mutagenesi
- tossicità cronica e cancerogenesi
- teratogenesi e riproduzione.

ritation on a scale from 0 to 8, i.e. from no irritation to severe irritation. Major criticism of this method has been raised because it entails a personal interpretation by the observer who must judge to what extent erythema and oedema appear and because of the various sensitivities of the different animal species used in testing and because they react to the same product differently than man does. This makes result extrapolation problematic. In connection with this point, it should be remembered that the self-protective capacity of animals is normally ensured by its furry coat and that, compared to human skin, animal skin is correspondingly thinner. This, as well as structural differences, should give an idea of what qualitative and quantitative differences may occur when observing the reaction to some chemicals in man and animals. However, more often than not, irritation tests in rabbits tend to produce false responses rather than false no-responses. Other comments refer to the difficulty of keeping topical applications in a well-defined area, response variation as a function of the particular operational set-ups adopted, and the difficulty of evaluating reversibility after 72 hours of observation in some cases.

Also for the sensitization test on guinea pigs, final results are expressed according to a scoring pattern which indicates various degrees of erythema and/or oedema observed. The test is somewhat limited because it cannot be used for those substances that produce primary irritation. Furthermore, possibility allergic effects may not necessarily occur at the same place that the test substance was applied to the skin. Another point to be noted is that, because sensitization reactions are regulated by an immunological mechanism, they are closely linked with individual genetic

La letteratura specializzata descrive ampiamente i dettagli operativi dei singoli saggi ed anche l'OCSE (1981) ha di recente pubblicato le «Guidelines for testing of chemicals» in cui sono descritti i metodi di determinazione delle varie proprietà chimiche, chimico-fisiche e tossicologiche delle sostanze chimiche. Osservazioni particolari sui singoli saggi sono fatte nel seguito.

I saggi di irritazione cutanea sul coniglio sono di applicazione generale e indicativi per stabilire se un ingrediente è adatto per l'uso in un cosmetico, mentre lo stesso test eseguito sul prodotto finito serve per assicurarsi che l'irritazione non si verifichi per la presenza contemporanea dei vari ingredienti. In sostanza il potere irritante provocato da un agente chimico sulla cute rasata di animali da laboratorio (coniglio albino, etc.) si valuta in termini eritemici ed edematosi attraverso una scala di punteggi convenzionali, i quali opportunamente combinati tra loro determinano l'indice di irritazione primaria, variante da zero ad otto, e cioè da un potere irritante nullo ad un grado di irritazione molto severo. Critiche di maggior rilievo a questo metodo sono state sollevate in relazione alla soggettività dell'osservatore nell'apprezzare il grado di eritema e di edema, e alle variazioni di sensibilità delle diverse specie animali e dell'uomo per uno stesso prodotto, il che rende più difficile l'estrapolazione dei risultati. In tal senso occorre, inoltre, considerare che la capacità protettiva negli animali è normalmente assicurata dal manto pilifero e che l'epidermide in confronto a quella umana è corrispondentemente più sottile. Questa ed altre differenze strutturali dovrebbero rendere conto di divergenze qualitative e quantitative nelle reazioni parallelamente osservate nell'uomo e nell'ani-

factors. No-effect results obtained with treated animals do not, therefore, necessarily rule out the possibility of allergic reactions in man.

Eye irritation in the rabbit is assessed by observing alterations such as corneal opacity, corneal ulceration, inflammation of the iris, corneal vessel hyperemia, conjunctiva oedema and hyperemia. Depending on the seriousness of the lesions produced, points are scored which, when added up, determine an irritation score.

Phototoxicity and photosensitization are assessed in particular cases, i.e. when the product to be used is utilized in direct sunlight, as occurs for tanning products. Traditional skin tests (primary irritation, sensitization, phototoxicity and photosensitization) do not, as stated above, constitute a comprehensive battery for the investigation of toxicity, especially when the products being tested give no-effect or only slight-effect results. Hence, acute, subacute and chronic toxicity tests, designed in accordance with *in vivo* toxicity testing criteria and, therefore, entailing the clinical and anatomo-histo-pathological examination of lab animals for signs of skin absorption, are particularly significant.

Acute dermal toxicity acts as an early indication of the extent of absorption and the advisability of extending studies to systemic toxicity, providing preliminary data on the doses to be used for short-term and long-term tests that may be needed. It is here that chemiobiokinetics and metabolism studies are particularly useful for those cosmetics that do not envisage removal immediately after application. Besides entailing the determination of LD₅₀, observations on acute toxicity, also include description of the death causes and the toxic effects found in surviving animals.

male nel caso di alcune classi di sostanze. Più spesso, però, i tests di irritazione sul coniglio tendono maggiormente verso falsi positivi che verso falsi negativi. Altre osservazioni, poi, riguardano la difficoltà di mantenere la dose in un'area ben definita, la variabilità della risposta in funzione di particolari accorgimenti operativi adottati, la difficoltà di valutare in alcuni casi il grado di reversibilità dopo 72 ore di osservazione.

Anche per il test di sensibilizzazione sulla cavia, il risultato finale viene espresso secondo punteggi convenzionali applicati ai vari gradi di eritema ed edema osservati. Il test è limitativo in quanto non applicabile a quelle sostanze che producono irritazione primaria e, comunque, un eventuale effetto allergico può non verificarsi nel punto di applicazione della sostanza in esame. Inoltre, le reazioni di sensibilizzazione, risultando da un meccanismo immunologico, sono strettamente legate a fattori genetici individuali, per cui dai risultati negativi eventualmente ottenibili negli animali trattati non si può mai escludere la possibilità che reazioni allergiche possano verificarsi nell'uomo.

L'attività irritante sull'occhio del coniglio, poi, si valuta attraverso le osservazioni di alterazioni quali l'opacità della cornea, la presenza di ulcerazioni corneali, la infiammazione dell'iride, l'iperemia dei vasi corneali, l'edema e la iperemia della congiuntiva. A seconda della gravità delle lesioni prodotte, si applicano convenzionalmente dei punteggi che, combinati tra loro, determinano una scala di indici di irritazione.

La fototossicità e la fotosensibilizzazione viene valutata in particolari casi, cioè quando all'utilizzazione del prodotto si accompagna la contemporanea

Purpose of the 28-90 day cutaneous tests and those that last longer is to determine the lowest dose to induce a toxic response and the highest dose at which no effect is noticed after repeated exposure to doses that are obviously lower than those used in acute toxicity tests. When no data on absorption is available, short-term tests are required and, as described above, include a description of the functional and/or morphological alterations in the animal. Similar comments may also be made for acute, 28 and 90 day studies for oral and inhalatory intake when ingestion or inhalation may occur with product use.

Chronic toxicity and carcinogenicity tests are performed when repeated exposure and prolonged absorption of the test substance are foreseen to the extent that some long-term systemic effects might occur. Dose levels for these tests are lower than those used for short-term studies. These investigations are required whenever the test substance exhibits structural similarities with other substances that are known or suspected to be carcinogenic, or when the substance has already produced some effects in mutagenesis studies.

In view of the significant evidence that most mutagenic substances may also be potential carcinogens, the latter of these tests should be run on every raw material. The following are some of the tests generally used: a) *in vitro* tests: the Ames test (with or without microsomal activation), unscheduled DNA synthesis, covalent bonding with DNA proteins, transformation of cells *in vitro*, sister chromatid exchanges; b) *in vivo* tests: micronucleus test and sex-linked recessive lethal mutations in *Drosophila melanogaster*.

When assessing substances, it is also necessary to pay particular attention to any data that might exist on reproduct-

esposizione alla luce solare, come avviene ad esempio nel caso dei prodotti per l'abbronzatura.

I saggi cutanei tradizionali (irritazione primaria, sensibilizzazione, fototossicità e fotosensibilizzazione), non costituiscono, come già rilevato, uno studio completo di tossicità cutanea, soprattutto nel caso di sostanze che ai tests sopracitati forniscono risposta negativa o debolmente negativa. Particolare rilevanza assumono, pertanto, gli studi acuti, subacuti e cronici impostati secondo i criteri della sperimentazione tossicologica *in vivo* e comprendenti, quindi, le osservazioni cliniche ed anatoistopatologiche degli animali da laboratorio, in relazione all'assorbimento cutaneo.

La tossicità acuta per via cutanea fornisce la prima indicazione sull'entità dell'assorbimento e sull'opportunità di estendere gli studi di tossicità sistemica, dando le informazioni preliminari sulla scelta delle dosi per i saggi a breve e lungo termine eventualmente da svolgere. A tale riguardo gli studi di chemiobiocinetica e di metabolismo sono di particolare utilità soprattutto per quei prodotti il cui uso non prevede la rimozione subito dopo l'applicazione. Le osservazioni sulla tossicità acuta, oltre che la determinazione della DL₅₀, comprendono anche la descrizione delle cause di mortalità e degli effetti tossici riscontrati negli animali sopravvissuti.

Lo scopo dei tests a 28-90 giorni e di quelli a lungo termine per via cutanea è di determinare la dose più bassa che induce una risposta tossica e la dose più alta nella quale l'effetto non è osservato, a seguito di ripetute esposizioni a livelli di dose naturalmente inferiori a quelli utilizzati nei saggi di tossicità acuta. In mancanza di dati sull'assorbimento i tests a breve termi-

ion, teratogenesis, neurotoxicity, hormone activity, immunosuppression and behavioral effects.

As may be seen from the foregoing, tests are conducted on lab animals even though it cannot be stated with absolute certainty that the effects observed in animals will most certainly occur in man nor must a particular experimental model set up, which is acceptable for animals, necessarily be ideal to represent a risk situation for man. However, for the sake of safety, substances found harmful for animals should not be used on man, especially where carcinogenesis is concerned.

Lastly, it is to be pointed out that, owing to some limitations in *in vivo* toxicological testing, that sometimes also implicate ethical considerations, especially when it comes to eye irritation tests, efforts are being made world-wide to introduce alternative, *in vitro* methods in animal experimentation. This is, however, also for the known shortcomings inherent in animal tests, such as: a) differences between the reactions of various animal species to the same chemicals (Elias, 1978); b) differences between man and test animal both in xenobiotic metabolism rates (Quinn et al., 1958; Hucker, 1970) and in metabolism pathways (Weisburger et al., 1964); c) high number of animals to be employed in every test and long time required for some tests; d) questionable significance of some tests, such as the LD₅₀-test (Zbinden and Flury-Roversi, 1981). Moreover, in recent years there has been a growth in the concern for useless pain inflicted on animals, not only among scientists, but also among general population.

The use of cell culture systems in toxicology studies is widespread and supported by the literature (Paganuzzi Stamatii et al., 1981). As in the case of

ne sono sempre richiesti e includono, come detto, la descrizione delle modificazioni funzionali e morfologiche sull'animale.

Analoghe osservazioni si possono fare per gli studi acuti e quelli a 28 e 90 giorni per via orale ed inalatoria quando nell'uso del prodotto può verificarsi l'ingestione o l'inalazione.

La tossicità cronica e la cancerogenesi si eseguono nei casi in cui esistono evidenze di continue esposizioni e prolungati assorbimenti della sostanza in esame tali da far prevedere possibili effetti sistemici a lungo termine. I livelli di dose impiegati sono inferiori a quelli utilizzati negli studi a breve termine. Tali studi sono sempre richiesti nei casi di analogie strutturali della sostanza in esame con noti cancerogeni o sospetti tali, e quando la sostanza ha fornito risultati positivi ai tests di mutagenesi. Questi ultimi saggi dovrebbero essere sempre eseguiti su ogni materia prima in considerazione delle significative evidenze del fatto che le sostanze mutagene possono essere potenziali cancerogeni. Tra i tests usualmente impiegati si citano, ad esempio: a) tests *in vitro*: test di Ames, con o senza attivazione microsomiale, sintesi non programmata del DNA, legame covalente alle proteine del DNA, trasformazione di cellule *in vitro*, scambi tra cromatidi fratelli; b) test *in vivo*: test del micronucleo, mutazioni letali recessive legate al sesso in *Drosophila melanogaster*. In sede di valutazione delle sostanze è necessario, inoltre, prestare particolare attenzione ad eventuali dati relativi alla riproduzione, teratogenesi, neurotossicità, attività ormonale, immunosoppressione ed effetti sul comportamento.

Come si è visto, nei tests menzionati l'animale da laboratorio è il modello sperimentale adottato, pur non poten-

animal models these systems also suffer from some limitations, inherent both in their very nature and to the lack of standardized techniques. A few of such problems are: a) possibility of carrying out mainly short-term studies of acute toxicity; b) difficulties in studying substances with mediated effects; c) problems due to differences in test compound solubilities; d) possibilities of test compounds reacting with medium components; e) gap in *in vivo* extrapolation.

However, these systems do offer some advantages that should be exploited in toxicology investigations. The first such advantage is the possibility of using human cells in culture, hence bypassing, at least in part, problems of extrapolating results to man. Moreover, *in vitro* tests enable the early effects at a cellular level to be observed and reversibility studies to be performed. Beside this, such tests are relatively accessible, simplified systems by which it is possible to determine dose-effect and time concentration relationships.

There are few *in vitro* studies directly related to local cutaneous toxicity, but they do seem to be very promising. Among these few tests an alternative Draize test for eye irritancy, set-up by Douglas and Spilman (1982), deserves to be mentioned. In this system, corneal endothelial cells were used to test substances with severe, moderate or no effect as irritants. Test results were seen to be related to *in vivo* observations. Moreover, in the United States the "John Hopkins Center for Alternatives to Animal testing", whose purpose is that providing data on toxicity mechanisms, has recently sponsored several research projects in this field. The following are just a few of the most significant examples: "Irritancy testing with stratified epidermal cell culture",

do affermare con certezza che gli effetti eventualmente evidenziati sull'animale sicuramente possano verificarsi nell'uomo, mentre lo stesso modello sperimentale potrebbe non essere idoneo a rappresentare una situazione di rischio nell'uomo. Motivi di prudenza, tuttavia, consigliano di non usare quelle sostanze risultate nocive per l'animale soprattutto per quanto attiene la cancerogenesi.

Si fa rilevare, infine, che, per talune limitazioni delle sperimentazioni tossicologiche *in vivo*, che, tra l'altro in alcuni casi coinvolgono anche aspetti etici, particolarmente per quanto riguarda il test di irritazione oculare, si stanno facendo molti sforzi in tutto il mondo per mettere a punto sistemi *in vitro*, alternativi alla sperimentazione animale. Tali limitazioni sono, ad esempio: a) differenze di reazione delle varie specie animali alle stesse sostanze chimiche (Elias, 1978); b) differenze tra uomo e animali da laboratorio, sia per quanto riguarda la velocità (Quinn et al., 1958; Hucker, 1970), che il modo in cui gli xenobiotici vengono metabolizzati (Weisburger et al., 1964); c) elevato numero di animali utilizzato nei vari tests e lungo tempo richiesto per alcuni di essi; d) discutibile utilità di alcuni tests, come ad esempio quello della DL_{50} (Zbinden e Flury-Roversi, 1981). Inoltre sempre più, negli ultimi anni, è aumentato l'interesse, non solo da parte del mondo scientifico, ma anche di tutta l'opinione pubblica, contro le spesso inutili sofferenze inflitte agli animali. L'uso delle colture cellulari nelle indagini tossicologiche è molto diffuso e riportato in letteratura (Paganuzzi Stammati et al., 1981). Come nel caso dei modelli animali, anche questi sistemi presentano alcuni limiti inerenti sia alla loro stessa natura, che alla mancanza di tecniche standardizzate. Alcuni di

"An *in vitro* alternative to the Draize test", "Detection of potential inflammatory agents by analysis of the distribution of hydrolytic enzymes in cultured fibroblasts", "Cultured human endothelial cells: markers for chemical irritants", "An *in vitro* test for irritancy of chemicals using human leucocytes". As several fibroblast lines derived from human skin are available and because there is the possibility of setting up primary cultures of keratinocytes, that retain *in vitro* most of the functions they have *in vivo* (Green, 1979), it would seem possible to extend cell culture systems to cutaneous toxicity problems in the future.

It is highly likely that systems such as these may contribute to improving our understanding of certain toxic phenomena because they provide useful data for the study of skin biochemistry. Some of the several functions of such a highly specialized tissue as is skin (melanogenesis, keratinization, sebum production, sweating, cell regeneration, energy production, etc.) are probably actually modified after use of a cosmetic.

In conclusion, the above-mentioned toxicological tests are the minimum required to assure that the products are not harmful to animals before they are put on the market. However, because of the well-known difficulty in extrapolating animal data to man, it is highly recommendable to check finished product safety, both in users and occupationally exposed people, from the outset of marketing. Moreover, when cosmetics are marketed on a full scale, epidemiological studies should be performed to reveal the true incidence of possibly adverse reactions.

questi problemi sono: a) possibilità di eseguire principalmente studi a breve termine di tossicità acuta; b) difficoltà di studiare sostanze con effetti mediati; c) problemi dovuti alla diversa solubilità dei prodotti in esame; d) possibilità da parte della sostanza in esame di reagire con i componenti del mezzo di coltura; e) difficoltà di estrapolare i risultati ottenuti alla situazione *in vivo*. Tuttavia, questi sistemi offrono alcuni vantaggi che dovrebbero essere utilizzati al massimo nelle ricerche tossicologiche. Il più importante di essi è la possibilità di usare cellule umane in coltura, superando così, almeno in parte, il problema della estrapolazione dei risultati all'uomo. Inoltre, i tests *in vitro* consentono di individuare il danno a livello cellulare, sin dal suo insorgere e di osservare la possibile reversibilità dell'effetto stesso. D'altra parte tali sistemi sono relativamente semplici ed accessibili e permettono di determinare le relazioni tra dose ed effetto e tra tempo e concentrazione.

I pochi studi *in vitro* che riguardano la tossicità cutanea locale, sembrano molto promettenti. Tra questi merita di essere ricordato il test di Draize alternativo, per l'irritazione oculare, messo a punto da Douglas e Spilman (1982). In questo sistema, forti e moderati irritanti e non irritanti sono stati saggiati su cellule endoteliali di cornea e i risultati hanno mostrato una buona correlazione con quelli osservati *in vivo*. Inoltre, negli Stati Uniti il «Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing», il cui scopo è quello di fornire dati sui meccanismi di tossicità, ha recentemente sponsorizzato molti progetti di ricerca in questo campo. Alcuni degli esempi più significativi sono i seguenti: «Test di irritazione con cellule epidermiche stratificate in coltura», «Un'alternativa *in vitro* al test di Dra-



ze», «Individuazione di potenziali agenti infiammatori mediante l'analisi della distribuzione degli enzimi idrolitici dei fibroblasti in coltura», «Cellule endoteliali umane in coltura: bersagli per gli irritanti chimici», «Leucociti umani per studiare *in vitro* l'irritazione da parte di sostanze chimiche».

Poiché sono disponibili parecchie linee di fibroblasti derivate da pelle umana e data la possibilità di mettere a punto colture primarie di cheratinociti, che conservano *in vitro* la maggior parte delle funzioni che svolgono *in vivo* (Green, 1979), sembrerebbe possibile estendere in futuro l'applicazione delle colture cellulari allo studio dei problemi di tossicità cutanea. È molto probabile che tali sistemi possano contribuire a migliorare la comprensione di certi fenomeni tossici, poiché essi forniscono dati utili per lo studio della biochimica della pelle. Infatti, alcune delle numerose funzioni di tale tessuto altamente specializzato (melanogenesi, cheratinizzazione, produzione di sebo e di sudore, rigenerazione cellulare, produzione di energia, ecc.) sono probabilmente modificate in seguito all'uso di un cosmetico.

In conclusione, i tests tossicologici già citati sono necessari per assicurare che i prodotti non siano dannosi agli animali, prima che vengano messi in commercio. Tuttavia, a causa della ben nota difficoltà di estrapolare all'uomo i dati ottenuti sugli animali, è altamente raccomandabile controllare la sicurezza dei prodotti finiti, sia sugli utilizzatori, che sul personale professionalmente esposto, sin dal primo momento in cui vengono lanciati sul mercato. Inoltre, nel momento in cui essi vengono venduti a pieno ritmo dovrebbero essere eseguiti studi epidemiologici per individuare la reale incidenza delle reazioni indesiderate.

REFERENCES

- 1 **Commission of the European Communities:** Official Gazette of 27/9/76, n° L 262, p. 169, Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products.
- 2 **Council of Europe (1978):** *Cosmetic products and their ingredients*, Strasbourg.
- 3 **Douglas, W.H.J. and Spilman, S.D. (1982):** In vitro ocular irritancy testing (*in press*).
- 4 **Doull, J. (1980):** «Factors Influencing Toxicology», in: «*Toxicology: The Basic Science of Poisons*», Doull, J., Klaasen, C.D., Amdur, M.O. (eds.), Macmillan Publishing Co., Inc. (New York), second ed., pp. 70-83.
- 5 **Drill, V.A. (1978):** «Consideration of cutaneous and percutaneous toxicology». Presented at the 11th Annual Symposium Canadian Association for Research in Toxicology, Montreal, Quebec, December, 7, 8.
- 6 **Elias, P.S. (1978):** «General guidelines for the toxicological evaluation of chemical substances», Commission, Doc. n° V/F/1/78/26, April, Luxembourg.
- 7 **Green, H. (1979):** «The keratinocyte as differentiated cell type». *The Harvey Lectures*, series 74, pp. 101-139.
- 8 **Hucker, H.B. (1970):** «Species differences in drug metabolism». *Ann. Rev. Pharmacol.*, 10, 99.
- 9 **Organisation for Economic Co-operation and Development (1981):** «OECD Guidelines for Testing of Chemicals».
- 10 **Paganuzzi Stammati, A., Silano, V. and Zucco, F. (1981):** «Toxicology investigations with cell culture systems». *Toxicology*, 20, 91.
- 11 **Quinn, G.P., Axelrod, J. and Brodie, B.B. (1958):** «Species, strain and sex differences in metabolism of hexobarbitone, amidopyrine, antipyrine and aniline». *Biochem. Pharmacol.*, 1, 152.
- 12 **Weisburger, H.H., Grantham, P.H. and Weisburger, E.R. (1964):** «Metabolism of N-2-fluorenylacetamide in the hamster». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 6, 427.
- 13 **Zbinden, G. and Flury-Roversi, M. (1981):** «Significance of the LD₅₀-Test for the Toxicological evaluation of Chemical Substances». *Arch. Toxicol.* 47, 77.

OTHER CONSULTED BOOKS

- 1 **Drill, V.A., Lazar, P. (1977),** Eds., «Cutaneous Toxicity», *Academic Press Inc.*, New York, San Francisco, London.
- 2 **Drill, V.A., Lazar, P. (1980),** Eds., «Current Concepts in Cutaneous Toxicity», *Academic Press Inc.*, New York, London, Sydney, Toronto, San Francisco.
- 3 **Maibach, H. (1975),** Ed., «Animal Models in Dermatology», Churchill, Livingstone, Edinburgh, London and New York.
- 4 **Marzulli, F.N., Maibach, H.I. (1977),** Eds., «Dermatotoxicology and Pharmacology», in: «*Advances in Modern Toxicology*», Vol. 4, Hemisphere Publishing Corporation, Washington, London, a Halsted Press Book, John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto.
- 5 **Pruniéras, M. (1981),** «Précis de Cosmétologie Dermatologique», Masson.

The significance of mutagenic tests in toxicological investigations on cosmetics

NICOLA LOPRIENO, Full Professor of Genetics
Istituto di Biochimica, Biofisica e Genetica University of Pisa, Italy.
53, Via S. Maria, 56100 Pisa (Italy)

Received june 15, 1983

Key Words: mutagenic potential of chemicals, mutagenicity tests, genotoxicity predicting, potential carcinogenicity, mutagenicity studies, genotoxicological potential of hair dyes.

Synopsis

The initial studies by Ames represent the scientific basis for an inventory and evaluation of those tests which are most sensitive and useful in the prediction of short-term mutagenicity.

Due to the difficulty in interpreting the experimental studies, the IARC has established specific guidelines for the use of these tests in the evaluation of potential carcinogenicity of chemical substances based upon the consideration that changes which take place during the mutagenic process lead to structural chromosome aberrations..

The author then reviews the studies conducted on 2,4-Diaminoanisole and on 2,5-Diaminotoluene, concluding that the latter of the two compounds is without a doubt neither carcinogenic nor mutagenic.

According to the author, the genotoxic potential of cosmetic ingredients can be determined with certainty using a battery of such tests.

General Introduction

In 1975, B.N. Ames et coll. published the results of their mutagenicity studies developed on ingredients present in hair dyes and on commercially available hair dyes (1). For the first time it was therefore demonstrated that several aromatic amines employed in hair dyeing procedures were mutagenic on *Salmonella* tester strains; moreover, 158 out of 169 tested hair dyes formulations were found mutagenic by this method.

Due to the high correlation existing between carcinogenic and mutagenic processes, these data were considered of high relevance for the indication of

Riassunto

I primi studi condotti da Ames hanno rappresentato la base scientifica di partenza per la messa a punto di tests più sensibili, utili per la valutazione predittiva della mutagenicità a breve termine.

Data la difficoltà interpretativa degli studi sperimentali, l'agenzia IARC ha definito precisi concetti utili nell'uso dei tests per la valutazione del potenziale carcinogenetico delle sostanze chimiche, tenuto conto che i cambiamenti che hanno luogo nei processi mutagenici portano a mutazioni cromosomiche strutturali.

Dopo questa prima fase introduttiva, l'Autore passa in rassegna gli studi condotti sul 2,4-Diaminoanisolo e sul 2,5-Diaminotoluene concludendo che dei due composti il secondo è sicuramente non cancerogeno né mutagenico.

Secondo l'Autore è sicuramente possibile definire il potere genotossico degli ingredienti cosmetici attraverso la valutazione dei risultati ottenuti con una batteria di tests.

Introduzione

Nel 1975 B.N. Ames e coll. hanno pubblicato i risultati dei loro studi condotti sui componenti presenti nei coloranti per capelli, anche nei comuni prodotti di questo tipo del commercio (1).

Per la prima volta venne così dimostrato che numerose amine aromatiche usate nei coloranti per capelli erano mutagene per il ceppo di *Salmonella* usato nel test; inoltre 158 sulle 169 tinte per capelli, analizzate con questa metodica, risultarono dotate di potere mutageno.

A causa dell'alta correlazione che esiste tra i processi carcinogenetici e mu-

the possible existence of a long-term toxic effect by hair dying procedures for both general population and hairdressers.

For the first time compounds, such as indicated in Table 1 were suspected of being also carcinogens.

On the basis of a large use of hair dyes in the general population in all countries (f.l. in U.S.A. 40% of the female population; in Italy, 40 millions of applications sold in 1981) the Italian Ministry of Health took the decision to ban nine chemical ingredients present in the hair dye in 1976 (2) and one more in 1979 (3); these acts were merely suggested by the data published on mutagenicity studies performed by B.N. Ames (1) and confirmed by T. Sugimura (4).

On Table 2 the chemicals banned in Italy are reported.

tagenici, questi dati sono stati considerati altamente significativi per l'indicazione della possibile esistenza di effetti tossici a lungo termine causati dai coloranti per capelli, sia per la popolazione che per i parrucchieri.

Per la prima volta sostanze, come quelle indicate nella tabella 1, furono considerate anche carcinogenetiche.

Visto il largo uso delle tinture per capelli in ogni paese (negli U.S.A. il 40% della popolazione femminile, in Italia 40 milioni di dosi vendute nel 1981), il Ministro della Sanità italiano ha preso la decisione di bandire, nel 1976, nove sostanze chimiche contenute nei coloranti per capelli (2) e, nel 1979, ne ha bandita un'altra. Queste azioni vennero suggerite unicamente dai dati ottenuti da B.N. Ames (1), e confermati da T. Sugimura (4), nei loro studi sulla mutagenicità.

Nella tabella 2 sono riportate le sostanze chimiche che sono state bandite in Italia.

TABLE 1
Ingredients present in hair dyes found
mutagens by B.N. Ames nel 1975

2,4-Diaminoanisole
4-Nitro-o-phenylenediamine
2-Nitro-p-phenylenediamine
2,5-Diaminoanisole
2-Amino-5-nitrophenol
m-Phenylenediamine
o-Phenylenediamine
2-Amino-4-nitrophenol
2,5-Diaminotoluene

TABLE 2
Hair dye ingredients banned in Italy by
Ministry of Health in 1976 and 1979

1976	1979
2,4-Diaminoanisole	2,4-Diaminotoluene
4-Nitro-o-phenylenediamine	
2-Nitro-p-phenylenediamine	
2,5-Diaminoanisole	
2-Amino-5-nitrophenol	
m-Phenylenediamine	
o-Phenylenediamine	
2-Amino-4-nitrophenol	
2,5-Diaminotoluene	

Since 1975 the studies on the mutagenic potential of chemical substances in use in different sections of life activities and of general use in chemical industry have been developed both at a theoretical level as at an operational one. Several other methodologies have

Dal 1975 gli studi sul potenziale mutagenico delle sostanze chimiche in uso nei differenti campi delle attività sociali e di uso generale nell'industria chimica, sono stati condotti sia a livello teorico che operativo. Numerose altre metodiche sono state sviluppate su

been developed on single cell population (*in vitro* studies) and on intact organisms (*in vivo* studies) involving germ cells as well as somatic cells.

On such a scientific knowledge the sensitivity of the predictive value of mutagenicity short-term tests for the carcinogenicity has been increased.

An example of the evolution of the use of mutagenicity studies in the assessment of mutagenic risk and in the prediction of carcinogenic risk is offered by the studies so far developed on some hair dyes. The experience developed on the genotoxicological risk assessment of the hair dyes may also be used for a decision on the way to evaluate the mutagenic and carcinogenic risk of other cosmetic ingredients and final products.

Special expert committees, such as those involved in the Gene-TOX Program (5) have evaluated the data presented on scientific published papers related to the use of a specific mutagenicity short term methodology and have made possible the evaluation of several thousands chemicals (table 3) and of the different available mutagenicity tests (Table 4).

di una singola popolazione cellulare (studi *in vitro*) e su organismi intatti (studi *in vivo*) interessando sia cellule germinative che cellule somatiche.

Queste basi scientifiche hanno consentito l'incremento della sensibilità dei tests per una valutazione «predittiva» della mutagenicità a breve termine.

Un esempio dell'evoluzione degli studi sulla mutagenicità nello stabilire i rischi mutagenici e nella predizione dei rischi carcinogenetici, è offerto dagli studi sinora condotti sui coloranti per capelli. L'esperienza sviluppata nell'accertamento del rischio genotossico rappresentato dai coloranti per capelli, può essere usata anche per decidere quale strada seguire per valutare i rischi mutagenici e carcinogenetici di altri ingredienti cosmetici e dei prodotti finiti.

Speciali commissioni di esperti, come quelle coinvolte nel programma Gene-TOX (5), hanno valutato i dati pubblicati su articoli scientifici correlati all'uso di specifiche metodologie per lo studio della mutagenicità a breve termine e hanno reso possibile la valutazione di migliaia di prodotti chimici (tabella 3) e dei differenti tests di mutagenicità disponibili (tabella 4).

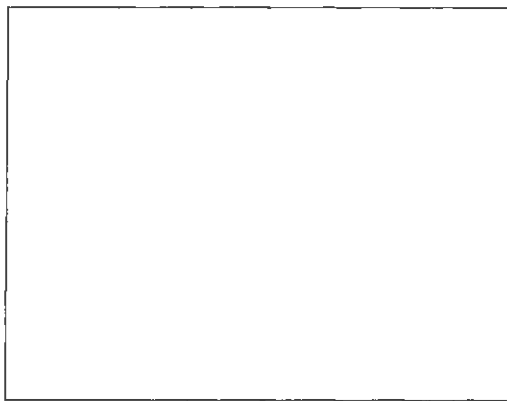
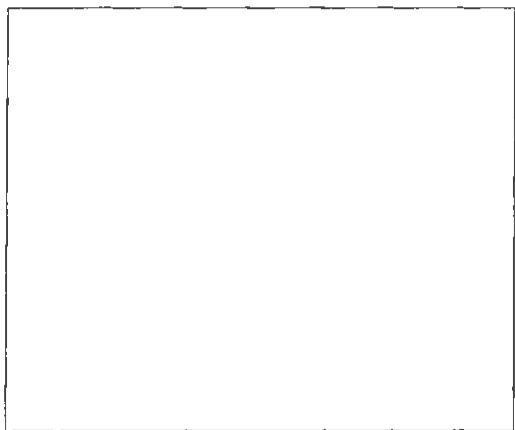


TABLE 3
Number of chemicals evaluated with different mutagenicity tests *

Test name	Rank	Number of chemicals evaluated
Reverse Mutation in <i>S. Typhimurium</i> (Ames Test)	1	900
Bacteria DNA Repair Tests (Differential Survival)	2	598
Drosophila Sex-Linked Recessive Lethal Test (SLRL)	3	420
Gene Mutation in Mammalian Cells in vitro	4	256
Yeast Mitotic Recombination Test	5	211
Reverse Mutation in <i>E. coli</i> WP ₂ WP ₂ <i>uvrA</i>	6	159
SCE Detection in Mammalian Cells	7	158
Mouse Sperm Morphology Test	8	185
Rodent Micronucleus Test	9	169
Rodent Dominant Lethal Test	10	136
Mammalian Cytogenetic Assays in vitro	11	67
Mammalian Cytogenetic Assays in vivo	12	66
Mouse Somatic Mutation (Spot Test) in vivo	13	27
Mouse Specific-Locus Test	14	24
Mouse Heritable-Translocation Test	15	17

* From ICPEMC, Committee 1 Final Report (6), 1983.

TABLE 4
Short term mutagenicity assays

Somatic cells		Germ cells	
<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
Gene-Mutations			
1. Bacterial test 2. Yeast test 3. Fungal test 4. Mammalian test	1. Mouse spot test	---	1. Drophila reces. lethal test 2. Mouse spccific locus test (morph., skelet., domin., biochemical) 3. Sperm abnormality in F1
Chromosome Mutations			
1. Mammalian cells 2. Peripheral blood lymphocytes	1. Mouse & rat micro-nucleus test 2. Mouse & rat bone marrow cytogenetic test	---	1. Drosophila dominant lethal and chromosome loss test 2. Mouse heritable translocation test 3. Mouse & rat dominant lethal test 4. Mouse & rat germ cell cytogenetic test 5. Chromosome non-dijunction test
Indicator effects			
1. Mammalian cells (UDS) 2. Mammalian cells (DNA Adducts & Breaks) 3. Mammalian cells (Sce) 4. Gene-conversion & recombination in yeast	1. Hepatocytes & other tissues (UDS) 2. Different tissues (DNA Adducts & Breaks) 3. Hemoglobin alkylation 4. Different tissues (SCE)	---	1. Mouse germ cell (UDS; DNA Adducts & Breaks (Sca)

The practical use of mutagenicity tests has been greatly influenced by the developement of knowledge that changes in the process pathway leading to mutations or to structural or numerical chromosome aberrations include:

- 1. Alteration of DNA base sequence;
- 2. Alteration of DNA integrity (ad-

L'uso pratico dei tests di mutagenesi è stato molto influenzato dalla conoscenza che i cambiamenti che hanno luogo nei processi mutagenici portano a mutazione o ad aberrazioni cromosomiche strutturali o numeriche che comprendono:

- 1. Alterazioni della sequenza base del

- ducts/break/crosslinks);
3. DNA rearrangements;
 4. Alterations in chromosome segregations;
 5. Alterations in chromosome integrity.

All these changes which characterize a genotoxic substance cannot be considered as genetic end points to be assessed by all the mutagenicity short-term tests; on the contrary, the generality of these short-term tests do evaluate only a single genetic end points, and only few allow the evaluation of more than one (Table 5).

- DNA.
- 2) Alterazioni dell'integrità del DNA (addotti/rotture/crosslinks).
 - 3) Riarrangiamento del DNA.
 - 4) Alterazione della segregazione cromosomica.
 - 5) Alterazioni dell'integrità cromosomica.

Tutte queste azioni che caratterizzano una sostanza genotossica, non possono essere considerati come punti genetici finali che devono essere accertati tramite tutti i tests mutagenici a breve termine; al contrario, questi tests a breve termine, devono valutare solamente un singolo punto genetico finale, e solamente alcuni conducono alla valutazione di più di un singolo punto genetico finale (tabella 5).

TABLE 5
Short-term mutagenicity assays and their genetic end points evaluable

Assays	Alteration of DNA base sequence	Alteration of DNA integrity	Induction of DNA exchange of rearrangement	Alteration of chromosome segregation	Alteration of chromosome integrity
Dominant-Lethal Assay				2°	1°
Mouse Specific Locus Assay	1°				2°
Heritable-Translocation Assay				2°	1°
Cytogenetics, in vivo					1°
Cytogenetics, in vitro					1°
Sister-Chromatid Exchange (SCE)			2°		1°
Gene mutation:					
Mammalian Cells	1°				
Drosophila SLRL	1°				
<i>E. coli</i> WP2	1°				
Salmonella	1°				
Yeast Recombination	2°		1°		
Rodent Micronucleus				2°	1°
Bacteria DNA Repair		1°			
Mouse Spot Test	+				+
Mouse Sperm Morphology	un-defined*				

* a recent publications has reported that altered spermhead morphology can be induced by nongenetic toxicity (Komatsu H. et al., 1982. Mutation Res., 93:439-446).

On this basis has grown the concept of the need of the use of a battery of mutagenicity tests in the evaluation of the mutagenic potential of a chemical: only the use of a different methodologies does allow the evaluation of all the potential for genotoxicity of a chemical substance.

The quality of the test battery (number of assays and type of assays) is improved on taking into account some other concepts, such as:

1. The metabolic potential (activation/detoxification) of a mutagenicity assay is different (quantitatively and qualitatively) for *in vitro* or *in vivo* methods. However, *in vitro* assays present the highest sensitivity for the expression of the genotoxic potential, whereas the *in vivo* assays present the more realistic situation as in regard to the tissue distribution or to detoxification activity. Both information cannot be ignored.

2. Due to undefined problems depending on the type of the cell used, or on the species employed the specificities of a chemical mutagen has not always an absolute value. Therefore there exist chemical substances which might be mutagenic for only some mutagenicity test organisms.

3. Although the mutagenic and the carcinogenic processes have possible the same initial biological steps (at least for genotoxic carcinogens), mutagenicity tests evaluate biological end points different from those which can be evaluated by a long-term animal assay (carcinogenicity test), and these two different end points could be influenced in different way by other biological factors. Therefore it could not surprise us the existence of contrasting results obtained by means of mutagenicity tests and by means of carcinogenicity

Su queste basi è cresciuto il concetto del bisogno di usare una batteria di tests mutagenici per la valutazione del potenziale mutagenico di un prodotto chimico: solamente l'uso di differenti metodologie porta alla corretta valutazione di tutto il potenziale genotossico di una sostanza chimica.

La qualità della batteria di tests (numero di analisi e tipo di analisi) è migliorata tenendo in debito conto alcuni altri concetti come i seguenti:

1. Il potenziale metabolico (attivazione/detossificazione) di una analisi di mutagenicità è differente (qualitativamente e quantitativamente) fra metodi *in vivo* o *in vitro*.

Tuttavia le analisi *in vitro* presentano la più alta sensibilità per l'espressione del potenziale genotossico, mentre i tests *in vivo* presentano una situazione più realistica come, ad esempio, riguardo alla distribuzione nel tessuto o all'attività di detossificazione.

Ambedue queste informazioni non possono essere ignorate.

2. A causa di problemi indefiniti che dipendono dal tipo di cellula usata, o dalla specie utilizzata, le caratteristiche di un mutageno chimico non hanno sempre un valore assoluto. Inoltre esistono alcune sostanze chimiche che possono essere mutageniche solamente per gli organismi usati nei tests.

3. Spesso i processi mutagenici e carcinogenetici hanno iniziali gradini biologici uguali (almeno per i carcinogeni genotossici), i tests di mutagenesi valutano punti finali biologici differenti da quelli che possono essere valutati dalle analisi a lungo termine condotte sugli animali (tests di carcinogenicità) e questi due diversi punti finali possono essere influenzati in differenti maniere da altri fattori biologici. Non ci deve sorprendere l'esistenza di risultati con-

city tests.

The International Agency for Research on Cancer (7) has defined some useful concepts to be considered on the use of short-term tests in the evaluation of carcinogenic potential of chemical substances.

Validated short-term tests are useful (1) for predicting potential carcinogenicity in the absence of data on animal carcinogenicity; (2) as a contribution in deciding which chemicals should be tested in animals; (3) for identifying active ingredients present in complex commercial mixtures containing putative carcinogens; (4) as additional evidence in interpreting ambiguous data from experimental or epidemiological studies; (5) these tests should not be used by themselves to conclude whether or not an agent is carcinogenic; (6) even when positive results are obtained in one or more of these tests, it is not clear that they can be used reliably to predict the relative potency of compounds as carcinogens in intact animals; (7) since the currently available tests do not detect all classes of agents that are active in the carcinogenic pro-

trastanti ottenuti dalle medie dei tests di carcinogenicità e di mutagenicità.

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (7) ha definito alcuni utilissimi concetti da tener presenti nell'uso dei tests a breve termine per la valutazione del potenziale di carcinogenicità delle sostanze chimiche.

Convalidati tests a breve termine sono utili: (1) per prevedere il potenziale di carcinogenicità in assenza di dati sulla carcinogenicità negli animali; (2) come ausilio nel decidere quale sostanza chimica deve essere testata negli animali; (3) per identificare ingredienti attivi nelle complesse misture commerciali che presumibilmente contengano possibili carcinogeni; (4) come ulteriore supporto per interpretare dati ambigui che derivano da studi sperimentali o epidemiologici; (5) questi tests non dovrebbero essere usati da soli per stabilire se un agente è o no carcinogenetico; (6) anche quando si ottengono risultati positivi in uno o più di questi tests, non si ha la sicurezza che questi tests possono essere usati con fiducia per prevedere la potenza relativa di composti come i carcinogeni negli ani-

TABLE 6

Assessment of evidence of Carcinogenicity from studies in Humans

I. SUFFICIENT EVIDENCE OF CARCINOGENICITY: indicates that there is a causal relationship between the agent and human cancer.

II. LIMITED EVIDENCE OF CARCINOGENICITY: indicates that a causal interpretation is credible, but that alternative explanations, such as chance, bias or confounding, could not adequately be excluded.

III. INADEQUATE EVIDENCE OF CARCINOGENICITY: indicates that one of the three conditions prevailed: (a) there were few pertinent data; (b) the available studies, while showing evidence of association, did not exclude chance, bias or confounding; (c) studies were available which do not show evidence of carcinogenicity.

TABLE 7

Assessment of evidence of Carcinogenicity from studies in experimental animals

I. **SUFFICIENT EVIDENCE FOR CARCINOGENICITY:** indicates that there is an increased incidence of malignant tumours: (a) in multiple species or strains; (b) in multiple experiments (preferably with different routes of administration or using different dose levels); (c) to an unusual degree with regard to incidence, site or type of tumour, or age of onset.

II. **LIMITED EVIDENCE OF CARCINOGENICITY:** means that the data suggest a carcinogenic effect but are limited because: (a) the studies involve a single species, strain, or experiment; (b) the experiment are restricted by inadequate dosage levels, inadequate duration of exposure to the agent, inadequate period of follow-up, poor survival, too few animals, or inadequate report; (c) the neoplasms produced often occurred spontaneously.

III. **INADEQUATE EVIDENCE OF CARCINOGENICITY:** indicates that because of major qualitative or quantitative limitations, the studies cannot be interpreted as showing either the presence or absence of a carcinogenic effect; or that within the limits of the tests used, the chemical is not carcinogenic.

IV. **NO DATA:** indicates that data were not available.

The categories sufficient evidence and limited evidence refer only to the strength of the experimental evidence that these chemicals are carcinogenic, and not to the extent of their carcinogenic activity nor to the mechanism involved.

(IARC, Mon. Suppl. 4, p. 12, 1982)

TABLE 8

Assessment of data from short-term tests

I. **SUFFICIENT EVIDENCE:** there are at least three positive results in at least two of the three test systems measuring DNA damage, mutagenicity or chromosomal effects. When two of the positive results were for the same genetic effect, they have to be derived from systems of different biological complexity.

II. **LIMITED EVIDENCE:** there are at least two positive results either for different end points or in systems representing two levels of biological complexity.

III. **INADEQUATE EVIDENCE:** there are generally negative or only one positive test results. Up to two positive test results are considered inadequate if they are accompanied by two or more negative test results.

(IARC, Mon. Suppl. 4, p. 13, 1982).

TABLE 9

Classification of the degree of evidence from mutagenicity and carcinogenicity data for the assessment of carcinogenic risks to humans from exposure to chemicals (*)

Type of data from	Sufficient evidence	Limited evidence	Inadequate evidence
Studies in humans	Causal relationship between the agent and human cancer	Causal interpretation is credible, but other explanations could not be excluded	1) Few pertinent data 2) Other explanations 3) Negative results
Studies in experimental animals	Increased incidence of malignant tumours 1) Multiple species/strains 2) Multiple experiments 3) Unusual degree	Suggested carcinogenic effect by a single species, strain or experiment	Impossible interpretation of the study or within the limit of the study the chemical produced no carcinogenic effect
Short-term tests	Three positive results in at least two of the three test systems measuring DNA damage, mutagenicity or chrom. eff.	Two positive results for different end points or in systems with a different biological complexity	Negative or only one positive result. Two positive and two negative results.

(*) From IARC (1982).

cess, one must be cautious in utilizing these tests as the only criterion for setting priorities in carcinogenesis researches. The present state of knowledge does not permit the selection of a specific test (5) as the most appropriate for identifying all classes of potential carcinogens, although certain systems are more sensitive to some classes. Before the results of a particular test can be considered to be fully acceptable for predicting potential carcinogenicity, certain criteria should be met: (a) the test should have been validated with respect to known animal carcinogens and noncarcinogens; (b) when possible, a structurally related carcinogen and noncarcinogen should have been tested simultaneously with the chemical in question; (c) the results should

malì intatti; (7) poiché i tests attualmente disponibili non identificano tutte le classi di agenti che sono attivi nei processi carcinogenetici, bisogna essere cauti nell'utilizzare questi tests come il solo criterio per stabilire delle priorità nelle ricerche sulla carcinogenesi.

Lo stato attuale delle conoscenze non permette (5) la selezione di uno specifico test che sia il più appropriato per l'identificazione di tutte le classi di potenziali carcinogeni, sebbene alcuni sistemi siano più sensibili per certe classi. Prima che i risultati di un particolare test per prevedere la potenzialità carcinogenetica possano essere completamente accettati, bisogna rispettare alcuni criteri: (a) il test dovrebbe es-

have been confirmed in additional test systems; (d) positive results should produce dose-response effects; (e) only chemicals of known purity should be considered for the evaluation.

Tables 6, 7, 8 and 9 summarize the present concepts on the classification of chemical carcinogens on the base of different biological data available.

Application of these concepts to hair dyes

2,4-Diaminoanisole and 2,5-Diaminotoluene (fig. 1) were classified as mutagens after the Ames's paper (1), published in 1975: since that time long-term carcinogenicity studies have been completed, and, in the mean time, several mutagenicity short-term studies been published.

The results of the animal bio-assays are the following:

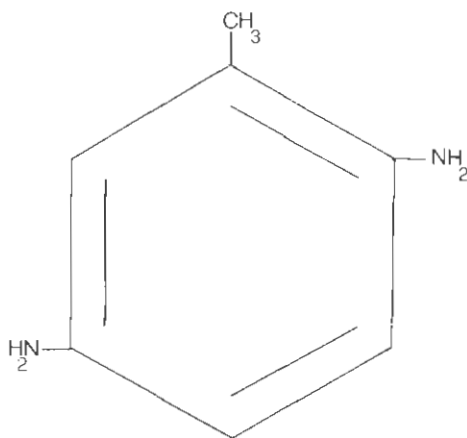
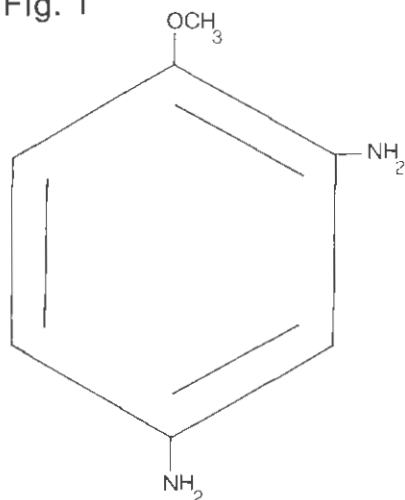
(1) According to IARC (8) 2,4-Diaminoanisole sulphate (technical-grade) was

sere stato condotto nel rispetto della carcinogenesi o non-carcinogenesi animale; (b) quando possibile, un carcinogeno e un non-carcinogeno correlati strutturalmente dovrebbero essere stati cimentati contemporaneamente con la sostanza chimica in questione; (c) i risultati dovrebbero essere stati confermati tramite tests addizionali; (d) risultati positivi dovrebbero produrre effetti dose-dipendenti; (e) solamente prodotti chimici di comprovata purezza dovrebbero essere usati per la analisi.

Applicazioni di questi concetti ai coloranti per capelli

Dopo l'articolo di Ames pubblicato nel 1975 (1) il 2,4-Diaminoanisole e il 2,5-Diaminotoluene (figura n. 1) sono stati classificati come mutageni: da allora gli studi di carcinogenicità a lungo termine, sono stati completati e parimenti sono stati pubblicati numerosi studi di mutagenicità a breve termine.

Fig. 1



tested by dietary administration in one experiment in mice and two experiments in one strain of rats. Benign or malignant tumours of the thyroid gland were induced in rats and mice with the highest dose tested; tumours of the skin and of the preputial, clitoral and Zymbal glands were also tested in a hair-dye formulation by skin application in mice and rats, but the studies were considered to be inadequate for the evaluation.

According to the Report presented by National Cancer Institute (9) on the bio-assay of 2,5-Diaminotoluene sulphate, this compound was administered in the feed of both rats (0,2 and 0,06 percent in the diet) and to mice (0,1 and 0,06 percent in the diet) for 78 weeks, followed by an additional 16 to 19 weeks in mice: under the conditions of this bioassay, sufficient evidence was not obtained to demonstrate the carcinogenicity of 2,5-Diaminotoluene sulphate in rats and mice.

Other long-term studies in which the compound has been applied topically have concluded on the absence of a carcinogenic activity of the substance (10, 11, 12).

The results of the mutagenicity tests developed on 2,4-Diaminoanisole are reported on Table 10; those related to 2,5-Diaminotoluene are presented in Table 11.

I risultati di queste bioanalisi sono i seguenti:

1) In accordo con lo IARC (8) il 2,4-Diaminoanisolo solfato (grado tecnico) è stato studiato tramite somministrazione dietaria in un esperimento condotto sui topi e in due studi eseguiti su di un ceppo di ratti. Tumori maligni o benigni vennero indotti nei ratti e nei topi alla dose più alta somministrata; inoltre vennero sperimentati tumori della pelle, del prepuzio, del clitoride e delle ghiandole dello Zymbal nella formulazione di un colorante per capelli in topi e ratti, ma questi studi furono considerati inadeguati per una corretta valutazione.

In accordo con il Report presentato dal National Cancer Institute (Istituto Nazionale del Cancro) (9) sulle bio-analisi condotte sul 2,5-Diaminotoluene solfato, questa sostanza fu aggiunta al cibo sia dei ratti (0.2 e 0.06% nel cibo) che dei topi (0.1 e 0.06% nel cibo) per 78 settimane, seguite da 16 a 19 settimane addizionali nei topi: secondo questa metodica non fu ottenuta una sufficiente evidenza per dimostrare la carcinogenicità del 2,5-Diaminotoluene nei ratti e nei topi.

Altri studi a lungo termine, in cui il composto fu applicato topicamente, portarono alla conclusione dell'assenza di attività carcinogenetica della sostanza (10, 11, 12).

I risultati dei tests di mutagenicità condotti sul 2,4-Diaminoanisolo sono riportati nella tabella 10; quelli relativi al 2,5-Diaminotoluene sono presentati nella tabella 11.

TABLE 10
Summary results obtained with 2,4-Diaminoanisole

	POSITIVE	NEGATIVE
1. GENE MUTATIONS		
A. <i>in vitro</i>	1. Salmonella 2. S. pombe 3. V-79 CH 4. Salmonella (rats:urine)	1. Mouse lymphoma L5178Y
B. <i>in vivo</i>	1. Drosophila (sex-linked R.L.)	1. Mouse spot test
2. CHROMOSOME ABERRATIONS		
A. <i>in vitro</i>	1. Chinese Hamster (CHO)	
B. <i>in vivo</i>		1. Micronucleus test (rat) 2. Bone marrow cytogenet. analys. (mouse) 3. Dominant lethals (rat)
3. INDICATOR TEST SYSTEMS		
A. <i>in vitro</i>	1. S. cerevisiae (mit. recomb. & gene-conv.) 2. HeLa 1 WI-38 human cell lines (unsched. DNA synth.) 3. DNA repair test in bacteria 4. Sister chromatid exchanges CHO cell line	
B. <i>in vivo</i>	----	----

TABLE 11
Summary results obtained with 2,5-Diaminotoluene

	POSITIVE	NEGATIVE
1. GENE MUTATIONS		
A. <i>in vitro</i>	1. Salmonella	E.coli Cellule V-79 S. pombe
B. <i>in vivo</i>	----	Salmonella, urine mice 1,5/15/150 mg/Kg Drosophila, XLR Mouse spot test 1,5/15/150 mg/Kg (8); 30 mg/Kg

2. CHROMOSOME ABERRATIONS

A. <i>in vitro</i>		Chinese hamster (CHO)
B. <i>in vivo</i>	----	Dominant lethals rats p.o. mg/Kg Chromos. ab. bone marrow (mice) 5/16,6/50 mg/Kg Micronuclei, rats p.o. 120 mg/Kg $\times 2$

3. INDICATOR TEST SYSTEMS

A. <i>in vitro</i>	E. coli, DNA damage Transformation HEC	Transformation BALB/3T3
B. <i>in vivo</i>	----	---

The conclusions which can be drawn at the present about the two compounds are the following:

- 1) 2,4-Diaminoanisole:
 - a) It is carcinogenic on two species of both sexes;
 - b) It produces gene mutations in bacteria, yeasts, mammalian cells, *Drosophyla* (positive in more than two species);
 - c) It produces chromosome aberrations in mammalian cells *in vitro*, but not on animal tissues, such as bone marrow (micronuclei and chromosome aberrations) and germ cells (dominant lethal) (positive in one test, *in vitro*);
 - d) It produces DNA damages in bacteria, UDS in mammalian cells, mitotic recombination and gene conversion in yeasts (positive in more than one species).
- 2) 2,5-Diaminotoluene:
 - a) It is not carcinogenic on two species and of both sexes, when tested by oral and topical application (Negative).
 - b) It produces gene mutations only in bacteria; it is nonmutagenic

Le conclusioni che possono essere tratte per i due composti sono, attualmente, le seguenti:

- (1) 2,4-Diaminoanisolo
 - a) è carcinogenetico nelle due specie e in ambedue i sessi;
 - b) produce mutazioni geniche in batteri, lieviti, nelle cellule dei mammiferi, nella *Drosophila* (positivo in più di due specie);
 - c) produce alterazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi *in vitro*, (ma non nei tessuti animali), come nel midollo osseo (aberrazioni cromosomiche e micronuclei) e nelle cellule germinative (letale dominante) (positivo in un test *in vitro*);
 - d) produce danni del DNA nei batteri, dell'UDS nelle cellule dei mammiferi; produce ricombinazioni mitotiche e conversioni geniche nei lieviti (positivo in più di una specie).
- (2) 2,5-Diaminotoluene:
 - a) quando è somministrato oralmente o applicato topicamente, non è carcinogenetico nelle due specie e nei due sessi (Negativo);
 - b) produce mutazioni geniche solamente nei batteri, non è mutage-

Corneometer CM 420

Uno strumento per l'esatta misurazione scientifica
del grado di umidità della pelle.



Per la dermatologia, la cosmetologia, la ricerca clinica.
L'alternativa ai metodi di test tradizionali.
Semplice, sicuro, preciso, fidato ed economico.

Il risultato di una lunga esperienza.
Indispensabile per la clinica, l'ambulatorio e la ricerca.

g.f. secchi
rappresentanze industriali
commercio prodotti chimici

via clerici, 10 - I 22036 erba (co)
telefoni: 031-644033 uff. - 642631 ab.
telex: 380090 comoexp/secchi

Via F. Bernardino 22
tel. (06) 6378788
00165 Roma

**INTERNATIONAL
EDIMME**

Liginia[®] (SODIO ACETATO IDRATO) la prima lavanda va Serono

- AGISCE MANTENENDO IL pH AMBIENTALE AL G L'EQUILIBRIO DELLA FLORA BATTERICA VAGINAI



SVOLGE AZIONE BATTERIOSTATICA MIRATA, PRESERVANDO IL LATTOBACILLO

Come è noto la mucosa della cavità vaginale della donna sana è tappezzata da lattobacilli (o bacillo di Doderlein) la cui funzione principale è di tipo protettivo e di mantenimento dell'equilibrio della flora microbica.

Liginia, nuovo preparato a pH fisiologico svolge la sua azione rispettando gli equilibri microbiologici della flora batterica vaginale contrariamente a quanto avviene con l'uso di preparati contenenti antisettici tradizionali che turbano la flora microbica.

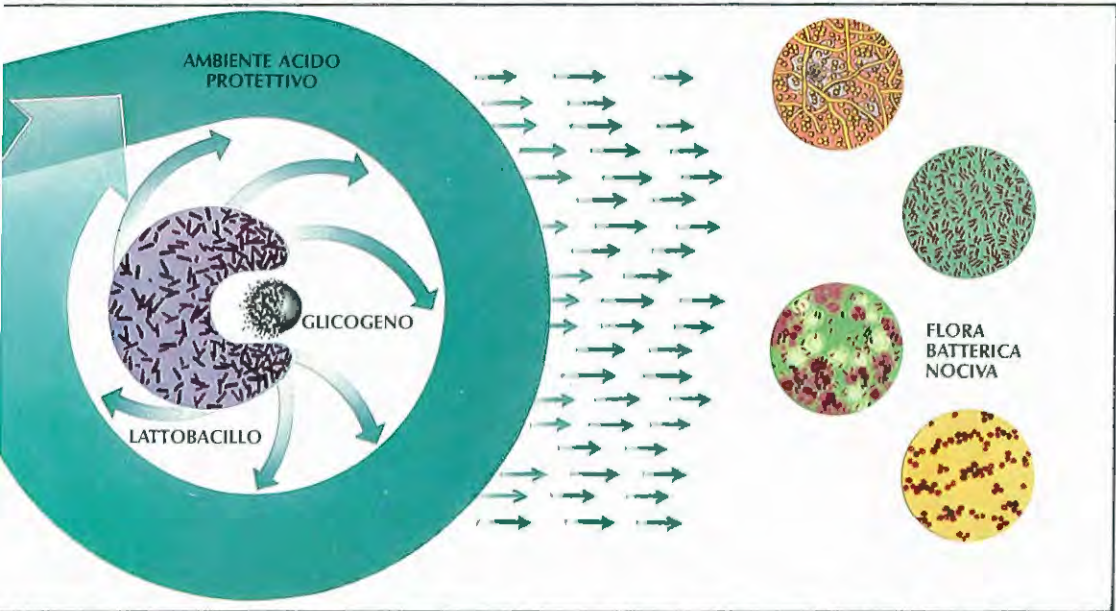
Liginia contiene infatti un deterrente batterico mirato, il sodio acetato idrato che svolge attività batteriostatica transitoria nei confronti dei batteri gram + e gram -.

ATOSSICA E SENZA CONTROINDICAZIONI



e ad azione "veramente" fisiologica

• GRADO • ESALTA LE DIFESE NATURALI • RISPETTA
• PEDISCE LA SELEZIONE DI BATTERI RESISTENTI •



CONSERVA L'ECOSISTEMA MICROBIOLOGICO VAGINALE

Liginia fornisce al lattobacillo elementi nutritivi essenziali consentendo l'utilizzazione del glicogeno cellulare con produzione massiva di acido lattico ed il mantenimento del pH fisiologico ambientale (4,8 - 5,5); in tal modo viene dato un ulteriore contributo al mantenimento dell'equilibrio microbico vaginale.

CONSIGLIATA ANCHE PER USO FREQUENTE

Sebumeter SM 410

Uno strumento per l'esatta determinazione scientifica
del contenuto di sebo della superficie cutanea.



Per la dermatologia, la cosmetologia, la ricerca clinica.
L'alternativa ai metodi di test tradizionali.
Semplice, sicuro, preciso, fidato ed economico.

Il risultato di una lunga esperienza.

g.f. secchi

raappresentanze industriali
commercio prodotti chimici

via clerici, 10 - I 22036 erba (co)
telefoni: 031-644033 uff. - 642631 ab.
telex: 380090 comoexp/secchi

Via F. Bernardino 22
tel. (06) 6378788
00165 Roma

**INTERNATIONAL
EDIEFFE**

in yeasts, mammalian cells, *Drosophyla*, mouse (Negative).

- c It does not produce chromosome aberrations in bone marrow cells (micronuclei, cytogenetic) and in germ cells (Dominant lethals) (Negative).
- d It produces DNA damages on bacteria, but it is negative in yeasts. Transformation tests produce contrasting results.

On the basis of the above data we may conclude that 2,4-Diaminoanisole has resulted carcinogenic and mutagenic when tested in several systems, whereas 2,5-Diaminotoluene is neither carcinogenic nor mutagenic (Table 12), after several *in vitro* and *in vivo* studies.

no nei lieviti, nelle cellule dei mammiferi, nella *Drosophila* e nel topo (Negativo);

- c) non produce aberrazioni cromosomiche nelle cellule del midollo osseo (micronuclei, citogenetico) e nelle cellule germinative (Leta-le dominante) (Negativo);
- d) produce danni del DNA nei batteri, ma è negativo nei lieviti. I tests di trasformazione hanno fornito risultati contrastanti.

Sulla base dei dati sopra riportati possiamo concludere che il 2,4-Diaminoanisolo è risultato carcinogenetico e mutagenico nei numerosi sistemi di tests utilizzati, mentre il 2,5-Diaminotoluene, dopo numerosi studi *in vivo* e *in vitro*, non è carcinogenetico e non è mutagenico (tabella 12).

TABLE 12

Summary results of biological assays

GENETIC END POINTS	2,4-DIAMINO ANISOLE	2,4-DIAMINO TOLUENE
Salmonella, reverse mutat.	+	- —
E. coli, rev. mut.	+	—
S. pombe, forward mut.	+	—
Mammalian cells, forw. mut.	+	—
<i>Drosophila</i> , xrl	+	—
Mouse, spot test	—	—
Mammalian cells, chrom. ab.	+	—
Bone marrow, chrom. ab.	—	—
Bone marrow, micronuclei	—	—
Germ cells, dominant leth.	—	—
Bacteria, DNA damage	+	+
Mammalian cells, UDS	+	
Mammalian cells, SCE	+	
Yeast cell, mitob. recomb.	+	
Yeast cell, gene recomb.	+	—
Mammalian cells, transform.		—
Long term studies	+	—

This conclusion is more reliable to-day than in 1975, after the data published by Ames et al. (1).

Recent studies developed on a new hair dye ingredient, 2,4-Diaminophenoxyethanol by G. Kalopissis (13) have largely demonstrated that a battery of mutagenicity tests is sufficient to demonstrate the absence of a mutagenic potential in this compound (Table 13). We may therefore conclude that it is possible by means of an extensive battery of mutagenicity tests to (a) adequately define the genotoxicological potential of a chemical employed in the hair dyes (positive or negative); and (b) to better interpret the results of long-term carcinogenicity studies.

Questa conclusione è più sicura oggi che nel 1975, dopo i dati pubblicati da Ames e al. (1).

Recenti studi condotti da Kalopissis G. (13) su di un nuovo ingrediente dei coloranti per capelli, il 2,4-Diaminofenossietanolo, hanno ampiamente dimostrato che una batteria di tests mutagenici è sufficiente per dimostrare l'assenza del potenziale di mutagenicità in questo composto (tabella 13). Possiamo quindi concludere che è possibile, dai risultati di una vasta batteria di tests di mutagenicità, definire adeguatamente il potenziale genetossico di un prodotto chimico utilizzato nei coloranti per capelli (positivo o negativo) e possiamo meglio interpretare i risultati degli studi di carcinogenicità a lungo termine.

TABLE 13

Summary results of mutagenicity studies developed on two analogues employed in hair dyes

GENETIC END POINTS	2,4-DIAMINO ANISOLE	2,4-DIAMINO PHENOXYETHANOL
Salmonella, rev. mut.	+	—
E. coli, rev. mut.	+	—
S. pombe, forw. mut.	+	—
Drosophila, xrl	+	—
Mammalian cell, forw. mut.	+	—
Mouse, rec. mutat.	—	—
Mammalian cells, chrom. ab.	+	—
Bone marrow, cytogen.	—	—
Bone marrow, micronuclei	—	—
Germ cells, dom. lethals.	—	—
Bacteria, DNA damage	+	—
Yeast, gene convers.	+	—
Mammalian cells, UDS	+	—
Mammalian cells, SCE	+	—

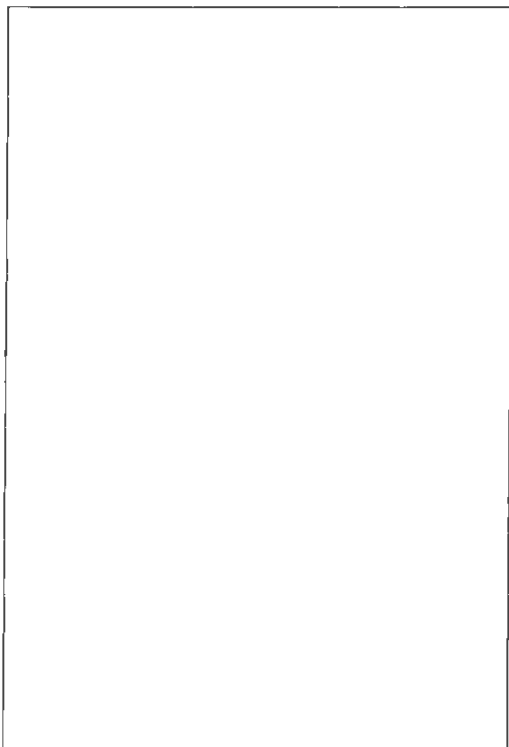
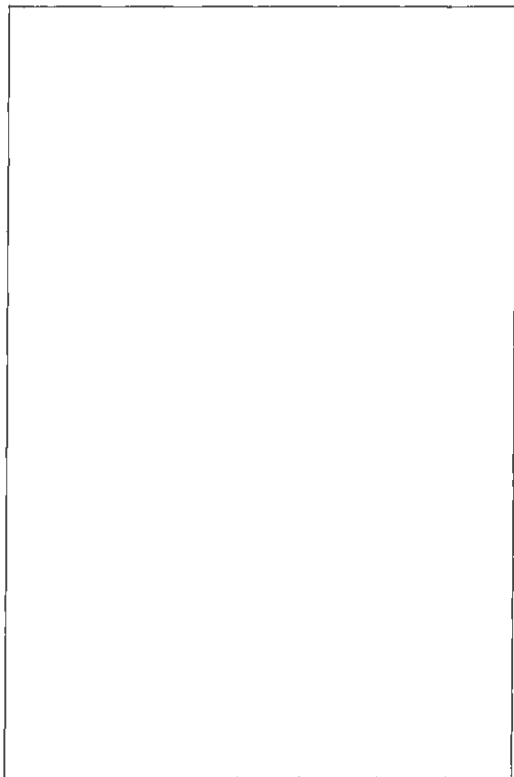
These types of study together with the results of pharmacological investigations (absorption, distribution, excretion) are a valid tool for the definition of the long term toxic risk. Mutagenicity studies developed in our laboratory on complete commercial formulations of hair dyes (14) have demonstrated that the results obtained with single ingredients can be confirmed when final complex commercial formules are evaluated by means of some mutagenicity tests, as those indicated in the present paper.

It is our conviction that the same considerations should be accepted also for other cosmetic ingredients, for all of which mutagenicity studies have been strongly recommended.

Questi tipi di studi insieme con i risultati delle analisi farmacologiche (assorbimento, distribuzione, escrezione), sono un valido mezzo per la definizione dei rischi tossici a lungo termine.

Gli studi di tossicità condotti nei nostri laboratori su formulazioni commerciali complete (14) hanno dimostrato che i risultati ottenuti con singoli ingredienti possono essere confermati quando le formule del prodotto commerciale definitivo sono valutate attraverso tests di mutagenicità, come quelli indicati in questa pubblicazione.

È nostra convinzione che le stesse considerazioni dovrebbero essere accettate anche per altri ingredienti cosmetici, per tutti quelli di cui sono stati raccomandati fortemente studi di mutagenicità.



REFERENCES

- 1 Ames, B.N. et al. (1975): *Proc. Nat. Acad. Sci. Washington USA*, **72**, 2423-2427.
- 2 *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, **106**, 5025, 25.6.1976.
- 3 *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, **85**, 2749, 27.3.1979.
- 4 Sugimura, T. (1976): *IARC Scient. Pubbl.*, **12**, 81-104.
- 5 Waters, M.D. and A. Auletta (1981): *J. Chem. Inf. and Comp. Sciences*, 35-38, Feb.
- 6 ICPEMC, Committee 1 Final Report (1983): *Mut. Res.* **114**, 117-177.
- 7 *IARC Monographs* (1982) Suppl. 4.
- 8 *IARC Monograph* (1982): **27**, 103-117.
- 9 National Cancer Institute (1978): Techn. Report, No. 126.
- 10 Kinkel, H.J. and S. Holzmänn (1973): *Fd Cosmet. Toxicol.* **11**, 641-648.
- 11 Burnett, C. et al. (1975): *Fd Cosmet. Toxicol.* **13**, 353-357.
- 12 Giles, A.L. et al. (1976): *J. Toxicol. & Environ. Health*, **1**, 433-440.
- 13 G. Kalopissis (1981): *Toxicol. Eur. Research* **4**, 191-196.
- 14 Barale, R. e N. Loprieno (1983): *Conferenza Tossicologia Prodotti Cosmetici*, 63-75. ETS.

Adverse reactions to cosmetics in dermatology

S. D. RANDAZZO - Istituto Dermatologia Sperimentale Università di Catania
7, Via Iacona - 95100 CATANIA (Italy)

L.M. MUSCARDIN - Ospedale del Bambino Gesù - 4, P. S. Onofrio - 00165 ROMA

Received July 23, 1983

Key words: reactions to cosmetics, evaluation of cosmetics, dermatitis caused by cosmetics.

Synopsis

Following statistical considerations and classification of the various reactions to cosmetics, the authors discuss statistical and laboratory methods that are useful in the evaluation of a cosmetic, as well as those methods necessary for the clinician in diagnosing a dermatitis caused by a cosmetics. They analyze the various types of dermatitis examining the various classes of cosmetics presently in use including creams, deodorants and antiperspirants, eye cosmetics, hair products, lipsticks and rouges, nail products and perfumes. They conclude stating the necessity of legislation in the field of cosmetology which makes obligatory that the qualitative and quantitative description of the cosmetic product has to be stated on its label.

Cosmetics can be defined as substances which are applied to the skin, hair and/or nails to render one's exterior aspect more attractive and more pleasant. Considering the widespread use of cosmetics in western societies, the incidence of cosmetic-related dermatitis is relatively low. It is impossible to arrive at a statistic which reflects reality regarding the percentage of adverse reactions to cosmetics: in fact most part of patients do not consult a dermatologist; but in most cases, a general practitioner or a pharmacist. In addition, the dermatologist does not, in general, occupy himself with the collection of data on adverse reactions to cosmetics. It must be remembered that consumers change products frequently or use pro-

Riassunto

Gli A.A. dopo alcune considerazioni statistiche, e dopo una classificazione delle reazioni ai cosmetici, si soffermano sui metodi statistici e di laboratorio che servono a valutare un cosmetico e sui metodi necessari al clinico per porre una diagnosi di dermatite da cosmetici. Analizzano quindi queste dermatiti esaminando le varie classi di cosmetici attualmente in uso, dalle creme ai deodoranti e antitranspiranti, ai cosmetici per gli occhi, alle preparazioni per capelli, ai rossetti, alle preparazioni per unghie, ai profumi.

Concludono con la necessità in Italia di una legislazione nel settore della cosmetologia che obblighi a segnare sulle confezioni cosmetiche le composizioni qualitative e quantitative.

I cosmetici possono essere definiti come sostanze che vengono applicate sulla pelle, capelli, unghie per rendere più attraente e più piacevole l'aspetto esteriore delle persone. Considerando che le società di tipo occidentale fanno un consumo elevatissimo di cosmetici l'incidenza di dermatiti da uso di cosmetici è relativamente bassa.

È impossibile fare una statistica aderente alla realtà a riguardo della percentuale di reazioni indesiderate ai cosmetici: infatti la maggior parte dei soggetti che presentano reazioni da cosmetici non si rivolge al dermatologo, ma soprattutto al medico generico o al farmacista, ed inoltre il dermatologo, di norma, non si adopera per raccogliere i dati sulle reazioni indesiderate ai cosmetici.

ducts intermittently. The statistics provided by the cosmetic producers show one case of adverse reaction for every 100,000 products sold (Laymon). Some dermatologists, however, report a 2-4% incidence of reactions to cosmetics. Such a discrepancy could be related to the limited sample of the population seen by a dermatologist.

The British "Consumers' Association" in 1979 conducted an investigation on a sample of 11,000 persons, divided according to age, sex and social-economic status. The results show that 12% of the British population claim to have suffered within the year from allergies caused by the use of toiletry products and cosmetics. Twenty-five percent of these adverse reactions were linked to soaps, 19% to deodorants, 18% to eye creams, 15% to skin creams, 12% to perfumes and 10% to shampoos. Studies conducted on more restricted population samples have confirmed the validity of the initial results and have specified that from 3% to 9% of the population has experienced an adverse reaction: of these 6% were of an irritative nature and 3% allergic.

Finally, the investigation poses the question whether the obligatory disclosure of the product's components on the label could contribute to a reduction in pathologic reactions. It affirms, moreover, that the consumer has every right to know the products that he uses.

Before considering the different types of reactions to cosmetics, it is necessary to point out that a cosmetic product is never composed of one type of molecule or one substance but is always a mixture of several (up to 10, approximately). For this reason, the offending substance must be sought among the active ingredient, the preservatives, the antimicrobial agents, the emulsifiers, the anti-oxidizing agents, the perfumes, the dyes,

Da non dimenticare che i consumatori spesso cambiano prodotti oppure ne fanno un uso discontinuo. Le statistiche fornite dai produttori di cosmetici parlano di un caso di reazione indesiderata per ogni 100.000 vendite (Laymon). Alcuni dermatologi parlano di una incidenza di reazioni ai cosmetici del 2-4%; tale discrepanza potrebbe basarsi sulla limitatezza del campione umano visto dal dermatologo. La «Consumer's Association» inglese nel 1979 ha condotto un'indagine su un campione di 11.000 persone, suddivise per età, sesso e categoria socio-economica.

I risultati mostrano che il 12% della popolazione inglese ritiene di aver sofferto, nell'anno, di allergie causate dall'uso di prodotti di toilette e cosmetici. Il 25% di questi effetti indesiderati sarebbero causati da saponi, il 19% da deodoranti, il 18% da creme per gli occhi, il 15% da creme per la pelle, il 12% da profumi e il 10% dagli shampoo.

Inchieste condotte su campioni più ristretti hanno confermato la validità dei primi risultati, e precisato che dal 3 al 9% della popolazione ha avuto una reazione indesiderata; di cui il 6% di tipo irritativo e un 3% di tipo allergico.

Nell'indagine infine ci si domanda se l'obbligatorietà della menzione dei componenti del prodotto cosmetico sulla confezione, possa contribuire a evitare le reazioni patologiche e si afferma che il consumatore ha tutto il diritto di conoscere i prodotti che utilizza.

Prima di considerare i tipi di reazione ai cosmetici, bisogna puntualizzare che il cosmetico non è mai composto da una singola molecola o sostanza, ma è sempre un insieme di più molecole o sostanze (fino a 10 circa); per cui la sostanza incriminata la si deve ricercare fra il principio attivo, i conservanti, gli antimicrobici, gli emulsionanti, gli antiossidanti, il profumo, i coloranti e in genere tutte

and in general, all substances which make up the vehicle.

According to P. Lazar (1969), reactions to cosmetics can be classified in this way:

1) *Primary irritant reactions*: the substances, when applied to the skin (for a sufficient period of time and in the proper concentration) causes a certain direct cellular damage, at the first exposure and in the majority of individuals. At times these reactions are caused, instead, by chronic accumulation after continuous use (e.g. detergents). A substance which is irritating can at the same time be allergenic. In general, the lesions are strictly delimited and range in type from erythematodesquamative to vesiculo-bullous.

2) *Allergic or sensitization reactions*: the chemical substance, after initial contact with the skin, may, at a second contact, provoke a reaction following a period of latency in which sensitization has been established, according to the model of the IV type of Coombs' hypersensitivity reaction. The cutaneous reaction, at times, may appear as a granulomatous reaction (e.g. from zirconium) instead of as the classic eczematous dermatitis.

3) *Photo-dermatoses*: brought about by U.V. radiation.

4) *Systemic reactions*: caused by inhalation or percutaneous absorption.

5) *Physical reactions*: due to occlusion.

TABLE 1

- 1) Primary irritant reactions
 - a) acute (e.g. to alkalies)
 - b) chronic (e.g. to detergents)
- 2) Allergic reactions
 - a) allergic eczematous contact dermatitis (e.g. caused by the active ingredients, the vehicle, preservatives, etc.)

le sostanze che compongono il veicolo.

Secondo P. Lazar (1969) le reazioni ai cosmetici possono essere così classificate:

1) *Reazioni irritative primarie*: la sostanza applicata sulla cute (per un tempo sufficiente e ad opportuna concentrazione) determina un certo danno cellulare diretto, alla prima esposizione e nella maggior parte degli individui. Talora queste reazioni sono invece date da accumulo cronico per uso continuativo (es.i detergenti). Una sostanza irritante può essere nello stesso tempo allergizzante. In genere sono lesioni nettamente delimitate, e vanno da lesioni eritematodesquamative fino a lesioni vescicolobollose.

2) *Reazioni allergiche o da sensibilizzazione*: quando la sostanza chimica, dopo un iniziale contatto con la cute, può dare, ad un secondo contatto, una reazione dopo un tempo di latenza che ha permesso l'instaurarsi della sensibilizzazione, secondo il modello del IV° tipo di reazione di ipersensibilità di Coombs.

Talora la reazione cutanea invece dei caratteri classici della dermatite eczematosa può presentare l'aspetto della reazione granulomatosa (e.g. da zirconio).

3) *Fotodermatosi*: innescate dalle reazioni U.V.

4) *Le reazioni sistemiche da inalazione o assorbimento percutaneo.*

5) *Le reazioni fisiche (da occlusione).*

TABELLA 1

- 1) Reazioni irritative primarie
 - a) acute (e.g. da alcali)
 - b) croniche (e.g. da detergenti)
- 2) Reazioni allergiche
 - a) dermatite eczematosa allergica da contatto (e.g. da principi attivi, da veicoli, da conservanti, ecc.)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> b) allergic granulomas (e.g. caused by zirconium) <p>3) Photodermatoses</p> <ul style="list-style-type: none"> a) photo-allergy (e.g. caused by salicylanilides) b) photo-toxicity (e.g. bergamot dermatitis) <p>4) Systemic reactions</p> <ul style="list-style-type: none"> a) due to inhalation (e.g. perfumes) b) due to percutaneous absorption (e.g. ammonium persulfate) <p>5) Physical reactions</p> <ul style="list-style-type: none"> a) due to occlusion (e.g. folliculitis caused by oily substances) | <ul style="list-style-type: none"> b) granuloma allergico (e.g. da zirconio) <p>3) Fotodermatosi</p> <ul style="list-style-type: none"> a) foto-allergia (e.g. da salicilanidi) b) foto-tossicità (e.g. dermatite da bergamotto) <p>4) Reazioni sistemiche</p> <ul style="list-style-type: none"> a) da inalazioni (e.g. profumi) b) da assorbimento percutaneo (e.g. persolfato d'ammonio) <p>5) Reazioni fisiche</p> <ul style="list-style-type: none"> a) da occlusione (e.g. follicoliti da materiali oleosi) |
|--|---|
- (da P. Lazar)*

Sensitization to cosmetics must be evaluated according to a statistical parameter on a sufficiently extensive sample of subjects. According to E. Torti, the tests to be utilized in discovering the sensitizing potential of cosmetics are the following:

1) *Consumer tests*: control, via the dermatologist, of eventual sensitizations provoked by the cosmetic, differentiating between primary irritation and sensitization. Control via pharmacists who report eventual complaints received from consumers to the industries. Cause the interest of the cosmetic industries, however, there may be a tendency on their part to report a greater tolerance than actual. Analysis "by sample" may be conducted, similar to the one used in 1976 by the F.D.A. in collaboration with the American Academy of Dermatology (using interviews and complaints confirmed by dermatologists).

2) Patch test: on numerically sufficient samples of subjects.

3) Tests on animals.

4) Kligman Maximization (1966) or patch

La sensibilizzazione da cosmetici va valutata secondo un parametro statistico su un campione abbastanza esteso di soggetti da esaminare. Secondo E. Torti i tests da usare per scoprire il potere sensibilizzante dei cosmetici sono:

1) Tests di consumo: controllo mediante dermatologi delle eventuali sensibilizzazioni che il cosmetico provoca, discriminando fra irritazione primaria e sensibilizzazione. Controllo attraverso i farmacisti che ricevono dai consumatori eventuali reclami e li riferiscono alle industrie; queste però essendo parte interessata possono essere inclini ad indicare una tollerabilità maggiore di quella reale.

Possono essere condotte delle analisi «a campione», come quella adottata nel 1976 dalla FDA in collaborazione con l'Accademia Americana di Dermatologia (mediante interviste e reclami confermati da dermatologi).

2) Patch: su campioni di sufficiente entità numerica

3) Tests su animali

4) Kligman massimizzazione (1966) ossia patch test su pelle «sensibilizzata» con 5% lauril solfato.

test on skin sensitized with 5% lauril sulfate.

TABLE 2

Sensitization tests

- 1) Consumer tests
- 2) Patch tests in human subjects
- 3) Tests on animals
- 4) Kligman maximization

(from E. Torti)

In addition to laboratory and statistical methods that must be used in the evaluation of a cosmetic, we must emphasize those methods necessary to the clinician in diagnosing a cosmetic dermatitis. Essentially, there are two:

1) Elimination test: based on the suspension of cosmetic use with the purpose of obtaining a regression of the symptomatology. Once the symptoms have regressed, use of the suspected cosmetics is begun again, one at a time, in order to individuate the responsibility of a certain cosmetic.

In this test it is important also to consider cosmetics that have been used for long periods of time (because of delayed sensitization or modification or deterioration of the product). It is also necessary to consider the instruments used to apply the cosmetics, such as sponges, brushes and rubber applicators.

2) Patch testing: applied with careful attention to all particulars (photo-test in the photodermatoses, delayed occlusion for volatile substances, etc.). For those cosmetics containing irritating substances (e.g. hair tonics, cold permanent preparations, depilatories) an occlusive patch test, which can give a false positive, must not be used.

TABELLA 2

Tests di sensibilizzazione

- 1) Tests di consumo
- 2) Patch test su campioni umani
- 3) Tests su animali
- 4) Kligman massimizzazione

(da E. Torti)

Accanto ai metodi statistici e di laboratorio che devono valutare un cosmetico, dobbiamo sottolineare i metodi necessari al clinico per porre una diagnosi di dermatite da cosmetici.

Queste sono propriamente due:

1) Prova di eliminazione: basata sulla sospensione dei cosmetici con lo scopo di ottenere la regressione della sintomatologia. Una volta ottenuta la regressione si riprende l'uso separato dei cosmetici sospetti, onde individuare la responsabilità di un determinato cosmetico.

È importante in questa prova tenere conto anche dei cosmetici adoperati da molto tempo (per una sensibilizzazione tardiva o per una modificazione o deterioramento del prodotto); in questa prova è necessario altresì, tenere conto degli strumenti di applicazione dei cosmetici, quali spugne, pennelli e applicatori di gomma.

2) Patch test: applicati tenendo conto di tutte le attenzioni particolari da ricordare (fototest nelle fotodermatosi, occlusioni ritardate per le sostanze volatili, ecc.). Per i cosmetici che contengono sostanze irritanti (tonici per capelli, depilatori, preparati per permanente a freddo) non si deve usare il patch-test occluso, che potrebbe dare dei falsi positivi. A riguardo della clinica delle reazioni in-

Clinically, adverse reactions to cosmetics, whether toxic or allergic in nature, can range from lesions which are slightly erythematous with dry desquamation to those which are clearly eczematous with vesicles and blisters which appear with the more allergenic products (e.g. paraphenylenediamine).

We intend, at this point, to analyze those disturbances caused by the more commonly used cosmetics. Before considering actual cosmetics, we will discuss soaps or detergents, which, in addition to eliminating extraneous substances from the superficial portion of the stratum corneum, eliminate or modify also the hydrolipid film which, at its normally acid pH, defends the stratum corneum itself against dehydration, thus maintaining the hydration of the skin. The skin, when loses its hydrolipid film and the pH increases, becomes fragile and dry with diminished barrier and defensive powers. In this case, desquamation, rhagadiform fissures and finally, true eczema (called detritive eczema) can result, facilitating penetration by potential allergens. The action of soaps can be ascribed to chronic primary irritative reaction (according to Lazar). Soaps containing antiseptics or antimicrobial agents (such as salicylanides, hydroxy-quinolines, hexachlorophene, etc.) can also cause allergic dermatitis. For a synthetic analysis of cosmetic damage, it is useful to examine the various groups of cosmetic following the classification of E. Cronin ("Contact Dermatitis").

desiderate da cosmetici, siano esse di natura tossica che allergica, si può andare da lesioni lievemente eritematose, con desquamazione secca, fino alle forme francamente eczematose con vescicole e bolle, le quali si hanno con i prodotti maggiormente allergizzanti (parafenilen-diamina).

Ci proponiamo ora di analizzare gli inconvenienti provocati dai prodotti cosmetici di uso più comune.

Prima di passare ai cosmetici propriamente detti parliamo dei saponi o detergenti, i quali oltre ad eliminare le sostanze estranee dalla parte superficiale dello strato corneo, eliminano o modificano anche il film idrolipidico a pH acido che, difendendo lo strato corneo stesso dalla disidratazione, mantiene idrata la pelle. La pelle, perso il suo film idrolipidico e aumentato il suo pH, diviene fragile e secca con diminuzione dei poteri barriera e difensivi; si possono avere allora desquamazione, spacchi ragadiformi, fino ad un vero e proprio eczema, detto eczema detritivo (permettendo agli eventuali allergeni di penetrare più facilmente). L'azione dei saponi è ascrivibile alle reazioni irritative primarie croniche (secondo Lazar). I saponi che contengono antisettici o antimicrobici (tipo salicilanilidi, idrossichinolinci, esaclorofene, ecc.) possono anche causare dermatiti allergiche.

Per una sintetica analisi dei danni da cosmetici è utile esaminare le varie classi di cosmetici seguendo lo schema di E. Cronin («Contact Dermatitis»).

TABLE 3

- 1) Creams
- 2) Deodorants and Antiperspirants
- 3) Eye cosmetics

TABELLA 3

- 1) Creme
- 2) Deodoranti e antitraspiranti
- 3) Cosmetici per occhi

- mascara
- shadows
- eye pencils

4) Hair preparations

- colouring agents
- lighteners
- permanent preparations
- tonics

5) Lipstick and Rouges

6) Nail products

- enamels
- pre-enamels

7) Perfumes

(da E. Cronin)

Creams for the face, though rarely, can cause facial dermatitis and palpebral irritation including erythema, edema, vesicles, bullae and squamous crusting. Among the substances contained in such creams, those most likely to cause allergic reaction are the parabens (e.g. parahydroxy-benzoic acid) which are used as anti-oxidants. Generally, lanolin applied to healthy skin is not allergenic, but when used in medicated creams on eczematized skin, it can at times cause sensitization. Emulsifiers such as triethanolamine, sodium lauryl sulfate and glyceril monostearate are also suspect, and perfumes contained in these creams can also cause reactions.

Deodorants must be effective against gram positive bacteria which produce maleodorous compounds through decomposition and fermentation of the perspiration. For this reason, antiseptic such as hexachlorophene, quaternary ammonium compounds, aluminium

- mascara
- ombretto
- matita

4) Preparazioni per capelli

- coloranti
- schiarenti
- preparati per permanente
- tonici

5) Rossetti

6) Preparati per Unghie

- smalti
- sottosmalti

7) Profumi

(da E. Cronin)

Le creme per il viso seppure raramente, possono dare dermatiti del viso e irritazione delle palpebre fino a lesioni eritemato-edematose e vescico-bollose con squamocroste. Fra le sostanze componenti le creme, quelle più sospettate di causare una reazione allergica sono i Parabeni (e.g. l'acido para-idrossi-benzoico) che sono gli anti-ossidanti; la lanolina applicata su cute sana generalmente non allergizza, ma talora, usata in creme medicamentose su cute eczematizzata, può causare sensibilizzazione. Fra gli emulsionanti la trietanolanina, il sodio-lauril-solfato e il monostearato di glicerile possono essere chiamati in causa. I profumi contenuti nelle creme possono anch'essi causare delle reazioni.

I deodoranti devono essere efficaci nei confronti dei batteri Gram+, che agiscono sul sudore mediante decomposizione e fermentazione dei componenti con produzione di composti maleodoranti. Da ciò l'uso degli antisettici (tipo esaclorofene, composti quaternari dell'ammonio, sali di alluminio (Al), choline, ecc.).

Gli antitranspiranti invece agiscono diminuendo la produzione del sudore da parte delle ghiandole sudoripare eccrine

salts, and quinoleines are used.

Antiperspirants, on the other hand, act by diminishing the production of perspiration by sudoriparous eccrine glands in the axillae. Of the antiperspirants, the most effective are the aluminium salts (as they are also antiseptic), followed by chloride-sulfonate and phenol-sulfonates. These salts of aluminium (sulfate, chlorhydroxide and di-hydroxide, for example) can cause hyperkeratosis of the follicular ostium with consequent folliculitis. Such action is irritating rather than sensitizing. Hexamethylentetramine, which liberates formaldehyde, is also used as an antiperspirant but has the defect of being easily sensitizing.

The group of halogenated salicylanides (HS), (Bithionol, tetrachlorosalicylanilide, etc.), used as antiseptics in deodorants as well, are capable of causing photo-allergic contact dermatitis (Jillison, Baugham). The use of zirconium (as zirconium salt) in deodorants may cause allergic granulomas. Sensitization to propellants in spray deodorants has also been described (caused by Freon. 11, 12). As far as eye cosmetics are concerned, in rare cases, mascara has caused sensitization, and in these cases, the perfume is the prime suspect. Epstein has shown that false positives to mascara can be obtained under an occlusive patch. (If the solvents are allowed to evaporate, positive reactions are no longer seen whether the product is liquid or cream). Palpebral pigmentation, folliculitis and blepharitis have been described following the use of shadows and eye pencils, which contain, in addition to perfumes, vaseline and lanolin, also colouring substance such inorganic pigments, carbon black, ultramarine blue, chrome green,

ascellari. Tra gli antitranspiranti i sali di Al sono i più efficaci (anche perché antisettici), vengono poi i cloruro-sulfonati e i fenolsulfonati. Questi sali di Al (specie solfato, cloridrossido e diidrossido) possono provocare ipercheratosi dell'ostio follicolare e conseguente follicolite, con un'azione irritante, ma non sensibilizzante.

Il 3-esa-metilen-tetramina che libera formaldeide è anch'essa usata come antitranspirante, ma ha il difetto di essere facilmente sensibilizzante.

Il gruppo delle salicilanilidi alogenate (AS) che sono usate come antisettici anche nei deodoranti (tra le quali il bithionol, la tetrachlorosalicilanilide, ecc.), possono causare dermatiti fotoallergiche da contatto (Jillison, Baugham).

L'uso dello zirconio (come sale di zirconio) nei deodoranti può causare dei granulomi allergici. Sono state descritte inoltre sensibilizzazioni ai propellenti dei deodoranti spray (causate dal Freon 11 e 12).

Tra i cosmetici per gli occhi, il mascara in qualche raro caso ha dato sensibilizzazione, e in questi rari casi il profumo è l'indiziato maggiore. Epstein ha evidenziato che sotto patch occluso possono esserci falsi positivi da mascara: (facendo evaporare i solventi, non c'è più reazione positiva ai preparati, siano essi liquidi che in crema).

Talora pigmentazioni delle palpebre, follicoliti e blefariti sono state descritte in seguito ad uso di ombretti e matite, che oltre a profumi, vaselina, lanolina contengono anche sostanze coloranti, quali pigmenti inorganici, nero di carbone, blu ultramarino, verde cromo, ossido di ferro bruno e giallo, carminio, ecc. In genere tali reazioni sono di carattere irritativo.

Tra i cosmetici per capelli ricordiamo le tinture, gli schiarenti, le sostanze per permanenti, i tonici per capelli, gli

brown and yellow iron oxides, carmine, etc. In general these reaction are irritant in nature.

Cosmetics for the hair include dyes, bleaches, permanent preparations, hair tonics, shampoos, etc. The colouring agents found in hair dyes may be classified as follows:

1) Vegetables colouring agents such as henna (derived from the leaves of *Lawsonia Alba*, its active ingredient 2-hydroxy-1-4-naphthoquinone gives the hair a reddish tone), camomile flowers, etc.

2) Metallic colouring agents (salts of Pb, Ag, Cu, Fe, Nickel).

3) Organic colouring agents (azo compounds, derivatives of paraphenylenediamine and of paratoluendiamine) which have a highly allergenic amino function (group) in the para position of the benzenic ring.

In the United States, approximately 40% of the women use hair dyes (Corbett, Menkart 1973). Among the organic agents, there exist those semipermanent preparations which last through 5-10 shampoos (e.g. nitroparaphenylenediamine, nitroaminophenol, anthraquinone). More important, however, are those permanent oxidation-type products, which necessitate the use of hydrogen peroxide (for its oxidizing power) to complete the hair coloring process. The most important are paraphenylenediamine (PPDA), which gives a black colouration, while paratoluendiamine gives a redder tint.

The EEC has proposed a maximum of 6% PPDA in hair colouring products. (A Kligman Maximization test in 1966 on 24 subjects using PPDA at 10% showed sensitization in all 24 subjects.

Use of PPDA is now prohibited in France, in the Scandinavian countries and in Germany. In the United States over 95% of hair products contain from 1% to 8%

shampoo, ecc. I coloranti delle tinture per capelli possono essere così divisi:

1) Coloranti vegetali, specie l'henna, derivato dalle foglie della *lawsonia alba*, il cui principio attivo (2-idrossi-1-4-naftochinone) colora i capelli in una tonalità rossastra; i fiori di camomilla, ecc.

2) Coloranti metallici (sali di Pb, Ag, Cu, Fe, Nickel).

3) Coloranti organici (azocomposti, derivati della para-fenilen-diamina e della para-toluendiamina), che hanno una funzione aminica in posizione para dell'anello benzenico ad azione altamente allergizzante.

Negli USA circa il 40% delle donne usa tinture per capelli (Corbett, Menkart 1973). Fra i coloranti organici esistono i semipermanenti che durano per 5-10 shampoo (e.g. nitro-para-fenil-diamina, nitroaminofenolo, antrachinone).

Ma i più importanti sono quelli permanenti, del tipo a ossidazione, che necessitano cioè del perossido d'idrogeno (potere ossidante), per completare l'azione del colorante sul capello: i più importanti sono la para-fenil-diamina (PPDA) che dà una colorazione nera, mentre la paratoluendiamina dà un colore più sul rosso.

La CEE ha proposto un massimo di 6% di PPDA nei coloranti (un test di massimizzazione di Kligman nel 1966 praticato su 24 soggetti con PPDA al 10%, ha sensibilizzato tutti e 24 i soggetti).

L'uso della PPDA è ora proibito in Francia, nei paesi Scandinavi e nella Germania; negli USA più del 95% dei coloranti contiene dall'1 all'8% di PPDA.

La sintomatologia della reazione alla PPDA può andare da un periodico rigonfiamento delle palpebre a un edema intenso del cuoio capelluto e del viso. È importante ricordare che i pazienti con ipersensibilità allergica alla PPDA, devono essere messi sull'avviso di possibili

of PPDA.

The symptomatology of a reaction to PPDA can range from periodic palpebral swelling to an intense edema of the scalp and face. It is important to remember that patients who show allergic hypersensitivity to PPDA must be warned of the possibility of cross sensitivity to azoic (nitrogen) and aniline dyes, local anesthetics (such as procaine and benzocaine), some sun screens (containing para-amino-benzoic acid, etc.), the sulfonamides and para-aminosalicylic acid. It must be emphasized that such cross sensitivities can last many years. With respect to PPDA, paratoluendiamine contains an extra -CH₃ group which significantly diminishes its sensitizing action. Henna can cause an immediate hypersensitivity reaction with sneezing, rhinitis and sometimes urticaria (Cronin).

There are two types of bleaches (lighteners) for the hair: one is based on the action of hydrogen peroxide, to which ammonium persulfate, a powerful oxidizing agent, is sometimes added, which can cause a primary urticaroid irritation (followed in rare cases by syncope, Calnan, Schuster) due either to an immediate antigen-antibody allergic reaction or to the release of histamine in predisposed subjects. The second type is based on zinc-formaldehyde-sulfoxylate and is used mainly to lighten artificially colored hair.

For permanents, today only "cold" type products are used which are based on 5-6% alkaline thioglycolate, an alkaline reducing agent, at a pH of approximately 8.5-9.5. (At higher pH's, the product acts as a depilatory.) This substance breaks the -S-S- bonds of the keratin filaments. After the thioglycolate solution is removed, the treatment is completed with an acid solution containing hydrogen peroxide. The acid reaction blocks the action of the residual thioglycolate,

sensibilizzazioni crociate con i coloranti azoici e di anilina, con gli anestetici locali (tipo procaina e benzocaina), con alcuni schermi solari (a base di acido-para-amino-benzoico, ecc.) con le sulfonamidi e l'acido paraminosalicilico. Da sottolineare che questa sensibilizzazione crociata può rimanere per molti anni. La para-toluilen-diamina ha, rispetto al PPDA, un gruppo -CH₃ in più, che ne diminuisce di molto l'attività sensibilizzante. L'henna può causare una reazione di ipersensibilità immediata con starnuti, rinite e talora urticaria (Cronin).

Ci sono due tipi di schiarenti per capelli: uno è basato sull'azione del perossido di idrogeno, a cui talora viene aggiunto il persolfato d'ammonio, che è un forte ossidante, e può causare una irritazione primaria tipo urticarioide (seguita in rari casi da sincope, Calnan e Schuster) causata o da una reazione allergica immediata tipo antigene-anticorpo o da "release" di istamina in soggetto predisposto.

Il secondo tipo si basa sulla zinco-formaldeide-sulfossilata, che viene usata specie per schiarire i capelli colorati artificialmente.

Per la permanente, ora, si usano solo i prodotti a freddo, a base di tioglicolato alcalino, che è un agente alcalino riducente, al 5-6%, ad un pH di 8,5-9,5 circa (ad un pH aumentato il prodotto si adopera come depilatorio). Questa sostanza rompe i ponti -S-S- dei filamenti di cheratina. Dopo che è stata rimossa la soluzione a base di tioglicolato, il trattamento è completato con una soluzione acida con perossido di idrogeno; la reazione acida blocca l'azione del tioglicolato residuo, e il perossido d'idrogeno ripristina i ponti -S-S-. Questo trattamento può causare rotture traumatiche del capello e talora fastidiose dermatiti da irritazione diretta (specie per azione della soluzione alcalina).

and the hydrogen peroxide re-establishes the -S-S- bonds. This treatment can caused traumatic breakage of the hair and sometimes annoying dermatitis from direct irritation (mainly due to the action of the alkaline solution.)

In cream depilatories, thioglycolate of calcium or stronzium is often used in an alkaline environment (pH approximately 12.5) which swells and dissolves the keratin of the hair. Sulfurs and alkaline sulfhydrates are also used. These depilatories, used in paste or cream form, can produce bothersome irritative dermatitis especially in the axillae. For mechanical depilation, resin-based waxes are also used, such as colophony (at approximately 70%). Since these wax depilatories contain perfumes and benzocaine, irritative allergic dermatitis may be noted following their use.

Quite popular cosmetically are lotions for the hair, which stimulate and produce a transient erythema of the scalp (based on cantaridine, chloral hydrate, quinine salts, tincture of capsicum, cinchona, etc.) and are antiseptic (based on phenol compounds, resorcinol, β -naphthol, etc.) These lotions can occasionally cause irritant dermatitis, while the phenol derivatives can give rise to pigmentation of the palms, the temples and the area along the hair line. (Forman).

Lipsticks, which represent the most common cause of allergic cheilitis, have an oily base (wax, cocoa, lanolin, vaseline, animal and vegetables fats) with colouring agents, perfumes, fragrances, anti-oxidizing agents and preservatives. The cheilitis presents with swelling of the lips and, at times, exudation and rhagadiform fissures. The sensitizing substance is usually the colouring agent but occasionally it can be the lanolin or perfume. The colouring agent most often incriminated is the age-old eosin (tetrabromo-

Nelle creme depilatorie è usato spesso il tioglicolato di calcio o di stronzio in ambiente alcalino (pH 12,5 circa), che rigonfia e scioglie la cheratina del pelo. Si adoperano anche i solfuri e i solfidrati alcalini. Questi depilatori, usati in paste o creme, possono causare fastidiose dermatiti irritative, specie al cavo ascellare. Per la depilazione meccanica vengono adoperate anche delle cere a base di resine, quali la colofonia (al 70% circa). Data la presenza in queste cere depilatorie di profumi o di benzocaina, si possono notare dermatiti irritative allergiche. Molto adoperate in cosmetica le lozioni per capelli, ad azione stimolante e rubefacente (a base di cantaridina, cloralio idrato, sale di chinino, tintura di capsico, cincona, ecc.) e antisettica (a base di composti fenolici, resorcinolo, b-naftolo, ecc.). Queste lozioni possono talora causare dermatiti irritative, mentre i derivati fenolici possono dar luogo a pigmentazioni delle palme, delle tempie, delle zone marginali dei capelli (Forman).

I rossetti per le labbra che rappresentano la causa più comune di chelite allergica, sono a base di un veicolo grasso (cere, cacao, lanolina, vaselina, grassi vegetali e animali) con coloranti, profumi, principi aromatizzanti, antiossidanti e conservanti. La chelite si presenta con tumefazione delle labbra e talora essudazione e spacchi ragadiformi. La sostanza sensibilizzante è usualmente il colorante, ma occasionalmente può essere la lanolina o il profumo. Il colorante più incriminato è la vecchia eosina (o tetrabromo fluoresceina), ormai non più adoperata, perché causa di frequenti fotosensibilizzazioni.

In commercio si trovano ora rossetti privi di eosina, ma contenenti derivati della bromo-fluoresceina, anch'essi talora allergizzanti. Per tale ragione questi coloranti sono ora sostituiti dal carminio e

mo fluorescein) no longer used at this time because it so frequently causes photo-sensitization.

Eosin-free lipsticks and rouges are commercially available but contain derivatives of bromofluorescein, which are themselves, at times, allergenic. For this reason, such substances are now substituted by carmine and nitrogenous colouring agents.

Nail products are a frequent cause of cosmetic-related disturbances. Enamels, "pre-enamels", and solvents can all cause sensitization. The substances most often incriminated are the formaldehyde resins (the most commonly used is toluene-sulfonamide-formaldehyde). Very often this dermatitis strikes not the nails and fingers (the nails being impermeable to the resin) but rather the face and neck. The three principal sites of this typical dermatitis were described in 1958 by Calnan and Sarkany:

1) The eyelids, especially the upper ones. One or both may be involved.

2) The upper half of the face, especially the corners of the lower mouth and the chin.

3) The sides of the neck and the upper thorax.

The dermatitis is caused by involuntary contact between the nails and the above mentioned areas of the body which occurs because of certain personal manne-risms or during sleep. At times the external auditory meatus may become involved simulating a seborrheic dermatitis.

The term perfume refers to an extract formed by an 80-90% alcohol solution and numerous fragrance substances (natural or synthetic) at 15-20%. Toilet waters and colognes are less concentrated alcoholic solutions with 3-5% fragrance. The fragrance percentage in other cosmetics is 0.5% or lower. Also perfumes can cause irritative dermatitis, allerge-

dai coloranti azoici.

I prodotti per le unghie sarebbero una frequente causa di incidenti da cosmetici: gli smalti, i sottosmalti e i solventi possono talvolta dare sensibilizzazioni. Le sostanze più incriminate sono le resine formaldeidiche (la più usata è quella a base di toluene-sulfonamide-formaldeide). Questa dermatite spessissimo non colpisce le unghie e le dita (perché le unghie sono impermeabili alla resina), ma tipicamente la faccia e il collo.

Le tre sedi principali di questa tipica dermatite furono descritte da Calnan e Sarkany nel 1958:

1) Le palpebre: specie le superiori; possono essere interessate entrambe o una sola.

2) La metà superiore del viso: specie gli angoli della bocca e il mento.

3) I lati del collo e il torace superiore. La dermatite è provocata da contatti involontari delle unghie con le sedi corporee sopra menzionate, o durante il sonno o per abitudini personali. Talora anche il meato uditivo esterno può essere interessato (e simulare una dermatite seborroica).

Per profumo si intende un estratto formato da una soluzione alcoolica all'80-90% e da numerose sostanze odoranti (naturali o sintetiche) in ordine del 15-20%. Le acque da toilette e di colonia sono soluzioni alcooliche meno concentrate con 3-5% di sostanze odoranti, negli altri cosmetici la percentuale di queste sostanze è dello 0,5% ed anche meno. Anche i profumi possono causare dermatiti irritative, allergiche e fotosensibilizzanti.

Mentre i profumi d'origine animale non danno dermatiti irritative, queste sono date o dai profumi di origine vegetale (a base di bergamotto, cinnamomo, di lavanda, di balsamo del Perù, ecc.) o sintetica (quali i sesquiterpeni, qualche aldeide).

nic and photosensitizing. While perfumes of animal origin do not cause irritant dermatitis, those of vegetable origin (bergamot, cinnamon, lavender, peruvian balsam, etc.) or synthetic based perfumes (sesquiterpens, some aldeids and some esters) may. (Takenaka).

Some substances which are non-irritating in a not-oily vehicle become so if used in an oily cream. This irritative potential is increased in the presence of tensio-active emulsifiers. In addition, perfumes can cause varying degrees of allergic dermatitis, ranging from pruritis to slight parakeratotic dermatitis to true allergic eczema, which appear in women at typical sites of application (behind the ear, at the neck, at the wrist, etc.). In men, the classical site is the face and beard area due to use of after-shaves and occasionally, of the wife's cosmetics. Another typical site is the axillary area due to use of perfumed deodorants. Perfumes (such as citronella, cinnamon aldehyde, jasmin, cananga oil, sandl oil, ylang-ylang oil, Peruvian balsam, etc.) can cause pigmentation especially of the face. Such pigmentation may also be due to cosmetics that contain benzyl-salicylate, trichlorocabanilide, irgasan, etc. (Nakayama et al.).

After use of perfume and successive exposure to the sun, an acute photo-dermatitis may be seen with erythema, edema, vesicles, or a chronic pigmentary dermatitis with melanin spotting, the most classic example of which is bergamot (furocumarine) dermatitis. Both types of dermatitis can be attributed to the mechanism of phototoxicity or to an increase in the dynamic action of the U.V. rays on the skin. Perfumes, if inhaled, can cause symptoms at the systemic level especially of the respiratory tract. Quite recently a very interesting study on allergies caused by preservatives was made public. It was conducted on 465

de e qualche estere) (Takenaka).

Alcune sostanze poi, non irritanti in veicolo non grasso, lo diventano se veicolate in creme grasse. Questa possibilità irritativa aumenta per la presenza nelle emulsioni di tensioattivi, dal prurito alla dermatite lieve paracheratosica, al vero eczema allergico, nelle donne, nelle sedi classiche di applicazione (dietro all'orecchio, al collo, al polso, ecc.).

Nell'uomo la localizzazione alla barba e al viso è dovuta all'uso dei dopo-barba, raramente ai cosmetici della moglie. Classica la sede ascellare, per l'uso di deodoranti profumati. I profumi (quali la citronella, l'aldeide cinnamica, la jasmin, l'olio di cananga, l'olio di sandalo, l'olio di ylang-ylang, il balsamo del Perú, ecc.) possono dar luogo a pigmentazioni specie del viso. Queste pigmentazioni possono essere date anche da cosmetici che contengono ad es. il benzil-salicilato, la trichlorocabanilide, l'irgasan, ecc. (Nakayama e coll.).

In seguito all'uso di un profumo e successiva esposizione alla luce solare, si può avere una foto-dermatite acuta con eritema, edema e vescicole, oppure una dermatite cronica pigmentaria con chiazze melaniche, il cui esempio più classico si ha con la dermatite da bergamotto (furocumarine).

Entrambe le dermatiti sono riportabili al meccanismo di foto-tossicità, ossia ad un aumento dell'azione dinamica dei raggi U.V. sulla cute.

I profumi se inalati possono dare dei sintomi a livello sistemico e precisamente a carico dell'apparato respiratorio.

Molto recentemente è stata resa nota una ricerca di grande interesse sull'allergia da conservanti, condotta su 465 soggetti affetti da dermatite, presumibilmente da cosmetici. I pazienti sono stati testati con 29 conservanti fra quelli più usati; per la formaldeide, il bronopol e il cloruro ammonico di mercurio l'inci-

subjects affected by dermatitis presumably secondary to cosmetic use. The patients were tested using 29 of the most commonly used preservatives. The incidence of sensitization to formaldehyde, Bronopol and mercury, ammonium chloride was excessive with respect to the standard, for which reason the authors hope to see a reduction in the use of such substances in cosmetics.

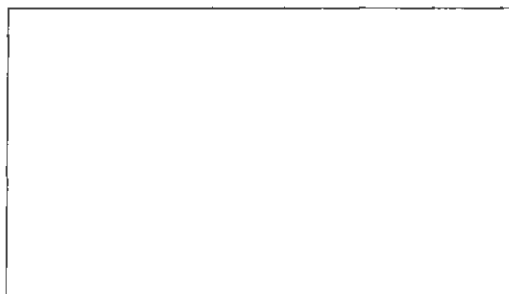
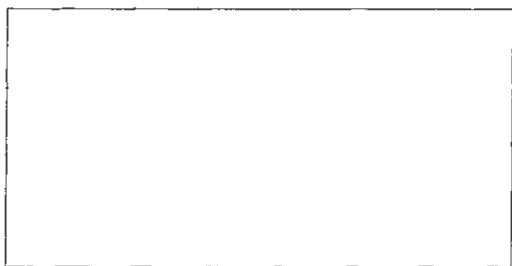
In conclusion, present-day cosmetics which do not contain highly sensitizing substances such as paraphenylenediamine in hair dyes, formaldehyde and its derivatives, and in particular, the above cited photo-sensitizing agents, are, as we said initially, associated with a very low incidence of adverse reactions. Terms such as hypoallergic or anallergic, seen frequently on labels of certain cosmetics, offers no greater degree of security as these terms indicate only that the products have been tested and have caused, in these tests, minimal or any reaction. There is nothing, however, which prevents these products from reaching the public without any qualitative or quantitative description of their composition. For this reason, all dermatologists hope for legislation which makes it obligatory that all cosmetic products state clearly on their labels their qualitative and quantitative composition. In this way, dermatologic reactions to cosmetics can perhaps be avoided or at least diminished in number.

denza di sensibilizzazione è risultata troppo elevata rispetto agli standard (Meynadier e coll.), per cui gli autori auspicano che diminuisca la loro utilizzazione nei prodotti cosmetici.

In conclusione i cosmetici attuali, che non contengono alcune sostanze attive molto sensibilizzanti, quali la para-fenil-diamina nelle tinture dei capelli, la formaldeide e le sue resine e, soprattutto, le sostanze fotosensibilizzanti più sopracitate, danno, come abbiamo detto all'inizio, una incidenza di danno cosmetico molto bassa.

L'uso di termini quali ipoallergenico o anallergico, molto in uso sulle confezioni di alcune case di prodotti cosmetici, non presenta nessun segno di maggior sicurezza, dato che questi termini vogliono unicamente dire che i prodotti sono stati testati ed hanno dato in queste prove una minima o nessuna reazione allergica.

Ma questo non impedisce di portare le stesse confezioni al pubblico senza segnare la composizione qualitativa e quantitativa dei prodotti cosmetici. Da ciò la necessità auspicata da tutti i dermatologi, di arrivare ad una legislazione che obblighi tutti i prodotti cosmetici a portare ben chiara sulla confezione questa composizione qualitativa e quantitativa, per contribuire così ad evitare o almeno diminuire le reazioni dermatologiche da cosmetici.



REFERENCES

- 1 Calnan C.D. and Schuster S. (1963): «Reactions to ammonium persulphate». *Arch. Derm.* **88**, 812.
- 2 Calnan C.D. and Sarkany I. (1958): «Studies in contact dermatitis: nail varnish». *Transaction of the St. John's Hospital Dermatological Society*, **40**, 1.
- 3 Consumer's Association (1979): «Reaction of the skin to cosmetic and toiletry products». (14, Buckingham Str., London WC2).
- 4 Corbett J.F. and Menkart J. (1973): «Hair colouring». *Cutis*, **12**, 190.
- 5 Crouin E. (1980): «Contact dermatitis». *Churchill Livingstone Ed.*
- 6 Cronin E. (1979): «Immediate-type hypersensitivity to henna». *Contact Dermatitis*, **5**, 198.
- 7 Epstein E. (1965): «Misleading mascara patch tests». *Arch. of Derm.*, **91**, 15.
- 8 Fisher A.A. (1973): «Contact Dermatitis». *Lea Febiger Philadelphia*.
- 9 Forman L. (1975): «Pigmentation of the palms and scalp probably due to proprietary hair tonics containing various phenols and phenolic derivatives». *British Journ. of Derm.*, **93**, 718.
- 10 Garcovich A. (1974): «Patologia cutanea e sistemica da cosmetici». *Chronica Dermatologica*, **2**, 571.
- 11 Gaul L.E. (1963): «Sensitivity to Bithionol». *Arch. of Derm.* **87**, 383.
- 12 Guillot M. (1979): «Sur le difficultés d'une réglementation limitative eventuelle des matières premières utilisables en Parfumerie». *Parfums Cosmétiques Arômes*, Nov.-Déc., **30**, 15-16.
- 13 Idson B. (1969): «Primary irritation testing». *Tox. Appl. Pharm. Suppl.* **3**, 84.
- 14 Jillison O.F. and Baugham R.D. (1963): «Contact photodermatitis from Bithionol». *Arch. of Derm.* **88**, 103.
- 15 Kligman A. (1966): «The identification of contact allergens by human assay». *Journ. of Invest. Derm.* **47**, 393.
- 16 Laymon C.W. (1960): «Cutaneous reaction to cosmetics and related substances». *Minn. Med.* **43**, 4.
- 17 Lazar P. (1969): «The clinician and reactions to cosmetics». *Tox. and Appl. Pharm. Suppl.* n° **3**, 1-7.
- 18 Masters B.J. (1960): «Allergies to cosmetic products». *N.Y. State Journal of Med.* **60**, 1934.
- 19 Meneghini C.L. e Angelini G. (1982): «Le dermatiti da contatto». *Lombardo Editore - Roma*.
- 20 Meneghini C.L. e Angelini G. (1980): «La paraphénylëndiamine dans les dermites allergiques de contact». *Médecine Hygiène*, **38**, 1577.
- 21 Meynadier J.M., Mynadier J., Colmas A., Castelain P.Y., Ducombs G., Chabeau G., Lacroix M., Martin P., Ngangu Z. (1982): «Allergie aux conservateurs». *Ann. Derm. Venercol.* **109**, 1017-1023.
- 22 Nakayama H., Harada R. and Toda M. (1976): «Pigmented cosmetic dermatitis». *Intern. Journ. of Derm.* **15**, 673.
- 23 Nater J.P. and De Groot A.C. (1983): «Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology». *Excerpta Medica Amsterdam*.
- 24 Randazzo S.D., Guarnieri B. e Giardina A. (1970): «Dermatosi iatrogene da prodotti cosmetici». *Giornale Italiano di Dermatologia (Min. Derm.)* **9**, 554.
- 25 Schorr W.F. (1970): «Allergic skin reactions from cosmetic preservatives». *American Perfumer and Cosmetics* **85**, 39.
- 26 Simpson J.R. (1978): «Dermatitis due to parabens in cosmetic creams». *Contact Dermatitis* **4**, 311.
- 27 Takenaka T. (1970): «Etude fondamentale sur la sécurité des parfums pour cosmétiques». *Parf. Cosm. Sav.* **13**, (n° 9), p. 699-706.
- 28 Torti E. (1980): «Alcuni dati statistici sulla tossicità dei cosmetici». *Il prodotto chimico*, p. 445.

Objective evaluation of cosmetics risks for consumers

JOUHAR A.J., M.B. M.R.C.S. Dip. Pharm. Med.
2A Sandelswood End - Beaconsfield - Bucks HP9 2NY - ENGLAND

Received august 9, 1983

Key words: cosmetic risks, hazards, risk magnitude, acceptable risk, risk analysis

Synopsis

The author analyzes the risks undergone by an individual in the course of his existence. Having evaluated the "acceptable risk" for man, the author concludes that the use of most cosmetic products constitutes a low risk.

Introduction

Safety means "no risk", and risk is the probability for untoward events (or hazards) occurring. However, as Miller (1979) has pointed out, absolute safety does not exist, so that we must obtain an understanding of any hazards which might exist and the probabilities (risks) of their occurrence.

More importantly, we need a perspective on the magnitudes of risks in order to evaluate safety.

These concepts allow us to evaluate objectively any risks associated with use of cosmetic products.

What are hazards?

Hazards are (usually) events which can adversely affect human life quality, life quantity and life prospect.

The quality of life can only be perceived by the individual—though many of us see life quality in a similar way, so that there is often agreement about subjective utility in connection with the "benefits" of "risky" activities — e.g. those who agree that the fun of rock climbing is worth the risk!

Riassunto

L'autore analizza i rischi a cui l'individuo è sottoposto durante l'arco della propria esistenza. Dopo aver valutato il «rischio accettabile» per l'uomo, conclude affermando che la maggior parte dei cosmetici rappresentano prodotti a basso livello di rischio.

Introduzione

Sicurezza significa assenza di rischio e per «rischio» s'intende la probabilità che eventi indesiderati accadano. Tuttavia, come Miller (1979) ha sottolineato, la sicurezza assoluta non esiste, così ciò che noi dobbiamo ottenere è la comprensione di tutti i pericoli che esistono e dobbiamo conoscere quante probabilità (rischi) ci sono che essi si verifichino.

Ancor più dobbiamo valutare in prospettiva la grandezza dei rischi per meglio considerare i limiti di sicurezza.

Questi concetti ci consentono di valutare oggettivamente ciascun rischio associato all'uso di prodotti cosmetici.

Cosa sono i pericoli?

I pericoli (generalmente) sono eventi che possono determinare effetti negativi sulla qualità, sulla quantità e sulle prospettive della vita umana.

La quantità della vita può essere giudicabile solo dai singoli individui, ma molti di noi considerano la quantità della vita nello stesso modo, così c'è in genere accordo riguardo alla utilità soggettiva

Reduction of life-span is obvious; and adverse effects on life prospect include the ability to have children and genotoxicity.

We need to take into account whether risk acceptance is "voluntary" or "involuntary"; voluntary risks are those which we take by choice and/or knowingly — like the example of rock climbing. Usually, involuntary risks are those in our environment and over which we have little choice, recognized always that our environment is both natural and 'man-made'.

Risk Magnitude

Although risks can be considered by themselves, it is useful to compare one risk with another, thus putting them in perspective. This is done by expressing risk (e.g. death) as 'x in a million'.

A number of examples for voluntary activities and involuntary situations are given in Table 1 (drawn from Kletz, 1977).

dei benefici che derivano da attività rischiose, per esempio che il divertimento di scalare le montagne val bene il rischio che ne consegue!

La riduzione della durata della vita è ovvia e gli effetti indesiderati sulle prospettive della vita comprendono la capacità procreativa e la genotossicità.

Dobbiamo adesso parlare dei casi in cui l'accettazione dei rischi sia volontaria o involontaria; i rischi volontari sono quelli che noi corriamo per scelta o perché li conosciamo, come, ad esempio, lo scalare le montagne. I rischi involontari, invece, sono quelli che comunemente appartengono al nostro ambiente e sui quali abbiamo poca facoltà di scelta, ricordando che il nostro ambiente è sia naturale che costruito dall'uomo.

Magnitudine dei rischi

Anche se i rischi possono essere considerati ciascuno per proprio conto, è utile compararli l'uno all'altro e quindi valutarli in prospettiva. Questo è fatto esprimendo il rischio (ad esempio il rischio di morte) come «x in un milione».

Un certo numero di esempi per attività volontarie e situazioni involontarie sono forniti nella tabella n. 1 (da Kletz, 1977). Questi rischi sono basati su informazioni storiche, ma per altri, dobbiamo fare delle stime basandoci su considerazioni teoriche, come le estrapolazioni da dati sperimentali di alcuni pericoli e ciò è molto meno sicuro.

TABLE 1

	<i>Risk of death expressed as 1 in "n" per person per year</i>
Voluntary activities	
smoking (20 cigarettes/day)	200
drinking (1 bottle of wine/day)	14,300
football	25,000
car racing	830
rock-climbing	7,200
car driving	5,900
motor cycling	50
taking contraceptive pills	50,000
Involuntary situations	
being run over (US)	20,000
being run over (UK)	16,700
earthquake	455,000
leukaemia	12,500
influenza	5,000

The Acceptable Risk

In every day life, we accept many of the risks given in the Table — often without thinking; often also, we have ideas about the size of risks which do not fit the facts or extrapolations from experimental data. What sort of risk level *is* acceptable?

Kletz (1977) suggested that an average risk for those exposed of less than one in a hundred thousand per person per year ought to be acceptable, especially since voluntarily accepted risks such as driving, flying or smoking expose the individual to substantially greater death risks.

Other ideas have been put forward; Ashby (1977) accepted that one in a million is of no great concern to the average person and suggested that, when risks rise to one in ten thousand, the public may be willing to spend money on reducing the risk. Also, he said that, at one in a 1,000, a risk becomes

Il rischio accettabile

Tutti i giorni corriamo dei rischi, (di cui abbiamo fornito un esempio nella tabella 1), spesso senza pensarci; altrettanto spesso, noi riteniamo i rischi che corriamo di entità del tutto diversa dalla realtà o che non si addicono all'extrapolazione dei dati sperimentali. Quale livello di rischio è accettabile?

Kletz (1977) ha suggerito che una media di rischio di meno di uno su centomila per persona per anno possa essere accettabile specialmente perché rischi accettati volontariamente come guidare, volare o fumare espongono l'individuo a rischi di morte sostanzialmente più elevati.

Altre idee sono state portate avanti; Ashby (1977) ha accertato che il rischio di uno su un milione non è di grande rilevanza e suggerisce che, quando il rischio raggiunge la percentuale di uno su diecimila, l'opinione pubblica può essere sensibilizzata e indotta a spendere de-

unacceptable to the public so that there is strong pressure to do something about it.

Rothschild (1978) took a different view and proposed that, for personal choice, a risk level from one in 7,500 to one in 18,000 per person per year is acceptable. These ideas suggest three levels of risk: negligible, acceptable and unacceptable. This fits with the view that we cannot eliminate risk from life, so that any action taken would match the size of the risk; and judgement of benefit would be necessary only if the risk level were thought unacceptable by society.

Views on Risk Analysis

It used to be assumed that exposure to *all* substances which are thought to pose some hazard to human health should be reduced to the lowest level which is technically possible without regard to the need to do so or the costs involved.

However, this approach does not set priorities or evaluate what may be acceptable. "Cost-benefit analysis" has the major difficulty of quantifying in a reliable way both sides of the equation, since cost estimates will vary according to whatever factors are included and on the benefit side, values would have to be placed on human life and other intangibles — which is an entirely subjective matter.

The alternative of "risk-benefit analysis" (weighing risk against benefit) has similar problems and in addition it is open to the argument that "the benefit for one person is the risk for another".

Relative Risk Analysis

A third approach, which has been discussed most recently, makes the most sense — it is that of "relative risk analysis". It looks at the size of the risk compared with other risks and, for regulato-

nary per ridurre i rischi. Inoltre egli ha sostenuto che, quando la percentuale di rischio raggiunge uno a mille, diviene inaccettabile per il pubblico, cosicché questo esercita una forte pressione per cercare di porvi rimedio.

Rothschild, ha differenti opinioni e propone che, per scelte personali, un livello di rischio da uno su settemilacinquecento a uno su diciottomila per persona, per anno, sia ancora accettabile.

Queste idee suggeriscono tre livelli di rischio: ignorabile, accettabile e inaccettabile. Questo concorda con il punto di vista secondo il quale non si può eliminare dalla vita il rischio, cosicché ogni azione intrapresa può confrontarsi con la gravità del rischio, e una attenta considerazione dei benefici sarebbe necessaria solamente quando il livello di rischio fosse inaccettabile per la società.

Considerazioni sull'analisi dei rischi

Generalmente si presume che l'esposizione a *tutte* le sostanze ritenute pericolose per la salute umana dovrebbe essere ridotta al livello più basso, cosa tecnicamente possibile senza considerare il bisogno di farlo o le spese che comporta. Tuttavia, questo approccio non assegna delle priorità né valuta ciò che può essere accettabile. L'«analisi del costo-beneficio» presenta la notevole difficoltà di quantificare in modo attendibile entrambi i lati dell'equazione, dal momento che le valutazioni del costo varieranno a seconda dei fattori inclusi, e dal lato del beneficio, i valori dovrebbero essere posti sulla vita umana e su altri intangibili — il che diventa un discorso completamente soggettivo.

L'alternativa dell'«analisi rischio-beneficio» (valutare il rischio di contro al beneficio) ha problemi simili e in più è aperta alla questione che «il beneficio per una persona, rappresenta un rischio per un'altra».

ry purposes, it uses the three levels referred to earlier (negligible, acceptable and unacceptable).

Acceptability of risk could be determined primarily by comparison with risk levels presented by other accepted products or with generally accepted levels of human conduct with respect to risk, i.e. use of an "index of risks".

The biological and mathematical processes necessary in calculating relative risk are scientific matters, but "indexing" of risks is a societal problem, there being a need for society to embrace the idea of "acceptable risk".

There are signs that this is happening: relative risk analysis has been used in establishing levels of "aflatoxin", contamination in peanuts and work-place standards for acrylonitrile; the moratorium for banning of saccharin is based on similar concepts (namely relating risk of bladder cancer to risk of "overweight").

How risky are cosmetic and toiletry products?

In general, risks associated with the use of cosmetics must be differentiated from those due to (accidental) abuse; moreover, such risks are usually due to irritant or allergic phenomena. This is seen clearly from data published by the FDA about a nationwide survey of cosmetic-related injuries which covered 119 hospitals; 1079 cases were reported in a one-year period (FDA, 1978).

Based on these numbers it was estimated that some 22,000 cosmetic-related injuries were treated in hospital emergency rooms in the U.S. Breakdown of the data showed that, apart from abuses such as poisonings, aspirations and ingested foreign objects (which accounted for 35% of the cases), the most common cosmetic-related injury was 'dermatitis'

Analisi del rischio relativo

Un terzo approccio che è stato discusso di recente, riguarda il significato principale — quello della «analisi del rischio relativo». È rivolto verso l'entità del rischio paragonato ad altri rischi e, per motivi regolatori, fa uso dei tre livelli suddetti (ignorabile, accettabile e inaccettabile).

L'accettabilità del rischio potrebbe essere in primo luogo determinata dal confronto con livelli di rischio presentati da altri prodotti accettati o con livelli generalmente accettati di comportamento umano in riferimento al rischio, ovvero servendosi di un «indice di rischi».

I processi biologici e matematici necessari per calcolare il rischio relativo sono compito della scienza, ma «fare un indice» dei rischi è un problema sociale, dal momento che c'è il bisogno da parte della società di cogliere l'idea di «rischio accettabile».

Ci sono segni che dimostrano che ciò accade: l'analisi del rischio relativo è stata usata nello stabilire i livelli di contaminazione di «aflatossina» nelle arachidi e nei modelli di lavoro per l'acrilonitrile; la moratoria per la proibizione di saccharina è basata su concetti simili (cioè collegando il rischio di cancro alla vescica, al rischio di «sovrappeso»).

In che modo sono rischiosi i prodotti cosmetici e da toilette?

Generalmente, i rischi associati all'uso di cosmetici devono essere distinti da quelli dovuti ad (involontario) abuso; inoltre, tali rischi sono dovuti di solito a fenomeni quali irritazione o allergia. Ciò è chiaramente dimostrato dai dati pubblicati dalla FDA circa un'indagine nazionale sui danni provocati da cosmetici, la qualcosa riempì letteralmente ben 119 ospedali; vennero registrati 1079 casi nello spazio di un anno (FDA, 1978).

(30%); other events were 'foreign body' (13.5%), 'contusions/abrasions' (10%), 'chemical burns' (6%).

It is important to note that no one died from a cosmetic-related injury; most events were acute, short-lived and of low severity. Thus, the risk of minor, non-fatal non-abuse cosmetic-related injury was around one in 15,000 per person per year.

Long term exposure

Organ-specific toxicity may occur as a response to 'excessive' exposure during the course of protracted normal use of cosmetics.

For such events, standard medium-term toxicity testing, using where possible 'limit testing' rather than determination of the toxicological profile, should give some guide to the no-effect level, for comparison with the actual exposure level in normal use (Wieriks and Jouhar, in press). The same applies to reproductive toxicity.

Carcinogenicity is an hypothetical long-term hazard from use of some cosmetics. Although it has been proposed that many cosmetic ingredients should therefore be subject to "classical" carcinogenicity bioassay, an alternative approach with much to commend it is a combination of "priority setting" and, where necessary, relative risk analysis.

Priority setting, risk analysis and cosmetics

Because quantitative risk assessment on hundreds of compounds is not feasible, Doll and Peto (1981) have suggested "priority setting". This is achieved by multiplying the potency of various chemicals, as judged from laboratory tests, by a rough estimate of the extent of human exposure. It results in a clear ranking order, and leaves only a handful of chemicals which stand out beyond the

Basandosi su tali cifre fu stimato che 22.000 reazioni da cosmetici furono curate nelle sale d'emergenza dell'ospedale (negli Stati Uniti). I dati dimostrano che, a parte gli abusi quali avvelenamento, aspirazione e ingerimento di oggetti estranei (casi che ammontano al 35%), il danno più comune causato dal cosmetico era «dermatite» (30%); altri casi erano «sostanze estranee» (13,5%), «contusioni - abrasioni» (10%), «ustioni chimiche» (6%).

Importante è notare che nessuno è deceduto a causa di una lesione dovuta ad uso di cosmetici; la maggior parte dei casi non erano di profonda serietà. Dunque, il rischio della minore, non letale, reazione dovuta a cosmetici si aggira intorno all'uno su 15.000 per persona per anno.

Esposizione prolungata

Si può verificare la tossicità di un organo specifico, come reazione all'esposizione «eccessiva» nel corso del protratto uso normale di cosmetici.

Per eventi simili, esaminando la tossicità media «standard», usando dove possibile dei «casi-limite» di riferimento, piuttosto che delineare un profilo tossicologico, si dovrebbe fornire una qualche guida al livello di «mancato effetto», per il confronto con l'attuale livello di esposizione nell'uso normale (Wieriks e Jouhar, in stampa). Lo stesso vale in caso di tossicità riproduttiva.

La carcinogenicità è un ipotetico pericolo a lunga scadenza dall'uso di alcuni cosmetici. Sebbene sia stato proposto che molti ingredienti dei cosmetici dovrebbero perciò essere soggetti ad analisi biologica di carcinogenicità «classica», un approccio alternativo su cui fare affidamento è una combinazione di «selezione prioritaria» e, laddove sia necessario, analisi del rischio relativo.

rest for full investigation.

Such an approach would produce a practical and economically acceptable basis for action. There are hundreds of cosmetic ingredients, many well-established and with by long and trouble-free use.

Where relative risk evaluation has been used, the exposure levels and the size of the exposed populations are such that the risk level has been shown to be negligible and therefore acceptable.

Some examples

Some cosmetic colourants provide useful examples (see also Table 2).

Short-time contact - taking as an example a soap colourant at a level of 0.05%, and assuming 0.75mg per day cutaneous exposure and absorption of 0.1% for a lifetime of 70 years, the *life-time* systemic exposure is about 0.2g.

Non-mucous membrane colourants - a body lotion which contains a colourant to colour the lotion at a level of 0.005% applied to the whole body means that daily cutaneous exposure occurs to 0.5mg.

Assuming absorption of 0.5% the *life-time* systemic exposure is about 460mg (assuming use over 50 years). With decorative cosmetics which colour the skin, less would be used but there is a higher concentration and the *life-time* systemic exposure is of the same order.

Mucous membrane colourants - a lipstick application involves about 40mg per day for 50 years; assuming systemic exposure to 100% (by mucous membrane absorption and by ingestion), the *life-time* systemic exposure is some 22g.

To help put these exposure levels into perspective, an estimate by the FDA (see Kramers, 1975) showed that approxima-

Selezione prioritaria, analisi del rischio e cosmetici

Dal momento che fare un accertamento del rischio quantitativo su centinaia di composti non è possibile, Doll e Peto (1981) hanno suggerito la «selezione prioritaria». Questa è ottenuta moltiplicando la potenza di varie sostanze chimiche, come è risultato da tests di laboratorio, con una valutazione approssimativa dei limiti della esposizione umana. Da ciò risulta un chiaro ordine classificativo, e include soltanto un piccolo numero di sostanze chimiche che resistono più delle altre, secondo una completa documentazione.

Un tale approccio produrrebbe una base praticamente ed economicamente accettabile per tradurlo in azione. Ci sono centinaia di ingredienti cosmetici, molti definitivamente approvati da un uso prolungato e privo di complicazioni.

Dove si è fatto uso della valutazione del rischio relativo, i livelli di esposizione e il numero delle persone esposte sono tali che si è dimostrato come il livello di rischio sia ignorabile e perciò accettabile.

Alcuni esempi

Alcuni coloranti cosmetici ci forniscono esempi pratici (vedi anche la tabella n. 2).

Contatto breve — prendendo ad esempio un colorante per sapone a livello di 0,05%, e presumendo una esposizione cutanea di 0,75 mg al giorno e un assorbimento dello 0,1% per una vita media di 70 anni, l'esposizione sistemica per la durata della vita è di circa 0,2 g.

Coloranti per uso esterno — una lozione per il corpo che contenga un colorante ad un livello di 0,005% applicata su tutto il corpo significa che l'esposizione cutanea quotidiana arriva a 0,5 mg.

tely 75% of the U.S. population used, on average, 20mg saccharin per person per day - a *life-time* systemic exposure to more than 500g.

More interestingly, the EEC Commission Recommendation (1978) for a temporary ADI for saccharin was up to 2.5mg/kg - equivalent to about 4kg of *life-time* systemic exposure.

These data suggest strongly that such cosmetic ingredients come very low on the list of priorities for carcinogenicity bioassay.

Presumendo un assorbimento dello 0,5%, l'esposizione sistemica per la durata della vita è circa di 460 mg (calcolando l'uso per più di 50 anni). Con i cosmetici decorativi che colorano la pelle, dovrebbero essere meno usati ma c'è una maggiore concentrazione e l'esposizione sistematica per la durata della vita è dello stesso ordine.

Coloranti per le mucose — l'applicazione di rossetto comporta circa 40 mg al giorno per 50 anni; presumendo una esposizione sistemica al 100% (con assorbimento delle mucose e con ingerimento), l'esposizione sistemica è circa 22 g per la durata della vita.

Per facilitare l'inserimento di questi livelli di esposizione in prospettiva, una valutazione effettuata dall'FDA (vedi Kramers, 1975) ha dimostrato che approssimativamente il 75% delle popolazioni degli Stati Uniti ha usato, in media, 20 mg di saccarina per persona al giorno — esposizione sistemica di più di 500 g per la durata della vita.

Cosa ancora più interessante, la raccomandazione della Commissione della CEE (1978) per un temporaneo ADI poiché la saccarina raggiungeva i 2,5 mg/Kg — equivalente a circa 4 Kg di esposizione sistemica per la durata della vita.

Questi dati esprimono chiaramente che ingredienti cosmetici tali hanno poca importanza rispetto alle priorità dell'analisi biologica della carcinogenicità.

TABLE 2

Colourant type	Product	Concn. %	Daily use	Cutaneous exposure	Assumed absorption %	Systemic exposure	Lifetime systemic exposure
Rinse off	Soap	0.05	1.5g	0.75mg	1.0	7.5mg	200.0mg
"	"	"	"	"	10.0	75.0mg	2.0g
Non-mucous membrane	Body lotion	0.005	10.0g	0.5mg	5.0	25.0mg	460.0mg
"	"	"	"	"	25.0	125.0mg	2.3g
Mucous membrane	Lipstick	3.0 (soluble)	40.0mg	1.2mg	100.0	1.2mg	22.0g
"	"	10.0 (pigment)	40.0mg	4.0mg	100.0	4.0mg	73.0g
	Saccharin (Kramer, 1975)		20.0mg		100.0	20.0mg	500.0g

Conclusion

The main hazards from cosmetic and toiletry products are low level and of low frequency; long-term human health hazards for some ingredients are only suspected.

By using "priority setting", most cosmetic ingredients need not be subject to "classical" carcinogenicity bioassay; some may not even full chronic toxicity testing but merely a limited dose study. Those few with high and widely dispersed exposure may be tested in extenso if necessary, and relative risk evaluation then used to determine whether any risk level found is acceptable.

Conclusione

I principali pericoli da cosmetici e prodotti da toilette sono a basso livello e di scarsa frequenza; pericoli per la salute umana a lunga scadenza, per quanto riguarda alcuni ingredienti, non sono che sospettati.

Usando la «selezione prioritaria», la maggior parte degli ingredienti cosmetici non deve essere sottoposta ad analisi biologica di carcinogenicità «classica»; per alcuni si può addirittura evitare l'esame completo di tossicità cronica ed effettuare soltanto lo studio su una piccola dose.

Questi pochi dati con un'esposizione ampia e largamente documentata possono essere analizzati approfonditamente se necessario, e la valutazione del rischio relativo può poi essere usata per determinare se il livello di rischio eventualmente riscontrato è accettabile.

REFERENCES

- 1 **Ashby, Lord (1977):** The subjective side of assessing risks. *New Scientist*; May 19th, 1977.
- 2 **Commission Recommendation (1978):** To the Member States on the use of saccharin as a food ingredient and for sale as such in tablet form to the general consumer. *Official Journal of the European Communities* No. L103/32, 15.4.78.
- 3 **Doll R., Peto R. (1981):** The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Nat. Cancer. Inst.* **66:** 1193.
- 4 **Food and Drug Administration (1978):** Cosmetic-related injuries: a MODS study of NEISS data for the period of July 1st 1977 to June 30th 1980. *U.S. Department of Commerce, National Technical Information Service*. PB-290 973.
- 5 **Kleitz TA (1977):** What risks should we run? *New Scientist*, May 12th, 1977.
- 6 **Kramers PGN (1975):** The mutagenicity of saccharin. *Mutat Res* **32:** 81.
- 7 **Miller SA (1979):** The meaning of zero and other absolutes. *Paper presented to the Washington Journalism Center*, January 1979.
- 8 **Rothschild, Lord (1978):** Risk. *British Broadcasting Corporation*. "Richard Dimbleby Lecture", November, 1978.
- 9 **Wieriks J., Jouhar A.J. (in press):** *Intl. J. Cos. Sci.*

EEC Cosmetics legislation

J. COLLIN EEC COMMISSION - Physical protection of consumers
Rue de la Loi 200 - B-1049 Bruxelles - BELGIUM

Received february 10, 1983

Key words: present community legislation, EEC cosmetics legislation.

Synopsis

This article describes the present state of Community legislation governing cosmetic products and the work which is being carried out or is envisaged in this field.

Introduction

The EEC legislation is based on Council Directive 76/768/EEC ⁽¹⁾ of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Members States relating to cosmetic products, as last amended by Council Directive 82/368/EEC ⁽²⁾. The object of this legislation is the removal of technical barriers to trade which are due to the differences that existed between the national legislation whose main purpose was to safeguard public health. It is therefore not surprising that Community legislation pursues the same aim, while taking due account of economic and technological requirements.

Present state of the legislation

The Directive contains the following:

1) A definition of the term "cosmetic product" (Article 1) accompanied by an illustrative list (Annex I)

"A 'cosmetic product' means any substance or preparation intended for placing in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and the mucous membranes of the oral cavity with a view exclusively or principally to

Riassunto

Questo articolo dà un quadro generale dell'attuale situazione della legislazione comunitaria che controlla la produzione dei cosmetici, ed illustra il tipo di lavoro che è stato svolto o che si è affrontato in questo campo.

Introduzione

La legislazione della CEE si fonda sulla Direttiva del Consiglio 76/768/CEE (1) del 27 luglio 1976 concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relativi ai prodotti cosmetici, modificata da ultimo dalla Direttiva del Consiglio 82/368/CEE. (2). L'oggetto di questa legislazione è l'eliminazione di tutte quelle barriere dovute alle differenze un tempo esistenti fra le legislazioni nazionali, il cui scopo principale era la salvaguardia della salute pubblica. Non sorprende dunque che la legislazione comunitaria miri allo stesso scopo, tenendo inoltre debitamente conto delle esigenze economiche e tecnologiche.

Situazione attuale della legislazione

La Direttiva contiene i seguenti punti:

1) *Una definizione del termine* «prodotto cosmetico» (Articolo 1) seguito da un elenco indicativo (Allegato n.1):

«Per 'prodotti cosmetici' si intendono le sostanze o le preparazioni destinate ad essere applicate sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle

cleaning them, perfuming them or protecting them in order to keep them in good condition, change their appearance or correct body odours."

Therefore, products which, while coming within this definition, are exclusively intended for the prevention of diseases or are intended to be ingested, inhaled, injected or implanted in the human body, do not come under heading of cosmetics.

2) *A general principle* (Article 2) stipulating that:

"Cosmetic products put on the market within the Community must not be liable to cause damage to human health when they are applied under normal conditions of use."

3) *A list of substances* the use of which in the preparation of cosmetic products is prohibited (Article 4 and Annex II).

4) *Lists of substances* the use of which in the preparation of cosmetic products is prohibited beyond the limits and outside the conditions laid down. These lists refer, in particular, to certain colouring agents for cosmetics products intended for application in the vicinity of the eyes, on the lips, in the oral cavity or to the external genital organs (Annex III - Part 1) and certain preservatives (Annex VI - Part 1).

5) *Lists of substances provisionally allowed*, for the purpose of further toxicological evaluation. These lists refer *inter alia* to:

— colouring agents for cosmetic products intended for application in the vicinity of the eyes, on the lips, in the oral cavity or to external genital organs (Annex IV - Part 2)

— colouring agents for cosmetic products intended either not to come into contact with the mucous membranes or to come into contact only briefly with the skin (Annex IV -Part 3)

— certain preservatives (Annex VI - Part

mucose delle labbra allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, proteggerli per mantenerli in buono stato, modificarne l'aspetto o correggerne gli odori corporei». I prodotti, dunque, che, sebbene figurino entro questa definizione, sono esclusivamente destinati alla prevenzione delle malattie o destinati ad essere ingeriti, inalati, iniettati o fissati sul corpo umano, non sono classificabili come «cosmetici».

2) *Un principio generale* (Articolo 2) che stabilisce:

«I prodotti cosmetici commercializzati all'interno della Comunità non devono poter causare danni alla salute umana, se applicati in normali condizioni d'uso».

3) *Un elenco di sostanze* l'uso delle quali nella preparazione dei prodotti cosmetici è proibito (Articolo 4 e Allegato n.2).

4) *Elenchi di sostanze* l'uso delle quali nella preparazione dei prodotti cosmetici, è proibito oltre i limiti e fuori delle condizioni stabilite. Tali liste alludono, in particolare, a certi tipi di coloranti per prodotti cosmetici destinati ad applicazione in prossimità degli occhi, sulle labbra, nella cavità orale o sugli organi genitali esterni (Allegato n.3 - Parte 1^a), e a certi tipi di conservanti (Allegato n.6 - Parte 1^a).

5) *Elenchi di sostanze provvisoriamente permesse*, in vista di una ulteriore valutazione del loro grado tossico. Questi elenchi comprendono *inter alia*:

— coloranti per prodotti cosmetici destinati ad applicazione in prossimità degli occhi, sulle labbra, nella cavità orale o sugli organi genitali esterni (Allegato n. 4 - Parte 2^a);

— coloranti per prodotti cosmetici destinati a non entrare in contatto con le mucose e ad entrare in contatto solo per poco con la pelle (Allegato n. 4 - Parte 3^a);

2).

6) *Provisions relating to the packaging and labelling of cosmetic products* (Article 6)

7) *A procedure for the adaptation to technical progress of the Annexes to the Directive*, for the adoption of the methods of analysis necessary for checking the composition of cosmetic products and for the determination of the criteria of microbiological and chemical purity together with methods for checking compliance with those criteria (Articles 8, 9 and 10).

8) *A safeguard clause* (Article 12) which provisionally allows a Member State, on the basis of a substantiated justification, to prohibit or subject to special conditions the marketing in its territory of a cosmetic product which, although complying with the requirements of the Directive, is likely to represent a health hazard.

9) The opportunity for Member States to require, for purposes of prompt and appropriate medical treatment if pathological conditions are presented, an adequate amount of pertinent information on substances contained in cosmetic products to be made available to them on the understanding that this information must be used only for the purposes of such treatment (Article 7 (3)).

Future activities of the EEC

These activities will hinge on three main topics:

- the development of methods of analysis
- the adaptation to technical progress of the Annexes to the Directive
- the drawing up of lists of permitted substances.

The development of the official methods of analysis for testing cosmetic pro-

— tipi di conservanti (Allegato n. 6 - Parte 2^a).

6) *Provvedimenti relativi all'imballaggio e all'etichettatura dei prodotti cosmetici* (Articolo 6).

7) *Una procedura per l'adeguamento al progresso tecnico degli Allegati della Direttiva*, per l'adozione dei metodi di analisi per il controllo della composizione dei prodotti cosmetici e per la definizione dei principi microbiologici e chimici di purezza, unitamente ai metodi per controllare l'eventuale conformità a tali criteri.

8) *Una clausola di salvaguardia* (Articolo 12) che permette provvisoriamente a uno Stato Membro, sulla base di una motivazione dettagliata, di proibire o di sottoporre a condizioni particolari la commercializzazione di cosmetici che, sebbene conformi alle richieste della Direttiva, possano rappresentare un pericolo per la salute umana.

9) La possibilità per gli Stati Membri di richiedere che siano messe a loro disposizione, allo scopo di intervenire immediatamente con un pronto e appropriato trattamento medico nel caso si presentino situazioni patologiche, adeguate e sufficienti informazioni pertinenti alle sostanze contenute nei prodotti cosmetici; queste informazioni potranno essere utilizzate soltanto per il suddetto trattamento medico. (Articolo 7) (3).

Attività future della CEE

Queste attività tratteranno tre argomenti principali:

- lo sviluppo dei metodi di analisi;
- l'adeguamento al progresso tecnico degli Allegati della Direttiva;
- la stesura degli elenchi delle sostanze

ducts is progressing normally.

Thanks to the work of an panel of experts from the official laboratories and from the industry, two Directives have already been published in the Official Journal of the European Communities (3) (4).

The adaptation of the Annexes must be considered a necessity if innovation, which is a factor of vital importance to the cosmetics industry, is not to be held back.

The establishment of lists of permitted substances is provided for in Article 11 of Directive 76/768/EEC which obliges the Commission to submit to the Council suitable proposals based on the results of the latest scientific and technical research. The Commission has submitted to the Council a proposal for a list of ultraviolet filters (5) and is studying a list of permissible antioxidants and a list of hair dyes.

In order to adapt the Annexes to technical progress and to establish lists of permitted substances, the Commission relies on the work of a panel consisting of government experts and representatives of the industry and of the consumer organizations; it also consults the Scientific Committee on Cosmetology which was set up by a Commission Decision of 19 December 1977 (6). This Committee is composed of scientists who are highly qualified in fields relating to medicine, toxicology, biology, chemistry or other similar disciplines and it expresses opinions on the substances employed in the preparation of cosmetic products and on the composition and conditions of use of such products. Reports concerning the use of chloroform in dentifrices and of boric acid and 1,1,1-trichloroethane in cosmetics and the presence of safrole as an impurity were published in 1982 (7).

autorizzate.

Lo sviluppo dei metodi ufficiali di analisi per il controllo dei cosmetici sta procedendo normalmente.

Grazie al lavoro di un gruppo di esperti, svolto sia nei laboratori ufficiali che nell'industria, due Direttive sono già state pubblicate nel Giornale Ufficiale delle Comunità Europee (3) (4).

L'adeguamento degli Allegati deve essere considerato una necessità per l'innovazione, che è un fattore di vitale importanza per l'industria dei cosmetici.

Elenchi stabiliti di sostanze autorizzate sono forniti dall'Articolo 11 della Direttiva 76/768/CEE che obbliga la Commissione a sottoporre al Consiglio proposte valide basate sui risultati della più recente ricerca scientifica e tecnica. La Commissione ha sottoposto al Consiglio la proposta per un elenco di filtri ultravioletti e studia tuttora un elenco di antiossidanti autorizzabili e un elenco di coloranti per capelli.

Per poter adeguare gli Allegati al processo tecnico e preparare elenchi di sostanze autorizzate, la Commissione si appoggia al lavoro di un gruppo che consta di esperti del governo e di rappresentanti dell'industria e delle organizzazioni dei consumatori; consulta inoltre il Comitato Scientifico sulla Cosmetologia che fu fondato dopo una decisione della Commissione del 19 dicembre 1977 (6). Questo comitato è composto di scienziati altamente qualificati nei campi relativi alla medicina, tossicologia, chimica o altre discipline simili e formula giudizi sulle sostanze impiegate nella preparazione dei cosmetici e sulla composizione e le condizioni d'uso di tali prodotti. Referti riguardanti l'uso del cloroformio nei dentifrici e dell'acido bórico e del 1, 1, 1 — tricloroetano nei cosmetici e della presenza di safrolo come impurità, sono stati pubblicati nel 1982 (7).

Conclusion

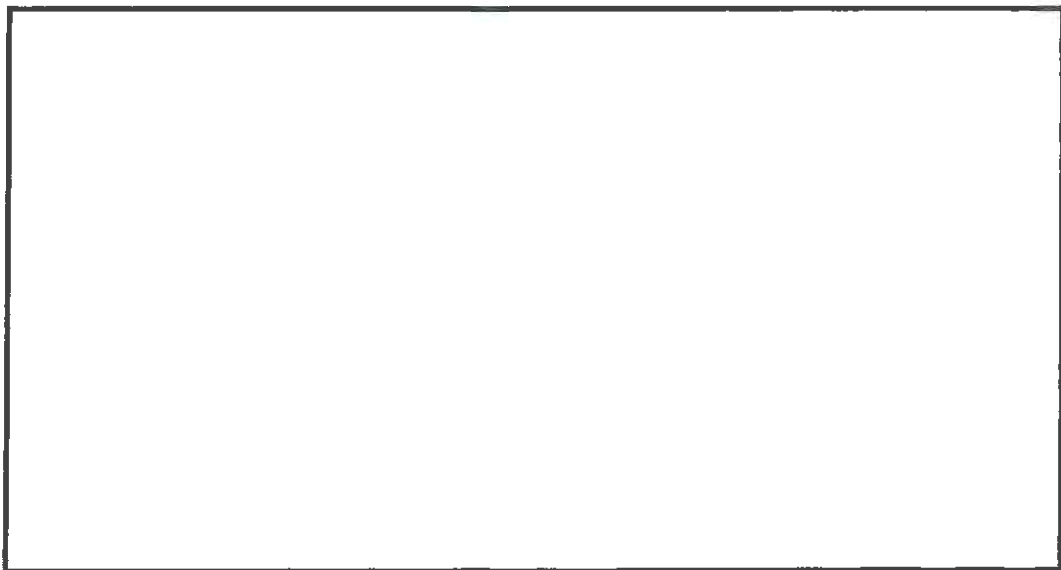
The EEC legislation is an important step towards the safeguarding of public health. From the very beginning, Professor Gatti took an active part in its formulation, first of all as an Italian government expert, then as a member and, finally, as the Chairman of the Scientific Committee on Cosmetology right up to his unexpected death. Future work in the field of cosmetic products will always bear his mark.

Conclusione

La legislazione della CEE rappresenta un importante passo verso la salvaguardia della salute pubblica. Sin dall'inizio, il Prof. Gatti prese parte attiva nella formulazione di detta legislazione, in un primo momento come esperto rappresentante il governo italiano, in seguito come membro e, infine, come Presidente del Comitato Scientifico di Cosmetologia fino al momento della sua imprevista morte. Il lavoro futuro nel campo dei prodotti cosmetici porterà sempre il suo segno.

References

1. OJ L 262, 27.9.1976, p. 169.
2. OJ L 167, 15.6.1982, p. 1.
3. OJ L 383, 31.12.1980, p. 27.
4. OJ L 185, 30.6.1982, p. 1.
5. OJ C 32, 9.2.1982, p. 2.
6. OJ L 13, 17.1.1982, p. 24.
7. EUR Report 7297.



Was "the art" born?

BRUNO LISI

The most important cultural centers, more frequently than in the past years, are proposing a great number of art-exhibitions.

Must we rejoice at it? I think so, even if it's right that we should open a discussion upon it.

Especially in Rome, where I live, we have recently seen the triumph of a lot of exhibitions and demonstrations which I don't consider useful at all.

I don't want to polemize with any senator, assessor or professor in particular because firstly I believe in the speech going beyond the polemics, and secondly, the kind of publication in which my writing will be accepted is not a specific one, so I am addressing only to those who are out of the specific world of art. The scientific progress opens up new unlimited horizons and it leads men to the reading of life where every thing is linked together.

Considering that the work of art is generated by a mystery, it's our duty to be out of any classification and to grow up for the getting over of the already acquired.

Making the works of art that live in the areas of the acquired reassurance, that is official art, is an antihistorical method: so it's no use supporting the objective and descriptive image and then inserting in it some contents which are apart from the chroniche.

The representation stimulates a reading within the limits of the current language and it's absolutely inadequate for the growing of the men, even if only ideally. The goal of one's life is acting according to his being; utopia and transcendence

Le grandi capitali della cultura, in questi ultimi anni, propongono, mi sembra, più frequentemente del passato, grandi mostre.

Dobbiamo rallegrarcene? Direi proprio di sì, malgrado sia doveroso mettere in discussione il fenomeno.

In particolare, vivendo in Roma, recentemente, abbiamo assistito al trionfo di mostre e manifestazioni che ritengo inutili.

Dirò subito che il mio non entrare in polemica chiamando in causa quel senatore, assessore o professore è voluto; primo perché credo nel discorso che vada oltre la polemica, secondo perché il tipo di pubblicazione che ospita questo mio scritto, non essendo specifica, è diretta al non addetto ai lavori.

Le attuali conquiste scientifiche dischiudono orizzonti di una vastità non circoscrivibile, conducendo ad una lettura della vita dove tutto è interagente. Fermo restando il mistero che genera l'opera d'arte, come non sentire il dovere di restare fuori dall'etichettamento, crescendo con e per il superamento dell'acquisito?

Ufficializzare opere che vivono nell'area del rassicurante già acquisito, è antistorico; sostenere l'immagine oggettiva e descrittiva, per poi inserirvi contenuti che prescinderebbero la cronaca, è inutile.

La rappresentazione, stimola una lettura all'interno del linguaggio corrente, assolutamente insufficiente a proiettare l'uomo, seppure idealmente, verso la crescita.

Un fare dell'uomo, che sia tuttuno con l'essere, è la meta; utopia e trascenden-

are indispensable to the affirmation of free and quick-witted people: in this angle, it's our duty to declare the death of that art which is considered as the historical continuity of a priori constructed logical lines.

I have my doubts about the birth of art and I think art has always been a magic moment, without time or history, showing the existing diversity between the "begin" and the "belonging". I think that only accidentally these dazzling moments belong to some particular historical periods and that they are catalogued a posteriori and uselessly listed.

The possibility to reflect the light of knowledge by intuition, mustn't be obstructed by the mean rules of the social power and of the profit.

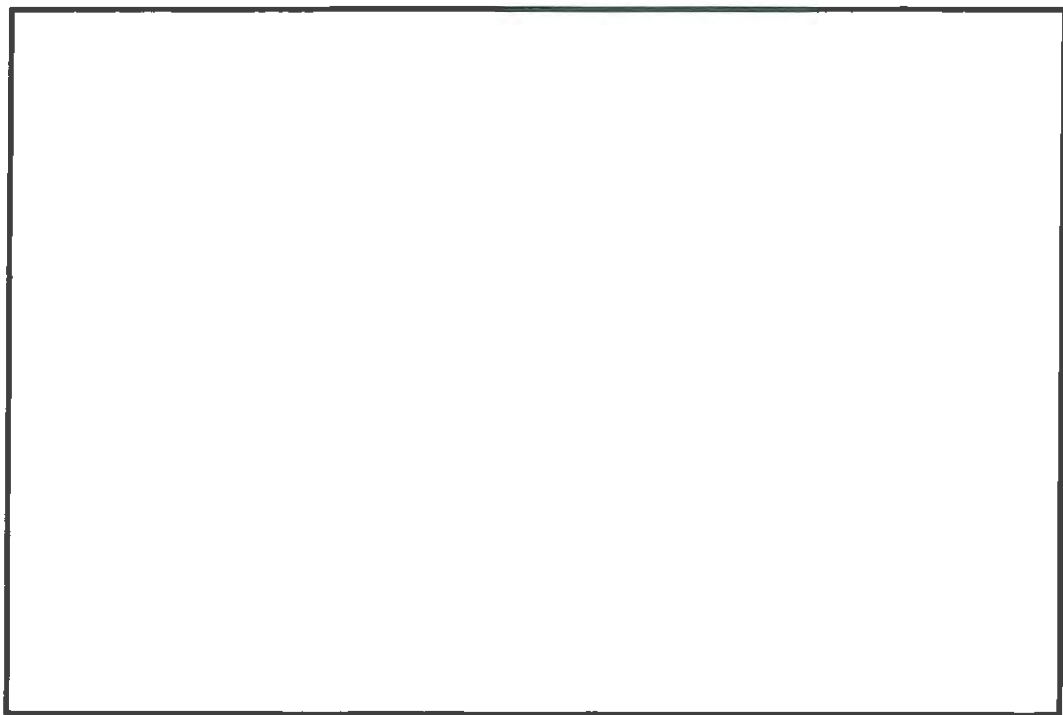
Rome, 15.3.83

za, le componenti necessarie all'affermazione dell'essere libero e sveglio; in quest'ottica, affermare la morte dell'arte intesa come continuità storica di appartenenza a logiche precostruite, è doveroso.

Mi chiedo poi se mai è nata l'arte o piuttosto non sia da sempre un momento magico, senza tempo né storia, che evidenzia il divario tra l'essere e l'appartenere, e che solo casualmente queste folgorazioni, appartengono a periodi storici, a posteriori catalogate e inutilmente etichettate.

La possibilità di riflettere la luce della conoscenza tramite l'intuizione, non deve essere ostacolata dalle meschine regole sociali del potere e quindi del profitto.

Roma, 15.3.83



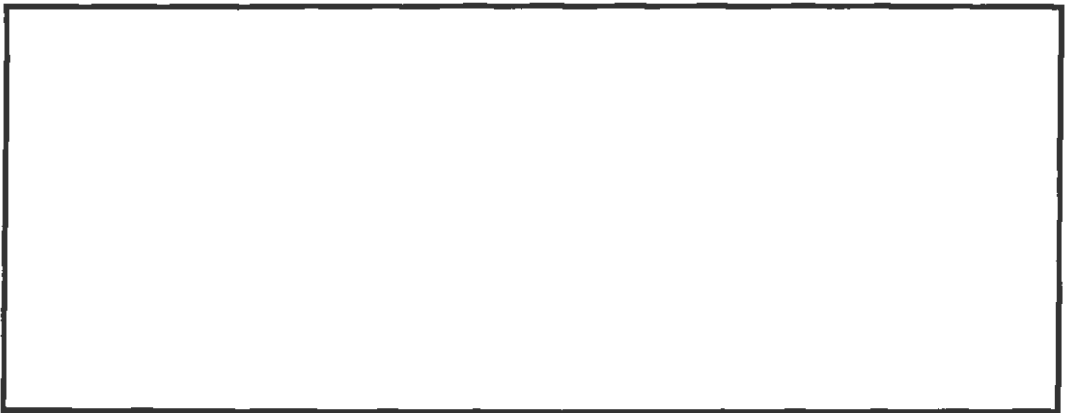
Announcement

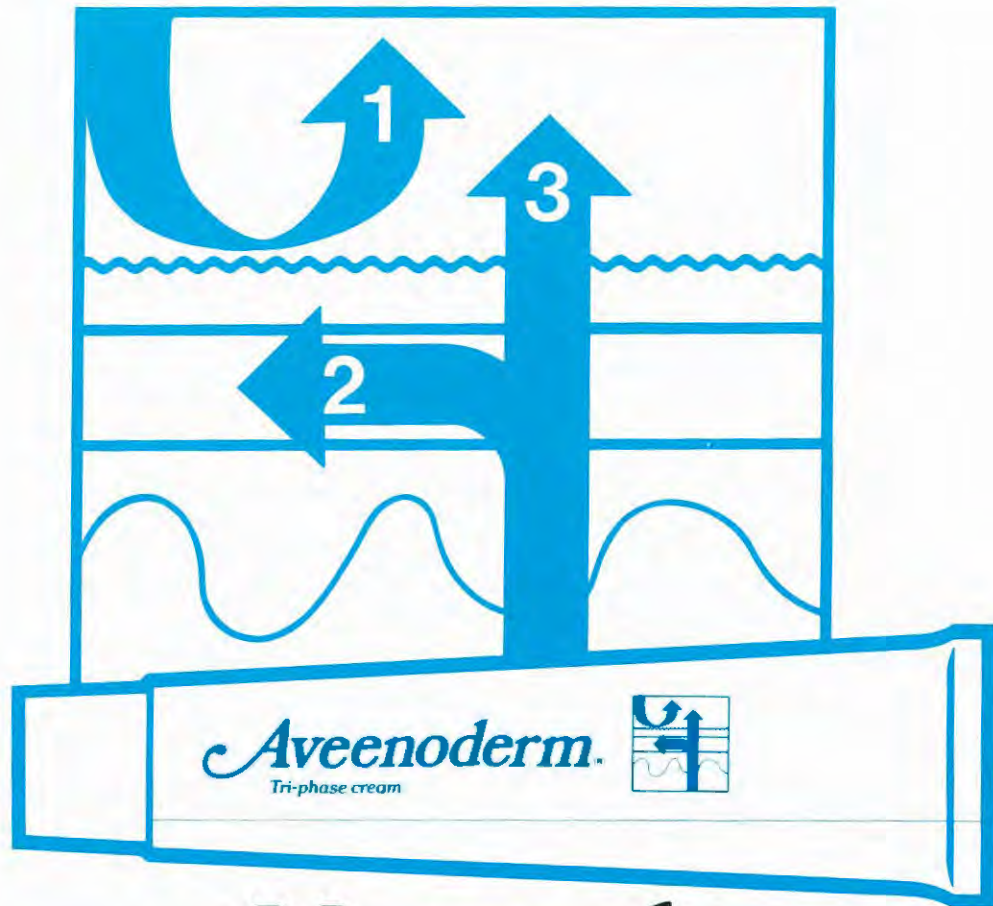
The Journal of Applied Cosmetology announces an international symposium:
A NEW LOOK AT OLD SKIN: A CHALLENGE TO COSMETOLOGY

In Rome in the spring of 1985

The President of the Meeting,
professor **WILLIAM MONTAGNA** will be joined by a number of international
scholars on aging and cosmetology.

Under the auspicious of **Journal of Applied Cosmetology**.





Non solo una crema barriera *Aveenoderm*®

svolge un'azione trifase

1è impermeabile 2è idratante 3permette la respirazione della pelle.

Aveenoderm® crema si rivela particolarmente utile in tutti i casi in cui è necessario proteggere l'epidermide contro l'eventualità di danni tessutali causati da sostanze potenzialmente irritanti.

Aveenoderm® crema trova largo impiego in dermatologia pediatrica nell'igiene dei neonati e bambini prevenendo le irritazioni causate da pannolini e gli arrossamenti provocati da agenti esterni.

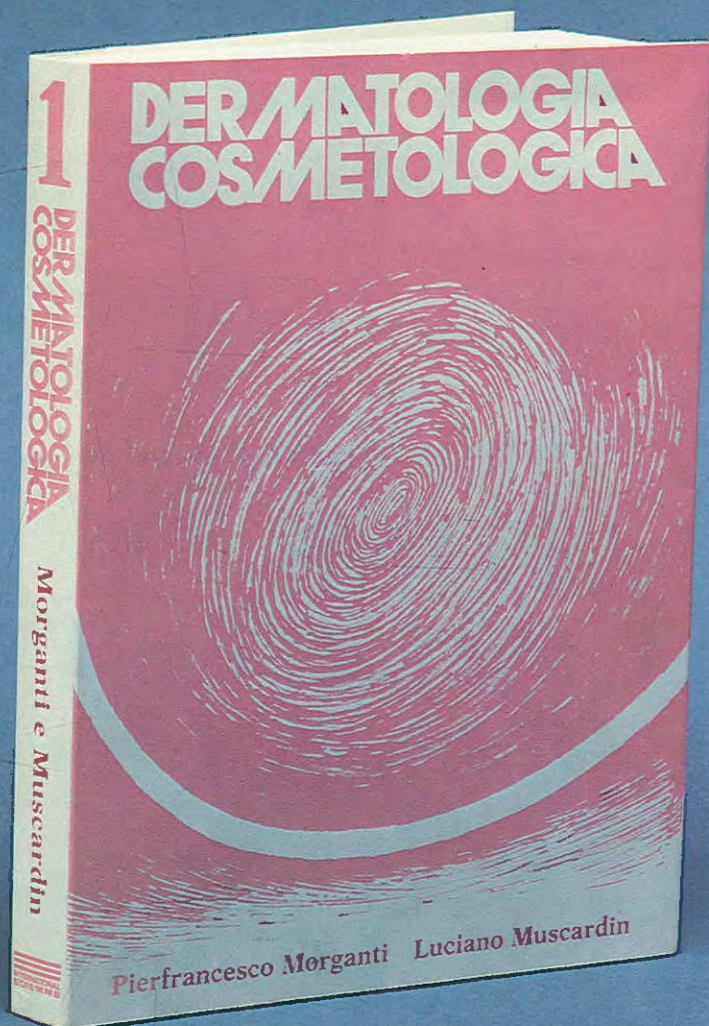
difa S.p.A.

Gruppo CooperCare
21042 Caronno Pertusella (Varese)
Via Milano 160 - tel. (02) 9659031/2/3

**Linea
Aveeno**



**Igiene
e Dermatologia**



INTERNATIONAL
EDIZIONE

Via Filippo Bernardini 22 00165 Roma (Italy) Tel. (06) 63.78.788