

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA GOJKOVIČ

**UPORABA KONZERVANSOV V  
KOZMETIČNIH IZDELKIH**

VISOKOŠOLSKI ŠTUDIJSKI LABORATORIJSKI  
BIOMEDICINA

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA GOJKOVIČ

**UPORABA KONZERVANSOV V  
KOZMETIČNIH IZDELKIH**

THE USE OF PRESERVATIVES IN COSMETIC  
PRODUCTS

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

### **Zahvala**

Za pomoč pri izdelavi diplomske naloge se zahvaljujem mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm.

Še posebej se zahvaljujem celotni družini, ki mi je tekom študija stala ob strani, me vzpodbujala in mi omogočila brezskrben študij. Prav tako se zahvaljujem prijateljem za podporo med izpitnimi obdobji in za nepozabne študentske trenutke.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

## VSEBINA

KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
KAZALO GRAFOV.....	VI
POVZETEK.....	VII
ABSTRACT.....	IX
SEZNAM OKRAJŠAV.....	XI
1. UVOD.....	1
1.1. KOŽA.....	1
1.2. KONZERVANSI V KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	1
1.3. SEZNAM DOVOLJENIH KONZERVANSOV V KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	5
1.4. KLASIFIKACIJA KONZERVANSOV.....	8
1.4.1. PROTIMIKROBNI KONZERVANSI.....	8
1.4.2. ANTIOKSIDANTI.....	8
1.5. PROTIBAKTERIJSKI IZDELKI.....	12
1.6. REGULATIVA ZA VARNO UPORABO KONZERVANSOV V KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	14
1.6.1. ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE (ZDA).....	14
1.6.2. EVROPSKA UNIJA.....	15
1.6.3. JAPONSKA.....	17
1.7. DRUGE SESTAVINE V KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	18
1.7.1. DIŠAVE.....	18
1.7.1.1. NITROMUŠOSI.....	18
1.7.2. POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI.....	19
1.7.3. BARVILA.....	19
1.8. NARAVNA KOZMETIKA.....	20
1.9. VPLIV LASTNOSTI KEMIKALIJ NA TOKSIKOLOŠKO OCENO.....	23
1.9.1. AKUTNA TOKSIČNOST.....	23
1.9.2. DRAŽENJE KOŽE.....	24
1.9.3. PREOBČUTLJIVOST KOŽE.....	24
1.9.4. GENOTOKSIČNOST.....	24
1.9.5. SISTEMSKA TOKSIČNOST.....	25

1.10. OCENJEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI .....	25
2. NAMEN DELA.....	27
3. MATERIALI IN METODE .....	28
4. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	31
4.1. NAJPOGOSTEJE UPORABLJENI KONZERVANSI V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	37
4.1.1. PARABENI.....	37
4.1.1.1. VPLIV PARABENOV NA ORGANIZEM.....	40
4.1.1.2. VPLIV PARABENOV NA OKOLJE.....	43
4.1.2. FENOKSIETANOL.....	44
4.1.3. GLICERIN .....	46
4.1.4. PROPILLEN GLIKOL.....	48
4.1.5. BENZILALKOHOL .....	51
4.1.6. BUTILIRAN HIDROKSI TOLUEN (BHT) .....	54
4.1.7. BENZALKONIJEV KLORID .....	56
4.1.8. TRIKLOSAN.....	58
4.2. OCENA VARNE UPORABE KONZERVANSOV V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH.....	60
5. SKLEP.....	64
6. LITERATURA.....	66

## KAZALO SLIK

Slika 1: Metil-4-hidroksibenzoat (metilparaben) .....	37
Slika 2: Etil-4-hidroksibenzoat (etilparaben) .....	37
Slika 3: Propil-4-hidroksibenzoat (propilparaben).....	38
Slika 4: Butil-4-hidroksibenzoat (butilparaben).....	38
Slika 5: 2-fenoksi-1-etanol (fenoksietanol).....	44
Slika 6: Propan-1, 2, 3-triol (glicerin) .....	46
Slika 7: Propan-1, 2- diol (propilen glikol) .....	48
Slika 8: Feniletanol (benzilalkohol) .....	51
Slika 9: 2,6-bis (1,1-dimetiletil)-4-metilfenol ( butiliran hidroksi toluen).....	54
Slika 10: Benzil-dimetil-tridecil-azanid klorid (benzalkonijev klorid).....	56
Slika 11: 5-kloro-2-(2, 4-diklorofenoksi) fenol (triklosan) .....	58

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam dovoljenih konzervansov v kozmetičnih izdelkih z regulativo EU.....	5
Preglednica II: Razredi antimikrobnih konzervansov .....	9
Preglednica III: Razredi antioksidantov .....	11
Preglednica IV: Najpogosteje uporabljeni konzervansi .....	13
Preglednica V: Uporabljeni konzervansi v zobnih pastah.....	31
Preglednica VI: Uporabljeni konzervansi v kremah .....	32
Preglednica VII: Uporabljeni konzervansi v pudrih.....	33
Preglednica VIII: Uporabljeni konzervansi v senčilih .....	34
Preglednica IX: Uporabljeni konzervansi v šminkah.....	35
Preglednica X: Uporabljeni konzervansi v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih.....	36
Preglednica XI: Fizikalne lastnosti parabenov .....	38
Preglednica XII: Vrednosti LD <sub>50</sub> parabenov .....	39
Preglednica XIII: Uporabljeni konzervansi, njihov učinek na organizem in minimalna inhibitorna koncentracija.....	60
Preglednica XIV: Najpogosteje uporabljeni konzervansi v kozmetičnih izdelkih, njihova varnost in LD <sub>50</sub> .....	62

## KAZALO GRAFOV

Graf 1: Delež posameznih konzervansov v zobnih pastah.....	31
Graf 2: Delež posameznih konzervansov v kremah.....	32
Graf 3: Delež posameznih konzervansov v pudrih .....	33
Graf 4: Delež posameznih konzervansov v senčilih .....	34
Graf 5: Delež posameznih konzervansov v šminkah .....	35
Graf 6: Delež posamezni konzervansov v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih.....	36



## POVZETEK

Koža je največji in najtežji človeški organ, katerega naloga je zaščititi organizem. Če je koža poškodovana, pa je ta naloga onemogočena. Poškoduje se namreč lahko tudi s kozmetičnimi izdelki, če so kontaminirani z mikroorganizmi. Da preprečimo rast in razvoj mikroorganizmov, je potrebno konzerviranje. Glede na način delovanja ločimo dve skupini konzervansov, protimikrobne konzervanse in antioksidante. Klasificiramo jih lahko tudi kot konzervanse naravnega in sintetičnega izvora. Najpogosteje se kot konzervansi v kozmetičnih izdelkih uporabljajo sintetični konzervansi, predvsem parabeni.

Koncentracija posameznega konzervansa je odvisna od vrste izdelka in načina njegove uporabe.

Poleg konzervansov kozmetični izdelki vsebujejo tudi dišave, barvila, mošuse in površinsko aktivne snovi, ki morajo biti kompatibilni z izbranimi konzervansi.

Varnost kozmetičnih izdelkov določa Regulatorna za varno uporabo v kozmetičnih izdelkih, ki se razlikuje med Združenimi državami Amerike, Evropsko unijo in Japonsko.

Veliko se danes uporablja tudi naravna kozmetika, za katero veljajo posebni standardi, ki se razlikujejo od države do države in vsebujejo kot konzervanse najpogosteje izvlečke iz različnih rastlin.

S pomočjo opisne statistike smo ugotavljali, kateri so najpogosteje uporabljeni konzervansi v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov (kreme, zobne paste,...) in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih. Na podlagi 42 izbranih kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se kot konzervansi najpogosteje uporabljata metilparaben in propilparaben, in predstavljata 54,8 % delež vseh uporabljenih konzervansov.

Ob pregledu različnih oblik kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se v posameznih oblikah izdelkov najpogosteje uporabljajo različni konzervansi.

S pomočjo literature smo ugotovili, da je med opisanimi konzervansi najvarnejši glicerol. Ta konzervans smo ocenili za najvarnejšega, ker njegovi peroralni odmerki delujejo blago odvajalno, šele zelo visoki odmerki pa lahko povzročijo glavobol, žejo, slabost in hiperglikemijo. Njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri oralni izpostavljenosti podgan je 12,6 g/kg.

Med izbranimi oblikami izdelkov se glicerol, ki smo ga s pomočjo literature ocenili za najvarnejšega, najpogosteje uporablja med zobnimi pastami, med vsemi izbranimi izdelki pa se najpogosteje uporabljata metilparaben in propilparaben, ki ne veljata za najbolj varna konzervansa. Metilparaben je najpogosteje in v najvišjih koncentracijah razširjen paraben v

tkivu dojk, njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri intraperitonealni izpostavljenosti mišim je 0,96 g/kg. Negativni učinki propilparabena se kažejo kot motnje v spermatogenezi in kot zmanjšanje serumskega testosterona, njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri oralni izpostavljenosti mišim je 6,33 g/kg. Med uporabljenimi konzervansi sta se najpogosteje v kombinaciji uporabljala metil- in propilparaben.

V izdelkih so se v večini uporabljali antimikrobni konzervansi, predstavnik antioksidantov je bil le butiliran hidroksitoluen, ki je bil prisoten v vseh kozmetičnih izdelkih, razen v zobnih pastah.

V večini izdelkov se je hkrati uporabljalo več konzervansov, z namenom, da so učinkovitejši proti mikroorganizmom, poleg sposobnosti konzerviranja, pa se uporabljajo tudi v druge namene, kot emolijensi, mehčalci, sladilo, sredstva za ohranjanje vlage. Pogoji pa je, da morajo biti konzervansi med seboj kompatibilni.

## ABSTRACT

Skin is the biggest and the heaviest human organ and its task is to protect an organism. If the skin is injured, this very task is rendered impossible. Namely, the skin may get injured also by cosmetic products if these are contaminated with microorganisms. A conservation is needed to prevent the growth and development of microorganisms. Considering the mode of functioning we differ between two groups of preservatives, the antimicrobial preservatives and the antioxidants. They can be classified as well as the preservatives of natural and synthetic source. Most frequently, the synthetic preservatives are used as the preservatives in the cosmetic products and above all of them these are parabens. Concentration of each preservative depends on the type of products and on the way of using them.

The cosmetic products do not contain only preservatives but also fragrances, colourings, musks and surfactants which must be compatible with the chosen preservatives.

Safety of the cosmetic products is defined and provided by »Regularity for safe use in cosmetic products«, which differs among United States of America, European Union and Japan.

Nowadays also “natural cosmetics” is used quite a lot. There are special standards valid for this cosmetics and these standards are various considering different countries. The most frequent preservatives, as contents in this cosmetics, are extracts from different plants.

With a help of descriptive statistics we were assessing which preservatives are the most frequently used in the individual forms of cosmetic products (creams, toothpastes,...) and which are the most frequently used in all chosen cosmetic products. On the base of 42 chosen cosmetic products we found that most frequently used preservatives are methylparaben and propylparaben. They represent 54, 8 % share of all used preservatives.

When reviewing different cosmetic products we determined, that in the individual forms of cosmetic products frequently used different preservatives in combinations.

With a help of literature we found that among described preservatives the safest is glycerin. We evaluated this preservative as the safest, because its peroral apportions have a mild aperient effect, yet, very high apportions may cause a headache, thirst, a sickness and a hyperglycemia. Its value of LD<sub>50</sub> at oral exposure among rats is 12,6 g/kg.

Among chosen forms of products the glycerin, which was evaluated as the safest with the help of the literature, is the most frequently used among the toothpastes, while among all chosen products methylparaben and propylparaben are the ones that are used the most frequently and

these two are not considered as the safest preservatives. Methylparaben is in most cases and in the highest concentrations extended paraben in a breast tissue. Its value of LD<sub>50</sub> at intraperitoneal exposure among mice is 0,96 g/kg. Negative effects of propylparaben are shown as a spermatogenesis disturbance and as a reduction of serum testosterone, which value of LD<sub>50</sub> at oral exposure among mice is 6,33 g/kg.

Among used preservatives is the most frequently used combination between methyl- and propylparaben

In most cases there were used antimicrobial preservatives in the products, the only representative of antioxidants was butylated hydroxytoluen, which was present in all cosmetic products except in the toothpastes.

In the most products there were more preservatives used at the same time with the intention to be more effective against the microorganisms. Beside the ability of conservation preservatives are used with other purposes as well, as emollients, softeners, sweeteners, means of preserving moisture. However, there is a certain condition to be fulfilled. Namely, all preservatives must be compatible with each other.

## SEZNAM OKRAJŠAV

OKRAJŠAVA	POMEN
BHT	butiliran hidroksitoluen ( <i>butylated hydroxytoluene</i> )
CIR	pregled kozmetičnih sestavin ( <i>Cosmetic Ingredient Review</i> )
DA	dermalna absorpcija ( <i>dermal absorption</i> )
EINECS	evropski seznam obstoječih kemičnih snovi ( <i>European Inventory of Existing Chemical Substances</i> )
ER	estrogenski receptor ( <i>estrogen receptor</i> )
FDA	Administracija hrane in zdravil ( <i>Food and Drug Administration</i> )
LD <sub>50</sub>	odmerek snovi, ki povzroči smrt pri polovici (50%) testiranih živali ( <i>lethal dose</i> )
MOS	meja varnosti ( <i>margin of safety</i> )
MCF7	človeške celice raka dojke ( <i>human breast cancer cells</i> )
NOAEL	raven, ki velja za varno in ne zahteva uporabe varnostnega faktorja za določitev varnega vnosa, ki temelji na najbolj občutljivih podskupinah ( <i>No observed adverse effect level</i> )
PHBA	para hidroksi benzojska kislina ( <i>para-hydroxybenzoic</i> )
SCCNFP	Znanstveni odbor za kozmetologijo in neprehramske proizvode ( <i>Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products</i> )

T3	trijodotironin
UV	ultravijolično valovanje ( <i>Ultraviolet</i> )
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija ( <i>World Health Organization</i> )

## **1. UVOD**

V današnjem, sodobnem načinu življenja je uporaba kozmetičnih izdelkov vsakodnevno opravilo.

Končni kozmetični izdelek, kot ga potrošniki poznamo, vsebuje različne sestavine, da služi svojemu namenu. Kozmetični izdelki vsebujejo dišave, barvila, mošuse in površinsko aktivne snovi. Ker sestavni del kozmetičnih izdelkov predstavljajo tudi snovi, ki so dober medij za rast in razmnoževanje mikroorganizmov, so potrebni tudi konzervansi in antioksidanti, ki preprečujejo kvarjenje kozmetičnih izdelkov.

Mikroorganizmi lahko povzročijo kvarjenje ali kemijske spremembe v kozmetičnih izdelkih in tudi poškodbe uporabnika. Vse to nakazuje, kako pomembno je konzerviranje, saj se tako prepreči rast mikroorganizmov in kvarjenje kozmetičnih izdelkov in s tem okužbe kože, glavni cilj pa je zaščita potrošnika.

### **1.1. KOŽA**

Koža je največji organ, ki pokriva površino telesa in služi njegovi opori in zaščiti. Varuje ga pred zunanjimi vplivi in pred vdorom škodljivih snovi, uravnava telesno temperaturo in vlago, izloča odpadne snovi in sintetizira pigment melanin in vitamin D<sub>3</sub>. Poleg tega pa predstavlja veliko površino za sprejemanje različnih dražljajev. Sestavljena je iz dveh plasti. Zunanja plast se imenuje pokožnica, pod njo leži debelejša plast, imenovana usnjica. Obe plasti ležita na podkožju. Lasje, dlake, nohti, ter kožne žleze znojnice, lojnice, dišavnice in mlečna žleza so sestavine kože, ki jih prav tako prištevamo h koži (1). V grobem človeško kožo razdelimo v tri velike skupine: normalna, mastna in suha koža (2).

### **1.2. KONZERVANSI V KOZMETIČNIH IZDELKIH**

Konzervansi so snovi, ki se dodajajo različni hrani, farmacevtskim in kozmetičnim izdelkom, da bi podaljšali njihovo življenjsko dobo (3).

Konzervansi zagotavljajo varnost in kakovost proizvodov in imajo zato pomembno vlogo pri izdelkih za osebno nego. Ker veliko kozmetičnih izdelkov ne more biti sterilno izdelanih ali

pakiranih, je potrebno konzerviranje. Prvi cilj je ohranitev sistema, tako da zavirajo rast mikroorganizmov, ki vodi do kvarjenja proizvodov. Drugi namen je zaščita potrošnikov pred neželenim tveganjem za okužbo (4).

Kozmetični izdelki, še posebej kreme v lončkih prihajajo pogosto v stik z ne sterilno človeško kožo, s čimer se hitro kontaminirajo z mikroorganizmi. Kozmetični izdelki vsebujejo vodo, olja, peptide in ogljikove hidrate, kar predstavlja dober medij za rast mikroorganizmov. Vsi ti dejavniki prispevajo k dejstvu, da kozmetični izdelki potrebujejo zelo dobro konzerviranje, ki prepreči rast mikroorganizmov in kvarjenje kozmetičnih izdelkov in s tem okužbe kože. Na splošno, šamponi in drugi izdelki, ki se izperejo potrebujejo manj konzervansov, kot tisti, ki ostanejo na koži, kot so kozmetične kreme in dekorativna kozmetika. Večinoma se kot konzervansi uporabljajo parabeni, lahko kot posamezen ali več parabenov skupaj.

Sposobnost mikroorganizmov, da rastejo in se razmnožujejo v kozmetičnih izdelkih, je znana že dolgo časa. Mikroorganizmi lahko povzročijo kvarjenje ali kemijske spremembe v kozmetičnih izdelkih in tudi poškodbe uporabnika. Metode, ki jih redno uporablja kozmetična industrija za določanje mikroorganizmov v kozmetičnih izdelkih, vključujejo razrast mikroorganizmov na hranilnih podlagah, ko nanje nanesejo del kozmetičnega izdelka. Razrast mikroorganizmov pa vrednotijo s štetjem nastalih kolonij na hranilni podlagi. Cilj je ugotoviti vse vrste mikroorganizmov, ki so prisotni v izdelku vključno z bakterijami in glivami (plesni in kvasovke).

Od komercialne kozmetike ni pričakovati, da bo povsem sterilna, vendar ne sme biti prisotnih visoko virulenčnih mikroorganizmov in skupno število aerobnih mikroorganizmov na gram izdelka mora biti nizko. Za kozmetične izdelke, ki se uporabljajo okrog oči, mora biti število bakterijskih kolonij <500 CFU/g (CFU: bakterije, ki tvorijo kolonije), za izdelke, ki se uporabljajo na drugih področjih pa <1000 CFU/g (5).

Konzervans, ki ga izberemo mora imeti čim širši spekter delovanja, hkrati pa ni škodljiv za kožo in druge sestavine v kozmetičnih izdelkih. Optimalni konzervans mora imeti naslednje lastnosti:

- širok spekter delovanja (na bakterije in glive)
- učinkovitost nad pričakovanim rokom uporabe
- zaželeno je, da je v tekoči obliki in da je topen v vodi
- učinkovitost v širokem pH razponu
- ne spremeni aktivnosti zaradi drugih sestavin
- je brez vonja, barve in je varen



Najbolj pogosto uporabljeni sintetični konzervansi v kozmetični industriji so:

- parabeni: metil-, etil-, propil-, butilparaben
- derivati uree: imidazolidinil urea, diazolidinil urea
- izotiazoloni: metilkloro-, metil-izotiazolon
- halogenirane organske spojine: jodopropinil butilkarbamat, metil dibromo glutaronitril
- organske kisline in drugi: natrijev benzoat, kloracetamid, EDTA (etilen diaminotetraocetna kislina), fenoksietanol, triklosan, DMDM-hidantoin (dimetiloldimetilhidantion), quaternium 15 (N-(3-kloroalil) heksaminijev klorid) (5)

### **Naravni konzervansi**

Obstaja nekaj naravnih snovi, ki kažejo antimikrobno aktivnost. V primerjavi s sintetičnimi konzervansi je aktivnost naravnih konzervansov običajno slabša in so usmerjeni na ožji spekter mikroorganizmov. Učinek konzerviranja z naravnimi konzervansi temelji na antioksidantnem delovanju, tako da preprečijo nastanek žarkih olj in maščob. Naravni konzervansi so:

- ekstrakti (semena grenivke, rožmarina)
- eterična olja (čajevca, neema- Indijskega drevesa, timijana)
- vitamini (vitamin E, vitamin C) (5)

### **Ustrezna uporaba konzervansov**

Vsak kozmetičen izdelek zahteva prilagojene konzervanse. Dejavniki, ki vplivajo na izbiro in odmerek konzervansov, so:

- delovne razmere (čisto okolje in oprema zmanjšuje število konzervansov)
- vrsta proizvoda (izdelki, ki ostanejo na koži in izdelki za področje oči potrebujejo več konzervansov)
- vrsta izdelka (nekateri konzervansi delujejo manj učinkovito v kompleksnih emulzijah)
- kombinacije (z združevanjem konzervansov se lahko njihova aktivnost zmanjša)
- dolžina roka uporabe (večji je rok trajanja, več konzervansov je potrebnih)

Na podlagi teh dejavnikov ni standardnega sistema konzerviranja, ki bi se lahko uporabljal za vse vrste kozmetičnih izdelkov. Kljub temu pa je navedenih nekaj primerov, kako se lahko podaljša rok uporabnosti kreme:

- brez konzervansov: nekaj dni
- ekstrakt semena grenivke (1 %): nekaj tednov
- metilparaben (1 %): nekaj mesecev
- propil-, metilparaben, diazolidinil urea (skupaj 1 %) in ekstrakt semena grenivke (1 %): od nekaj mesecev do več kot leto (5)

Čeprav so neželeni učinki konzervansov, kot so draženje kože in alergije, redki, naj njihova uporaba ne bo prevelika, naj se ne uporabljajo v višjih koncentracijah, kot je dovoljeno s predpisi FDA (Administracija hrane in zdravil -Food and Drug Administration) in EU, z Direktivo o kozmetičnih izdelkih). Obstaja nekaj dodatnih možnosti, kako se izogniti kvarjenju domačih kozmetičnih izdelkov:

- razkuževanje delovnih pripomočkov in posod z izopropilnim alkoholom ali njihova prisotnost v vreli vodi, 20 minut
- uporaba destilirane vode za izdelke
- izdelava izdelkov v majhnih količinah
- ne dajemo prstov v izdelke, posebej v kreme, uporabljamo spatulo
- izdelke shranjujemo v hladilniku, v odsotnosti sončne svetlobe in sončne toplote, izdelek mora biti označen z datumom izdelave (5). Vsak kozmetičen izdelek mora biti označen z minimalnim datumom uporabe, to ja datum, do katerega je najboljši izdelek porabiti. Kadar je ta daljši od 30 mesecev, bi moral potrošnik biti obveščen o tem, koliko časa po odprtju izdelka ga lahko brez škode še uporablja (6).

### **Izguba učinka konzervansov**

Poleg sivo-zelene plasti plesni na površini proizvoda obstajajo številni drugi dejavniki, ki kažejo, da so kozmetični izdelki kontaminirani z mikroorganizmi:

- izguba viskoznosti (izdelek postane redkejši)
- lomni količnik emulzije (ločitev vode in olja)
- motnost predhodno bistrih izdelkov
- izguba ali sprememba barve ali vonja
- padec pH (izdelki postanejo kisli) (5)

Pomen ohranjanja izdelkov je poudarjen s priporočilom o določitvi roka uporabnosti za izdelek. Rok trajanja izdelkov je odvisen od konzervansov, uporabljenih pri oblikovanju. Ustrezno konzerviranje mora preprečiti tudi ponovno kontaminacijo izdelka med njegovo uporabo in navzkrižne kontaminacije med uporabniki. Drugi dejavniki, na primer želja po zelenih ali naravnih izdelkih, prav tako vplivajo na vrsto konzerviranja, ki se uporablja. Poleg dodajanja antioksidantov je mogoče produkt pred oksidacijo varovati tudi z drugimi tehnikami (3).

### 1.3. SEZNAM DOVOLJENIH KONZERVANSOV V KOZMETIČNIH IZDELKIH

Konzervansi so navedeni na dva načina, in sicer: po IUPAC nomenklaturi (npr. 2, 4-heksadienojska kislina) in s trivialnimi imeni (npr. mravljična kislina). Način navajanja pa je odvisen od navajanja na izdelku.

Dovoljena koncentracija posameznega konzervansa je odvisna od vrste izdelka in njegovega načina uporabe.

**Preglednica I: Seznam dovoljenih konzervansov v kozmetičnih izdelkih z regulativo EU (6)**

<b>Kemijsko ime/INN</b>	<b>Dovoljena koncentracija v izdelkih, pripravljenih za uporabo</b>
benzojska kislina in njena natrijeva sol	0,5 %-2,5 % (kislina)
propionska kislina in njene soli	2 % (kislina)
salicilna kislina in njene soli	0,5 % (kislina)
2,4- heksa-dienojska kislina in njene soli	0,6 % (kislina)
formaldehid, paraformaldehid	0,1 %-0,2 % (prosti formaldehid)
bifenil-2-ol in njegove soli	0,2 % (kot fenol)
cinkov piriton	0,5 %-1 %
anorganski sulfiti in hidrogensulfitit	0,2 % (kot prosti SO <sub>2</sub> )
klorobutanol	0,5 %
4-hidroksibenzojska kislina, njene soli in estri	0,4 % (kot kislina) za enojni ester 0,8 % (kot kislina) za mešanica estrov

## Tadeja Gojkovič: Uporaba konzervansov v kozmetičnih izdelkih

3-acetil-6-metilpiran-2, 4 (3H)- dion in njegove soli	0,6 % (kot kislina)
mravljična kislina in njena natrijeva sol	0,5 % (kot kislina)
3,3'-dibromo-4,4'-heksametilendioksidbenzamidin (dibromoheksamidin) in njegove soli (vključuje izetionat)	0,1 %
fenilživosrebrove soli, tiomersal (vključno z boratom)	0,007 % (Hg) v zmesi z drugimi živosrebrovimi spojinami, ki so po tej uredbi dovoljene, ostane najvišja dovoljena koncentracija enaka 0,007 %
10-undecenojska kislina in njene soli	0,2 % (kot kislina)
5-pirimidinamin, 1, 3-bis(2-etilheksil)heksahidro-5-metil	0,1 %
5-bromo-5-fenil-1,3-dioksan	0,1 %
bronopol	0,1 %
2,4-diklorobenzilni alkohol	0,15 %
1-(4-klorofenil)-3-(3,4-diklorofenil)sečnina	0,2 %
klorokrezol	0,2 %
5-kloro-2-(2,4-diklorofenoksi)fenol	0,3 %
kloroksilenol	0,5 %
N,N"-metilenbis[N'[3-(hidroksimetil)-2,5-dioksimidazolidin-4-il]sečnina]	0,6 %
poli(metilen), $\alpha$ , $\omega$ -bis[[[(aminoiminometil)amino]iminometil]amino]-dihidroklorid	0,3 %
2-fenoksietanol	1,0 %
metenamin	0,15 %
metenamin 3-kloraliloklorid	0,2 %
1-(4-klorofenoksi)-1-(imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-on	0,5 %
1,3-bis(hidroksimetil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dion	0,6 %

## Tadeja Gojkovič: Uporaba konzervansov v kozmetičnih izdelkih

benzilalkohol	1,0 %
1-hidroksi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil 2-piridon in njegova sol monoetanolamina	0,5 %-1,0 %
2,2'-metilenbis(6-bromo-4-klorofenol)	0,1 %
4-izopropil-m-krezol	0,1 %
mešanica 5-kloro-2-metil-izotiazol-3-(2H)-ona z magnezijevim kloridom in magnezijevim nitratom	0 0015 % (mešanica 5-kloro-2-metil-izotiazol-3-(2H)-ona in 2-metilizotiazol-3(2H)-ona, v razmerju 3:1)
2-benzil-4-klorofenol	0,2 %
2-kloroacetamid	0,3 %
N,N"-bis(4-klorofenil)-3,12-diimino-2,4,11,13 tetradekandiamidin 5 in njegov diglukonat , diacetat in dihidroklorid	0,3 % (kot klorheksidin)
1-henoksipropan-2-ol	1,0 %
alkil (C <sub>12-22</sub> ) trimetilamonijev bromid in klorid	0,1 %
4,4-dimetil-1,3-oksazolidin	0,1%
N-(hidroksimetil)-N-(dihidroksimetil-1,3-diokso-2,5-imidazolidinil-4-N'-(hidroksimetil)sečnina	0,1 %
benzenkarboksimidamid, 4,4'-(1,6-heksandiilbis(oksi)bis) in njegove soli, vključno z izetionatom in p-hidroksibenzoatom	0,1 %
glutaraldehyd (pentan-1,5-dial)	0,1 %
5-etil-3,7-dioksa-1-azabicyklo[3.3.0] oktan	0,3 %
3-(p-klorofenoksi)-propan-1,2-diol	0,3 %
natrijev hidroksimetilamino acetat	0,5 %
srebrov klorid, prevlečen s titanijevim dioksidom	0,004 % (kot AgCl)
benzenmetanamonijev, N,N-dimetil-N-[2-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]etoksi]etil]-,klorid	0,1 %
benzalkonijev klorid, bromid in saharinat	0,1 % (kot benzalkonijev klorid)
metanol, (fenilmetoksi)	0,15 %
3-jodo-2-propinil-butyl karbamat	0,0075 %-0,1 %
2-metil-2H-izotiazol-3-on	0,01 %

## **1.4. KLASIFIKACIJA KONZERVANSOV**

Konzervansi so razdeljeni v dva glavna razreda: v protimikrobne konzervanse in antioksidante (3).

### **1.4.1. PROTIMIKROBNI KONZERVANSI**

Antimikrobni konzervansi so vključeni v pripravke za uničevanje ali zaviranje rasti mikroorganizmov, ki so se nehote pojavili med proizvodnjo ali uporabo. Uporabljajo se v sterilnih pripravkih, kot so kapljice za oči in v več odmernih injekcijah, pri katerih je potrebna sterilnost med uporabo. Lahko se dodajo tudi vodnim injekcijam, ki jih ni mogoče sterilizirati v končnem vsebniku in morajo biti pripravljene v aseptičnih pogojih. Konzervansi se uporabljajo tudi v kozmetiki, hrani in v ne sterilnih farmacevtskih pripravkih, kot so ustne tekočine in v kremah, da preprečijo mikrobno kvarjenje. Pripravki, ki naj ne bi vsebovali konzervansov, so injekcije namenjene cerebrospinalni tekočini, očem in srcu.

Britanska farmakopeja (BP- British pharmacopoeia) omenja, da dodatki protimikrobnih konzervansov radiofarmacevtikom, v vsebnikih za večkratno doziranje niso obvezni, razen če ni v monografiji (posebej) tako predpisano.

Protimikrobni konzervansi so razdeljeni v:

- protiglivične konzervanse in
- protibakterijske konzervanse

V skupino protiglivičnih konzervansov spadajo spojine, kot sta benzojska in askorbinska kislina in njune soli oz. fenolni derivati, metil, etil, propil in butil p-hidroksibenzoat (parabeni).

V skupino protibakterijskih konzervansov spadajo spojine, kot so kvaterne amonijeve soli, alkoholi, fenoli, živo srebro in bigvanidi (3).

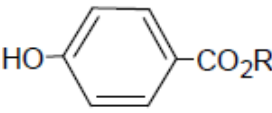
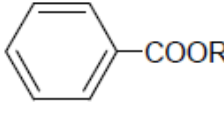
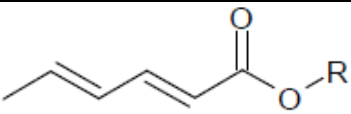
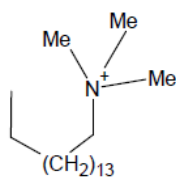
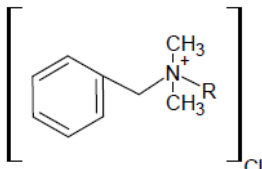
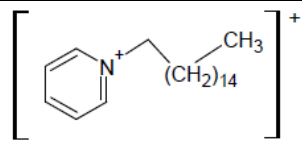
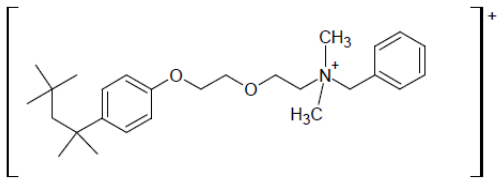
### **1.4.2. ANTIOKSIDANTI**

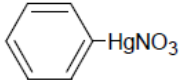
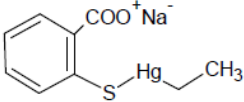
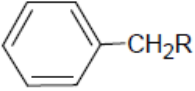
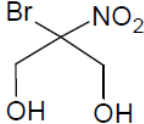
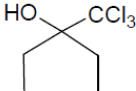
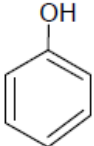
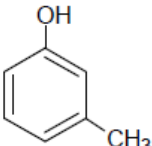
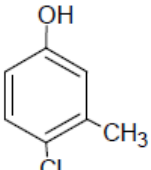
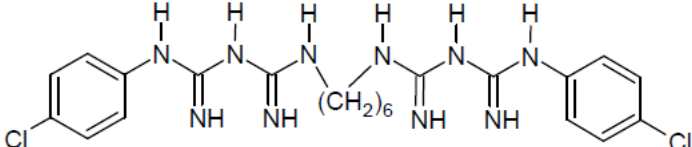
Antioksidanti preprečijo reakcije, ki nastanejo, ko sestavina izdelka reagira s kisikom v prisotnosti svetlobe, toplote ali nekaterih kovin. Antioksidanti tudi zmanjšajo škodo nekaterih bistvenih sestavin kozmetičnih izdelkov, ki so še posebej dovzetni za oksidativne poškodbe.

Razdeljeni so v 3 skupine. Prva skupina je poznana kot antioksidanti v primarnem pomenu (pravi antioksidanti), ker inhibirajo oksidacijo. To storijo na ta način, da zavrejo verižno reakcijo z radikali. Primeri le teh so: butilhidroksianisol alkilgalat, butilhidroksitoluen, nordihidroguaiarenska kislina in tokoferoli.

Drugo skupino sestavljajo reducenti. Te snovi imajo nekoliko nižji redukcijski potencial kot zdravilna učinkovina ali pomožna snov in se tako lažje oksidirajo. Reducenti lahko tudi vstopajo v reakcijo z radikali. Primeri so askorbinska kislina, kalijeve in natrijeve soli žveplove kisline. Tretja skupina antioksidantov je sestavljena iz snovi, ki delujejo sinergistično z antioksidanti iz prejšnjih dveh skupin. Sami po sebi imajo malo antioksidativnih lastnosti, vendar pa izboljšajo delovanje prej omenjenih antioksidantov na ta način, da reagirajo s težkimi kovinami (tvorijo komplekse), ki reakcijo oksidacije katalizirajo. Primeri le teh so: citronska kislina, editinska kislina in njene soli, lecitin in vinska kislina (3).

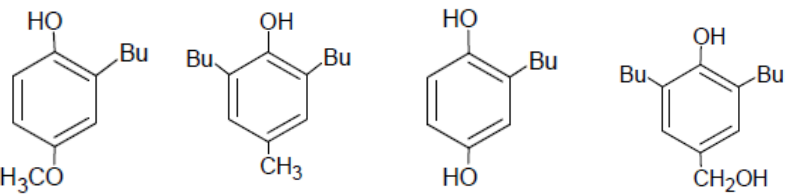
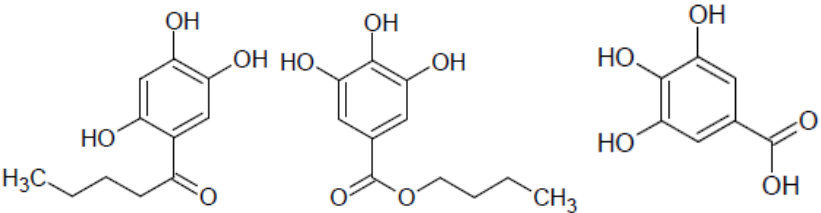
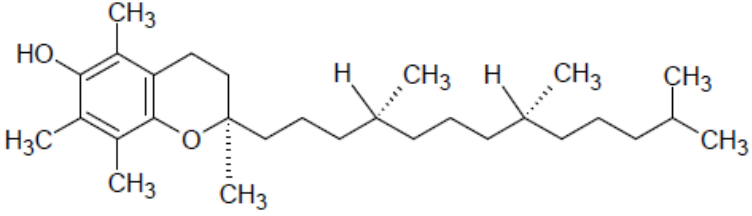
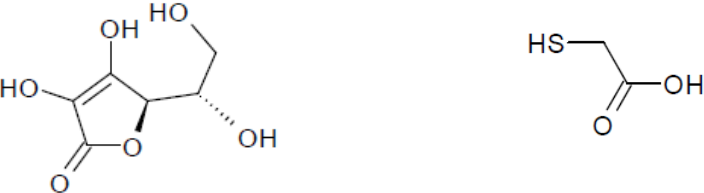
**Preglednica II: Razredi antimikrobnih konzervansov**  
(3)

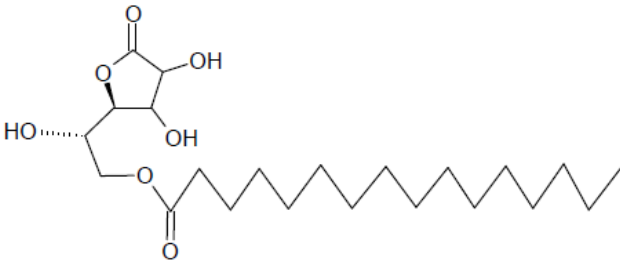
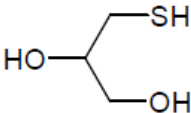
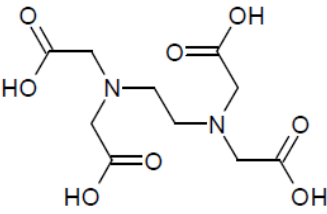
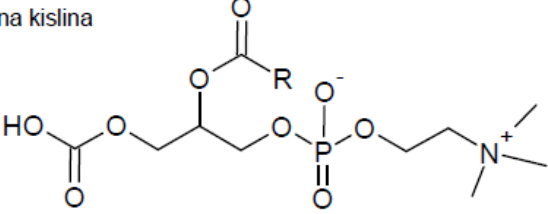
Razred	Kemijska struktura
<b>Parabeni</b>	<p>R=CH<sub>3</sub> metilparaben</p> <p>R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> etilparaben</p> <p>R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> propilparaben</p> <p>R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> butilparaben</p> 
<b>Kislina in njihove soli</b>	 <p>benzojska kislina R=H natrijev benzoat R=Na</p>  <p>sorbinska kislina R=H natrijev sorbat R=Na</p>
<b>Kvaterne amonijeve spojine</b>	 <p>cetrimid</p>  <p>benzalkonijev klorid</p>  <p>cetilpiridinijev klorid</p>  <p>benzetonijev klorid</p>

<p><b>Živosrebrevi konzervansi</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>fenilživosrebrev nitrat</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>tiomersal</p> </div> </div>
<p><b>Alkoholi</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>R= OH benzil alkohol R= CH<sub>2</sub>OH feniletil alkohol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>bronabol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>klorbutanol</p> </div> </div>
<p><b>Fenoli</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>fenol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>m-krezol</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>4-kloro-3-metilfenol</p> </div> </div>
<p><b>Bigvanidi</b></p>	<div style="text-align: center;">  <p>klorheksidin</p> </div>



**Preglednica III: Razredi antioksidantov**  
(3)

Razred	Kemijska struktura
<p><b>1. pravi antioksidanti: fenolni antioksidanti</b></p> <p>butiliran hidroksianizol (BHA)</p> <p>butiliran hidroksitoluen (BHT)</p> <p>terc-butil-hidrokinon (TBHQ)</p> <p>4-hidroksimetil-2, 6-diterc-butilfenol (HMBP)</p>	 <p>BHA                      BHT                      TBHQ                      HMBP</p>
<p><b>derivati trihidroksi benzena</b></p> <p>2, 4, 5-trihidroksi-butilfenon (THBP)</p> <p>propil galat (PG)</p> <p>galna kislina (GA)</p>	 <p>THBP                      PG                      GA</p>
<p><math>\alpha</math>-tokoferol</p>	 <p>vitamin E</p>
<p><b>2. reducenti</b></p>	 <p>askorbinska kislina (ASA)                      tioglikolna kislina (TGA)</p>

<p>askorbilpalmitat (ASP)</p>	
<p><b>Sulfiti</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <math display="block">^+ \text{Na}^- \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O}^- \text{Na}^+</math> <p>natrijev sulfat</p> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">^+ \text{Na}^- \text{O} - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{O}^- \text{Na}^+</math> <p>natrijev metabisulfit</p> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">^+ \text{Na}^- \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O}^- \text{H}^+</math> <p>natrijev bisulfit</p> </div> </div>
<p>tioglicerol</p>	
<p><b>3. sinergisti, kelatorji</b></p>	 <p style="text-align: center;">EDTA</p>
<p>lecitin</p>	<p>R = maščobna kislina</p> 

## 1.5. PROTIBAKTERIJSKI IZDELKI

Večina protibakterijskih mil kot aktivno sestavino vsebuje triklokarban. V preteklosti so mila vsebovala formaldehid, zato so bila zelo učinkovita za bolnišnično uporabo, ampak toksični učinki na koži in draženje so bili zelo pogosti. Trenutno tekoča mila vsebujejo triklosan, v koncentraciji do 1 %.

Prvi antiperspirant se je na trgu pojavil na začetku 20. stoletja. Temeljil je na aluminijevem kloridu, kateri je povzročil draženje kože in poškodbe tkanin, zaradi nizkega pH raztopine. Antiperspirant prepreči rast *Staphylococcus epidermidis* in bakterij družine *Corynebacterium*, tako da je na razpolago manj vlage pod pazduho. Sedaj antiperspiranti vsebujejo veliko aluminijevih soli ali kombinacije cirkonija in aluminija.

Deodoranti so lahko z ali brez antimikrobne aktivnosti, bodisi za preprečevanje vonja, v tem primeru vsebujejo parfume ali eterična olja, da prekrijejo vonj ali vsebujejo protibakterijska sredstva, predvsem alkohole in triklosan.

Aktivni sestavini v zobnih pastah sta predvsem triklosan in klorheksidin (7).

#### Preglednica IV: Najpogosteje uporabljeni konzervansi

(7)

Konzervans	Območje aktivnosti	Združljivost	Inaktivirajo ga	Optimalen pH
parabeni	glive, gram + bakterije	kationske spojine	anionske in neionske spojine, proteini	<7
imidazolidinil urea	široko, šibko	anionske in neionske spojine		4-9
diazolidinil urea	široko	kationske spojine in proteini		
izotiazolon	široko	anionske in neionske spojine	belilo, visok pH	4-8
formaldehid	široko	Anionske in neionske spojine	T <sup>0</sup> >60 <sup>0</sup> C	4-9
DMDM hidantoin		kationske spojine		
benzalkonijev klorid	gram+, gram – bakterije, šibek proti plesnim		anionske in kationske spojine, mila	4-9

2-bromo-2-nitropropanol-3-diol	široko	anionske, neionske in kationske spojine	toplota, visok pH, cistein, aluminij	<6
DMDM- dimetiloldimetilhidantoin				

## 1.6. REGULATIVA ZA VARNO UPORABO KONZERVANSOV V KOZMETIČNIH IZDELKIH

### 1.6.1. ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE (ZDA)

Zakone za hrano, zdravila in kozmetične izdelke v ZDA določa Uprava za hrano in zdravila (FDA), ki predstavlja agencijo odgovorno za varnost kozmetičnih izdelkov.

FDA je opredelila kozmetične izdelke, kot izdelke za mazanje, vlivanje, posipanje, škropljenje, nanašanje na človeško kožo ali kot izdelke, ki se uporabljajo kako drugače za človeško telo, za čiščenje, polepšanje, spodbujanje privlačnosti ali spremembo videza in na izdelke, ki se uporabljajo kot sestavni del kozmetičnih izdelkov, vendar ne vključuje mila. Izjema je milo, ki se uporablja le kot sestavina in vsebuje alkalne kovinske soli maščobnih kislin in se uporablja samo za čiščenje.

Nekateri kozmetični izdelki, ki so namenjeni za uporabo v diagnostiki, zdravljenju, ublažitvi zdravljenja ali preprečevanje bolezni so po FDA razvrščeni kot zdravila. Ta kategorija zajema zaščito pred soncem, zobne paste, sredstva proti potenju (v nasprotju z dezodoranti, ki so kozmetika), pripravke proti prhljaju, zdravilne losjone in tekočine za kožo, pripravke za zaščito kože in lasne regeneratore.

V skladu s predpisi morajo biti aktivne sestavine v kozmetičnih izdelkih varne in učinkovite, v skladu z ustrezno monografijo, ki zajema indikacijo.

Edina kategorija kozmetičnih sestavin, potrebna odobritve FDA, so barve, ki se uporabljajo v druge namene- barvanje las. Za splošno uporabo v kozmetiki je na voljo samo 36 certificiranih in 23 dovoljenih barv in še 7, ki so dovoljene le za določeno uporabo. Poleg teh je na voljo več certificiranih topnih barv.

Za ostale kozmetične sestavine je ocena varnosti odgovornost proizvajalca. V pomoč svojim članom je Združenje za kozmetiko, higieno, in dišave (CTFA- Cosmetic, Toiletry and

Fragrance Association) leta 1976 začelo s pregledom vseh razpoložljivih podatkov o sestavinah (CIR- Cosmetic Ingredient Review), prav tako so odločili ali je sestavina varna v skladu s pogoji uporabe.

Strokovni svet CIR trenutno zahteva naslednje podatke o varnosti kozmetičnih sestavin, ki so na prednostnem seznamu:

1. trenutna obsežnost uporabljenih podatkov
2. kemijski podatki, vključno z metodo proizvodnje in nečistoče
3. ultravijolično valovanje (UV- ultraviolet)- podatke o absorpciji; če je absorpcija v območju UVA ali UVB so potrebni podatki o fotopreobčutljivosti
4. podatki o koncentracijah uporabljenih pri ljudeh, ki povzročijo draženje kože in preobčutljivost
5. podatki o dermalni absorpciji, če gre za značilno dermalno absorpcijo je potrebnih 28 dni za podatke o dermalni in razvojni toksičnosti
6. dve študiji o genotoksičnosti, ena vključuje sesalce, če je test pozitiven, je potrebno test 2 letne kožne kancerogenosti klasificirati na osnovi različnih študij rakotvornosti

Dodatne študije se lahko zahtevajo glede na naravo in uporabo sestavine (8).

### **1.6.2. EVROPSKA UNIJA (EU)**

V Evropski uniji je kozmetika urejena z Direktivo o kozmetičnih izdelkih (76/768/EEC) in s tovrstnimi spremembami od leta 1976. Za namen te uredbe je kozmetika širše opredeljena kot v Združenih državah Amerike, in sicer kot vsaka snov ali pripravek, ki pride v stik z različnimi deli zunanjega človeškega telesa (povrhnjico, lasiščem, nohti, ustnicami ali zunanjimi spolovili), zobmi, sluznico ustne votline, ki se uporablja izključno ali predvsem, da jih očisti, odišavi, spremeni njihov videz in/ali izboljša telesni vonj in/ali jih varuje ali ohranja v dobrem stanju. Ta opredelitev zajema več kategorij izdelkov.

Znanstveni odbor za potrošniške izdelke (SCCS Scientific Committee on Consumer Products) je ugotovil za več snovi, da lahko povzročijo alergične reakcije, zato bi bilo potrebno njihovo uporabo omejiti in/ali zanje določiti ustrezne pogoje uporabe. Snovi, ki povzročajo alergijske reakcije pri velikem številu ljudi, bi bilo potrebno prepovedati ali zmanjšati koncentracijo.

Evropska unija skupaj z ZDA ne zahteva odobritve pred izdajo kozmetičnih izdelkov na trg. Vendar pa nekatere sestavine, predvsem barvila (razen barve za lase), konzervansi, sredstva za zaščito pred soncem zahtevajo odobritev, preden se lahko uporabljajo v kozmetičnih

izdelkih. Posebna skrb je namenjena uporabi barvil. Seznam dovoljenih barvil, ki obsega 157 snovi, je širši kot seznam veljaven v ZDA (8).

Postopek odobritve vključuje tudi posredovanje podatkov preko Evropsko kozmetičnega združenja (COLIPA- European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association), Evropskega trgovskega združenja do Evropske komisije. Podatke ocenjuje skupina neodvisnih strokovnjakov, ki sestavljajo Znanstveni odbor za kozmetologijo in neprehrambene proizvode (SCCNFP- Scientific Committee for Cosmetology and Non-Food Products), ki se odločijo ali je lahko sestavina sprejeta za uvrstitev v ustrezno prilogo.

V splošnih toksikoloških zahtevah za kozmetične sestavine, za katere je bila revizija narejena leta 1996, je navedeno:

Če je zahtevano, mora proizvajalec komisiji zagotoviti informacije o:

1. akutni toksičnosti
2. dermalni absorpciji
3. dermalnem draženju
4. draženju sluznice
5. preobčutljivosti kože
6. subkronični toksičnosti
7. mutagenosti
8. fototoksičnosti in fotomutagenosti (v primeru absorbirane UV- svetlobe)
9. podatki o učinkih izpostavljenosti človeka

Po zaužitju znatne količine izdelka ali kadar podatki o dermalni absorpciji kažejo, da se sestavine absorbirajo skozi kožo, ob upoštevanju toksikološkega profila sestavine in njene kemične strukture, lahko pričakujemo, da bodo potrebne dodatne informacije:

10. toksikokinetika
11. teratogenost, reproduktivna toksičnost, karcinogenost in dodatna genotoksičnost

Na podlagi člena 7a šeste spremembe kozmetične direktive so oblikovane pravne zahteve, ki pravijo, da morajo kozmetične družbe imeti tehnično dokumentacijo z informacijami o vsakem svojem izdelku. Ta zahteva velja natančno in strokovno za vsak kozmetični izdelek, tudi za uvožene izdelke.

Ta dokumentacija mora vsebovati podatke ali sestavine proizvodov, specifikacije in način proizvodnje, kot tudi oceno varnosti izdelka, ki jo izvajajo ustrezno usposobljeni strokovnjaki. Ocena mora upoštevati splošni toksikološki profil sestavin, njihovo kemijsko strukturo in potencialno stopnjo izpostavljenosti.

SCCNFP je odgovorna tudi za pripravo seznama prepovedanih snovi, ki se uporabljajo v kozmetiki in snovi, ki se lahko uporabljajo z nekaterimi omejitvami, povezanimi s kategorijo izdelkov, koncentracijo in/ali posebnimi zahtevami za označevanje.

Poleg teh zahtev morajo podjetja za uvedbo novih snovi slediti regulativi EU za prijavo novih snovi. Ti predpisi določajo, če snov ni navedena v Evropskem seznamu obstoječih kemičnih snovi (EINECS- European Inventory of Existing Chemical Substances), je to nova snov v EU. EINECS je zaprt seznam (zaprt leta 1981), h kateremu se ne morejo dodati nove snovi.

Snovi, ki niso zaprte v seznamu EINECS je potrebno pred trženjem v EU sporočiti v skladu z Direktivo sveta 92/32/EEC (sedma sprememba nevarnih snovi direktive EC). Prijavljene snovi so izdane v Evropskem seznamu novih kemičnih snovi (ELINCS- European List of New Chemical Substances). ELINCS je odprt seznam, h kateremu se lahko nove snovi sporočijo enkrat v skladu z Direktivo (8).

### **1.6.3. JAPONSKA**

Japonska ureditev je najbolj omejujoča. Medtem ko je opredelitev kozmetičnih izdelkov podobna tisti v ZDA, je število vrst izdelkov, ki štejejo »kot kvazi zdravila« (kot pri OTC- (Over the counter) zdravilih) veliko večje. Izdelki proti slabemu zadahu, preparati za kopanje, barve za lase, izdelki za trajno, depilatorji, losjoni za britje in kožni paketi štejejo za »kvazi zdravila«.

Na Japonskem lahko vsi kozmetični izdelki, ki so odobreni za trg s strani Ministrstva za zdravje in socialno varnost vsebujejo le tiste sestavine, ki so vključene v obsežni Licenčni standard kozmetičnih izdelkov po kategoriji (CLS- Comprehensive Licensing Standards) in ki morajo biti v skladu z nekaterimi opredeljenimi specifikacijami. Nove sestavine se lahko dodajo na seznam na podlagi predložitve ustreznih toksikoloških podatkov.

Za »kvazi zdravila« obstajajo sezname dovoljenih aktivnih snovi, ki se uporabljajo v barvah za lase, izdelkih za trajno kodranje las in v medicinskih zobnih pastah. Sezname za druge kategorije se šele pripravljajo. Sestavine, ki so sprejemljive v ZDA in/ali Evropi, so običajno sprejemljive za uporabo v kozmetičnih izdelkih, v državah, ki jih tu nismo omenjali (8).

## **1.7. DRUGE SESTAVINE V KOZMETIČNIH IZDELKIH**

Poleg konzervansov se v kozmetičnih izdelkih uporabljajo tudi dišave, različni mošusi, površinsko aktivne snovi in barvila. Vsaka od teh sestavin v kozmetičnem izdelku ima svojo nalogo, da nato končni izdelek služi svojemu namenu. Seveda pa je pomembno, da so vse te sestavine med seboj kompatibilne. Nekompatibilnosti lahko privedejo do neželenih reakcij med sestavinami, kar lahko povzroči tudi neželene toksične reakcije pri uporabi kozmetičnih izdelkov. V nadaljevanju navajamo nekatere sestavine kozmetičnih izdelkov, ki morajo biti kompatibilne z uporabljenimi konzervansi v izdelku.

### **1.7.1. DIŠAVE**

Dišave se pogosto uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, bodisi za zagotavljanje neposredne končne koristi, kot v primeru parfumov, toaletnih vod in dezodorantov ali pa se uporabljajo za povečanje sprejemljivosti drugih kozmetičnih izdelkov, da prekrijejo neželene vonje ali dajejo prijeten vonj za povečanje privlačnosti proizvoda.

Potencialne snovi, ki izzovejo alergijski kontaktni dermatitis in v nekaterih primerih kontaktno koprivnico, ki je lahko imunološkega in neimunološkega izvora, so dobro poznane in obširno raziskane. Samoregulatorne pobude Raziskovalnega inštituta za dišavne snovi (RIFM- Research Institute for Fragrance Materials ) in Mednarodno združenje za raziskavo dišav (IFRA- International Fragrance Research Association) so privedle do sistematičnega pregleda dišavnih komponent za toksikološke, ekotoksikološke in potencialno preobčutljivostne snovi. Kot rezultat so bile nekatere komponente prepovedane za uporabo ali je bila njihova uporaba omejena na podlagi njihove koncentracije.

Uporabljena koncentracija in okoliščine uporabe, obseg in mesto uporabe izdelkov, pogostost uporabe, integriteta kožne bariere in osnovne bolezni kože, lahko v celoti vplivajo na morebitno preobčutljivost, ki izzove dermatološke reakcije (8).

#### **1.7.1.1. NITROMUŠOSI**

Trenutno obstajajo 4 nitroaromatične mošusne spojine, ki se uporabljajo v dišavni industriji. To so: mošus ksilena, mošus toluena, mošus tibetina in mošus moskena. Mošus ksilena in mošus ketona sta najpomembnejša od teh, ker se mošus tibetina in mošus moskena



uporabljata v manjših količinah. Te spojine imajo kot sestavine parfumov varno zgodovino uporabe več kot 100 let, poleg tega ni poročil o povzročanju neželenih učinkov pri ljudeh. Pri petem nitromošusu, ki se imenuje mošus ambrete, je bilo ugotovljeno, da povzroča nevrotoksičnost in atrofijo testisov pri podganah po oralni ali lokalni uporabi. Poleg tega je bilo pri mošusu ambrete ugotovljeno, da povzroča fototoksičnost pri nekaj posameznikih. Zaradi tega je mošus ambrete prepovedano uporabljati v vseh dišavah (8).

### **1.7.2. POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI**

Površinsko aktivne snovi se na splošno uporabljajo v različnih koncentracijah, v pripravkih kot so šamponi, izdelki za umivanje telesa in v drugih tipih proizvodov, kot so izdelki za čiščenje kože, v relativno nizkih koncentracijah pa se uporabljajo kot emulgatorji in vlažilci v drugih kategorijah izdelkov. Njihove biokemijske lastnosti vključujejo interakcije z membranami, ki vključujejo adsorpcijo na površini in spremembe v prepustnosti membrane in pri višjih koncentracijah celično lizo in raztapljanje sestavnih membranskih proteinov. Kationsko in anionsko površinsko aktivne snovi interagirajo tudi z beljakovinami, s posledičnim otekanjem rožene plasti, lahko nastanejo neaktivni encimi zaradi konformacijske spremembe ali pa se vežejo na aktivno mesto encima.

Jakost površinsko aktivnih snovi je odvisna od koncentracije, ki izzove draženje kože in sluznice, za njih na splošno velja, da ne povzročijo značilne preobčutljivosti, kot je to značilno za haptene, ki tvorijo močne vezi z endogenimi proteini.

Zaradi njihove razmeroma nizke jakosti za perkutano absorpcijo pri normalnih pogojih kozmetične uporabe je verjetnost sistemskih škodljivih posledic površinsko aktivnih snovi majhna (8).

### **1.7.3. BARVILA**

Barvila so snovi, ki so izključno ali v glavnem namenjene barvanju kozmetičnega izdelka, celotnega telesa ali določenih delov telesa, na osnovi absorpcije ali odboja vidne svetlobe. Za barvila se štejejo tudi predhodne sestavine za oksidativna barvila za lase (6).

Barvila so glede na kemizem razvrščena v organska in anorganska. Organska barvila so prvotno poimenovali barve premogovega katrana ali anilinov, ker so pridobljene iz premoga. Vendar pa so danes skoraj vsa organska barvila sinteznega izvora, in so na voljo kot topne in netopne v vodi in oljih. EU uporablja oznako E za barvila, to je sistem dajanja številčne

oznake z aditivi za živila, od katerih so nekateri uporabljajo tudi v kozmetiki in izdelkih za osebno nego. V ZDA so odobrili organska barvila, ki so razvrščena kot:

- FD&C: za uporabo v hrani, zdravilih, in kozmetičnih izdelkih
- D&C: za uporabo v zdravilih, kozmetičnih izdelkih, vključno s tistimi, ki pridejo v stik s sluznico in ki se lahko zaužijejo
- zunanji D&C: za uporabo v zdravilih in kozmetičnih izdelkih, ki ne pridejo v stik s sluznico in ki se ne morejo zaužiti

Anorganska barvila so sestavljena iz netopnih spojin, ki so bodisi naravnega (npr. kaolin ali ogljikovi depoziti) ali sinteznega izvora. Nimajo enake vrste tveganj za zdravje kot organska barvila. Vendar pa anorganska barvila niso na voljo v različnih odtenkih tako kot organska in niso topna v vodi, kar omejuje njihovo uporabo.

Poleg anorganskih barvil se uporabljajo tudi naravna barvila. To so običajno karamelne barve, olje korenja, izvleček pese, kana in sadni in zelenjavni sokovi.

Barvila se izbirajo na podlagi predpisov, saj obstaja veliko dejavnikov, ki vplivajo na pravilno izbiro barvila. Vendar pa obstajajo tudi naravna barvila, ki niso dovoljena, kot so kana, srebro ali svinčev acetat. Izbira barvil je odvisna tudi od lastnosti izdelka. Ker lahko številni dejavniki vplivajo na stabilnost in delovanje barvil (npr. površinsko aktivne snovi in pH vrednost), lahko enaka količina istega barvila da drugačen odtenek v drugačnem izdelku. Barvila so izjemno učinkovita, zato so potrebni minimalni odmerki, ki so potrebni za barvo kozmetičnega izdelka (9).

## **1.8. NARAVNA KOZMETIKA**

Tudi kozmetični izdelki, ki so certificirani kot naravna kozmetika, vsebujejo konzervanse. Vendar se le ti razlikujejo od vesplošno uporabljenih konzervansov po načinu izvora, saj so naravni konzervansi naravnega izvora.

Za uporabo v izdelkih naravne kozmetike so certificirani konzervansi: benzojska kislina, njene soli in estri, benzilni alkohol, mravljična kislina, propionska, salicilna, sorbinska kislina in njihove soli (10).

Na trgu se je začela pojavljati naravna ali organska kozmetika, alternativa običajni kozmetiki, ki vsebuje številne zdravju škodljive sintetične snovi. Naravna ali organska kozmetika

vsebuje za razliko od običajne kozmetike sestavine naravnega, predvsem rastlinskega izvora. Vendar se tudi tu pojavlja dvom, saj naravno ne pomeni tudi vedno varno, temveč ravno nasprotno, naravno je lahko zelo strupeno. Ravno zaradi tega kozmetični izdelki ne smejo vsebovati nekaterih rastlin oziroma njihovih izvlečkov. Take snovi so lahko močni strupi, rakotvorne snovi ali hormonski motilci. Naravne sestavine rastlinskega izvora, ki imajo podobno funkcijo kot sintezne spojine, so lahko celo manj varne, saj ne vemo, kaj se je dogajalo pri pridelovanju, nabiranju, sušenju, drobljenju, shranjevanju in med postopki ekstrakcije. Vendar pa imajo kozmetični izdelki z rastlinskimi sestavinami tudi številne prednosti, saj se učinkovitost sinteznih ponaredkov ne more primerjati z učinkovitostjo rastlinskih izvlečkov (11). Organsko/bio/ekološko pridelane sestavine imajo višjo vsebnost kozmetično aktivnih snovi. Vsebujejo več vitaminov, antioksidantov in ostalih snovi, ki imajo pomembno vlogo pri zaščiti pred prezgodnjim staranjem kože in pri ohranjanju njenega zdravja (12).

Dvom se pojavi tudi pri tem, da evropska zakonodaja ne navaja enotne opredelitve naravne oziroma organske kozmetike. Tako ni jasno, do katere mere še lahko neko snov ali izdelek poimenujemo kot naravno ali organsko (11). Vendar pa so v Evropi med najbolj priznanimi standardi naravne in ekološke kozmetike predpisani standardi organizacij:

- **BDIH** (Nemčija- Združenje proizvajalcev in trgovcev kozmetike in naravne kozmetike, dodatkov prehrane, polnovredne hrane, zdravil brez recepta ter medicinskih aparatov (14)): izdelek s to oznako ne sme vsebovati sestavin preizkušenih na živalih, živalskih sestavin, gensko spremenjenih organizmov, sintetičnih dišav, umetnih barvil, parafinov, silikonov, naftnih derivatov, etoksiliranih surovin, anorganskih soli in mineralov. Poleg tega mora biti embalaža biološko razgradljiva (13).
- **ECOCERT** (Francija- je akreditirani organ za podeljevanje certifikatov (15)): vseh 95% sestavin mora biti pridelanih ekološko, če želi izdelek dobiti oznako naravni in ekološki kozmetični izdelek, v primeru izdelka s certifikatom za naravni kozmetični izdelek, mora biti v njem vsaj 50% sestavin ekološke pridelave. V izdelkih je prepovedana uporaba etoksiliranih sestavin, glikolov, parabenov in umetnih dišav. Izdelki ne smejo biti preizkušeni na živalih (13).
- **COSMEBIO** (Francija- Združenje za ekološko kozmetiko (15)) in **BIOGARANTIE** (Belgija- Združenje za ekološko kozmetiko (15)): izdelek s to oznako mora imeti 95 % sestavin iz ekološke pridelave s certifikatom; prepovedane so kemične sinteze

sestavin, petrokemični derivati, sestavine ne smejo biti toksične za ljudi in vodne živali in ne smejo biti obsevane (13).

- **AIAB/ICEA** (Italija- združenje članov, kmetov, pa tudi drugih profesionalcev, predvsem ekologov in ekoloških društev, ki so ustanovili inštitut ICEA, ta pa je akreditiran za dodeljevanje certifikatov (15)): sestavine ne smejo biti gensko spremenjene, obsevane, količina sestavin v izdelku, ki so iz ekološke kmetijske pridelave s certifikatom, pa ni predpisana (13).
- **SOIL ASSOCIATION** (Velika Britanija- britansko združenje (15)): izdelek mora vsebovati od 70 % do 95 % sestavin iz ekološke pridelave in največ do 5 % sintetičnih snovi. V primeru, da izdelek vsebuje 95 % ekoloških sestavin, ga lahko poimenujemo z imenom ekološki kozmetičen izdelek (ang. organic) (13).
- Standarda **NATRUE in COSMOS**: NaTrue je vseevropski standard, kjer so izdelali tri ravni, ki jih označujejo z zvezdicami. Kozmetični izdelki z dvema zvezdicama (naravno in ekološko) morajo vsebovati 70 % rastlinskih sestavin ekološke pridelave, tisti s tremi zvezdicami (ekološko) pa 95 %. Pri vseh treh ravneh lahko uporabijo od 5 % do 15 % sintetičnih sestavin. Standard **COSMOS** je vseevropski standard, ki kozmetiko deli na naravno in ekološko (bio, organsko) tako, kot to predpisujejo posamezni standardi vseh šestih inštitucij (**BDIH, SOIL ASSOCIATION, ECOCERT, BIOGARANTIE, COSMEBIO in ICEA**) (13).

Korak naprej predstavlja organska kozmetika, kjer je celoten proces od gojenja rastline (brez pesticidov in organskih gnojil) do njihove uporabe v izdelku popolnoma naraven, brez dodatka kakršne koli kemične snovi. Edino zagotovilo, da je izdelek res naraven ali organski, je certifikat za naravno oziroma organsko kozmetiko. Izdelek s certifikatom naravne kozmetike ne sme vsebovati etoksiliranih surovin, silikonov, parafina in drugih naftnih derivatov, sintetičnih barvil in dišav, gensko spremenjenih snovi in ne sme biti testiran na živalih. Proizvodnja mora biti prijazna do okolja, embalaža pa mora biti iz okolju prijaznih materialov. Vendar pa ti certifikati nimajo enotnega sistema označevanja oziroma poimenovanja kozmetičnih izdelkov.

Prava organska kozmetika bi naj bila izdelana iz naravnih sestavin glede na potrebe posameznikov in bi se porabila v enem mesecu (11).

## **1.9. VPLIV LASTNOSTI KEMIKALIJ NA TOKSIKOLOŠKO OCENO**

Izhodišče toksikoloških preiskav je jasna kemijska definicija o sestavinah glede na njihovo kemijsko sestavo, kemijsko strukturo, čistost in morebitno nečistost. Pri vrednotenju toksikoloških podatkov o obstoječih kemikalijah mora toksikolog razmisliti o specifikaciji testiranih sestavin, saj lahko majhne količine nečistoč povzročijo toksičnost sestavine, ki jo testiramo. To je še posebej pomembno, ko so toksikološke raziskave izvedene v različnih časovnih obdobjih, z različnimi preiskovalci. Podobno velja, kjer se načrtujejo nova toksikološka testiranja, saj se morajo sestavine v celoti kemijsko karakterizirati in vsa opravljena testiranja se morajo izvesti na enaki specifikaciji in kjer je to mogoče, na enaki proizvodni seriji.

Fizikalno kemijske lastnosti, kot so topnost, porazdelitveni koeficient in druge, lahko koristijo za vse toksikološke ocene, saj lahko napovejo nekaj toksikoloških lastnosti, od katerih je npr. zelo pomembna absorpcija skozi kožo. Zato je dobro poznati kemijske lastnosti sestavin, preden začnemo s toksikološko oceno (16).

### **1.9.1. AKUTNA TOKSIČNOST**

Akutna toksičnost vključuje škodljive učinke, ki so lahko posledica enkratne ali večkratne izpostavljenosti snovi v roku 24 ur. Izpostavljenost se nanaša na oralno in kožno izpostavljenost in na vdihavanje. Ocenitev potenciala akutne toksičnosti je potrebna za določanje škodljivih učinkov, ki se lahko pojavijo po nezgodni ali namerni kratkotrajni izpostavljenosti (17).

Veliko sestavin, ki se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, je že opravilo registracijo kot nove kemikalije, ki jih mnogi uporabljajo v drugih izdelkih. Ker so običajno podatki o akutni toksičnosti na voljo, ni potrebe po pridobivanju teh podatkov. Glede na splošno nizko izpostavljenost posameznih sestavin v kozmetičnih izdelkih je akutna toksičnost redko omejevalni dejavnik pri oceni varnosti kozmetičnih sestavin. Kadar moramo pridobiti nove podatke o akutni toksičnosti, uporabimo eno od treh metod, ki jih je sprejela Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD- Organization for Economic Cooperation and Development) za oceno akutne oralne toksičnosti (16).

### **1.9.2. DRAŽENJE KOŽE**

Pri neposredni uporabi kemikalij se lahko kot posledica pojavi draženje kože, ki predstavlja zapleten proces, ki zajema široko družino (nepovezanih) kožnih reakcij.

V regulatorni toksikologiji se akutni dražilni učinek meri s stikom posameznih snovi v visokih koncentracijah. Potrošniki se srečujemo z vrsto neželenih učinkov, od blagih senzoričnih učinkov (tiščanje, srbenje, pekoč občutek, zbadanje), do urtikarije (včasih imenovana kot takojšnja reakcija), pa vse do kumulativnih dražilnih odgovorov (suha koža, pordelost) in navsezadnje tudi s hudim draženjem, razjedami na koži, poškodbami kože, ki so lahko posledica prekomerno prisotnih močnih kemikalij v pripravkih za lase.

Ponavljajoča izpostavljenost je najpogostejši vzrok draženja kože. Te kožne reakcije so značilne v blažji obliki, ki se kažejo kot suhost in pordelost (eritem) in so najpogosteje povezane s ponavljajočo površinsko izpostavljenostjo. Takšne reakcije lahko pri povečani izpostavljenosti kože povzročijo površinski izdelki, kot so tekoča mila, šamponi, geli za tuširanje. Vendar pa lahko tudi ne površinski izdelki pri zelo občutljivih posameznikih povzročijo draženje (16).

### **1.9.3. PREOBČUTLJIVOST KOŽE**

Preobčutljivost zahteva sistemsko sodelovanje imunskega sistema, saj je draženje posledica iz neposrednega lokalnega odziva kože. Kemikalije, ki lahko uspešno prodrejo v povrhnjico, reagirajo z beljakovinami kože, to pa povzroči lokalne poškodbe, kar zazna imunski sistem. Take kemikalije imajo sposobnost, da povzročijo zakasnelo preobčutljivost (alergija), ki je posledica T-celično posredovanega odgovora. Z naslednjim stikom s kožo lahko enaka ali zelo podobna snov izzove lokalno vnetje, značilno za to vrsto alergije, ki ga pogosto imenujemo alergijski kontaktni dermatitis (16).

### **1.9.4. GENOTOKSIČNOST**

Genotoksičnost opisuje škodljive učinke na celičen genski material, ki vpliva na njegovo celovitost. Genotoksične snovi so poznane kot potencialno mutagene ali karcinogene, zlasti tiste, ki lahko povzročijo genske mutacije in prispevajo k razvoju tumorjev (18).

Ocena genotoksičnosti je obvezna za vse sestavine kozmetičnih izdelkov, glede na naslednje genotoksične učinke:

- mutagenost na ravni gena
- klastogenost (poškodba in/ali preureditev kromosoma)
- aneuploidija (nenormalno število kromosomov) (16)

### 1.9.5. SISTEMSKA TOKSIČNOST

Proizvajalec odgovarja za sistemsko toksičnost kozmetičnih izdelkov. Obravnava se v smislu posameznih sestavin in ne kot končen izdelek.

Splošna načela postopkov o oceni tveganja so bila dobro dokumentirana (WHO/UNEP/ILO, 2001; Evropska komisija, Generalni direktorat za zdravje in varstvo potrošnikov, 2000). Ocena varnosti uporabe, ki se uporabljajo za kozmetične sestavine, je enaka kot za vse druge kemikalije in sicer se ugotavlja:

- **ugotavljanje nevarnosti:** to je identifikacija intrinzičnih toksikoloških lastnosti kemikalij, ki jih določijo *in vitro* ali *in vivo* toksikološki testi. Lahko pa tudi vključujejo kvantitativen odnos med strukturo in učinkom (QSAR- Quantitative Structure-Activity Relationship).
- **ocena odmerka in odziva:** ugotavljamo kdaj se pojavi toksičen učinek. Kot parameter s katerim lahko opredelimo, pri katerem odmerku se pojavijo toksični učinki, uporabljamo NOAEL (No observed adverse effect level). V primerih, ko ne moremo določiti praga toksičnosti, določimo LOAEL (Lowest observed adverse effect level)
- **ocena izpostavljenosti:** opredelimo izpostavljenost ljudi kemikalijam s predvideno uporabo.
- **opredelitev tveganja:** gre za izračun verjetnosti, da bi kemikalija lahko povzročila škodo za zdravje ljudi. Za učinek praga se izračuna meja varnosti (MOS- margin of safety), pri čemer je MOS opredeljen kot NOAEL/izpostavljenost. Za sistemsko toksičnost je MOS večja od 100 (16).

### 1.10. OCENJEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI

Kozmetičnim izdelkom smo izpostavljeni predvsem preko kože, čeprav bi bilo potrebno za izdelke za ustnice in zobozdravstveno nego upoštevati tudi zaužitje. Glavne ugotovitve pri izpostavljenosti s kozmetičnimi izdelki so naslednje:

- **pogostost izpostavljenosti.** Proizvod je lahko namenjen za več aplikacij na dan, kot na primer krema za roke, vsakodnevno uporabo, kot so geli za prhanje ali občasno uporabo, kot so izdelki za barvanje las.
- **trajanje izpostavljenosti.** Izdelki, kot so kreme za kožo, so namenjeni temu, da ostanejo na koži, medtem ko se izdelki, kot so šamponi ali geli za prhanje, sperejo s kože.
- **koncentracija sestavine v končnem izdelku.** Nekatere sestavine, kot so zdravilne učinkovine, konzervansi, barvila in sestavine dišav, se uporabljajo v nizkih mejah v pripravkih, medtem ko so druge, ki tvorijo osnovo pripravka prisotne v visokih koncentracijah. Potrebno je tudi upoštevati kumulativno izpostavljenost, saj se številne sestavine uporabljajo v mnogih različnih izdelkih.
- **območje izpostavljenosti kože.** V nekaterih primerih, kot je losjon za telo, je izpostavljena velika površina, medtem ko je pri izdelkih za ličenje izpostavljen le obraz.
- **količina proizvoda uporabljenega pri vsaki aplikaciji.** Prav tako se nekateri izdelki, na primer mila, uporabljajo v precej razredčeni raztopini, kar nato vpliva na skupno izpostavljenost.
- **kumulativna izpostavljenost.** Številne sestavine so skupne za različne vrste kozmetičnih izdelkov, zato je potrebno oceno kumulativne izpostavljenosti iz niza izdelkov prav tako upoštevati.
- **drugi dejavniki.** Obstajajo lahko številne druge posebne okoliščine, ki lahko vplivajo na izpostavljenost. Ti vključujejo: integriteto kože, saj lahko kožne pregrade ogrožajo povečanje kožne penetracije, izdelki namenjeni za dojenčke in majhne otroke, ti imajo veliko površino glede na telesno maso, oksidativne barve za lase, kjer sestavine reagirajo z lasmi, izdelke, ki pridejo v stik s sluznico, kjer je tanka kožna epiteljska plast minimalna (16).



## **2. NAMEN DELA**

Namen diplomske naloge bo pregledati ustrezno literaturo in zakonodajo za varno uporabo kozmetičnih izdelkov za Evropsko unijo, Združene države Amerike in Japonsko. Zanimale nas bodo snovi, ki sestavljajo kozmetične izdelke. Glavni cilj naloge bo pregled uporabljenih konzervansov v kozmetičnih izdelkih, ki so dostopni v prodaji. Predstavili bomo klasifikacijo in način delovanja konzervansov, na osnovi izbranih kozmetičnih izdelkov bomo skušali ugotoviti, kateri konzervansi se najpogosteje uporabljajo. Na osnovi ustrezne literature bomo nato ocenili njihovo varnost, vpliv na organizem in okolje.

### 3. MATERIALI IN METODE

Izbrali smo 42 kozmetičnih izdelkov, ki niso kvalificirani kot naravna kozmetika, od tega smo izbrali 5 zobnih past, 6 krem, 5 gelov za tuširanje, 5 losjonov za telo, 5 senčil, 5 šmink in 6 deodorantov. K izbranim kozmetičnim izdelkom smo pripisali vsebujoče konzervanse.

- zobna pasta Colgate- metilparaben, propilparaben
- zobna pasta Signal- fenoksietanol, glicerin
- zobna pasta Aquafresh- glicerin
- zobna pasta S Budget- glicerin, metilparaben
- zobna pasta L' ANGELICA- glicerin
- krema za telo Dove- metilparaben, propilparaben, fenoksietanol,
- krema za roke 48, Lek- metilparaben, propilparaben
- krema za roke Kamill- glicerin, fenoksietanol, metilparaben, etilparaben, butilparaben, propilparaben, izobutilparaben
- krema za obraz in telo Hipp- fenoksietanol, metilparaben, propilparaben
- krema za obraz Kozmetika Afrodita- fenoksietanol, glicerin, propilen glikol, BHT
- krema za zmanjšanje celulita Kozmetika Afrodita- propilen glikol, metilparaben, propilparaben, BHT
- gel za tuširanje Palmolive- glicerin
- gel za tuširanje Dusch das- propilen glikol
- gel za tuširanje Nivea- glicerin, fenoksietanol, propilparaben, metilparaben, benzilalkohol
- gel za tuširanje Fa- propilen glikol
- gel za tuširanje Dove- glicerin, BHT
- losjon za telo Balea- fenoksietanol, metilparaben, etilparaben, butilparaben, izobutilparaben, propilparaben, benzilalkohol
- losjon za telo Dvorec Trebnik- glicerin, benzilalkohol, fenoksietanol, metilparaben, etilparaben, butilparaben, propilparaben
- losjon za telo Kozmetika Afrodita- glicerin, propilen glikol, metilparaben
- losjon za telo Subrina- glicerin, metilparaben, propilparaben, propilen glikol, benzilalkohol
- losjon za telo Kozmetika Kancilja- glicerin, propilen glikol, metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, izobutilparaben

- senčilo za oči Essense- fenoksietanol, metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, izobutilparaben
- senčilo Nivea- propilparaben, etilparaben, metilparaben, BHT
- senčilo Casuelle- propilparaben, BHT
- senčilo MA KE UP FACTORY- fenoksietanol, propilparaben, butilparaben, metilparaben, etilparaben
- senčilo Manhattan- fenoksietanol, metilparaben, butilparaben, etilparaben, izobutilparaben, propilparaben
- puder Cadea Vera Young- glicerin, metilparaben, propilparaben
- puder Manhattan- propilen glikol,
- puder Nivea- glicerin, BHT, metilparaben, benzilalkohol,
- puder Oriflame- metilparaben, propilparaben, glicerin
- puder L'oreal- metilparaben, propilparaben
- šminka Essense- BHT, propilparaben
- šminka Oriflame- benzilalkohol, metilparaben, propilparaben
- šminka Nivea- propilparaben, BHT
- šminka Avon- metilparaben, propilparaben, butilparaben
- šminka Manhattan- benzilalkohol
- deodorant Nivea- glicerin
- deodorant Dove- glicerin, benzilalkohol
- deodorant Rexona- BHT, benzilalkohol
- deodorant Fa- benzilalkohol, fenoksietanol
- deodorant Dush das- BHT
- deodorant Aveo- fenoksietanol

Za najpogosteje uporabljene konzervanse, predvsem za tiste, ki imajo škodljive učinke, smo pridobili podatke, fizikalne lastnosti, nezdružljivost in varnost, ki lahko služijo za toksikološki profil.

Te podatke smo pridobili predvsem iz knjige *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Primerna izbira je predvsem, zaradi vseh združenih podatkov, katere lahko uporabimo za oceno varnosti snovi. Na spletu smo podatke pridobili v podatkovni bazi TOXNET, s pomočjo iskalnika, v katerega smo vnesli imena iskanih konzervansov.

Tadeja Gojkovič: Uporaba konzervansov v kozmetičnih izdelkih

Pridobljene rezultate smo predstavili procentualno in prikazali grafično z Microsoft Office Excel 2007 (Windows).

#### 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

Ker ima konzerviranje kozmetičnih izdelkov velik pomen pri preprečevanju mikrobiološkega kvarjenja, so konzervansi prisotni v vseh kozmetičnih izdelkih.

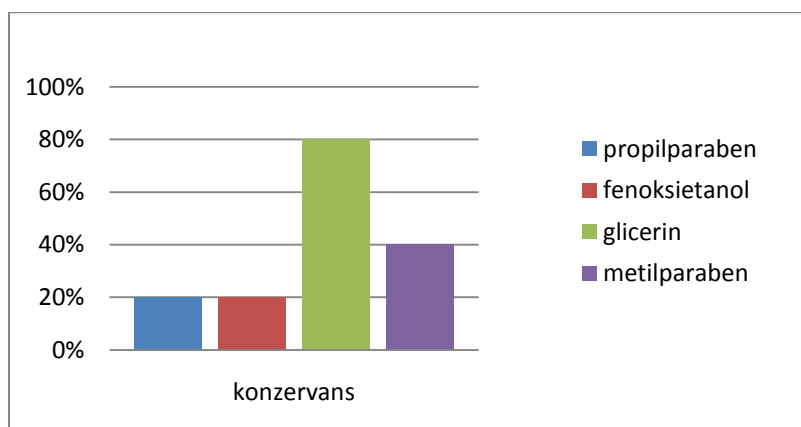
Na osnovi izbranih kozmetičnih izdelkov različnih blagovnih znamk smo po pregledu sestavin skušali ugotoviti, kateri so najpogosteje uporabljeni konzervansi v posameznih oblikah kozmetičnih izdelkov (kreme, zobne paste,...) in kateri se najpogosteje uporabljajo v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih.

V izbranih izdelkih koncentracije konzervansov niso deklarirane na embalaži, zato le teh ne poznamo. Sklepamo lahko, da so konzervansi v izdelkih v območju dovoljenih koncentracij.

Preglednica V nam podaja rezultate o pogostosti uporabe posameznih konzervansov v zobnih pastah, poleg tega nam daje vpogled v to, kateri od teh konzervansov se najpogosteje uporablja v tej obliki izdelka. Za pridobitev teh podatkov smo uporabili 5 izdelkov, v katerih smo najprej pregledali, katere konzervanse vsebujejo, in nato smo računsko določili, kateri se najpogosteje uporabljajo v tej obliki izdelka. V zobnih pastah se tako najpogosteje uporablja glicerol, kar predstavlja 80 % delež v tej obliki izdelka, kar je razvidno iz Grafa 1.

**Preglednica V: Uporabljeni konzervansi v zobnih pastah**

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Število zobnih past, ki so ga vsebovale
metilparaben	40	2
propilparaben	20	1
fenoksietanol	20	1
glicerol	80	4



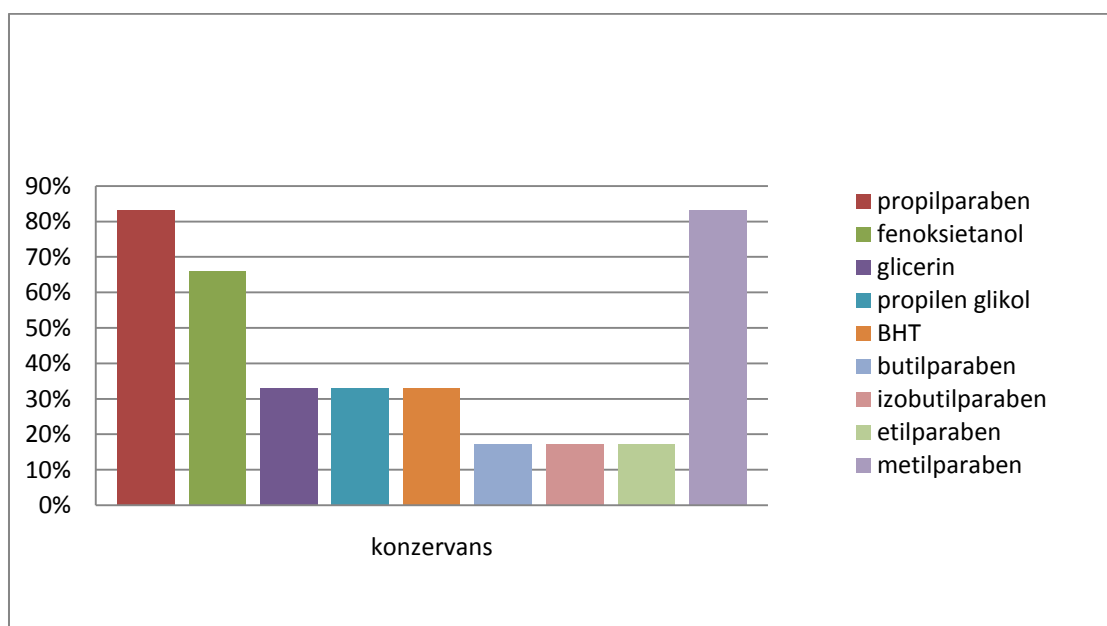
**Graf 1: Delež posameznih konzervansov v zobnih pastah**

V teoriji je zaslediti, da se glicerin veliko uporablja v zobnih pastah, kar je razvidno tudi iz naših rezultatov. Njegova obširna uporaba temelji še na drugih lastnostih oz. vlogah, ki jih ima v kozmetičnih izdelkih. V zobnih pastah se uporablja predvsem kot sladilo, zaradi sladkega okusa.

Preglednica VI predstavlja delež posameznih konzervansov v kremah. Najpogosteje uporabljena konzervansa v tej obliki izdelka sta metilparaben in propilparaben, ki predstavljata med 6 izdelki 83 %. Rezultati posameznih vrednosti uporabljenih konzervansov so prikazani v Grafu 2.

**Preglednica VI: Uporabljeni konzervansi v kremah**

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Število krem, ki so ga vsebovale
metilparaben	83	5
propilparaben	83	5
fenoksietanol	66	4
glicerin	33	2
propilen glikol	33	2
BHT	33	2
butilparaben	17	1
izobutilparaben	17	1
etilparaben	17	1



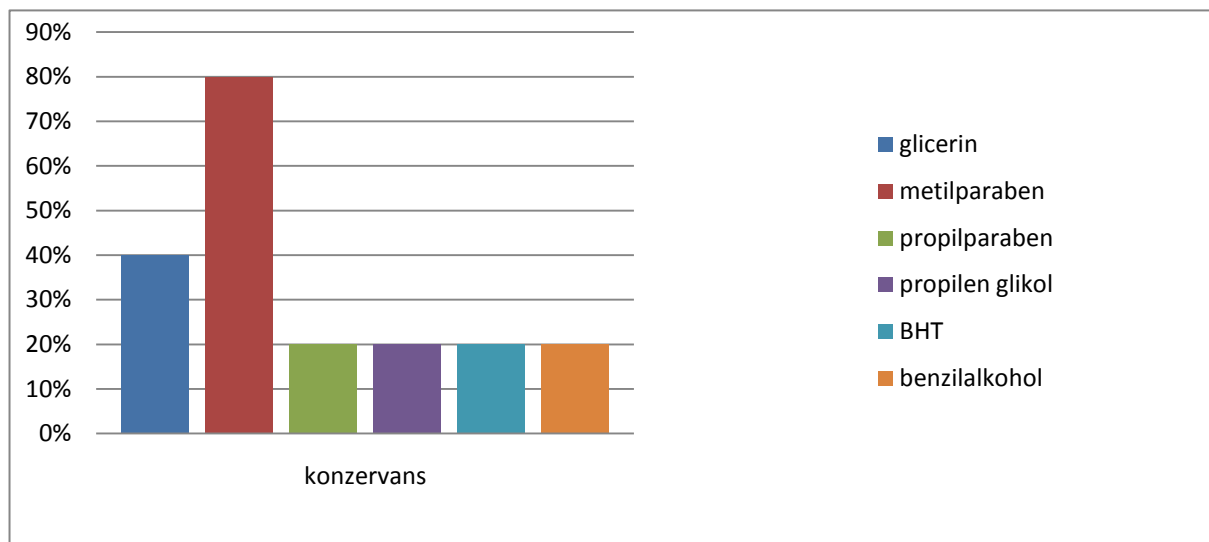
**Graf 2: Delež posameznih konzervansov v kremah**

V kremah se kot konzervansi v kombinaciji najpogosteje uporabljata metil- in propilparaben, ki sta protimikrobna konzervansa. Uporaba več konzervansov učinkuje na širši spekter mikroorganizmov, s čimer se zagotovi večja obstojnost izdelkov.

Iz Preglednice VII je razvidno, da je najpogosteje uporabljen konzervans v pudrih metilparaben, kar predstavlja 80 % delež v tej obliki izdelka, pri čemer smo za vrednotenje uporabili 5 izdelkov (Graf 3).

**Preglednica VII: Uporabljeni konzervansi v pudrih**

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Število pudrov, ki so ga vsebovale
glicerin	40	2
metilparaben	80	4
propilparaben	20	3
propilen glikol	20	1
BHT	20	1
benzilalkohol	20	1



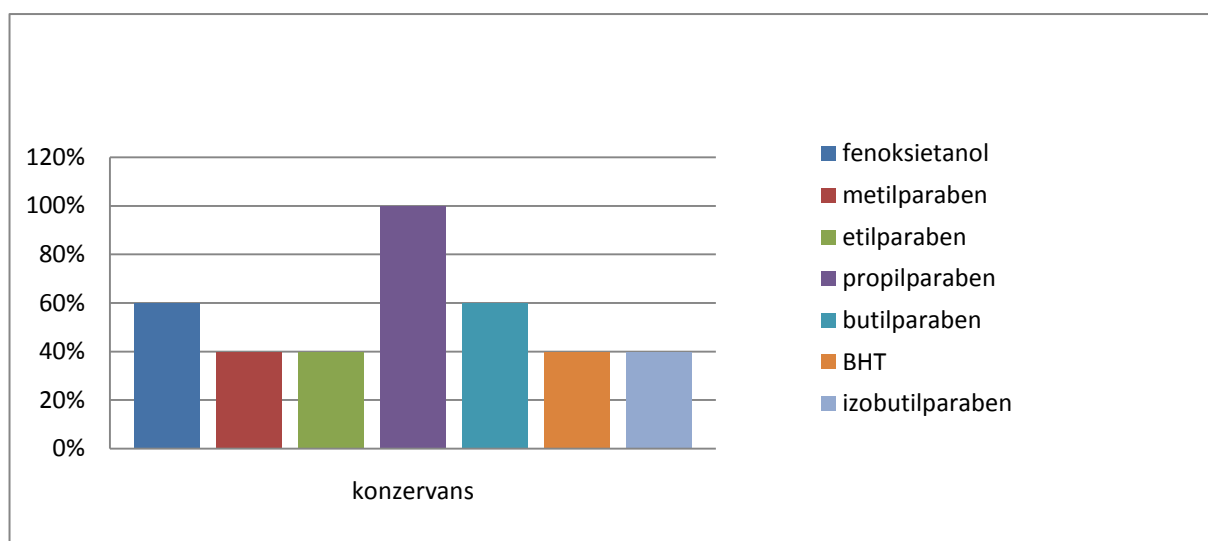
**Graf 3: Delež posameznih konzervansov v pudrih**

V pudrih se poleg metilparabena, ki je aktiven proti kvasovkam in plesnim, uporablja tudi glicerin, ki poleg konzerviranja služi tudi za ohranjanje vlage in kot emolient.

Rezultate deležev posameznih konzervansov v senčilih podaja Preglednica VIII. Pri vrednotenju 5 izdelkov največji delež vsebnosti predstavlja propilparaben, in sicer 100 %. Delež propilparabena in ostalih uporabljenih konzervansov v senčilih nam prikazuje Graf 4.

**Preglednica VIII: Uporabljeni konzervansi v senčilih**

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Število senčil, ki so ga vsebovale
fenoksietanol	60	3
metilparaben	40	4
etilparaben	40	4
propilparaben	100	5
butilparaben	60	3
BHT	40	2
izobutilparaben	40	2



**Graf 4: Delež posameznih konzervansov v senčilih**

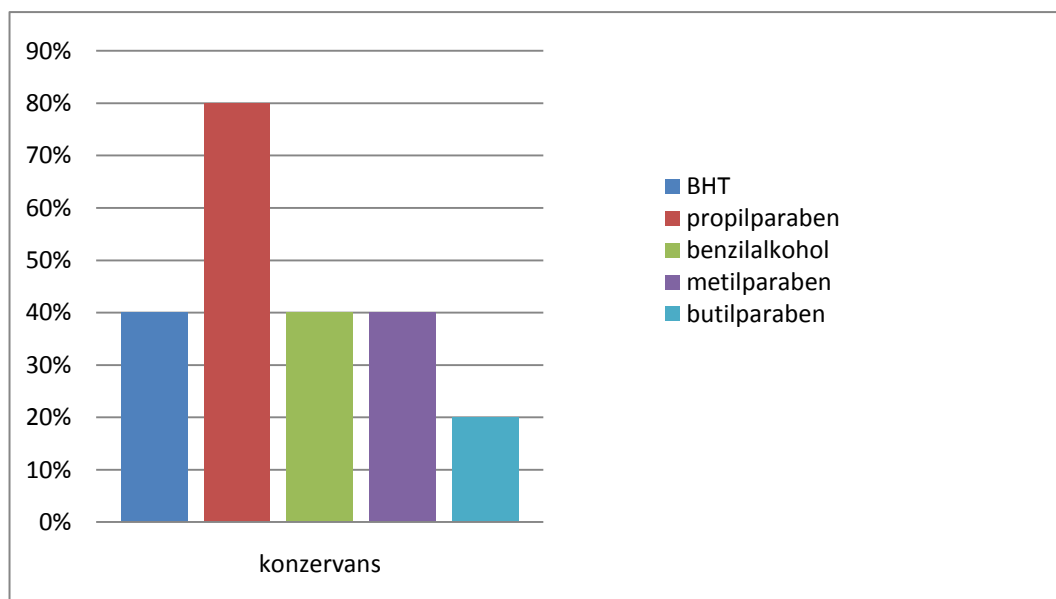
Kot sredstvo proti *Pseudomonasu aeruginosi* se v senčilih veliko uporablja fenoksietanol. Iz grafa je razvidno, da se vsaj v enem kozmetičnem izdelku kot konzervansi uporabljajo tudi parabeni.

V 5 izbranih šminkah se kot konzervans najpogosteje uporablja propilparaben v 80 %, kar je razvidno iz Preglednice IX. Rezultati posameznih vrednosti uporabljenih konzervansov v šminkah so prikazani v Grafu 5.



**Preglednica IX: Uporabljeni konzervansi v šminkah**

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Število šmink, ki so ga vsebovale
BHT	40	2
propilparaben	80	4
benzilalkohol	40	2
metilparaben	40	2
butilparaben	20	1



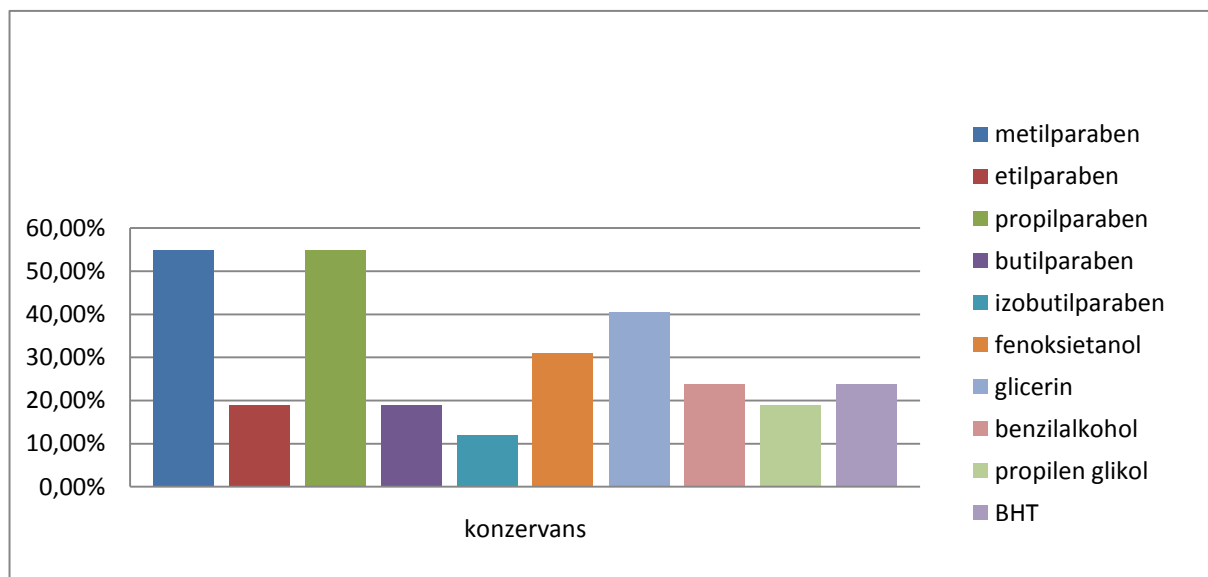
**Graf 5: Delež posameznih konzervansov v šminkah**

V šminkah se uporablja manj konzervansov, saj usta veljajo za mesto, kjer poleg absorpcije konzervansov skozi kožo, lahko pride tudi do peroralnega vnosa konzervansov v organizem.

Za izračun procentualnega deleža najpogosteje uporabljenih konzervansov v različnih kozmetičnih izdelkih smo uporabili 42 izdelkov, različnih oblik, ki se razlikujejo tudi po namenu uporabe. Ti izdelki predstavljajo kreme, zobne paste, losjone, šminke, pudre, senčila, deodorante in gele za tuširanje. V teh izdelkih se najpogosteje uporabljata metilparaben in propilparaben, ki predstavljata 54,8 % delež vseh uporabljenih konzervansov v izbranih kozmetičnih izdelkih. Vsi pridobljeni rezultati so zbrani in predstavljeni v Preglednici X in Grafu 6.

**Preglednica X: Uporabljeni konzervansi v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih**  
(19)

Konzervans	Pogostost konzervansa v izdelku (%)	Aktivnost proti mikroorganizmom	Tip konzervansa
metilparaben	54,8	kvasovke, plesni	protimikrobni
etilparaben	19,0	gram + bakterije	protimikrobni
propilparaben	54,8	kvasovke, plesni	protimikrobni
butilparaben	19,0	kvasovke, plesni	protimikrobni
izobutilparaben	11,9	kvasovke, plesni	protimikrobni
fenoksietanol	31,0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	protimikrobni
glicerin	40,5	bakterije	protimikrobni
benzilalkohol	23,8	gram + bakterije, plesni, kvasovke	protimikrobni
propilen glikol	19,0	bakterije	protimikrobni
BHT	23,8	bakterije, kvasovke, glivice	antioksidant



**Graf 6: Delež posamezni konzervansov v vseh izbranih kozmetičnih izdelkih**

V vseh izbranih kozmetičnih izdelkih se najpogosteje uporabljata metil- in propilparaben. Ta kombinacija se je tudi največkrat ponovila v posameznih kozmetičnih izdelkih. V nekaterih

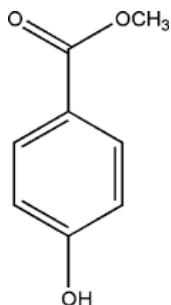
izdelkih so bili prisotni vsi naštetih parabeni. Parabeni predstavljajo protimikrobne konzeravnase, prisotnost BHT, ki ima antioksidativno delovanje, pa ne predstavlja velikega deleža konzervansov.

#### 4.1. NAJPOGOSTEJE UPORABLJENI KONZERVANSI V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH

V izbranih kozmetičnih izdelkih se uporabljajo različni konzervansi. Te konzervanse smo opisali, navedli njihovo vlogo, fizikalne lastnosti, nezdružljivost, varnost, kako moramo z njimi ravnati in kakšen je njihov regulativni status. Tako smo lažje ocenili, kateri izmed njih je najvarnejši za uporabo v kozmetičnih izdelkih oz. pri katerem lahko pričakujemo največ neželenih učinkov.

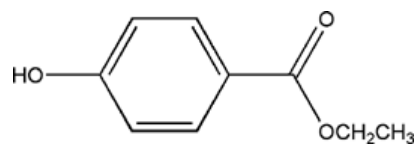
##### 4.1.1. PARABENI

###### Strukturne formule



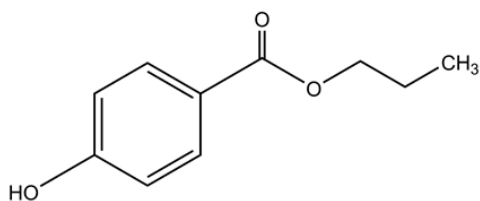
**Slika 1: Metil-4-hidroksibenzoat  
(metilparaben)**

(19)



**Slika 2: Etil-4-hidroksibenzoat  
(etilparaben)**

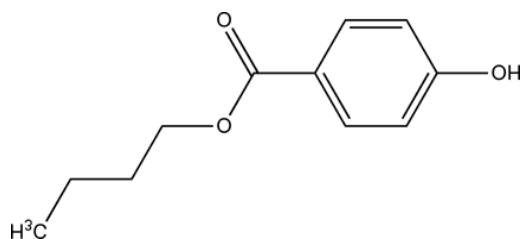
(19)



**Slika 3: Propil-4-hidroksibenzoat**

**(propilparaben)**

(19)



**Slika 4: Butil-4-hidroksibenzoat**

**(butilparaben)**

(19)

### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

Parabeni se pogosto uporabljajo kot antimikrobni konzervansi v kozmetičnih, prehranskih izdelkih in v farmacevtskih pripravkih.

Lahko se uporabljajo vsak paraben samostojno ali v kombinaciji z drugimi estri parabenov ali z drugimi antimikrobnimi sredstvi.

Parabeni so učinkoviti v širokem pH območju in imajo širok spekter protimikrobne aktivnosti, čeprav so najbolj učinkoviti proti kvasovkam in plesnim.

Zaradi slabe topnosti parabenov se v produktih pogosto uporabljajo soli parabenov, posebej natrijeve soli (19).

### Fizikalne lastnosti parabenov

#### Preglednica XI: Fizikalne lastnosti parabenov

(20, 21, 22, 23, 24, 25)

Fizikalne lastnosti	Metilparaben	Etilparaben	Propilparaben	Butilparaben
<b>Molekulska masa</b>	152, 15	166, 17	180, 20	194, 23
<b>Barva/oblika</b>	beli kristali	majhni, brezbarvni kristali ali bel prašek	bel, kristaliničen prašek	majhni, brezbarvni kristali ali prašek
<b>Tališče</b>	131 <sup>0</sup> C	116 <sup>0</sup> C	95-97 <sup>0</sup> C	68-69 <sup>0</sup> C
<b>Vrelišče</b>	270-280 <sup>0</sup> C	297-298 <sup>0</sup> C	133 <sup>0</sup> C	156-157 <sup>0</sup> C

<b>Parni tlak</b>	2, $37 \times 10^{-4}$ mm Hg pri 25 <sup>0</sup> C	9, $29 \times 10^{-5}$ mm Hg pri 25 <sup>0</sup> C	5, $55 \times 10^{-4}$ mm Hg pri 25 <sup>0</sup> C	1, $86 \times 10^{-4}$ mm Hg pri 25 <sup>0</sup> C
<b>Konstanta disociacije</b>	pKa= 8,4	pKa= 8,34	pKa= 7,91	pKa= 8,47

### Parabeni kot konzervansi

Parabeni kažejo antimikrobno aktivnost med pH 4-8. Učinkovitost konzerviranja pada z naraščanjem pH zaradi nastanka fenolatnega aniona. Parabeni so bolj aktivni proti kvasovkam in plesnim, kot proti bakterijam. Prav tako so bolj aktivni proti gram pozitivnim bakterijam, kot proti gram negativnim bakterijam. Aktivnost parabenov narašča z dolžino verige alkilne molekule, vendar se topnost manjša.

Aktivnost je mogoče izboljšati s pomočjo kombinacije parabenov (19).

### Nezdružljivost

Protimikrobna aktivnost parabenov se bistveno zmanjša v prisotnosti neionskih površinsko aktivnih snovi zaradi nastajanja micelov (19).

### Varnost

Parabeni se pogosto uporabljajo kot antimikrobni konzervansi v kozmetičnih, prehranskih izdelkih in v oralnih in lokalnih farmacevtskih pripravkih.

Parabeni *in vivo* kažejo estrogene učinke na ribah.

Parabeni so nemutageni, neteratogeni, in nekarcenogeni. Preobčutljivost na parabene je redka. WHO je postavila ocenjeno sprejemljivo vrednost celotnega dnevnega vnosa za metil-, etil- in propilparaben do 10 mg/kg telesne teže (19).

### Preglednica XII: Vrednosti LD<sub>50</sub> parabenov

(19)

Paraben	Metilparaben	Etilparaben	Propilparaben	Butilparaben
<b>LD<sub>50</sub> (g/kg)</b>	pes, oralno: 3,0 miš, IP: 0,96 miš, subkutano: 1,20	miš, IP: 0,52 miš, oralno: 3,0	miš, IP: 0, 2 miš, oralno: 6, 33 miš, subkutano: 1, 65	miš, IP: 0,23 miš, oralno: 13,2
IP: intraperitonealno				

#### 4.1.1.1. VPLIV PARABENOV NA ORGANIZEM

##### Ocena estrogenih učinkov *in vitro* in *in vivo*

Parabeni predstavljajo kemijsko skupino, kjer je para hidroksibenzojska kislina (PHBA) zaestrena na hidroksilni skupini na C-4 mestu z alkil alkoholi ali alkoholi (npr. metil-, etil-, propil-, butil-, izopropil-, izobutil- ali benzil paraben). Zaradi njihove baktericidne in fungicidne lastnosti se parabeni uporabljajo kot konzervansi za farmacevtske in kozmetične izdelke in hrano že več kot 80 let. Dolžina verige alkilne skupine je neposredno v razmerju z njihovo antimikrobno aktivnostjo in v obratnem sorazmerju z njihovo topnostjo v vodi (26).

Različne *in vitro* metode so za oceno estrogenosti parabenov uporabljale kompetitivno vezavo s tricijem označenega  $17\beta$ -estradiola na estrogenski receptor (ER-estrogen receptor), z analizo E-screen (celice kvasovk z estrogenskim receptorjem), in proliferativnimi ali drugimi biološkimi odzivi na estrogen občutljive celice (MCF-7- človeške celice raka dojke). Ugotovljeno je bilo, da so parabeni šibko estrogeni in kažejo afiniteto do ER jakosti  $10^{-3}$  do  $10^{-7}$  v primerjavi z estradiolom. Raziskovalci so tako poročali o analizi kompetitivne vezave butilparabena na ER, ki se je izkazal za najmočnejšega v razredu parabenov. Pri tem je analiza pokazala, da je afiniteta do ER 5 razredov manjša od dietilstilbestrola (DES) (močan sintetični estrogen, ki ima približno enako afiniteto kot estradiol). Znanstveniki so uporabili test E-screen za oceno jakosti estrogenosti štirih najpogostejših parabenov. Metil-, etil-, propil- in butilparaben so bili 2 500 000- krat, 150 000-krat, 30 000-krat in 10 000-krat šibkejši agonisti, kot je  $17\beta$ -estradiol. Z dolžino stranske skupine parabenov se poveča estrogenski učinek. Vendar pa je aktivnost parabenov še vedno več velikostnih razredov nižja od estradiola (26).

Znanstveniki so preučili učinek samih parabenov in mešanice parabenov na proliferacijo celic MCF-7. Skušali so ugotoviti, če kombinacija snovi deluje sinergistično-aditivno.

Estrogenost parabenov *in vivo* je bila ocenjena večinoma kot uterotropičen odziv (tj. povečanje maternice), ki nastopi po izpostavljenosti estradiolu. Znanstveniki so primerjali uterotropičen učinek metil- ali butilparabena pri podganah po treh dneh pri oralni ali subkutani uporabi. Peroralno estradiol (0,4 mg/kg/dan) povzroči 4-kratno povečanje suhe in mokre teže maternice po treh dneh. Estradiol pri subkutanem odmerku 0,04 mg/kg/dan povzroči 3 do 4-kratno povečanje teže maternice, metilparaben pa pri 80 mg/kg/dan po tej poti nima učinka. Butilparaben pri subkutanih, velikih odmerkih 600 in 800 mg/kg/dan poveča težo maternice za 30 do 40 %, medtem ko odmerek 1200 mg/kg/dan povzroči 70 % povečanje maternice. Znanstveniki so poročali tudi, da subkutana aplikacija PHBA (glavni presnovek parabenov) pravzaprav kaže estrogensko aktivnost v nezrelih jajčnikih in prav tako

kaže aktivnost pri odraslih miših, katerim so odstranili jajčnike. Za vrednotenje estrogenega učinka so uporabili kornifikacijo vaginalnega epitelija in povečanje maternice (26).

## **Reproduktivna in ostala toksičnost parabenov**

### **Študije na živalih**

Znanstveniki so opravili vrsto študij o vplivu parabenov na moško razmnoževanje pri glodalcih. Poskusi so bili izvedeni pred puberteto živali pri 3 do 4 tednih starosti. Živali so preko hrane prejele specifične parabene, v treh odmerkih, (10-15, 100-150 in 1000-1500 mg/kg) v 4 do 10 tednih. Izpostavljenost parabenom z manjšo molekulsko maso (metil- in etilparabenu) ne kaže povezanih učinkov pri podganah. Nekateri reproduktivni toksični učinki so bili povezani z izpostavitvijo v prehrani propil- in butilparabenu v prehrani pri podganah in miših. Ti učinki so se kazali kot motnje spermatogeneze in zmanjšanje koncentracije testosterona v serumu. Učinki, odvisni od odmerka, ki so povzročili estrogensko aktivnost, se nanašajo na parabene z večjo molekulsko maso. Ker se nekateri učinki pojavijo že pri najnižjem odmerku (npr. 10 mg/kg/dan), je avtor poudaril toksikološki pomen teh ugotovitev, ker se koncentracije parabenov, ki povzročajo te učinke približujejo vrednosti zgornje meje sprejemljivega dnevnega vnosa (10 mg/kg/dan).

Znanstveniki trdijo, da je zmanjšanje testosterona vzrok spermatotoksičnosti, ki nastane zaradi učinkov parabenov. Pri izpostavljenosti majhnim odmerkom propil- ali butilparabenu ni bilo bistveno zmanjšanja testosterona (26).

V različnih študijah obstajajo nekatera fiziološka nesorazmerja v zvezi z ravno serumskega testosterona in s težo spolnih žlez. Večina spolnih žlez (kot so semenski mešički) ohranja svojo težo kljub zmanjšanju serumskega testosterona, spremembe so bile opazne le pri teži nadmodka. Pri podganah, izpostavljenim visokim odmerkom butilparabena, se je nadmodek značilno zmanjšal za približno 15 %. Pri miših je bila ista spojina pri visoki izpostavljenosti ravno tako povezana s približno 15 % povečanjem teže nadmodka.

Za razliko od nadmodka je postopno znižanje spermatogeneze odvisno od odmerka.

Znanstveniki so poročali o oslabitvi spermatogeneze po puberteti samcev, ki so mladiči miši, katere so prejele podkožne injekcije 100 ali 200 mg/kg/dan butilparabena v času od 6. gestacijskega (GD- gestational day) do 20. postnatalnega dneva (PND- postnatal day). Pri odmerku 200 mg/kg/dan je butilparaben kazal fetotoksičnost, saj se je število mladičev, ki so se rodili živi in so preživeli, zmanjšalo. Po drugi strani, pri oralni izpostavljenosti 100

mg/kg/dan butilparabenu ni prišlo do nobene nepravilnosti v standardnih razvojnih parametrih (kot so strukturne okvare, rast ploda, umrljivost ploda).

Znanstveniki ugotavljajo, da butilparaben lahko povezujejo z motnjami endokrinega sistema, tako da ovira steroidogenezo (26).

V istem poročilu znanstveniki uporabljajo *in vitro* analizo za testiranje morebitnih endokrinih motenj. Metoda T-screen uporablja podganje celice hipofize GH3, ki proliferirajo po izpostavljenosti T4 ali T3, in kemikalijam, ki povečujejo hormonsko aktivnost ščitnice. Etil- in butilparaben sta bila dodana inkubaciji pri različnih odmerkih (0; 0,01; 0,375; 1,3; 10 in 30  $\mu\text{M}$ ) v odsotnosti ali prisotnosti T3 za testiranje agonističnega ali antagonističnega učinka. Etilparaben ni pomembno vplival na proliferacijo GH3 celic, vendar se je pri butilparabenu zdelo, da ojača proliferativni učinek T3 pri 10 nM, ter spodbudi rast celic pri koncentracijah 375 nM do 3  $\mu\text{M}$ . Pri koncentraciji nad 10  $\mu\text{M}$  sta etil- in butilparaben citotoksična. Razlaga T-screen podatkov kaže, da je butilparaben šibki agonist receptorja hormona ščitnice (čeprav ni bilo nobenih nepravilnosti ščitnice). Človeške celice adrenokortikalnega karcinoma (H295R) so bile uporabljene za določitev, če etil- ali butilparaben (0,0001; 0,001; 0,1; 0,3; 1; 3; 10 ali 30  $\mu\text{M}$ ) vplivata na nastajanje testosterona, progesterona in estradiola v teh celicah. Oba, etil- in butilparaben sta bistveno povečala nastajanje progesterona, vendar samo pri najvišji *in vitro* koncentraciji. Nobeden pa ni imel vpliva na nastajanje testosterona ali estradiola v H295R celicah (26).

Kljub temu, da butilparaben prodre skozi človeško kožo in je zaznan v krvi, ne vpliva na serumske koncentracije reproduktivnih (FSH, LH, testosteron, estradiol ali inhibin B) in ščitničnih hormonov (TSH, T4 in T3) (26).

### **Parabeni in rak dojke**

Ker je estrogen etiološko povezan z rakom dojke, in ker parabeni kažejo šibko estrogensko aktivnost, je bilo predlagano, da so lahko parabeni, zlasti tisti, ki se uporabljajo v izdelkih za pod pazduhe, dejavnik tveganja za nastanek raka na dojkah. Pogostost raka na dojkah, predvsem v zgornjem zunanjem kvadrantu dojke je nesorazmerno visoka pri uporabi kozmetičnih izdelkov, ki se uporabljajo pod pazduho. Znanstveniki so opazili parabene v tkivih dojke, pridobljenih od 20 bolnic. Zdi se, da je metilparaben najbolj razširjen, predstavlja približno 60 % vseh uporabljenih parabenov. Odkriti so bili še etil-, propil-, butil- in izobutilparaben. Povprečna koncentracija parabenov je približno 21 ng/g. Koncentracija približno 150 ng/ml (ali približno 1  $\mu\text{M}$ ) parabenov (propil-, butil- in izobutilparabena) lahko povzroči proliferacijo v človeških celicah raka dojke MCF-7 (26).



Metilparaben, najbolj razširjen paraben v prsih, kaže malo ali nič estrogene aktivnosti. Zmes treh parabenov kaže najvišjo estrogenu aktivnost (propil-, butil- in izobutil-) in je ocenjena na približno 15 ng/g (ali 0, 1  $\mu$ M), kar je pod pragom koncentracije za spodbujanje proliferacije MCF-7 *in vitro*. Parabeni se pogosto uporabljajo kot konzervansi v različnih farmacevtskih pripravkih, prav tako se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, zato bi lahko bili pridobljeni iz številnih virov. Kopičenje parabenov v tkivu dojk ni v skladu z njihovo lipofilnostjo. Pričakovali bi, da je kopičenje parabenov v tkivih neposredno povezano z njihovo lipofilnostjo, očitno pa se dogaja ravno nasprotno. Metilparaben, ki je najmanj lipofilen in najmanj estrogen, je bil najpogosteje razširjen, in v najvišjih koncentracijah. Poleg tega se zdi, da je prisotno obratno sorazmerje med koncentracijo ostalih parabenov v tkivu raka dojke in med lipofilnostjo (26).

#### **4.1.1.2. VPLIV PARABENOV NA OKOLJE**

Poleg tveganja za naše zdravje, predstavljajo parabeni tudi tveganje za okolje. Parabeni, ki se sperejo pod prho ali na plaži, se lahko kopičijo v tleh in v vodnih poteh in tako vplivajo na hormone pri živalih (27, 28).

Znanstveniki so zabeležili več sto živali z genetskimi napakami, kot so žabe z dodatnimi nogami, in pravijo, da je lahko posledica onesnaževanja s parabeni (27).

Znanstveniki v Evropi so odkrili druge endokrine motilce, ki jih vsebujejo izdelki za nego telesa, v organih rib, s katerimi se prehranjujejo ljudje in posledično v materinem mleku (29). Estrogenu delujoče kemikalije je težko odstraniti iz vode in jih na koncu lahko zaužijemo s pitno vodo (28).

#### **Ravnanje**

Parabeni lahko dražijo kožo, sluznico in oči, zato je potrebno z njimi delati v dobro prezračenem prostoru. Priporočljiva je zaščita za oči, zaščitne rokavice in maska ali respirator (19).

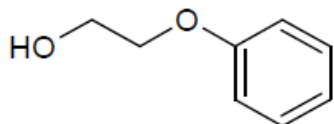
#### **Regulativni status**

Vsi estri, razen benzilnega so dovoljeni za injekcije na Japonskem. V kozmetiki sta EU in Brazilija omogočili uporabo vsakega parabena do 0,4 %, vendar vsota vseh parabenov ne sme presegati 0,8 %. Zgornja meja na Japonskem je 1,0 %

V FDA so vključeni v neaktivne sestavine Guide (19).

#### 4.1.2. FENOKSIETANOL

##### Strukturna formula



**Slika 5: 2-fenoksi-1-etanol (fenoksietanol)**

(30)

##### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

Fenoksietanol je antimikrobni konzervans, ki se uporablja v kozmetičnih izdelkih in lokalno uporabnih farmacevtskih pripravkih v koncentraciji 0,5- 1,0 %. Lahko se uporablja tudi kot konzervans in protimikrobno sredstvo za cepiva. V zdravilne namene se 2,2 % raztopina ali 2,0 % krema uporablja za razkuževanje površinskih ran, opeklin in za manjše okužbe kože in sluznic (30).

Fenoksietanol ima ozek spekter delovanja in se tako pogosto uporablja v kombinaciji z drugimi konzervansi (30).

##### Opis

Je brezbarvna, rahlo viskozna tekočina, z rahlim prijetnim vonjem in pekočim okusom (30).

##### Fizikalne lastnosti

- kislost/bazičnost: pH =6,0 za 1 % vodne raztopine
- protimikrobna aktivnost: fenoksietanol je antibakterijski konzervans, učinkovit v širokem območju pH proti sevom bakterije *Pseudomonas aeruginosa* in v manjši meri proti *Proteus vulgaris* in proti drugim gram negativnim organizmom. Najpogosteje se uporablja v kombinaciji z drugimi konzervansi, kot so parabeni in tako pridobi širši spekter z antimikrobno aktivnostjo.
- temperatura samovžiga: 135<sup>0</sup>C
- vrelišče: 245,2<sup>0</sup>C
- plamenišče: 121<sup>0</sup>C (odprta posoda)
- porazdelitveni koeficient:

- izopropil palmitat : voda = 2,9
- mineralno olje : voda= 0,3
- arašidovo olje : voda= 2,6
- lomni količnik:  $n_D^{20} = 1,537 - 1,539$
- specifična teža: 1,11 pri 20<sup>0</sup>C (30)

### **Nezdružljivost**

Protimikrobna aktivnost fenoksietanola se lahko zmanjša z interakcijo z neionsko površinsko aktivnimi snovmi. Protimikrobna aktivnost fenoksietanola proti *Pseudomonas aeruginosa* se lahko zmanjša v prisotnosti celuloznih derivatov (metil celuloza, natrijev karboksimetil celuloza in hipromeloza (hidroksi propil metil celuloza)) (30).

### **Varnost**

Fenoksietanol povzroči lokalni anestetičen učinek na ustnicah, jeziku in na drugih sluznicah. Čisti fenoksietanol draži oči in kožo. V študijah na živalih 10 % raztopine ne dražijo oči in nosne sluznice. Dolgotrajna izpostavljenost fenoksietanolu lahko povzroči toksične učinke na centralno živčni sistem, podobno kot druga organske topila.

- LD<sub>50</sub> (zajec, kožno): 5 g/kg
- LD<sub>50</sub> (zajec, oralno): 1,26 g/kg (30)

### **Ravnanje**

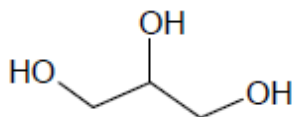
Priporočljiva je zaščita za oči in zaščitne rokavice, ker fenoksietanol lahko draži oči in kožo (30).

### **Regulativni status**

Vključen je v neparenteralna zdravila z licenco v Veliki Britaniji in v kanadski seznam sprejemljivih nemedicinskih sestavin (30).

### 4.1.3. GLICERIN

#### Strukturna formula



**Slika 6: propan-1, 2, 3-triol (glicerin)**

(30)

#### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

V lokalnih farmacevtskih in kozmetičnih pripravkih se uporablja predvsem kot sredstvo za ohranjanje vlage in kot emolient, in v parenteralnih pripravkih predvsem kot topilo.

V ustnih raztopinah se glicerin uporablja kot topilo sladilo, antimikrobni konzervans in kot sredstvo za povečanje viskoznosti. Prav tako se uporablja kot mehčalec in sredstvo za filmske obloge. Glicerin se dodatno uporablja v lokalnih pripravkih, kot so kreme in emulzije.

Uporablja se kot mehčalec želatine za proizvodnjo mehkih želatinastih kapsul in želatinastih svečk.

Glicerin se poleg tega uporablja tudi kot aditiv v živilih (30).

#### Opis

Glicerin je bistra, brezbarvna, viskozna, higroskopična tekočina sladkega okusa, brez vonja. Je približno 0,6 krat sladkejši od saharoze (30).

#### Fizikalne lastnosti

- vrelišče: 290<sup>0</sup>C (z razgradnjo)
- gostota:
  - 1,2656 g/cm<sup>3</sup> pri 15<sup>0</sup>C
  - 1,2636 g/cm<sup>3</sup> pri 20<sup>0</sup>C
  - 1,2620 g/cm<sup>3</sup> pri 25<sup>0</sup>C
- plamenišče: 176<sup>0</sup>C (odprta posoda)
- higroskopičnost: higroskopen
- tališče: 17,8<sup>0</sup>C

- osmolarnost: 2,6 % vodna raztopina je izoosmotska s serumom
- lomni količnik:
  - $n_{D=1}^{15} = 1,4758$
  - $n_{D=1}^{20} = 1,4746$
  - $n_{D=1}^{25} = 1,4730$
- površinska napetost: 63,4 mN/m pri 20<sup>0</sup>C
- gostota pare (relativna): 3,17 (zrak= 1) (30)

### Nezdružljivost

Glicerin lahko eksplodira pomešan z močnimi oksidanti, kot je kromov trioksid, kalijev klorat ali kalijev permanganat. V razredčeni raztopini poteče reakcija počasneje, pri tem pa se tvori več produktov oksidacije. Črno razbarvanje glicerina se zgodi v prisotnosti svetlobe ali v prisotnosti cinkovega oksida ali osnovnega bizmutovega nitrata.

Glicerin, ki je kontaminiran z železovimi ioni, je odgovoren za potemnitev zmesi, ki vsebujejo fenole, salicilate ali tanine (30).

### Varnost

Glicerin je naravno prisoten v živalskih in rastlinskih maščobah in oljih, ki se zaužijejo kot del normalne prehrane. Se hitro absorbira iz črevesja in se bodisi presnavlja do ogljikovega dioksida in glikogena ali se uporablja pri sintezi telesnih maščob.

Uporablja se tudi v različnih farmacevtskih pripravkih, vključno z oralnimi, parenteralnimi, lokalnimi pripravki in pripravki za oči. Neželeni učinki so v glavnem posledica dehidracijske lastnosti glicerina.

Peroralni odmerki delujejo blago odvajalno. Veliki odmerki lahko povzročijo glavobol, žejo, slabost in hiperglikemijo. Za terapevtsko uporabo lahko glicerin v zelo velikih odmerkih več kot 70-80 g pri odraslih v 30-60 minutah zmanjša intrakranialni pritisk, pojavi se hemoglobinurija in odpoved ledvic. Uporaba v daljšem časovnem razponu nima škodljivih učinkov. Kadar se uporablja kot dodatek ali pomožna snov v hrani, glicerin običajno ni povezan s kakršnimkoli škodljivimi učinki (30).

- LD<sub>50</sub> (morski prašiček, oralno): 7,75 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, oralno): 4,1 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, intraperitonealno): 8,98 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, intravenozno): 4,25 g/kg

- LD<sub>50</sub> (miš, subkutano): 0,09 g/kg
- LD<sub>50</sub> (zajec, intravenozno): 0,05 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): 12,6 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intraperitonealno): 4,42 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, subkutano): 0,1 g/kg (30)

Osnovni LD<sub>50</sub> testi se izvajajo na podganah. Nas zanimajo predvsem vrednosti LD<sub>50</sub> za subkutano uporabo, saj se kozmetični izdelki nanašajo na kožo.

### Ravnanje

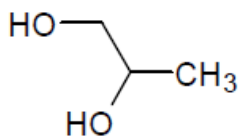
Priporočljiva je zaščita za oči, zaščitne rokavice. V Veliki Britaniji je priporočena vrednost 10 mg/m<sup>3</sup>, pri dolgoročni izpostavitvi. Glicerol je vnetljiv in lahko eksplozivno reagira z močnimi oksidanti (30).

### Regulativni status

Sprejet za uporabo kot aditiv za živila v Evropi. Vključen je v parenteralne in neparenteralne pripravke, ki imajo licenco v Veliki Britaniji. Vključen je tudi v kanadski Seznam sprejemljivih nemedicinskih zdravilnih učinkovin (30).

#### 4.1.4. PROPILEN GLIKOL

##### Strukturna formula



Slika 7: Propan-1, 2- diol (propilen glikol)

(30)

##### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

Propilen glikol je postal široko uporabljeno topilo, ekstrakt in konzervans v različnih parenteralnih in ne parenteralnih farmacevtskih pripravkih. Na splošno je boljše topilo kot glicerol, saj raztaplja različne snovi, kot so kortikosteroidi, fenoli, sulfonamidne droge, barbiturati, vitamini (A in D), večina alkaloidov in mnogi lokalni anestetiki.

Kot antiseptik je nekoliko manj učinkovit od etanola. Propilen glikol se uporablja tudi v kozmetiki in živilski industriji, kot nosilec za emulgatorje in kot sredstvo za okuse (30).

### **Opis**

Propilen glikol je bistra, brezbarvna, viskozna tekočina, skoraj brez vonja, s sladkim, rahlo trpkim okusom, ki spominja na glicerin (30).

### **Fizikalne lastnosti**

- temperatura samovžiga: 371<sup>0</sup>C
- vrelišče: 188<sup>0</sup>C
- vnetljivost: zgornja meja 12,6 % v zraku, spodnja meja 2,6 % v zraku
- plamenišče: 99<sup>0</sup>C (odprta posoda)
- toplota zgorevanja: 1803,3 kJ/mol (431,0 kcal/mol)
- izparilna toplota: 705,4 J/g (168,6 cal/g)
- ledišče: -59<sup>0</sup>C (30)

### **Nezdružljivost**

Propilen glikol ni združljiv z oksidanti, kot je kalijev permanganat (30).

### **Varnost**

Propilen glikol se veliko uporablja kot sestavina kozmetičnih in prehranskih izdelkov. Zaradi njegove presnove in izločanja je manj toksičen kot drugi glikoli. Hitro se absorbira iz prebavil, obstajajo pa tudi dokazi, da se absorbira lokalno, kadar se uporablja na poškodovani koži. V veliki meri se presnavlja v jetrih, predvsem v mlečno in piruvično kislino, ki se v nespremenjeni obliki izločita z urinom.

V lokalnih pripravkih se propilen glikol šteje za minimalno dražilnega, vendar je bolj dražilen kot glicerin. Nekatera lokalna draženja nastanejo zaradi aplikacije na sluznico ali kadar se uporablja pod okluzivnimi pogoji. Parenteralna uporaba lahko povzroči bolečine ali iritacije, kadar se uporablja v visokih koncentracijah.

Ocenjujejo, da je propilen glikol opojen kot etanol, uporaba velikih količin je povezana s škodljivimi vplivi najpogosteje na centralni živčni sistem, zlasti pri novorojencih in otrocih. Drugi neželeni učinki, čeprav so zelo redki: ototoksičnost, kardiovaskularni učinki, krči, hiperosmolarnost, laktoacidoza. Zadnja dva učinka se pogosteje pojavljata pri bolnikih z

ledvično okvaro. Neželeni učinki so verjetnejši po uporabi velikih količin propilen glikola ali kadar se uporabljajo pri novorojencih, otrocih mlajših od 4 let, nosečnicah in pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri bolnikih, zdravljenimi z disulfiramom ali metronidazolom.

Na osnovi podatkov o presnovi in toksikoloških podatkov je WHO določila sprejemljivi dnevni vnos propilen glikola, ki je do 25 mg/kg telesne teže. Pripravek, ki vsebuje 35 % propilen glikola lahko povzroči hemolizo pri ljudeh.

V študijah na živalih ni bilo dokazov, da je propilen glikol teratogen ali mutagen. Podgane lahko tolerirajo ponavljajoč dnevni peroralni odmerek do 30 mL/kg v prehrani več kot 6 mesecev, medtem ko na psa ne vpliva ponavljajoč peroralni dnevni odmerek 2 g/kg v prehrani, 2 obdobju dveh let.

- LD<sub>50</sub> (miš, intraperitonealno): 9,72 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, intravenozno): 6,63 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, oralno): 22,0 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, subkutano): 17,34 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intramuskularno): 0,01 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intraperitonealno): 6,66 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intravenozno): 6,42 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): 0,02 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, subkutano): 22,5 g/kg (30)

### **Ravnanje**

S propilen glikolom je potrebno ravnati v prezračenem prostoru, zaščita oči je priporočljiva. V Veliki Britaniji je priporočena vrednost pri dolgotrajni poklicni izpostavljenosti hlapom in delcem 474 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) in 10 mg/m<sup>3</sup> za delce (30).

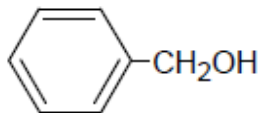
### **Regulativni status**

V Evropi je sprejet kot prehranski aditiv. Vključen je v parenteralna in neparenteralna zdravila z licenco v Veliki Britaniji in v kanadski seznam sprejemljivih nemedicinskih sestavin (30).



#### 4.1.5. BENZILALKOHOL

##### Strukturna formula



##### Slika 8: Feniletanol (benzilalkohol)

(30)

##### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

Benzilalkohol je antimikrobni konzervans, ki se uporablja v kozmetičnih izdelkih, živilih in v širokem spektru farmacevtskih pripravkov, vključno z oralnimi in parenteralnimi pripravki, pri koncentraciji do 2 %. V kozmetiki se lahko koncentracije do 3 % uporabljajo kot konzervansi.

Benzilalkoholna 10 % raztopina ima tudi lastnosti lokalnega anestetika, ki se uporablja v nekaterih parenteralnih pripravkih, izdelkih za kašelj, očesnih raztopinah, mazilih in dermatoloških aerosolnih sprejih. V koncentracijah do 5 % ima benzil alkohol vlogo solubilizatorja, medtem ko ima v konc. 10 % ali več vlogo dezinfekcijskega sredstva.

Čeprav se pogosto uporablja kot antimikrobni konzervans, je bil povezan z nekaj smrtnimi neželenimi učinki, zlasti pri novorojenčkih. Zdaj je priporočljivo, da so parenteralni izdelki konzervirani z benzilalkoholom ali z drugimi antimikrobnimi konzervansi ne smejo uporabljati pri novorojenčkih, če je le to mogoče (30).

##### Opis

Bistra, brezbarvna, mastna tekočina, z rahlim aromatičnim vonjem, ostrega in pekočega okusa (30).

##### Fizikalne lastnosti

- kislost/ bazičnost: vodne raztopine so nevtralne na lakmus.
- protimikrobna aktivnost: benzilalkohol je baktericid in se uporablja kot antimikrobni konzervans proti gram pozitivnim bakterija, plesnim, glivicam in kvasovkam, čeprav deluje šibko baktericidno. Optimalna aktivnost benzilalkohola je pri pH nižjim od 5,

malo aktivnosti je pokazal tudi pri pH nad 8. Protimikrobna aktivnost se zmanjša v prisotnosti neionskih tenzidov, kot je polisorbat 80. Vendar je aktivnost večja, kot z estri hidroksibenzoatov ali s kvaternimi amonijevimi spojinami. Aktivnost benzil alkohola se lahko zmanjša, zaradi nezdržljivosti z nekaterimi embalažnimi materiali, predvsem s polietileni.

- bakterije: benzilalkohol zmerno deluje proti večini gram pozitivnih bakterij, nekatere gram pozitivne bakterije so zelo občutljive. Na splošno, benzilalkohol je manj učinkovit na gram negativne organizme.
- glive: benzilalkohol je učinkovit proti plesnim in kvasovkam
- spore: benzilalkohol je neaktiven na spore, vendar se aktivnost lahko poveča s segrevanjem. Benzil alkohol 1 % je pri pH 5-6 učinkovit kot fenilživosrebrovi nitrati v koncentraciji 0,00 2% proti *Bacillus stearothermophilus* pri 100<sup>0</sup>C za 30 minut.
- temperatura samovžiga: 436,5<sup>0</sup>C
- vrelišče: 204,7<sup>0</sup>C
- vnetljivost: vnetljiv, meja v zraku 1,7- 15 %
- plamenišče:
  - 100,6<sup>0</sup>C (zaprta posoda)
  - 104,5<sup>0</sup>C (odprta posoda)
- ledišče: -15<sup>0</sup>C
- porazdelitveni koeficient:
  - tekoči parafin : voda= 0,2
  - arašidovo olje : voda= 1,3
- površinska napetost: 38,8 mN/m
- gostota pare: 3,72 (zrak= 1)
- parni tlak:
  - 13,3 Pa (0,1 mmHg) pri 30<sup>0</sup>C
  - 1,769 kPa (13,3 mmHg) pri 100<sup>0</sup>C
- viskoznost (dinamična): 6 mPa s pri 20<sup>0</sup>C (30)

### Nezdružljivost

Benzil alkohol je nezdržljiv z oksidanti in močnimi kislinami. Prav tako lahko pospeši avtooksidacijo maščob.

Čeprav se antimikrobna aktivnost zmanjša v prisotnosti neionskih tenzidov, kot je polisorbata 80, je znižanje manjše, kot je v primeru estrov hidroksibenzoata ali kvaternih amonijevih spojin.

Benzilalkohol je nezdužljiv z metil celulozo in se počasi adsorbira v pore naravnega kavčuka, neoprena in butilkavčuka. Njegova 2 % vodna raztopina v polietilenski posodi se lahko shrani pri 20<sup>0</sup>C, vendar lahko izgubi do 15 % vsebnosti benzilnega alkohola v 13 tednih, kar kaže na minimalne interakcije med benzilalkoholom in posodo. Izgube za posode iz polivinil klorida in polipropilena pri podobnih pogojih so po navadi zanemarljive, saj v tem primeru ni interakcij. Benzil alkohol lahko poškoduje injekcijske vsebnike iz polistirena. V njem se namreč topijo nekatere sestavine tega materiala (oz. material sam) (30).

### **Varnost**

Bezilalkohol se uporablja v različnih farmacevtskih pripravkih. Presnavlja se v benzojsko kislino, ki se v jetrih naprej presnavlja s konjugacijo z glicinom do hipurične kisline, ki se izloči z urinom.

Zaužitje ali vdihovanje benzilnega alkohola lahko povzroči glavobol, vrtoglavico, slabost, bruhanje in drisko. Prekomerna izpostavljenost lahko povzroči depresijo centralno živčnega sistema in odpoved dihanja. Vendar pa koncentracije benzilalkohola, ki se običajno uporabljajo za konzervanse, niso povezane s takimi neželenimi učinki.

Poročila o neželenih učinkih benzilalkohola, ki se uporablja kot pomožna snov, vključuje toksičnost pri intravenski uporabi, nevrotoksičnost, pri bolnikih, ki uporabljajo benzilalkohol v intravenskih pripravkih, preobčutljivost, čeprav je relativno redka in toksični smrtni sindrom pri nedonošenčkih (30).

Smrtni toksični sindrom pri novorojenčkih z nizko porodno težo vključuje metabolno acidozo in respiratorno depresijo. Vzrok za smrtni toksični sindrom je bila uporaba benzilalkohola kot konzervansa v raztopinah uporabljenih ta spiranje katetrov popkovine. Zaradi tega FDA priporoča, da se benzil alkohol ne sme uporabljati v spiralnih raztopinah, poleg tega odsvetuje uporabo zdravil za novorojenčke, ki vsebujejo konzervanse.

WHO je določila okvirno vrednost sprejemljivega dnevnega vnosa benzoilnih derivatov do 5 mg/ kg telesne teže dnevno.

- LD<sub>50</sub> (miši, oralno): 1,36 g/kg
- LD<sub>50</sub> (miši, intravenozno): 0,32 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intraperitonealno): 0,4 g/kg

- LD<sub>50</sub> (podgana, intravenozno): 0,05 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): 1,23 g/kg (30)

### Ravnanje

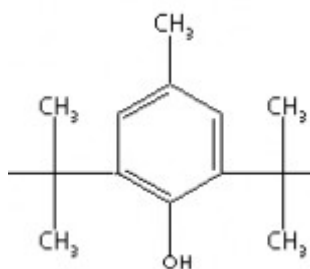
Benzilalkohol (tekočina in para) draži kožo, oči in sluznico. Priporočljiva je zaščita za oči, zaščitne rokavice in oblačila. Z benzilalkoholom je potrebno ravnati v dobro prezračenem prostoru, dihalni aparat je priporočljiv v prostorih s slabim prezračevanjem. Benzilalkohol je vnetljiv (30).

### Regulativni status

Vključen je v parenteralne in neparenteralne pripravke, ki imajo licenco v Veliki Britaniji. Vključen je tudi v kanadski Seznam sprejemljivih nemedicinskih zdravilnih učinkovin (31).

#### 4.1.6. BUTILIRAN HIDROKSI TOLUEN (BHT)

##### Strukturna formula



**Slika 9: 2,6-bis (1,1-dimetiletil)-4-metilfenol ( butiliran hidroksi toluen)**

(31)

##### Vloga v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

BHT se uporablja predvsem kot antioksidant v hrani, kot tudi antioksidant v kozmetičnih in farmacevtskih izdelkih (32).

BHT toluen se uporablja tudi kot dodatek v zdravi prehrani v obliki kapsul. Poročali so tudi o prot virusnih učinkih, predvsem pri uporabi proti družini herpes virus v kombinaciji z L-lizinom in vitaminom C (33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

##### Opis

Bel, lipofilen prašek (32).

### **Fizikalne lastnosti**

- gostota: 1,048 g/cm<sup>3</sup>
- tališče: 70-73<sup>0</sup>C
- vrelišče: 265<sup>0</sup>C
- plamenišče: 127<sup>0</sup>C (32)

### **Nezdružljivost**

BHT naj ne bo prisoten na toploti in vlagi. Stabilen je pri normalnih pogojih uporabe in skladiščenja. Nezdružljiv je z oksidanti in močnimi kislinami (40).

### **Varnost**

Kot sintezni antioksidant ga pogosto najdemo v balzamih za nego ustnic, šminkah, oljih in v drugih izdelkih za telo (41).

Kadar pride v stik s kožo ali očmi, lahko povzroči draženje, v primeru vdihovanja draži dihala, nevaren je tudi v primeru zaužitja. Mutageno lahko vpliva na somatske celice sesalcev, in na bakterije in/ali kvasovke. Lahko je toksičen za kri, jetra, centralni živčni sistem. Ponavljajoča ali dolgotrajna izpostavljenost BHT lahko povzroči prizadetost tarčnih organov.

- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): 890 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (miš, oralno): 650 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (morski prašiček, oralno): 10700 mg/kg (42)

### **Ravnanje**

Priporočljivo rokovanje z je BHT v dobro prezračenem prostoru. Priporočljiva je uporaba zaščite za oči in kožo, po rokovanju z BHT si je potrebno temeljito umiti roke (40).

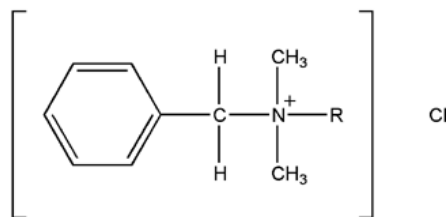
### **Regulativni status**

Vključen je tudi v kanadski Seznam sprejemljivih nemedicinskih zdravilnih učinkovin (19).

Naslednja dva konzervansa se nista pojavila v izbranih kozmetičnih izdelkih, vendar se v praksi pogosto uporabljata v izdelkih in s tem namenom smo ju opisali.

#### 4.1.7. BENZALKONIJEV KLORID

##### Strukturna formula



**Slika 10: benzil-dimetil-tridecil-azanid klorid (benzalkonijev klorid)**

(19)

##### Vloge v kozmetičnih izdelkih ali tehnologiji

Benzalkonijev klorid je kvaterna amonijeva spojina, ki se uporablja v farmacevtskih in kozmetičnih izdelkih kot antimikrobni konzervans (19).

##### Opis

Benzalkonijev klorid se pojavlja kot bel ali rumenkasto-bel amorfni prah, debel gel, ali želatinasti kosmiči. Je higroskopičen, na dotik kot milnica, in ima blag aromatičen vonj in zelo grenak okus (19).

##### Fizikalne lastnosti

- kislost/bazičnost: pH = 5-8 za 10 %
- protimikrobna aktivnost: raztopine benzalkonijevega klorida rešitve delujejo proti širokemu spektru bakterij, kvasovk in glivic. Bolj učinkovit je proti gram-pozitivnim, kot proti gram-negativnim bakterijam in minimalno proti bakterijskim endosporam. Protimikrobna aktivnost benzalkonijevega klorida, je močno odvisna od alkilne sestave mešanice. Benzalkonijev klorid je neučinkovit proti nekaterim sevom *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichophyton interdigitale*, in *T. rubrum*. Vendar pa se v kombinaciji z dinatrijevim EDTA (0,01-0,1 %), benzilalkoholom, fenoksietanolom ali fenilpropanol, aktivnost proti *Pseudomonas aeruginosa* poveča. Protimikrobno aktivnost lahko povečamo tudi z dodatkom fenilmerkurijevega acetata, fenilmerkurijevega borata, lahko pa jo zmanjšamo s klorheksidin cetrimidom ali m-krezolom. V prisotnosti citratnega in fosfatnega pufra

(ne pa boratnega), se delovanje proti družini *Pseudomonas* zmanjša. Benzalkonijev klorid je relativno neaktiven proti sporam in plesnim, vendar pa je učinkovit proti nekateri virusom, vključno z virusom HIV. Inhibitorna dejavnost se povečuje s pH, čeprav se protimikrobna aktivnost pojavi pri pH 4-10.

- gostota  $\approx 0,98 \text{ g/cm}^3$  pri  $20^{\circ}\text{C}$
- tališče  $\approx 40^{\circ}\text{C}$
- topnost: praktično netopen je v etru, zelo topen v acetonu, etanolu (95 %), metanolu, propanolu, in vodi. Vodne raztopine benzalkonijevega klorida se penijo, ko jih pretresemo, imajo nizko površinsko napetost in imajo lastnosti detergenta in emulgatorja (19).

### **Nezdružljivost**

Nezdružljiv je z aluminijem, anionskimi tenzidi, citrati, bombažom, fluoresceinom, vodikovim peroksidom, hipromelozo, jodidi, kaolinom, lanolinom, nitratom, neionskimi tenzidi v visokih koncentracijah, permanganati, proteini, salicilati, srebrovimi solmi, mili, sulfonamidi, tartrati, cinkovim oksidom, cinkovim sulfatom, nekaterimi mešanici gume in plastike.

Benzalkonijev klorid se adsorbira v različne membrane filtrov, zlasti tiste, ki so hidrofobne ali anionske (19).

### **Varnost**

Benzalkonijev klorid običajno ni dražilen in ne povzroča preobčutljivosti, dobro se prenaša v raztopinah, ki se uporabljajo za kožo in sluznico.

Ototoksičnost lahko povzroči, ko se uporablja za uho in v podaljšanem stiku s kožo lahko občasno povzroči draženje in preobčutljivost. Znano je tudi, da povzroča bronhokonstrikcijo pri nekaterih astmatikih, ko se uporablja v raztopinah za razpršilo.

Poskusi toksičnosti z zajci so pokazali, da je benzalkonijev klorid škodljiv za oči v koncentracijah, višjih kot se običajno uporablja kot konzervans. Vendar pa je človeško oko manj prizadeto, kot oko zajca, številni izdelki za oči so bili izdelani z 0,01 % benzalkonijevim kloridom, ki se je uporabil kot konzervans.

Benzalkonijev klorid ni primeren za uporabo kot konzervans v raztopinah, ki se uporabljajo za shranjevanje kontaktnih leč, saj se lahko veže na leče in lahko kasneje povzroči očesno toksičnost (19).

Pri uporabi raztopin, višjih od 0,03 %, ki vstopajo v oko, se zahteva takojšnja zdravniška pomoč.

Lokalno draženje grla, požiralnika, želodca in črevesja lahko nastane po uporabi močnih raztopin (> 0,1 %). Usodni peroralni odmerek benzalkonijevega klorida pri ljudeh je ocenjen na 1-3 g. Neželeni učinki po peroralnem zaužitju so bruhanje, kolaps in koma. Toksični odmerki vodijo do paralize dihalnih mišic, dispneje, in cianoze.

- LD<sub>50</sub> (miš, oralno): 150 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intrapenitonealno): 14,5 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, intravenozno): 13,9 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): 300 mg/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, kožno): 1,42 g/kg (19)

### Ravnanje

Benzalkonijev klorid draži kožo in oči, ponavljajoča izpostavljenost kože lahko povzroči preobčutljivost. Koncentrirana raztopina benzalkonijevega klorida, ki se po nesreči polije po koži, lahko povzroči jedke spremembe na koži z globoko nekrozo in brazgotinjenje. Zato je kožo potrebno takoj sprati z vodo, ki ji sledi uporaba mila.

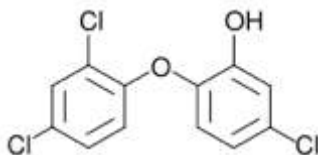
Potrebna je uporaba rokavic, očal za zaščito oči, in primerno je nositi zaščitno obleko (19).

### Regulativni status

V FDA je vključen v bazo podatkov neaktivnih sestavin v neparenteralna zdravila z licenco v Veliki Britaniji (19).

### 4.1.8. TRIKLOSAN

#### Strukturna formula



Slika 11: 5-kloro-2-(2, 4-diklorofenoksi) fenol (triklosan)

(43)



### **Vloge v sestavi ali tehnologiji**

Triklosan je protibakterijsko in protiglivično sredstvo.

Veliko se uporablja v različnih gospodinjskih izdelkih, vključno z mili, ustnimi vodnicami, detergenti za pomivanje posode, zobnih pastah in deodorantih (44).

### **Opis**

Triklosan je bela praškasta organska snov, z rahlo aromatičnim, fenolnim vonj. Triklosan je slabo topen v vodi, vendar je topen v etanolu, metanolu, dietiletru, in v močnih bazičnih raztopinah, kot je 1 M raztopina natrijevega hidroksida (44).

### **Fizikalne lastnosti**

- gostota: 1,49 g/cm<sup>3</sup>
- tališče: 55-57<sup>0</sup>C
- vrelišče: 120<sup>0</sup>C
- plamenišče: 162,2<sup>0</sup>C
- triklosan deluje kot biocid z mnogimi tarčami v citoplazmi in membranah. Zdi se, da pri nizkih koncentracijah deluje bakteriostatično, tako, da zavira sintezo maščobnih kislin (44).

### **Nezdružljivost**

Nezdružljiv je z močnimi oksidanti, močnimi kislinami in bazami (45).

### **Varnost**

Stik s triklosanom povzroči draženje oči in kože. Lahko je zelo toksičen za vodne organizme (45).

Hipoteza pravi, da triklosan zavira presnovo hormonov ščitnice, ker je mimetik hormonov ščitnice (44).

- LD<sub>50</sub> (podgana, oralno): >5 g/kg
- LD<sub>50</sub> (podgana, dermalno): >6 g/kg (45)

### **Ravnanje**

Potrebno se je izogibati stiku z očmi, kožo ali oblačili. Ni priporočljivo vdihovanje, okušanje ali goltanje. Uporabljati se sme le v dobro prezračenem prostoru (45).

### Regulativni status

Vključen je v FDA kot aktivna farmacevtska sestavina (44).

## 4.2. OCENA VARNE UPORABE KONZERVANSOV V IZBRANIH KOZMETIČNIH IZDELKIH

Da je nek kozmetičen izdelek varen za uporabnika, je potrebno poznavanje toksikološkega profila posameznih sestavin. Na osnovi teh podatkov lahko ocenimo, če so primerni za uporabo v kozmetičnih izdelkih.

Med izbranimi kozmetičnimi izdelki sta se največkrat kot konzervansa ponovila metil- in propilparaben. Prisotna sta bila v vseh oblikah kozmetičnih izdelkov. Čeprav smo ju ocenili za srednje varna konzervansa, imata neželene učinke na organizem. Glicerin smo ocenili za najvarnejši konzervans, ki je prisoten v skoraj vseh izdelkih. Njegova uporaba je obširna tudi zaradi drugih lastnosti, predvsem zaradi njegovega sladkega okusa.

### Preglednica XIII: Uporabljeni konzervansi, njihov učinek na organizem in minimalna inhibitorna koncentracija (7, 19, 26, 30, 42)

Konzervans	Učinek na organizem	Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC)
metilparaben	kopičenje v dojkah	250-4000 µg/mL
propilparaben	motnje spermatogeneze, zmanjšanje testosterona v serumu, kopičenje v dojkah, proliferacija celic MCF-7	65-1000 µg/mL
glicerin	blago odvajalo, glavobol, žeja, slabost, hiperglikemija, visoki odmerki povzročijo hemoglobinurijo, odpoved ledvic	< 20 %
fenoksietanol	lokalni anestetičen učinek na ustnice, jezik in druge sluznice, pri dogotrajni izpostavljenosti lahko povzroči toksične učinke na centralni živčni sistem	3200-8500 µg/mL
benzilalkohol	glavobol, vrtoglavica, slabost, bruhanje,	25-5000 µg/mL

	driska, prekomerna izpostavljenost povzroči depresijo centralno živčnega sistema in odpoved dihanja, ototoksičnost, nevrotoksičnost, smrtni toksični sindrom pri novorojenčkih	
BHT- antioksidativni učinek	draženje oči, kože, dihal, morebitna mutagenost na somatske celice, toksičnost za kri, jetra, centralni živčni sistem	0,0075-0,1 %
butilparaben	povečanje maternice, motnje spermatogeneze, zmanjšanje testosterona v serumu, zmanjšanje in povečanje nadmodka, fetotoksičnost, ovira steroidogenezo, proliferativni učinek na T3, citotoksičnost, povečano nastajanje progesterona, kopičenje v dojkah, proliferacija celic MCF-7	
etilparaben	kopičenje v dojkah, citotoksičnost	
propilen glikol	redko povzroča ototoksičnost, kardiovaskularne učinke	15-30%
izobutilparaben	kopičenje v dojkah, proliferacija celic MCF-7	

Učinkovitost nekega konzervansa lahko merimo tudi z minimalno inhibitorno koncentracijo, saj je najmanjša koncentracija, ki še zavre rast mikroorganizma. Torej manjša je inhibitorna koncentracija, manj konzervansa potrebujemo in s tem je tudi uporaba konzervansov manjša, kar vpliva tudi na absorpcijo konzervansov v organizem.

**Preglednica XIV: Najpogosteje uporabljeni konzervansi v kozmetičnih izdelkih, njihova varnost in LD<sub>50</sub>**  
(19, 42, 46, 47)

Najpogosteje uporabljeni konzervansi v kozmetičnih izdelkih v padajočem vrstnem redu	Varnost konzervansa	LD <sub>50</sub> : g/kg
metilparaben	++	miš, intraperitonealno: 0,96
propilparaben	++	miš, oralno: 6,33
glicerin	+++	podgana, oralno: 12,6
fenoksietanol	++	podgana, oralno: >2
benzilalkohol	++	podgana, oralno: 1,23
BHT	+	podgana, oralno: 0,89
butilparaben	+	miš, intraperitonealno: 0,23
etilparaben	++	miš, oralno: 3,0
propilen glikol	++	podgana, oralno: 0,02
izobutilparaben	++	miš, oralno: >8
+ najnevarnejši konzervans; ++ srednje varen konzervans; +++ najvarnejši konzervans		

V Preglednici XIII smo prikazali uporabljene konzervanse v kozmetičnih izdelkih in njihovo varnost. S pomočjo ustrezne literature in Preglednice XIV smo ocenili, da je najvarnejši konzervans glicerin, in zato je hkrati najprimernejši za uporabo. Ima blage neželene učinke, kot so odvajalni učinek, žeja, veliki odmerki pa lahko povzročijo glavobol, žejo, slabost in hiperglikemijo. Sicer pa glicerin iz kozmetičnih izdelkov v zelo majhni meri lahko prehaja v sistemski obtok in povzroča te učinke. Njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri oralni izpostavljenosti podgan je 12,6 g/kg. Za najnevarnejša konzervansa smo ocenili BHT in butilparaben. BHT draži oči, kožo, dihala, lahko mutageno vpliva na somatske celice in toksičnost. Njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri oralni izpostavljenosti podgan je 0,89 g/kg. LD<sub>50</sub> butilparabena pri oralni izpostavljenosti podgan je 0,23 g/kg. Njegovi neželeni učinki se kažejo kot povečanje maternice, motnje spermatogeneze, zmanjšanje testosterona v serumu, zmanjšanje in povečanje nadmodka, oslabitev spermatogeneze, fetotoksičnost, oviranje steroidogeneze, proliferativni učinek na T3, citotoksičnost, povečano nastajanje progesterona, kopičenje v dojkah in kot proliferacija celic MCF-7.

Na osnovi izbranih podatkov smo zaključili, da se kot konzervansa najpogosteje uporabljata metil- in propilparaben. Če bi bil nabor izdelkov drugačen (izbrali bi izdelke samo ene oblike ali čim več različnih oblik) bi bili morda naši rezultati drugačni. Vsekakor pa je tudi v literaturi navedeno, da se ti konzervansi, ki smo jih navedli, največ uporabljajo.

## 5. SKLEP

V naši raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

1. na podlagi 42 izbranih kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se kot konzervans najpogosteje uporabljata metilparaben in propilparaben, in predstavljata 54,8 % delež vseh uporabljenih konzervansov.
2. ob pregledu različnih oblik kozmetičnih izdelkov smo ugotovili, da se v posameznih oblikah najpogosteje uporabljajo različni konzervansi:
  - v zobnih pastah je najpogosteje uporabljen konzervans glicerol, ki predstavlja 80 %
  - v kremah sta najpogosteje uporabljena konzervansa metilparaben in propilparaben, ki predstavljata 83 %
  - v pudrih je najpogosteje uporabljen konzervans metilparaben, ki predstavlja 80 %
  - v senčilih je najpogosteje uporabljen konzervans propilparaben, ki predstavlja 100 %
  - v šminkah je najpogosteje uporabljen konzervans propilparaben, ki predstavlja 80 %
3. s pomočjo literature smo ugotovili, da je med opisanimi konzervansi najvarnejši glicerol. Ta konzervans smo ocenili za najvarnejšega, ker njegovi peroralni odmerki delujejo blago odvajalno, veliki odmerki pa lahko povzročijo glavobol, žejno, slabost in hiperglikemijo. Njegova vrednost  $LD_{50}$  pri oralni izpostavljenosti podgan je 12,6 g/kg.
4. med izbranimi oblikami izdelkov se glicerol, ki smo ga s pomočjo literature ocenili za najvarnejšega, najpogosteje uporablja med zobnimi pastami, med vsemi izbranimi izdelki pa se najpogosteje uporabljata metilparaben in propilparaben, ki ne veljata za najbolj varna konzervansa. Metilparaben je najpogosteje in v najvišjih koncentracijah razširjen paraben v tkivu dojke, njegova vrednost  $LD_{50}$  pri intraperitonealni izpostavljenosti miši je 0,96 g/kg. Negativni učinki propilparabena

pa se kažejo kot motnje v spermatogenezi in kot zmanjšanje serumskega testosterona, njegova vrednost LD<sub>50</sub> pri oralni izpostavljenosti mišim je 6,33 g/kg.

5. med uporabljenimi konzervansi sta se najpogosteje v kombinaciji uporabljala metil- in propilparaben.
6. v izdelkih so se v večini uporabljali protimikrobni konzervansi, predstavnik antioksidantov je bil le BHT, ki predstavlja 23,8 % delež uporabljenih konzervansov. Prisoten je bil v vseh izdelkih, razen v zobnih pastah.
7. v večini izdelkov se je hkrati uporabljalo več konzervansov, z namenom, da so učinkovitejši proti mikroorganizmom, poleg sposobnosti konzerviranja, pa se uporabljajo v tudi v druge namene, kot emolijensi, mehčalci, sladilo, sredstva za ohranjanje vlage. Pogoj pa je, da morajo biti konzervansi med seboj kompatibilni.

## 6. LITERATURA

1. Štiblar Martinčič D., Cör A., Cvetko E., Marš T.: ANATOMIJA, histologija in fiziologija, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Ljubljana, 2007: 21
2. [http://www.fidimed.si/zdravstvene teme/clanki\\_strokovnjakov/6/zdrava\\_koza.html](http://www.fidimed.si/zdravstvene teme/clanki_strokovnjakov/6/zdrava_koza.html) (25. 4. 2011)
3. <http://www.pharmainfo.net/reviews/analysis-preservatives-pharmaceutical-products> (25. 4. 2011)
4. <http://www.pharmacos.imix.co.za/?q=node/92736> (20. 4. 2011)
5. <http://www.makingcosmetics.com/articles/01-how-to-use-preservatives-in-cosmetics.pdf> (28. 3. 2011)
6. Uradni list Evropske unije <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:sl:PDF> (11. 11. 2010)
7. [http://books.google.si/books?id=3dzCrVrGuigC&pg=PR6&lpg=PR6&dq=siquet+and+devleeschouwer&source=bl&ots=SMckOGdr0X&sig=-eZtjbCCN0113GO-IpsWYPEg4sE&hl=sl&ei=-60-TseCA8js-gb7k82dAg&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=1&ved=0CBYQ6AEwAA#v=onepage&q=siquet%20and%20devleescho%20antibacterial%20agents%20and%20preservativesuwer&f=false](http://books.google.si/books?id=3dzCrVrGuigC&pg=PR6&lpg=PR6&dq=siquet+and+devleeschouwer&source=bl&ots=SMckOGdr0X&sig=-eZtjbCCN0113GO-IpsWYPEg4sE&hl=sl&ei=-60-TseCA8js-gb7k82dAg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CBYQ6AEwAA#v=onepage&q=siquet%20and%20devleescho%20antibacterial%20agents%20and%20preservativesuwer&f=false) (5. 8. 2011)
8. John F. Corbett, Raj K. Sharma, William E. Dressler: Toxicology, Bristol-Myers Squibb Worldwide Beauty Care, Stamford, Connecticut, 1999: 899-901, 912-917
9. <http://www.makingcosmetics.com/articles/05-colorants-pigments-dyes-in-cosmetics.pdf> (20. 4. 2011)
10. <http://www.lifestylenatural.com/349/Konzervansi-v-naravni-kozmetiki> (16. 3. 2011)
11. [http://issuu.com/revija\\_wellness/docs/wellness\\_5](http://issuu.com/revija_wellness/docs/wellness_5) (20. 3. 2011)
12. <http://ars-cosmetica.com/organska-in-naravna-kozmetika/10-organska-kozmetika?showall=1> (20. 3. 2011)
13. <http://www.prirocnikzabruce.si/splosno/organska-kozmetika/> (16. 3. 2011)
14. [http://vitababy.si/certifikati/9/bdih\\_certifikat/](http://vitababy.si/certifikati/9/bdih_certifikat/) (10. 8. 2011)
15. <http://www.zps.si/osebna-nega/higiena-in-kozmetika/organsko-eko-bio-naravno-v-kozmetiki-11-12-09.html?Itemid=325> (10. 8. 2011)



16. Basketter D., Lea L.: General and Applied Toxicology, Dermal Toxicology of Cosmetic and Body-Care Products, John Wiley and Sons, 6 vol., 3 rd edition, 2009: 3269-3277
17. [http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/sl/toxicological\\_data.html](http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/sl/toxicological_data.html) ( 27. 4. 2011)
18. <http://en.wikipedia.org/wiki/Genotoxicity> (27. 4. 2011)
19. The Handbook of Pharmaceutical Excipients online:  
<http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients> (1. 8. 2011)
20. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~tNoIdj:2> (1. 6. 2011)
21. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~tNoIdj:4:cpp> (1. 6. 2011)
22. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~tNoIdj:1> (1. 6. 2011)
23. <http://www.chemblink.com/products/94-13-3.htm> (1. 6. 2011)
24. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~tNoIdj:3:cpp> (1. 6. 2011)
25. <http://www.chemkoo.com/en/ProductDetail.aspx?ck=CK00266416> (1. 6. 2011)
26. Raphael J. Witorsch, John A. Thomas, Personal care products and endocrine disruption, *Critical Reviews in Toxicology* 2010; 40: 12- 17
27. <http://greenfertility.blogspot.com/2007/02/is-your-shampoo-making-you-fat-while.html> (16. 5. 2011)
28. <http://www.terressentials.com/truthaboutparabens.html> (16. 5. 2011)
29. <http://www.nealsyardremedies.com/Parabens-not-natural-not-necessary> (16. 5. 2011)
30. Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey, Sian C. Owen, *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, Fifth Edition, London, 2005: 69- 70, 517- 518, 301- 303, 624- 626,
31. [http://www.google.si/imgres?q=butiliran+hidroksitoluen&um=1&hl=sl&client=firefox-a&sa=N&rls=org.mozilla:sl:official&tbm=isch&tbnid=IsVZM-\\_tkFgFQM:&imgrefurl=http://www.tehnologijahrane.com/%253Fattachment\\_id%253D4205&docid=cUIWtx4RgzL71M&itg=1&w=150&h=150&ei=CuwuTuhJhpc676Plfg&zoom=1&iact=hc&vpx=438&vpy=146&dur=2786&hovh=120&hovw=120&tx=90&ty=50&page=1&tbnh=120&tbnw=120&start=0&ndsp=16&ved=1t:429,r:1,s:0&biw=1280&bih=638](http://www.google.si/imgres?q=butiliran+hidroksitoluen&um=1&hl=sl&client=firefox-a&sa=N&rls=org.mozilla:sl:official&tbm=isch&tbnid=IsVZM-_tkFgFQM:&imgrefurl=http://www.tehnologijahrane.com/%253Fattachment_id%253D4205&docid=cUIWtx4RgzL71M&itg=1&w=150&h=150&ei=CuwuTuhJhpc676Plfg&zoom=1&iact=hc&vpx=438&vpy=146&dur=2786&hovh=120&hovw=120&tx=90&ty=50&page=1&tbnh=120&tbnw=120&start=0&ndsp=16&ved=1t:429,r:1,s:0&biw=1280&bih=638) (5. 8. 2011)
32. [http://en.wikipedia.org/wiki/Butylated\\_hydroxytoluene#cite\\_ref-0](http://en.wikipedia.org/wiki/Butylated_hydroxytoluene#cite_ref-0) (20. 7. 2011)
33. Snipes W, Person S, Keith A, Cupp J, "Butylated hydroxytoluene inactivates lipid-containing viruses", *Science*. 1975; 188 (4183): 64-6.
34. Brugh M Jr, "Butylated hydroxytoluene protects chickens exposed to Newcastle disease virus. *Science*", 1977; 197 (4310): 1291-2.

35. Richards JT, Katz ME, Kern ER, "Topical butylated hydroxytoluene treatment of genital herpes simplex virus infections of guinea pigs", *Antiviral Res.* 1985; 5 (5): 281-90.
36. Kim KS, Moon HM, Sapienza V, Carp RI, Pullarkat R, "Inactivation of cytomegalovirus and Semliki Forest virus by butylated hydroxytoluene", *J Infect Dis.* 1978;138(1): 91-4.
37. Pirtle EC, Sacks JM, Nachman RJ, "Antiviral effectiveness of butylated hydroxytoluene against pseudorabies (Aujeszky's disease) virus in cell culture, mice, and swine", *Am J Vet Res.* 1986; 47 (9):1 892-5.
38. Chetverikova LK, Ki'ldivatov II, Inozemtseva LI, Kramskaia TA, Filippov VK, et al. Factors of antiviral resistance in the pathogenesis of influenza in mice, *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1989; (11): 63-8.
39. Chetverikova LK, Inozemtseva LI, "Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of influenza and search for antiviral protective agents" *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1996; (3): 37-40.
40. [http://www.sargentwelch.com/pdf/msds/Butylated\\_Hydroxy\\_Toluene\\_137.00.pdf](http://www.sargentwelch.com/pdf/msds/Butylated_Hydroxy_Toluene_137.00.pdf) (20. 7. 2011)
41. <http://www.ars-cosmetica.com/aktualno/98-bht> (20. 7. 2011)
42. <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9923084> (20. 7. 2011)
43. [http://www.google.si/imgres?q=triclosan&um=1&hl=sl&sa=N&biw=1280&bih=638&tbn=isch&tbnid=EhEoZBcChdWpoM:&imgrefurl=http://www.thegoodhuman.com/2007/08/21/what-is-triclosan-and-why-you-should-avoid-it/&docid=EfzJk\\_43pFmDAM&w=165&h=84&ei=ZztCTrCOLIaBOoTfjagJ&zoom=1&iact=rc&dur=212&page=4&tbnh=67&tbnw=132&start=52&ndsp=18&ved=1t:429,r:0,s:52&tx=103&ty=35](http://www.google.si/imgres?q=triclosan&um=1&hl=sl&sa=N&biw=1280&bih=638&tbn=isch&tbnid=EhEoZBcChdWpoM:&imgrefurl=http://www.thegoodhuman.com/2007/08/21/what-is-triclosan-and-why-you-should-avoid-it/&docid=EfzJk_43pFmDAM&w=165&h=84&ei=ZztCTrCOLIaBOoTfjagJ&zoom=1&iact=rc&dur=212&page=4&tbnh=67&tbnw=132&start=52&ndsp=18&ved=1t:429,r:0,s:52&tx=103&ty=35) (5. 8. 2011)
44. <http://en.wikipedia.org/wiki/Triclosan> (8. 8. 2011)
45. [http://wirud-ingredients.com/certificates/subs/8\\_1.html](http://wirud-ingredients.com/certificates/subs/8_1.html) (8. 8. 2011)
46. [http://www.naturalingredient.org/Articles/msds\\_optiphen\\_nd.pdf](http://www.naturalingredient.org/Articles/msds_optiphen_nd.pdf) (20. 7. 2011)
47. [http://www.hallstar.com/msds/10404\\_MSDS.pdf](http://www.hallstar.com/msds/10404_MSDS.pdf) (20. 7. 2011)