

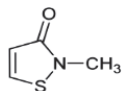
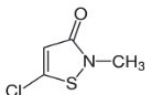
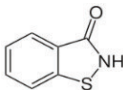
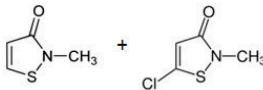
CONSERVANTI PERICOLOSI NEI DETERGENTI: DERIVATI DEGLI ISOTIAZOLINONI

Roberta Lavalle, Marco Famele, Carolina Ferranti, Claudia Leoni, Costanza Majorani, Luca Fava,
Luca Palleschi, Rosa Draisci, Sonia D'Ilio
*Centro Nazionale Sostanze Chimiche, prodotti Cosmetici e protezione del Consumatore,
Istituto Superiore Di Sanità, Roma*

I prodotti di largo consumo a base acquosa a uso domestico (es. detersivi), prodotti cosmetici e prodotti a uso industriale (es. vernici, pitture, resine, emulsioni) possono essere soggetti a contaminazione da parte di microorganismi patogeni. Per tale ragione, nella loro formulazione, solitamente vengono aggiunte delle sostanze che fungono da conservanti e, tra queste, le più diffuse sono gli isotiazolinoni a causa della loro attività antimicrobica contro un ampio spettro di batteri, muffe e lieviti in intervalli molto estesi di pH (1, 2).

In Tabella 1 sono riportate la denominazione chimica, le caratteristiche strutturali, il numero CAS e la relativa classificazione CLP degli isotiazolinoni più largamente impiegati come conservanti nei prodotti di consumo.

Tabella 1. Struttura e classificazione di pericolo secondo il Regolamento CLP degli isotiazolinoni impiegati come conservanti nei prodotti di consumo

Denominazione chimica	Numero CAS	Struttura chimica	Classificazione armonizzata (all. VI, Regolamento CLP)
2-methyl-2H-isothiazol-3-one; Metilisotiazolinone (MIT)	2682-20-4		Acute Tox. 3 (H301, H311) Skin Corr. 1B (H314) Eye Dam. 1 (H318) Skin Sens. 1A (H317) Acute Tox. 2 (H330)
5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one; Clorometilisotiazolinone (CMIT)	26172-55-4		--
Benzisothiazolin-3-one Benzilisotiazolinone (BIT)	2634-33-5		Acute Tox. 4 (H302) Skin Irrit. 2 (H315) Eye Dam. 1 (H318) Skin Sens. 1 (H317)
2-octyl-isothiazol-3(2 H)-one Octilisotiazolinone (OIT)	26530-20-1		Acute Tox. 3 (H301, H311) Skin Corr. 1 (H314) Eye Dam. 1 (H318) Skin Sens. 1A (H317) Acute Tox. 2 (H330)
Reaction mass of 5-chloro-2-methyl-2H-isothiazol-3-one and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one (3:1) (CMIT/MIT)	55965-84-9		Acute Tox 3 (H301) Acute Tox. 2 (H310, H330) Skin Corr. 1C (H314) Eye Dam. 1 (H318) Skin Sens. 1A (H317)

Il metilisotiazolinone (MIT), il clorometilisotiazolinone (CMIT), il benzisotiazolinone (BIT) e l'ottilisotiazolinone (OIT) sono gli isotiazolinoni più utilizzati nei prodotti di consumo e, a eccezione del CMIT, possiedono una classificazione armonizzata di pericolo secondo il Regolamento (CE) 1272/2008 (*Classification, Labelling and Packaging*, CLP) relativo alla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio di sostanze e miscele (3). Il MIT e il CMIT sono spesso impiegati in miscela secondo la proporzione 3:1 (CMIT:MIT) grazie alla loro elevata solubilità in acqua e alla bassa concentrazione minima inibitoria. Tuttavia, l'utilizzo frequente e consistente di tale miscela, nella formulazione di prodotti a uso industriale prima (4) e in quella di prodotti cosmetici in seguito (5), ha indotto un aumento delle dermatiti allergiche da contatto.

Isotiazolinoni e normativa di riferimento

L'allegato VII del Regolamento (CE) 648/2004 (10) relativo ai detergenti stabilisce che gli agenti conservanti debbano essere sempre elencati in etichetta indipendentemente dalla loro concentrazione²³ e che i fabbricanti debbano rendere disponibile sul proprio sito web una scheda che riporti tutti gli ingredienti utilizzati^{24,25} per lo specifico prodotto. Per quanto riguarda la concentrazione degli isotiazolinoni, non sono stati previsti dei limiti massimi ammissibili, al contrario di quanto stabilito invece per i prodotti cosmetici con risciacquo per i quali il limite fissato per il MIT è pari a 0,0015% (p/p) (11). Diversamente, sono stati fissati i limiti di concentrazione per gli isotiazolinoni impiegati nella formulazione di prodotti a marchio volontario di qualità ecologica dell'Unione Europea (Ecolabel UE): secondo la Decisione (UE) 2017/1217 (12) che stabilisce i criteri ecologici per l'assegnazione del marchio Ecolabel ai prodotti per la pulizia di superfici dure, questi non devono contenere MIT in concentrazioni superiori allo 0,0050% p/p²⁶, BIT a concentrazioni superiori allo 0,0050% p/p e la miscela CMIT/MIT a concentrazioni superiori allo 0,0015% p/p.

Il largo impiego degli isotiazolinoni non è però da ascrivere unicamente a questi due settori, in quanto numerose normative prevedono restrizioni circa il loro utilizzo o lo vietano. Ne sono un esempio il Regolamento (UE) 2017/745 sui Dispositivi Medici (DM)²⁷ (13) e il Regolamento 282/2008/CE relativo ai materiali e agli oggetti di plastica riciclata destinati al contatto con gli alimenti (14) oltre che la Direttiva 94/33/CE inerente alla protezione dei giovani sul lavoro (15), la Direttiva 2008/98/CE relativa ai rifiuti (16) e la Direttiva 2009/48/CE sulla sicurezza dei giocattoli (17). Quest'ultima, ammette l'utilizzo di sostanze sensibilizzanti per la pelle, come gli isotiazolinoni, entro certi limiti specifici di concentrazione al fine di garantire il massimo livello di protezione dei bambini dai rischi causati dalle sostanze chimiche presenti nei giocattoli.

In particolare, il BIT, il CMIT, il MIT e la miscela CMIT/MIT possono essere rispettivamente presenti fino a 5 mg/kg, fino a 0,75 mg/kg, fino a 0,25 mg/kg e fino a 1 mg/kg poiché sono

²³ Utilizzando ove possibile la nomenclatura comune definita in base all'articolo 8 della direttiva 76/768/CEE.

²⁴ Le impurità non sono considerate ingredienti.

²⁵ Tale obbligo non si applica ai detergenti industriali o istituzionali contenenti tensioattivi, o ai tensioattivi destinati all'uso in detergenti industriali o istituzionali, per i quali è disponibile una scheda informativa tecnica o una scheda informativa sulla sicurezza.

²⁶ Se il valore del MI ammesso nell'allegato V "Elenco dei conservanti ammessi nei prodotti cosmetici" del Reg. (CE) N. 1223/2009 è inferiore al momento della presentazione della domanda, allora prevale tale valore inferiore.

²⁷ Il Regolamento UE 2017/745 (MDR) sostituirà dal 26 maggio 2021 la Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici.

utilizzati come conservanti nei giocattoli a base acquosa (es. pitture, pitture a dito, pitture per finestre/vetro, bolle di sapone, colle).

Inoltre, a causa delle loro proprietà sensibilizzanti della pelle, gli isotiazolinoni rientrano anche nel campo di applicazione della nuova restrizione del Regolamento (CE) 1907/2006 (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*, REACH) (18) che riguarda le sostanze contenute negli inchiostri per tatuaggi o trucco permanente e che entrerà in vigore a partire dal 4 gennaio 2022 (19, 20). Nello specifico, a partire da questa data, non sarà consentita l'immissione sul mercato delle miscele destinate alle pratiche di tatuaggio qualora contengano sostanze classificate nell'allegato VI, parte 3, del Regolamento CLP nella categoria di sensibilizzazione cutanea 1, 1 A o 1B in concentrazione pari o superiore a 0,001% in peso tra i quali, appunto, il MIT, il CMIT, il BIT e l'OIT.

Isotiazolinoni nei detergenti: perché destano preoccupazione

La presenza degli isotiazolinoni nei prodotti detergenti è motivo di grande preoccupazione in virtù del fatto che costituiscono la seconda fonte più importante di conservanti, dopo i prodotti cosmetici, in grado di indurre fenomeni allergici: il contatto ripetuto della pelle con i detersivi contenenti isotiazolinoni infatti, può provocare allergia da contatto, in particolare se contenenti il MIT (8, 21). I fenomeni clinici associati all'impiego dei prodotti contenenti isotiazolinoni si manifestano prevalentemente con dermatite allergica da contatto, orticaria e asma. A questi però, si possono associare manifestazioni cliniche insolite più gravi (22).

Gli isotiazolinoni non sono soltanto contenuti nei prodotti cosmetici e nei detergenti a impiego domestico ma anche in una grande varietà di prodotti – es. dispositivi medici, materassi ad acqua (23), prodotti per la cura dell'auto (24), prodotti per la cura del pellame (25), inchiostri per tatuaggi (26), giocattoli (17), vernici, pitture, ecc. – che possono rappresentare una fonte nascosta di tali sostanze. Per valutarne l'esposizione, inoltre, non è sufficiente prendere in considerazione esclusivamente le concentrazioni di questi analiti nel prodotto di interesse ma vanno valutati anche altri fattori quali: tipologia di contatto con il prodotto, eventuali contatti accidentali, frequenza di utilizzo dello stesso.

Ad esempio, sebbene molti detersivi per il bucato siano stati etichettati come contenenti isotiazolinoni, è improbabile che questi entrino direttamente in contatto con la pelle di chi indosserà il capo quanto è più probabile, piuttosto, che detersivi multiuso o detersivi per stoviglie raggiungano la pelle in maniera molto più frequente. Tra l'altro, i detergenti multiuso rappresentano, a oggi, l'unica categoria di prodotti contenenti tutti e quattro gli isotiazolinoni (fino a tre insieme in un unico prodotto) e di conseguenza, pur non essendo utilizzati con la stessa frequenza dei cosmetici, potrebbero rappresentare una fonte di esposizione alla dermatite allergica da contatto molto più significativa nonostante vengano quasi sempre diluiti con acqua. In questo ultimo caso ad esempio, occorrerebbe anche valutare se la diluizione con acqua sia stata sufficiente e se vi sia la sollecitazione di una zona specifica della cute in maniera frequente (1, 27, 28). L'utilizzo di guanti protettivi potrebbe ridurre, se non evitare, l'insorgenza dei fenomeni allergici di cui sopra. In realtà, da studi condotti in vitro e in vivo utilizzando il patch test (29) è emerso che i guanti in gomma naturale (lattice) non impediscono la penetrazione cutanea del MIT a differenza dei guanti in nitrile che, invece, offrono una migliore protezione. Questo potrebbe spiegare la cronicizzazione delle dermatiti in pazienti che, seppure indossando i guanti, maneggiano inconsapevolmente e ripetutamente detergenti contenenti questa sostanza (25, 29).

Inoltre, gli stessi pazienti adoperando frequentemente creme per le mani potenzialmente contenenti isotiazolinoni, proprio come sollievo per la dermatite da contatto attribuita erroneamente all'utilizzo dei guanti, potrebbero aggravare i loro sintomi portando a un peggioramento dei danni cutanei preesistenti e aumentando la sensibilizzazione agli isotiazolinoni (30).

Da una indagine condotta nel 2015 per valutare la presenza degli isotiazolinoni in prodotti di largo consumo, quali detergenti e prodotti cosmetici, è emerso che i detergenti ne contenevano una percentuale maggiore seguendo l'ordine crescente: BIT < MIT < CMIT < OIT (1, 31). A esclusione del BIT che è stato riscontrato ripetutamente anche da solo (3,8 - 186,0 ppm), gli isotiazolinoni sono stati spesso rilevati in associazione, di cui la più frequente è risultata essere MIT/BIT seguita da CMIT/MIT e, infine, MIT/OIT (1). Nei detergenti è stata anche spesso evidenziata la presenza del solo MIT in concentrazioni notevolmente elevate (135,0 – 181,0 ppm) (8) o in associazione con conservanti diversi dagli isotiazolinoni (es. fenossietanolo) (32).

Lo studio pubblicato da Garcia-Hidalgo *et al.* (1) ha dimostrato che le tipologie di detergenti nei quali è stata riscontrata una maggiore percentuale di isotiazolinoni sono, in ordine crescente: ammorbidenti liquidi per il bucato, detersivi liquidi per il bucato, detergenti multiuso e detersivi per il lavaggio a mano di stoviglie. Di questi, circa il 12% risultava etichettato erroneamente: ad esempio, le etichette di due detergenti per la pulizia dei pavimenti menzionavano solo il BIT ma, in entrambi i prodotti, è stato rilevato il MIT e in uno di questi sono stati trovati anche CMIT ed OIT. Inoltre, è stata riscontrata la presenza del BIT in uno spray detergente per la pulizia del bagno e in un detersivo per il bucato etichettati come “non contenenti isotiazolinoni”. In un altro caso, il MIT e il CMIT erano dichiarati come presenti nell'etichetta di un detergente per WC, ma non sono stati rilevati dalle analisi chimiche. Allo stesso modo, in un detergente multiuso non sono stati identificati né MIT né BIT nonostante fossero stati riportati in etichetta; in un altro detergente multiuso è stato rilevato invece solo il BIT, sebbene in etichetta fosse stato menzionato anche il MIT e, in un detersivo per stoviglie in cui erano riportati sia MIT che BIT, è stato rilevato anche il CMIT.

Sono emerse alcune irregolarità nell'indicazione degli ingredienti anche da uno studio condotto da Aerts *et al.* (8): in un detergente, sebbene in etichetta fosse stata menzionata la miscela di CMIT/MIT, è stato rilevato solo il MIT e, in un altro, i risultati delle analisi chimiche non evidenziavano la presenza né del MIT né del BIT, nonostante fossero entrambi riportati in etichetta.

Da un'indagine americana (33) condotta nel 2019 prevalentemente su detersivi per il lavaggio del bucato, è emerso che il MIT era il secondo allergene più diffuso nei detersivi liquidi e il terzo più diffuso in ammorbidenti e smacchiatori. Nei detersivi per bambini e, addirittura in quelli etichettati come delicati e “privi di allergeni”, è stato rilevato il MIT così come sono stati riscontrati livelli elevati di BIT nelle capsule di detersivo liquido. Tale studio ha messo in evidenza la possibilità che residui dei vari detersivi per il bucato possano rimanere sui tessuti fino a 22 lavaggi provocando l'insorgenza di dermatiti da contatto dovute alla presenza di ingredienti non sempre opportunamente riportati sull'etichetta del prodotto in questione o sui siti web dei rivenditori/produttori a causa di modifiche nella formulazione non aggiornata. D'altra parte però, uno studio condotto l'anno precedente da Hofmann *et al.* (4) ha mostrato che il MIT contenuto nei detersivi per il bucato viene completamente eliminato dopo un normale lavaggio in lavatrice. Aggiungendo al normale detersivo da bucato concentrazioni anche fino a 1000 ppm di MIT, questo non è rilevato dalle analisi chimiche sugli indumenti né dopo il primo né dopo dieci lavaggi. Secondo tale studio inoltre, la presenza del MIT nei detersivi per bucato potrebbe non comportare un rischio per la salute del consumatore anche nel caso di sovradosaggio del detersivo (34, 35).

Poiché il MIT è una sostanza relativamente volatile, i detergenti applicati sulle superfici potrebbero dare origine a dermatiti dovute al contatto cutaneo con MIT aerodisperso, a volte anche associate ad asma (36, 37, 22) o a manifestazioni cliniche insolite più gravi, come riportato in uno studio di van Steenkiste *et al.* in cui un paziente ha manifestato una grave dermatite da contatto per la presenza di MIT nell'aria a seguito dell'utilizzo di un detergente contenente un'alta concentrazione di questo isotiazolinone in associazione al BIT (22).

Negli ultimi anni, solo pochi studi hanno indagato le potenziali reazioni crociate tra gli isotiazolinoni (38, 39) e questi hanno dimostrato che le reazioni concomitanti osservate per alcuni isotiazolinoni sono probabilmente attribuibili a fenomeni di co-esposizione piuttosto che di cross-reattività (1). A incidere sulla co-esposizione potrebbe anche essere il fatto che in alcuni prodotti cosmetici gli isotiazolinoni non sono dichiarati in etichetta (40): ad esempio, la miscela di CMIT/MIT rappresenta la più comune combinazione di conservanti sia nei prodotti per la casa (37) che in molti articoli ipoallergenici per la cura della persona e per pelli sensibili utilizzati in età pediatrica (37, 41). Naturalmente, proprio l'impiego di questi prodotti potrebbe inconsapevolmente sensibilizzare gli individui già dall'infanzia e innescare importanti reazioni allergiche successivamente in età adulta (42).

Per quanto riguarda l'etichetta, un'indicazione incompleta di tutti gli ingredienti presenti in un detergente, compresi i conservanti, oltre a non soddisfare un requisito del Regolamento 648/2004, rende difficoltoso ai consumatori e agli utilizzatori professionisti, già sensibilizzati, l'individuazione di prodotti contenenti isotiazolinoni. Pertanto, i sintomi potrebbero continuare a manifestarsi a causa di un'esposizione ripetuta a tali sostanze (43). La potenziale presenza degli isotiazolinoni in prodotti in commercio non dichiarati in etichetta fa emergere la necessità di sottoporre i detergenti a un controllo più approfondito e mirato da parte delle Autorità competenti per la verifica dell'etichettatura e della conformità alla normativa vigente (1). Adeguati controlli effettuati durante il ciclo di produzione dovrebbero essere condotti al fine di garantire che non vi siano state contaminazioni (31).

La sorveglianza sul mercato dei prodotti detergenti richiede l'utilizzo di procedure di prova affidabili e robuste. Attualmente, non sono ancora disponibili metodi analitici ufficiali o normati per la quantificazione dei conservanti nei detergenti, pertanto il primo passo verso lo sviluppo di un nuovo metodo potrebbe essere quello di estendere il campo di applicazione di metodi esistenti (es. metodi per prodotti cosmetici) alla matrice "detergente". Tuttavia, tale matrice per sue caratteristiche e composizione, potrebbe rendere difficoltoso lo sviluppo di metodiche d'analisi e, in alcuni casi, l'applicazione di metodi messi a punto su altre matrici potrebbe essere poco attuabile. Per garantire risultati analitici affidabili, l'estensione del campo di applicazione a nuove matrici richiede un appropriato studio di validazione finalizzato alla determinazione delle caratteristiche prestazionali quali, ad esempio, precisione, accuratezza e incertezza di misura.

Ad oggi, le procedure analitiche per la ricerca degli isotiazolinoni nei detergenti, similmente a quanto già applicato a prodotti cosmetici, matrici ambientali, materiali a contatto con alimenti e giocattoli, prevedono principalmente l'utilizzo di tecniche di cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa, quali LC-Q-TOF (1) e LC-MS/MS (31) operando entrambi in modalità ESI, e in HPLC-DAD (4, 8) la cui fase di preparazione del campione prevede, nella maggior parte dei casi, l'estrazione attraverso dissoluzione in opportuno solvente (es. metanolo, acqua) facilitata attraverso il processo di sonicazione con rimozione di eventuali particelle solide sospese o precipitate attraverso centrifugazione e/o filtrazione.

Rete nazionale dei laboratori e detergenti

A livello nazionale, l'attività di vigilanza sulle sostanze chimiche in quanto tali o in quanto componenti di una miscela e/o articolo ai fini della verifica della conformità alle disposizioni dei Regolamenti REACH e CLP, è condotta secondo le linee di indirizzo stabilite con l'Accordo di Conferenza Stato-Regioni (CSR) 181 del 29 ottobre 2009 (44), come modificato dall'Accordo CSR 213 del 6 dicembre 2017 (45).

L'accordo del 2009 prevede la pianificazione dei controlli ufficiali attraverso l'emanazione annuale da parte del Ministero della Salute (Autorità Competente-AC, REACH-CLP) del Piano Nazionale dei Controlli sui prodotti chimici (PNC) e la strutturazione di una rete dei laboratori a supporto di detti controlli.

I controlli avvengono lungo tutte le fasi della catena di approvvigionamento (fabbricazione o importazione, uso, distribuzione e immissione sul mercato) e possono essere eseguiti in qualunque momento, con o senza preavviso, usando tecniche quali l'ispezione, l'*audit*, l'indagine e il monitoraggio.

Con l'accordo CSR 88 del 7 maggio del 2015 (46), in applicazione a quanto previsto dall'Accordo del 2009, è stata stabilita l'organizzazione della rete dei laboratori attraverso la definizione dei criteri per l'individuazione dei laboratori ufficiali di controllo e dei centri analitici di eccellenza e delle modalità tecnico-operative per il campionamento e l'analisi. L'Accordo del 2015 ha individuato nel Centro Nazionale Sostanze Chimiche, prodotti Cosmetici e protezione del Consumatore (CNSC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) REACH-CLP per le attività di supporto tecnico-scientifico alla rete dei laboratori; i laboratori ufficiali di controllo e i centri analitici di eccellenza sono individuati dalle Regioni e Province Autonome (PPAA) e, ove previsto, dall'AC nazionale REACH-CLP sulla base delle strutture analitiche già esistenti. I criteri di scelta riguardano la disponibilità di metodi di prova validati e idonei per i controlli programmati e la conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 (47) per gli aspetti relativi alla validazione dei metodi di prova, stima dell'incertezza di misura e assicurazione della qualità dei dati. I centri analitici di eccellenza eseguono analisi di particolare complessità che non possono essere eseguite nei laboratori di controllo territorialmente competenti.

Le attività analitiche dei laboratori della rete riguardano la verifica della conformità ai criteri dei Regolamenti REACH e CLP di sostanze, miscele e articoli, con particolare riferimento alle disposizioni degli allegati XIV (autorizzazioni) e XVII (restrizioni) del REACH, la ricerca di sostanze estremamente preoccupanti (*Candidate List of Substances of Very High Concern*, SVHC) e la verifica della conformità ai criteri di classificazione, etichettatura e correttezza delle informazioni riportate nella Scheda Dati di Sicurezza (SDS) delle sostanze e delle miscele.

I piani di controllo sui prodotti chimici individuano le imprese, target sulle quali orientare le attività di controllo da eseguire mediante le metodologie acquisite con i progetti Reach-En-Force (REF), e i progetti pilota del Forum dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA). Tra queste, rientrano le imprese che appartengono alla filiera di approvvigionamento di sostanze in quanto tali o in quanto contenute in miscela o articoli in settori di particolare rilievo sia in termini quantitativi che di rilevanza tossicologica ed ecotossicologica: quelle che producono prodotti detergenti sfusi e prodotti cosmetici non allo stadio finito ad esempio, vi rientrano già a partire dal 2017.

La rete dei laboratori è attualmente costituita da n.19 laboratori individuati fra le Agenzie Regionali e Provinciali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA, APPA), le Agenzie Regionali per la Tutela dell'Ambiente (ARTA), le Aziende Sanitarie Locali (ASL), i Laboratori di Sanità Pubblici (ASP), le Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST) e le Agenzie per la Tutela della Salute (ATS). L'elaborazione del PNC, emanato annualmente dal Ministero della Salute con la

collaborazione degli esperti delle Regioni e PPAA (Gruppo tecnico interregionale REACH-CLP), il CNSC dell'ISS e la Rete dei Laboratori, si avvale, tra le altre cose, delle indicazioni dell'ECHA, dei risultati delle attività di controllo degli anni precedenti, delle notifiche del Sistema comunitario di Allerta rapido per prodotti di consumo pericolosi (*Safety Gate*) e delle indicazioni provenienti dai Centri Antiveneni (CAV).

Nel PNC 2021, in relazione agli effetti allergizzanti di parabeni e fenossietanolo, la loro ricerca è stata prevista in igienizzanti, disinfettanti e sanificanti ai fini del controllo della composizione e corretta attribuzione della normativa di prodotto (regolamento prodotti biocidi, regolamento prodotti cosmetici, Regolamento Detergenti) in coerenza con l'informazione che accompagna il prodotto (*claim*) e nel rispetto del Regolamento CLP ed eventuali deroghe previste per la situazione pandemica.

Inoltre, a partire dal 2022 (PNC 2022), con la nuova restrizione sugli inchiostri per tatuaggi, le attività analitiche di controllo saranno finalizzate al controllo delle miscele immesse sul mercato che sono destinate alle pratiche di tatuaggio e che, per tale motivo, non devono contenere sostanze classificate nell'allegato VI, parte 3, del Regolamento CLP nella categoria di sensibilizzazione cutanea 1, 1 A o 1 B in concentrazione pari o superiore a 0.001% in peso, con particolare riferimento a sostanze quali il MIT, il CMIT, il BIT e l'OIT.

Bibliografia

1. Garcia- Hidalgo E, Sottas V, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K. Occurrence and concentrations of isothiazolinones in detergents and cosmetics in Switzerland. *Contact Dermatitis* 2016;76:96-106.
2. Lundov M D, Moesby L, Zachariae C, Johansen J D. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 70-78.
3. Europa. Regolamento (CE) 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al Regolamento (CE) 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 353, 31/12/2008.
4. Hofmann M A, Giménez-Arnau A, Aberer W, Bindslev-Jensen C and Zuberbier T. MI (2-methyl-4-isothiazolin-3-one) contained in detergents is not detectable in machine-washed textiles. *Clinical and Translational Allergy* 2018;8:1.
5. Marks J G, Moss J N, Parno J R, Adams R M, Belsito D V, DeLeo V A, Fransway A, Fowler J F, Maibach, H I, Toby Mathias C G, Nethercott J R, Rietschel R L, Sherertz, E, Storrs F J, Taylor J S. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (Kathon CG) biocide: Second United States multicenter study of human skin sensitization. *American Journal of Contact Dermatitis* 1991;4(2):87-9.
6. Lundov M D, Krongaard T, Mennè T L, Johansen J D. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *British Association of Dermatologists* 2011;165:1178-82.
7. Yazar K, Lundov M D, Faurschou A, et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a Repeated Open Application Study. *British Journal of Dermatology* 2015;173:115-22.
8. Aerts O, Meert H, Goossens A, Janssens S, Lambert J, Apers S. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: adding fuel to the fire? *Contact Dermatitis* 2015;73:142-9.
9. Rodrigues-Barata A R, Conde-Salazar L. Methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone: new insights. *Dermatology European Medical Journal* 2014;2:101-5.
10. Europa. Regolamento (CE) 648/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, relativo ai detergenti. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 104/1, 8/4/2004.

11. Europa. Regolamento (UE) 2017/1224 della Commissione del 6 luglio 2017 che modifica l'allegato V del Regolamento (CE) 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 174/16, 7/7/2017.
12. Europa. Decisione (UE) 2017/1217 della Commissione del 23 giugno 2017 che stabilisce i criteri ecologici per l'assegnazione del marchio di qualità ecologica dell'Unione (Ecolabel UE) ai prodotti per la pulizia di superfici dure. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 180/45-62, 12/7/2017.
13. Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il Regolamento (CE) 178/2002 e il Regolamento (CE) 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 117, 5/5/2017.
14. Europa. Regolamento (CE) 282/2008 della Commissione, del 27 marzo 2008, relativo ai materiali e agli oggetti di plastica riciclata destinati al contatto con gli alimenti e che modifica il Regolamento (CE) 2023/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 86, 28/3/2008.
15. Europa. Direttiva 94/33/CE del Consiglio, del 22 giugno 1994, relativa alla protezione dei giovani sul lavoro. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 216, 20/8/1994.
16. Europa. Direttiva 2008/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 19 novembre 2008 relativa ai rifiuti e che abroga alcune direttive. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 312, 22/11/2008.
17. UNI EN 71-9:2008. Sicurezza dei giocattoli - Parte 9: Composti chimici organici – Requisiti.
18. Europa. Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il Regolamento (CEE) 793/93 del Consiglio e il Regolamento (CE) 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 396, 30/12/2006.
19. Europa. Regolamento (UE) 2020/2081 della Commissione del 14 dicembre 2020 che modifica l'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per quanto riguarda le sostanze contenute negli inchiostri per tatuaggi o trucco permanente. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 423/6, 15/12/2020.
20. Europa. Regolamento (UE) 2020/2096 della Commissione del 15 dicembre 2020 recante modifica dell'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), per quanto riguarda le sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR), i dispositivi disciplinati dal Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, gli inquinanti organici persistenti, determinate sostanze o miscele liquide, il nonilfenolo e i metodi di prova per i coloranti azoici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 425/3, 16/12/2020.
21. Uter W, Geier J, Bauer A *et al.* Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis* 2013;69 231-38.
22. Van Steenkiste E, Goossens a, Meert H.*et al.* Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis from methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2015;72: 237-40.
23. Vandevenne A, Goossens A, Verreycken E, *et al.* Dermite de contacto alérgica ao metilcloro- e metilisotiazolinona numa cama de água? Allergic contact dermatitis from methylchloro- and methylisothiazolinone from a waterbed? *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* 2012;70: 223-5.
24. Vandevenne A, Vanden Broecke K, Goossens A. Sofa dermatitis caused by methylisothiazolinone in a leather-care product. *Contact Dermatitis* 2014;71:111-3.

25. Aerts O, Goossens A, Giordano-Labadie F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. *European Journal of Dermatology* 2015;25(3):228-33.
26. Piccinini P, Contor L, Pakalin S, Raemaekers T, Senaldi C. *Safety of tattoos and permanent make-up State of play and trends in tattoo practices*. EUR 27528. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015. JRC96808.
27. Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, *et al.* Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study 2009–2012. *Contact Dermatitis* 2014;71: 295-302.
28. Aerts O, Baeck M, Constandt L, *et al.* The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014;71:41-8.
29. Espasandín Arias M, Goossens A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2014;70:249-51.
30. Uter W, Geier J, Bauer A, *et al.* Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis* 2013;69:231-8.
31. Marrero-Alemán G, Borrego L, González Antuña A, Macías Montes A, Pérez Luzardo O. Isothiazolinones in cleaning products: Analysis with liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis* 2020;82:94-100.
32. Yazar K, Johnsson S, Lind M L, Boman A and Liden C. Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis* 2010; 64:265-72.
33. Bai H, Tam I, Yu J. Contact allergens in top-selling textile-care products. *Dermatitis* 2020:1.
34. Valsecchi R, Leghissa P, Piazzolla S, Cainelli T, Seghizzi P. Occupational dermatitis from isothiazolinones in the nylon production. *Dermatology* 1993;187:109-11.
35. Podmore P. An epidemic of isothiazolinone sensitization in a flax spinning mill. *Contact Dermatitis* 1998;38:165-6.
36. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin J P. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *European Journal of Dermatology* 2017;27(2):115-22.
37. Belsito DV, Fransway AF, Fowler JF, Sherertz EF, Maibach HI, Mark JG, Nethercott JR. Allergic contact dermatitis to detergents: a multicenter study to assess prevalence. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;46(2):200-6.
38. Debeuckelaere C, Moussallieh F M, Elbayed K, Namer I J, Berl V, Giménez-Arnau E, Lepoittevin J P. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. *Contact Dermatitis* 2016;74(3):159-67.
39. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis* 2015;72(5): 337-39.
40. Osmundsen PE, Alani MD. Contact allergy to an optical whitener, “CPY”, in washing powders. *British Journal Dermatology* 1971;85(1):61-6.
41. Bernstein IL. Enzyme allergy in populations exposed to long term, low-level concentrations of household laundry products. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1972;49:219-37.
42. O. Barel A, Paye M, Maibach H I. *Handbook of cosmetic science and technology, 3^a ed.* In-forma Healthcare USA Inc. 2009; p. 554.
43. Vauhkala A R, Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Suuronen K and Aalto- Korte K. Occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*; 73:150-6.

44. Italia. Accordo Stato-Regioni del 29 ottobre 2009: accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano concernente il sistema dei controlli ufficiali e relative linee di indirizzo per l'attuazione del Regolamento CE 1907 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restituzione delle sostanze chimiche (REACH). *Rep. Atti 181/CSR*.
45. Italia. Conferenza stato-regioni del 06.12.2017: accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano recante "Integrazioni all'Accordo sancito il 29 ottobre 2009 in Conferenza Stato-Regioni (Rep. Atti 181/CSR) concernente il sistema dei controlli di cui all'articolo 65 del Regolamento (UE) 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Rep. Atti 213/CSR*.
46. Italia. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 8 agosto 1997, 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, concernente il Protocollo tecnico nazionale per la rete dei laboratori e le attività di campionamento e analisi di sostanze, miscele e articoli riguardanti il controllo ufficiale in applicazione a quanto previsto all'allegato A, paragrafo 10, dell'accordo Stato-Regioni del 29 ottobre 2009 (Rep. Atti 181/CSR) nell'ambito del Regolamento CE 1907/2006 (REACH) e del Regolamento CE 1272/2008 (CLP). *Rep. Atti 88/CSR del 7 maggio 2015*.
47. UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2018. Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e taratura.