

---

---

**Cosmétiques — Méthodes  
analytiques — Nitrosamines: Directives  
techniques concernant la limitation et  
le dosage des N-nitrosamines dans les  
produits cosmétiques**

*Cosmetics — Analytical methods — Nitrosamines: Technical guidance  
document for minimizing and determining N-nitrosamines in cosmetics*  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO/TR 14735:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013>



**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

ISO/TR 14735:2013

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013>



**DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT**

© ISO 2013

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, l'affichage sur l'internet ou sur un Intranet, sans autorisation écrite préalable. Les demandes d'autorisation peuvent être adressées à l'ISO à l'adresse ci-après ou au comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office  
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20  
Tel. + 41 22 749 01 11  
Fax + 41 22 749 09 47  
E-mail [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Publié en Suisse

## Sommaire

Page

<b>Avant-propos</b> .....	<b>iv</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>v</b>
<b>1</b> <b>Domaine d'application</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b> <b>Composition chimique des N-nitrosamines</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b> <b>Stratégies de limitation</b> .....	<b>1</b>
3.1 Réduction ou élimination des sources accidentelles de nitrite.....	1
3.2 Réduction ou élimination des sources de composés amines secondaires.....	2
3.3 Incorporation d'inhibiteurs de la formation de nitrosamines.....	2
3.4 Traitement potentiel des matières premières cosmétiques pour la décomposition des N-nitrosamines.....	3
<b>4</b> <b>Méthodes analytiques</b> .....	<b>3</b>
4.1 Recherche des composés N-nitrosés dans les produits cosmétiques par détection chimiluminescente de l'oxyde nitrique.....	3
4.2 Teneur apparente en nitrosamines totales (TANT).....	3
4.3 Méthodes relatives à la NDELA.....	4
4.4 Détermination d'autres N-nitrosamines spécifiques.....	5
<b>5</b> <b>Approche analytique</b> .....	<b>5</b>
5.1 Généralités.....	5
5.2 Screening.....	5
5.3 Mesurage de N-nitrosamines spécifiques.....	6
<b>Annexe A</b> (informative) <b>Composés référencés comme inhibiteurs</b> .....	<b>8</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>9</b>

[ISO/TR 14735:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013>

## Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les procédures utilisées pour élaborer le présent document et celles destinées à sa mise à jour sont décrites dans les Directives ISO/CEI, Partie 1. Il convient, en particulier de prendre note des différents critères d'approbation requis pour les différents types de documents ISO. Le présent document a été rédigé conformément aux règles de rédaction données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2, [www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives).

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence. Les détails concernant les références aux droits de propriété intellectuelle ou autres droits analogues identifiés lors de l'élaboration du document sont indiqués dans l'Introduction et/ou sur la liste ISO des déclarations de brevets reçues, [www.iso.org/patents](http://www.iso.org/patents).

Les éventuelles appellations commerciales utilisées dans le présent document sont données pour information à l'intention des utilisateurs et ne constituent pas une approbation ou une recommandation.

Le comité chargé de l'élaboration du présent document est l'ISO/TC 217, *Cosmétiques*.

[ISO/TR 14735:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013>

## Introduction

Les N-nitrosamines sont une classe de composés connus depuis plus d'une centaine d'années. La cancérogénicité des N-nitrosamines a largement été étudiée et, parmi les composés soumis à l'essai, environ 90 % se sont révélés cancérigènes pour plusieurs espèces animales (Magee *et al.* 1976). Suite à ces découvertes, les N-nitrosamines sont considérées comme cancérigènes pour l'homme (IARC 1978) et il est reconnu qu'une restriction d'exposition aux N-nitrosamines est d'une importance primordiale pour la préservation de la santé humaine. Les N-nitrosamines sont formées par la réaction de composés amines secondaires avec des agents nitrosants tels que le nitrite ou les oxydes d'azote (Ikeda Challis *et al.* 1977, Ikeda *et al.* 1990). Les traces de N-nitrosamines dans les cosmétiques peuvent provenir de l'utilisation de certains ingrédients cosmétiques et/ou de la nitrosation de précurseurs, principalement des amines secondaires présentes dans les produits cosmétiques finis (Harvey *et al.* 1994).

Dans les cosmétiques, les dialcanolamines secondaires sont utilisées pour la production de dialcanolamides et les dialkylamines secondaires sont utilisées pour la production de dialkylamides. En présence d'oxydes d'azote sous forme d'impuretés ou produits à partir d'autres ingrédients cosmétiques, il peut se produire une nitrosation de l'amine secondaire conduisant à la formation de N-nitrosamines. De même, la présence d'amines secondaires dans les trialkylamines et les trialcanolamines peut conduire à la formation de N-nitrosamines suite à une nitrosation avec des oxydes d'azote (SCCS/1458/11). Les N-nitrosamines peuvent également être formées à partir de para-aminophénols nitro-substitués en présence d'un composé amine secondaire.

Les préoccupations concernant la contamination des cosmétiques par les N-nitrosamines remontent à au moins 1979 (United States Federal Register Notice, 44 FR 21365, 10 avril 1979). Bien que le potentiel de contamination des produits et ingrédients cosmétiques par la N-nitrosodéthanolamine (NDELA) existe encore, en principe, les efforts coordonnés entre les autorités réglementaires et le secteur industriel depuis 1979 ont permis de considérer avec succès les problématiques de la détection, l'inhibition, la décomposition et la prévention de la formation de la NDELA et ont donné lieu à plusieurs références dans la littérature scientifique sur les méthodes techniques analytiques et à un guide de formulation pour éviter la formation de la NDELA et d'autres N-nitrosamines (*Guide To Inspections Of Cosmetic Product Manufacturers* de l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux, États-Unis FDA). En outre, les programmes d'essais de vigilance des industriels et les programmes d'inspection des autorités réglementaires établis pour évaluer les ingrédients et produits cosmétiques quant à la recherche de NDELA et d'autres N-nitrosamines ont prouvé leur efficacité et ont nettement réduit la part des cosmétiques en tant que source majeure d'exposition aux N-nitrosamines pour les consommateurs.

Les N-nitrosamines sont également couvertes par la réglementation européenne sur les cosmétiques. La quinzième Directive 92/86/CEE de la Commission européenne relative aux produits cosmétiques interdit la commercialisation de produits cosmétiques contenant des nitrosamines. La présence de traces dans les produits cosmétiques est autorisée si celles-ci sont techniquement inévitables, dans la mesure où le produit n'a aucun effet négatif sur la santé humaine lorsqu'il est appliqué dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. Cela implique de maintenir des taux de N-nitrosamines aussi bas que raisonnablement possible, bien qu'aucun taux spécifique n'ait été fixé pour les produits cosmétiques finis. Cette Directive fixe également une limite de 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (ppb) pour la teneur en N-nitrosodialcanolamine dans les dialcanolamides d'acides gras, les monoalcanolamines et les trialcanolamines utilisés comme matières premières dans la fabrication de produits cosmétiques. Une limite similaire de 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  a été fixée pour la teneur en N-nitrosodialkylamine dans les dialkylamides d'acides gras, les monoalkylamines et les trialkylamines et leurs sels, car les propriétés de ces composés sont similaires à leurs analogues alcanolamines respectifs en ce qui concerne leur potentiel comme précurseurs de la formation des N-nitrosamines (Directive 2003/83/CE de la Commission européenne).

Afin de démontrer la conformité aux exigences réglementaires et de permettre de réaliser des évaluations du risque fiables, l'application correcte de méthodes analytiques appropriées est requise. Plusieurs méthodes de dosage des N-nitrosamines sont déjà disponibles, deux d'entre elles étant récemment devenues des Normes internationales (ISO 15819 et ISO 10130). Pour fournir des données adaptées, il est important de comprendre les avantages et les limitations des méthodes analytiques.

Ces directives traitent principalement de la formation possible de N-nitrosamines et des possibilités analytiques de détecter leur présence. Il convient de noter que l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) seule n'est pas suffisante pour empêcher la présence de N-nitrosamines. Par conséquent, les présentes directives décrivent également les stratégies possibles pour limiter la formation de N-nitrosamines et les méthodologies disponibles pour mesurer les N-nitrosamines, et il propose une stratégie d'essai qui peut être appliquée à la fois pour les matières premières et les produits finis. Il fournit également des conseils sur les bonnes pratiques analytiques associées à chaque méthode pour assurer la validité des données analytiques.

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO/TR 14735:2013](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/186a621e-0ef9-43b9-ad64-6cc35fb84e1a/iso-tr-14735-2013>

# Cosmétiques — Méthodes analytiques — Nitrosamines: Directives techniques concernant la limitation et le dosage des N-nitrosamines dans les produits cosmétiques

## 1 Domaine d'application

Le présent Rapport technique a pour objet de contribuer à fournir des conseils généraux sur les stratégies pouvant être adoptées pour limiter la probabilité de formation de N-nitrosamines dans les produits cosmétiques et une description des méthodologies analytiques disponibles pour le dosage fiable des N-nitrosamines dans les produits cosmétiques. Il vise également à donner un aperçu de la pertinence et des limitations de chacune des méthodes décrites et à fournir une approche analytique pour l'analyse des N-nitrosamines dans les produits cosmétiques et les matières premières.

Le présent Rapport technique traite de la réduction ou de l'élimination des sources accidentelles de nitrite, de la réduction ou de l'élimination des sources de composés amines secondaires, de l'incorporation d'inhibiteurs de la formation de N-nitrosamines et des méthodologies analytiques pour les composés N-nitrosés totaux, ainsi que des méthodes spécifiques qui s'appliquent à la N-nitrosodiéthanolamine (NDELA).

## 2 Composition chimique des N-nitrosamines

Les composés N-nitrosés sont caractérisés par un groupe nitrosyle (-N=O) lié à un atome d'azote, mais ils peuvent aussi contenir plusieurs autres groupes fonctionnels. Les N-nitrosamines sont composées de dérivés nitrosamines dialkyl, alkylaryl et cycliques. Plusieurs situations peuvent engendrer des conditions favorables à la formation de composés N-nitrosés. En théorie, des dérivés N-nitrosés peuvent se former à chaque fois qu'un composé contenant un groupe amine secondaire entre en contact avec un agent nitrosant actif (voir SCCS/1458/11).

## 3 Stratégies de limitation

### 3.1 Réduction ou élimination des sources accidentelles de nitrite

En conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, le taux de nitrite accidentel peut être limité en utilisant de l'eau purifiée au cours de la fabrication et des récipients en acier sans nitrite ou en plastique pour le stockage des matières premières et des produits. Il est également important de réduire le plus possible le contact avec de l'air contenant des oxydes d'azote au cours du processus de fabrication du produit, en séparant la production des équipements qui utilisent des hydrocarbures et des flammes nues (par exemple en utilisant des systèmes de chauffage indirect). Pour limiter le nitrite accidentel, il est indispensable d'éliminer les nitrates ou nitrites inutiles des matières premières (par exemple en limitant l'utilisation de matières premières fabriquées en présence d'oxydes d'azote).

Dans certaines circonstances, si des traces d'amines secondaires sont présentes, elles peuvent être nitrosées. Il convient de noter que certains conservateurs peuvent catalyser des réactions nitrosantes potentielles. Il est recommandé de demander conseil au fabricant du conservateur en cas de doute sur le potentiel de nitrosation d'un produit.

Il est important de vérifier s'il existe des restrictions spécifiques dans la législation sur les cosmétiques, c'est-à-dire nationale ou régionale, concernant la combinaison d'un ingrédient avec un agent nitrosant. Par exemple, en Europe, la réglementation européenne sur les cosmétiques impose une restriction spécifique concernant l'utilisation du nitrite de sodium. Le nitrite de sodium ne doit pas être utilisé avec des amines secondaires et/ou tertiaires ou avec d'autres substances formant des N-nitrosamines (Colipa 2009).

### 3.2 Réduction ou élimination des sources de composés amines secondaires

Il convient de limiter, voire d'éliminer, l'utilisation de toutes les dialcylamines et dialcanolamines (secondaires) et de leurs sels. Ces substances peuvent être présentes sous forme d'impuretés dans des ingrédients intermédiaires. Si c'est une possibilité, il convient d'envisager d'éviter les systèmes de nitrosation.

Les sources possibles de traces d'amines secondaires (à savoir diéthanolamine, diisopropanolamine) dans les produits cosmétiques comprennent des impuretés et des produits de décomposition des matières premières telles que les monoalcanolamines, les trialcanolamines et les mono- et dialcanolamides d'acides gras. La diméthylamine et les méthylamines à longue chaîne peuvent être présentes sous forme d'impuretés et de produits de décomposition des matières premières telles que les oxydes d'amines et certains conservateurs. La morpholine peut être présente sous forme d'impureté et de produit de décomposition de certains conservateurs.

C'est la raison pour laquelle les monoalcanolamines, les monoalkylamines, les trialcanolamines, les trialkylamines, leurs sels et les mono- et dialcanolamides d'acides gras sont soumis à des restrictions spécifiques au sein de l'Union européenne. Celles-ci s'appliquent à leur pureté minimale, à la concentration maximale en amine secondaire, à la concentration maximale en nitrosamine, au stockage dans des récipients sans nitrite, aux types d'utilisation et aux restrictions d'emploi de systèmes de nitrosation.

Dans certaines régions, il existe des législations (92/86/CEE, 2003/15/CE) sur les taux des précurseurs des nitrosamines pouvant être présents dans les produits cosmétiques. L'utilisation de conservateurs tels que le 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxane et le 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol dans les produits cosmétiques est limitée à une concentration maximale autorisée afin de réduire la formation de N-nitrosamines.

### 3.3 Incorporation d'inhibiteurs de la formation de nitrosamines

Outre la sélection de matières premières appropriées, il convient d'envisager la possibilité d'incorporer un système inhibiteur. Il faut bien comprendre qu'il n'existe pas de « formule magique » qui permettrait d'inhiber complètement la formation de N-nitrosamines dans toutes les formulations de produits possibles, et que des stratégies d'inhibition appropriées doivent être évaluées pour chaque type de produit.

Les lignes directrices générales (Colipa 2009) pour la sélection d'un système inhibiteur approprié sont les suivantes:

- les émulsifiants anioniques sont nettement meilleurs que les émulsifiants non ioniques ou cationiques pour l'inhibition de la nitrosation des amines hydrophobes. Lorsque des émulsions non ioniques ou cationiques sont utilisées, des quantités plus importantes d'inhibiteurs sont requises, quelles que soient les caractéristiques de solubilité de l'amine;
- un ingrédient organoazoté hydrophile dans une émulsion anionique nécessite un inhibiteur de nitrosation en plus de l'émulsifiant utilisé;
- il convient de choisir les inhibiteurs en fonction de leur réactivité avec le nitrite et de leurs caractéristiques de solubilité dans l'huile ou dans l'eau.

Les inhibiteurs possibles comprennent des composés qui sont traditionnellement classés comme antioxydants et une variété d'autres composés capables de réagir de manière préférentielle avec le nitrite et les oxydes d'azote (capteurs de nitrite) ou avec les ions iminium produits lors de la formation de nitrosamines catalysée par le formaldéhyde. Lorsque de faibles taux de formaldéhyde peuvent être présents, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des ions iminium est conseillée. En ce qui concerne l'application pratique de ces idées, il convient de noter ce qui suit. Aucun de ces réactifs ne détruira les N-nitrosamines déjà présentes dans les matières premières.

Il convient d'ajouter les inhibiteurs à la formulation avant tout ingrédient organoazoté. L'importance de l'inhibition pouvant être obtenue dans des systèmes réels comporte une limite et il existe des restrictions concernant les inhibiteurs potentiels qui pourraient être incorporés dans les produits cosmétiques et les articles de toilette. Dans tous les cas, il convient de réaliser la formulation, la fabrication et le stockage ultérieur à la température la plus basse possible.

Une description des systèmes inhibiteurs mentionnés est fournie dans l'[Annexe A](#).

### 3.4 Traitement potentiel des matières premières cosmétiques pour la décomposition des N-nitrosamines

En ce qui concerne l'application pratique de ces idées, il convient de noter ce qui suit. Aucun de ces réactifs ne détruira les N-nitrosamines déjà présentes dans les matières premières. Une autre stratégie utilisée au cours des étapes de «confirmation» analytique est l'irradiation UV à large bande pour décomposer la liaison N-NO dans les nitrosamines, couplée à l'utilisation d'un piège de NO pour capter le NO qui est libéré (Stefan *et al.* 2002).

## 4 Méthodes analytiques

### 4.1 Recherche des composés N-nitrosés dans les produits cosmétiques par détection chimiluminescente de l'oxyde nitrique

Ceci consiste à rechercher les composés N-nitrosés totaux dans les produits cosmétiques par mesurage chimiluminescent de l'oxyde nitrique libéré par le clivage du groupe N-nitroso. Tout d'abord, traiter le produit cosmétique avec du chlorure de méthylène et de l'eau pour séparer les composés N-nitrosés polaires et apolaires. Examiner chaque extrait pour déterminer la présence de composés N-nitrosés en ajoutant le réactif de clivage et en recherchant l'oxyde nitrique formé dans un analyseur à chimiluminescence. Bien que la méthode ne soit pas destinée à être quantitative, des études de recouvrement ont été menées pour déterminer les taux mesurables dans une crème et une lotion. Les résultats de cette étude ont montré que des réponses faussement positives peuvent être observées dans les analyses de certains produits cosmétiques (Challis *et al.* 1995, Chou *et al.* 1987). La méthode n'est donc destinée qu'au screening préliminaire de ces produits et il convient que l'obtention d'une réponse positive lors de ce mode opératoire de screening soit suivie d'une détection avec l'analyseur d'énergie thermique par CL ou CG afin de vérifier les N-nitrosamines spécifiques. Cette méthode de screening a permis d'identifier une N-nitrosamine spécifique pertinente pour les écrans solaires et les cosmétiques (Chou *et al.* 1995).

### 4.2 Teneur apparente en nitrosamines totales (TANT)

La méthode de la TANT est également un mode opératoire de screening pour l'analyse de matrices cosmétiques. La méthode a été évaluée par la Cosmetic Toiletry et Perfumery Association (CTPA) du Royaume-Uni et les résultats d'une étude collaborative ont été publiés (Challis *et al.* 1995).

Dissoudre ou mettre en suspension les échantillons dans l'eau, une solution éthanolique aqueuse ou du tétrahydrofurane aqueux. Éliminer les interférences avec le nitrite/l'ester de nitrite par un traitement préalable à l'acide sulfamique. Dénitroser la solution d'essai traitée au cours d'une seule réaction avec de l'acide bromhydrique/acide acétique dans de l'acétate de n-propyle sous reflux. L'oxyde nitrique libéré est détecté au cours d'une réaction par chimiluminescence avec l'ozone. La quantification est réalisée par comparaison avec un étalon de nitrosamine externe.

Cette méthode constitue un bon outil de screening car elle permet de détecter toutes les sources d'oxyde nitrique. Cependant, elle ne donne aucune indication sur l'identité ou les taux des N-nitrosamines individuelles présentes et les résultats sont donc normalement exprimés en termes de forme N-NO.

La méthode n'est pas sujette à l'obtention de résultats faussement positifs, par exemple pour les composés C-nitrosés, S-nitrosés et certains composés organonitrés multifonctionnels (présents dans certaines colorations capillaires). En raison de l'incertitude quant à l'absence totale de ces interférences potentielles, les résultats sont souvent désignés comme étant la «teneur apparente en nitrosamines totales (TANT)». En outre, il a été démontré que la méthode de la TANT conduit généralement à des résultats qui sont supérieurs à la somme des N-nitrosamines individuelles présentes.