

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TAMARA GALJOT

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TAMARA GALJOT

**OCENA VARNE UPORABE DIŠAV V
KOZMETIČNIH IZDELKIH**

**ASSESSMENT OF THE SAFE USE OF
FRAGRANCES IN COSMETIC PRODUCTS**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala

Rada bi se zahvalila prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., za pomoč pri izdelavi diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi staršem za finančno in moralno podporo v času študija in vsem drugim, ki so pripomogli k nastanku diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Ljubljana, 2013

Tamara Galjot

VSEBINA

KAZALO VSEBINE

VSEBINA.....	II
POVZETEK	X
ABSTRACT	XII
SEZNAM OKRAJŠAV	XV
1. UVOD.....	1
1.1. KOZMETIČNI IZDELKI.....	1
1.1.1. SESTAVA KOZMETIČNIH IZDELKOV	2
1.1.2. DIŠAVE	4
1.2. VARNOST KOZMETIČNIH IZDELKOV.....	8
1.2.1. UREDBA EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA O KOZMETIČNIH IZDELKIH	8
1.2.2. AMERIŠKA ZAKONODAJA	9
1.2.3. VARNOST DIŠAV	10
1.3. KOŽA	13
1.4. DIŠAVE KOT ALERGENI.....	14
1.4.1. PREHAPTENI.....	15
1.4.2. PROHAPTENI	15
1.5. SPEKTER NEŽELENIH REAKCIJ PRI UPORABI DIŠAV	16
1.5.1. ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS.....	16
1.5.2. IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS.....	19
1.5.3. KOPRIVNICA	19
1.5.4. PIGMENTNI KONTAKTNI DERMATITIS	20
1.5.5. FOTOKONTAKTNI DERMATITIS.....	20
1.5.6. RESPIRATORNE TEŽAVE.....	21
1.5.7. DELOVANJE NA ENDOKRINI SISTEM.....	21
2. NAMEN DELA.....	22

3.	MATERIALI IN METODE	23
4.	REZULTATI IN RAZPRAVA	30
4.1.	MLEKO ZA TELO	30
4.2.	DEZODORANTI, ANTIPERSPIRANTI	32
4.3.	TEKOČA MILA IN GELI ZA PRHANJE	33
4.4.	PARFUMI IN TOALETNE VODICE	34
4.5.	VSI VZORCI	36
4.6.	NAJPOGOSTEJE UPORABLJENE DIŠAVE	38
4.6.1.	ACIKLIČNI TERPENSKI ALKOHOLI	38
4.6.2.	LIMONEN	43
4.6.3.	BUTILFENIL METILPROPIONAL (LILIAL, BMHCA)	47
4.6.4.	HEKSILCINAMAL	49
4.6.5.	ALFA-IZOMETIL IONON	51
4.6.6.	KUMARIN	54
4.7.	OCENA VARNOSTI NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH DIŠAV	56
5.	SKLEP	62
6.	LITERATURA	65

KAZALO SLIK

Slika 1: strukturne formule linalola (levo, + in - izomer), geraniola (sredina) in citronelola (desno) (28)	38
Slika 2: Strukturna formula limonena (28).....	1
Slika 3: Strukturna formula BMHCA (28).....	1
Slika 4: Strukturna formula heksilcinamala (28).....	1
Slika 5: Strukturna formula alfa-izometil ionona (44)	1
Slika 6: Strukturna formula kumarina (27)	1

KAZALO TABEL

Tabela 1: Skupine in nekateri predstavniki sinteznih dišav (1).....	5
Tabela 2: Seznam 26 dišav, katerih prisotnost v kozmetičnem izdelku mora biti označena med sestavinami (27).....	7
Tabela 3: Kategorije izdelkov za QRA (23).....	11
Tabela 4 Znani prehapteni in prohapteni (9).....	16
Tabela 5: Sestava mešanice dišav (9).....	18
Tabela 6: Sestava mešanice dišav II (9).....	18
Tabela 7: Vsebnost dišav v mleku za telo (v 15 pregledanih izdelkih).....	30
Tabela 8: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezno mleko za telo.....	31
Tabela 9: Vsebnost dišav v dezodorantih/antiperspirantih (v 15 pregledanih izdelkih).....	32
Tabela 10: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen dezodorant/antiperspirant.....	33
Tabela 11: Vsebnost dišav v tekočih milih in gelih za prhanje (v 15 pregledanih izdelkih).....	33
Tabela 12: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen gel za prhanje.....	34
Tabela 13: Vsebnost dišav v parfumih in toaletnih vodih (v 12 pregledanih izdelkih).....	34
Tabela 14: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen parfum.....	35
Tabela 15: Vsebnost dišav v vseh izdelkih (v 57 pregledanih izdelkih).....	36
Tabela 16: Povprečno število dišav (iz tabele 2) v 1 izdelku posamezne skupine kozmetičnih izdelkov.....	37
Tabela 17: Fizikalno- kemijske lastnosti linalola, geraniola in citronelola (29, 30, 31, 32).....	38
Tabela 18: LD ₅₀ vrednosti za geraniol, linalol in citronelol po dermalni in oralni aplikaciji (18).....	40
Tabela 19: Fizikalno-kemijske lastnosti limonena (36).....	44
Tabela 20: LD ₅₀ vrednosti za limonen (36).....	45
Tabela 21: Fizikalno-kemijske lastnosti lialala (28, 38, 3).....	48
Tabela 22: Fizikalno-kemijske lastnosti heksilcinamala (43, 28).....	49
Tabela 23: Fizikalno kemijske lastnosti alfa-izometil ionona (44, 45).....	52
Tabela 24: LD ₅₀ vrednosti za alfa-izometil ionon(45).....	52
Tabela 25: Fizikalno kemijske lastnosti kumarina (46, 47, 48).....	54
Tabela 26: LD ₅₀ vrednosti za kumarin (49).....	55

Tabela 27: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po akutnih učinkih (18, 36, 37, 39, 43, 45, 49).....	57
Tabela 28: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po toksičnosti pri ponovljivih odmerkih (18, 36, 37, 39, 43, 45, 51, 50)	58
Tabela 29: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po alergenosti in ocena njihove celokupne varnosti (18, 9, 35, 37, 35, 42, 46)	59
Tabela 30: Kategorije za razvrščanje alergenov (9)	70
Tabela 31: Uveljavljeni alergeni pri ljudeh (ox. - oksidirana oblika spojine, neox. - neoksidirana oblika spojine) (9)	70
Tabela 32: IFRA standardi (17).....	73

KAZALO GRAFOV

Graf 1: Delež dišav v mleku za telo (v 15 vzorcih).....	78
Graf 2: Delež dišav v dezodorantih/antiperspirantih (v 15 vzorcih)	78
Graf 3: Delež dišav v tekočih milih in gelih za prhanje (v 15 vzorcih)	78
Graf 4: Delež dišav v parfumi in toaletnih vodicih.....	79
Graf 5: Delež dišav v izdelkih (v 57 vzorcih)	79

KAZALO PRILOG

PRILOGA I - Seznam uveljavljenih alergenov pri ljudeh	70
PRILOGA II - Kazalo IFRA standardov	73
PRILOGA III - Grafični prikaz deleža dišav v vzorcih.....	78

POVZETEK

Z današnjim slogom življenja se vsakodnevno srečujemo in uporabljamo različne kozmetične izdelke. To je opazno tudi pri široki ponudbi izdelkov, ki jih najdemo v trgovinah. Proizvajalci se z različnimi načini trudijo pridobiti kupce, eden od teh je tudi prijeten vonj izdelka, katerega dosežejo z dodajanjem različnih dišav. Navadno so to hlapne spojine s prijetnim vonjem. V kozmetičnih izdelkih se lahko uporabljajo za maskiranje neprijetnega vonja ostalih sestavin, ali za zagotavljanje prijetnega vonja izdelka in s tem tudi uporabnika. V grobem jih glede na izvor delimo na naravne in sintezne, vendar se moramo zavedati, da naravno ne pomeni vedno varno.

Kozmetični izdelki se večinoma nanašajo na zunanje dele človeškega telesa (njihovo uporabo omejuje zakonodaja), kar pomeni, da moramo za dobro razumevanje učinkov dišav v kozmetičnih izdelkih na telo poznati strukturo in lastnosti kože. Ti izdelki se na koži navadno zadržujejo krajši čas in dišave so prisotne v manjših koncentracijah, tako da so neželeni učinki povezani predvsem z delovanjem na kožo. Dišave lahko povzročijo različne neželene učinke na koži, kot so preobčutljivostne reakcije in posledično alergijski kontaktni dermatitis, lahko povzročijo draženje kože, nastanek koprivnice, težave pa lahko nastanejo šele po izpostavljenosti UV sevanju, posledica česar so fotoreakcije. Najpogostejši neželeni učinki dišav so različne preobčutljivostne reakcije, saj nekatere dišave delujejo alergeno (kot hapteni, prehapteni in prohapteni). SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety, Znanstveni odbor za varnost potrošnikov) je v obširnem mnenju o alergenih dišavah izpostavil 26 najbolj alergenih, katerih prisotnost v kozmetičnem izdelku mora biti navedena na embalaži (po Uredbi št.1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta o kozmetičnih izdelkih). To velja za vse države Evropske Unije, v ZDA pa za označevanje vseh dišav zadostuje izraz "parfum" oziroma "fragrance".

V diplomskem delu smo želeli preveriti, katere dišave se najpogosteje pojavljajo v različnih kozmetičnih izdelkih in s pomočjo literaturnih podatkov oceniti njihovo varnost. Naključno smo izbrali 57 kozmetičnih izdelkov različnih skupin (mleko za telo, gel za prhanje, dezodoranti in antiperspiranti, parfumi) in pregledali, katere dišave vsebujejo. Ker proizvajalci dišave navajajo pod skupnim imenom *parfum*, razen 26 dišav, katerih prisotnost mora biti označena (v kolikor je njihova koncentracija večja od 0,001% v izdelkih, ki se ne izpirajo in 0,01% v izdelkih, ki se izpirajo), smo se osredotočili na te

dišave. Med pregledanimi izdelki so bile najpogosteje uporabljene dišave linalol (vsebuje ga 70,2% izdelkov), limonen (68,4%), butilfenil metilpropional (59,6%), citronelol (54,4%), geraniol (50,9%), heksilcinamal (45,6%), alfa izometil ionon (42,1%) in kumarin (40,4%). Med vsemi izdelki je bilo le 9 takih, ki ne vsebuje nobene od prej omenjenih 26 dišav, ostali izdelki pa so vsebovali večje število različnih dišav hkrati. V literaturi smo poiskali toksikološke podatke najpogosteje uporabljenih dišav in ocenili njihovo varnost. Dišave se v kozmetičnih izdelkih uporabljajo v majhnih koncentracijah in njihova uporaba je pogosto omejena z IFRA (International Fragrance Association, Mednarodna zveza za dišave) standardi, zato akutna toksičnost in toksičnost pri ponovljivih odmerkih ne predstavljata velike nevarnosti, saj ima večina teh dišav visoke LD₅₀, NOEL, NOAEL, LOEL in LOAEL vrednosti. Vse zgoraj omenjene dišave so nevarne predvsem zaradi alergenega delovanja, nekatere lahko tudi dražijo kožo. Od najpogosteje uporabljenih dišav smo kot najmanj varno ocenili kumarin, saj ima visok potencial za preobčutljivostne reakcije ter razmeroma nizke LD₅₀ in NOAEL vrednosti. Kot najbolj varne dišave smo ocenili butilfenil metilpropional (lilial), citronelol in geraniol, ki pa vseeno lahko delujejo alergeno. Pozorni moramo biti tudi pri uporabi dišav, katerih alergenost se močno poveča, če pride do avtooksidacije (linalol, limonen, citronelol in geraniol), čemur se lahko izognemo z ustreznim shranjevanjem kozmetičnega izdelka.

Pri uporabi kozmetičnih izdelkov, ki vsebujejo večje število dišav (predvsem alergenih), moramo biti pozorni na morebitne neželene učinke na koži (rdečica, mehurji, luščenje kože ipd). Pomembno je tudi, da ob morebitni alergiji vemo, katera dišava je za to odgovorna in se izogibamo uporabi izdelkov, ki jo vsebujejo. Težje se izognemo dišavam, katerih prisotnost ni posebej navedena na embalaži, ampak so zajete pod skupnim imenom parfum. Tudi te dišave so lahko manj varne za uporabo, saj nekatere delujejo kot motilci endokrinega sistema.

ABSTRACT

Our lifestyle nowadays means we are constantly in touch with various cosmetic products we use on a daily basis. This is evident also in a variety of products that can be found in stores. Manufacturers try to convince consumers to buy their products by using different persuasive techniques. One of them is a pleasant smell of their products, achieved by adding different fragrances. These are usually aromatic volatile compounds. They can be used in cosmetic products to mask the unpleasant smell of other ingredients, or to make sure the end product has a pleasant scent, thus persuading the consumer. In general they can be divided into natural and synthetic, considering the source, but we must not forget that natural does not always mean safe.

Cosmetic products are largely meant for external use only (their use is limited by law), which means we have to have a great deal of knowledge about skin structure and properties to understand how the fragrances in cosmetics affect our bodies. Cosmetic products are usually kept on the skin only for a short amount of time, and contain small concentrations of fragrances, therefore the side effects primarily concern skin reactions. Fragrances can cause various adverse effects on the skin, such as sensitization and, consequently, allergic contact dermatitis, can cause skin irritation or urticaria, while some problems can occur only after being exposed to UV radiation, resulting in photoreaction. The most common side effects of fragrances are various sensitization reactions, as some fragrances have allergenic properties (such as haptens, prehaptens and prohaptens). SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) prepared an elaborate opinion on fragrance allergens in cosmetic products, highlighting 26 most allergenic fragrance substances. These ingredients must be listed individually on the label of cosmetic products (Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products). This applies to all member states of the European Union, while in the USA the term 'perfume' is sufficient for labeling all fragrances.

In this diploma thesis we would like to analyze which fragrances are most frequently used in various cosmetic products and assess their safety using information from literary sources. We randomly selected 57 cosmetic products from different categories (body lotion, shower gel, deodorants and antiperspirants, perfumes) and took a closer look at the fragrances they contained. Since manufacturers list fragrances collectively as perfume (or

fragrance), with the exception of 26 fragrances that should be listed individually (when the concentration is higher than 0.001% for leave-on products and 0.01% for rinse-off products), we have focused on those fragrance substances. Most commonly used fragrances in our test products were linalool (in 70.2% of all products), limonene (68.4%), butylphenyl methylpropional (59.6%), citronellol (54.4%), geraniol (50.9%) hexyl cinnamaldehyde (45.6%), alpha-isomethyl ionone (42.1%) and coumarin (40.4%). Among the test products only 9 were fragrance free, while other products contained a combination of several fragrances. Using literary sources we found the toxicological data on the most frequently used fragrances and assessed their safety. Fragrances in cosmetic products are used in low concentrations and their use is often limited by IFRA (International Fragrance Association) standards. Thus acute toxicity and repeated dose toxicity do not pose a significant risk, as most of these fragrances have high LD₅₀, NOEL, NOAEL, LOEL and LOAEL values. All of the above mentioned fragrances are dangerous mostly because of their allergenic properties, and some may also irritate the skin. We have estimated that the least safe among most commonly used fragrances is coumarin because it has a high potential for sensitization reactions and the relatively low LD₅₀ and NOAEL values. The safest estimated fragrances are butylphenyl methylpropional (Lilial), citronellol and geraniol, but they can still have allergenic properties. We must be extra cautious with fragrances whose allergenic effect is greatly increased by autoxidation (linalool, limonene, citronellol and geraniol), which can be avoided by properly storing all cosmetic products. When using cosmetic products with a large amount of fragrances (especially allergenic), we must pay attention to potential adverse effects on the skin (redness, blistering, peeling skin, etc.). If an allergic reaction occurs it is also important to know which fragrance caused it to avoid such products in the future. It is much harder to avoid fragrances which are not individually listed on the packaging and are only mentioned as 'perfume' or 'fragrance'. These fragrances may not be safe to use as well, because some of them can act as endocrine disruptors.

SEZNAM OKRAJŠAV

ACD - alergijski kontaktni dermatitis (allergic contact dermatitis)

ALT - alanin aminotransferaza

ang. - angleško

AST - aspartat aminotransferaza

BMHCA - p-terc-butil- α -metilhidrocinamaldehyd oziroma butilfenil metilpropional

CIR - ocena kozmetičnih sestavin (Cosmetic Ingredient Review)

CŽS - centralni živčni sistem

DNA - dezoksiribonukleinska kislina

FDA - Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration)

FEMA - združenje proizvajalcev okusov in ekstraktov (Flavor and Extract Manufacturers Association)

GRAS - splošno spoznan za varnega (Generally recognized as safe)

ICD- iritativni kontaktni dermatitis (Irritant contact dermatitis)

IFRA - Mednarodna zveza za dišave (International Fragrance Association)

LD₅₀ - odmerek, ki pri polovici testnih živali povzroči smrt

LLNA - analiza limfnih vozlov glodavcev (Murine local lymph node assay)

LOAEL - najnižja količina, pri kateri opazimo neželene učinke (lowest observed adverse effect level)

LOEL - najnižja količina, pri kateri opazimo učinke (lowest observed effect level)

NESIL - količina, pri kateri ne pričakujemo preobčutljivosti (No expected sensitization level)

neox. - neoksidirana oblika spojine

NOAEL - količina, pri kateri ne opazimo neželenih učinkov (no observed adverse effect level)

NOEL - količina, pri kateri ne opazimo učinkov (no observed effect level)

ox. - oksidirana oblika spojine

OTC - zdravila, ki se izdajajo brez recepta (over the counter)

PCD - pigmentni kontaktni dermatitis (Pigmented contact dermatitis)

QRA - kvantitativna ocena tveganja (Quantitative risk assesment)

REXPAN - skupina neodvisnih strokovnjakov organizacije RIFM

RIFM – Raziskovalni inštitut za dišave (Research Institute for Fragrance Material)

ROAT - test s ponavljajočo prosto aplikacijo (Repeated Open Application test)

SCCS – Znanstveni odbor za varnost potrošnikov (Scientific Committee on Consumer Safety)

TD_{LO} - najnižja objavljena toksična doza (Toxic Dose Low, lowest published toxic dose)

TDI - sprejemljiv dnevni vnos (Tolerated daily intake)

TRUE - hitri tankoplastni test na epidermisu (Thin Layer Rapid Use Epicutaneous test)

UV - ultravijolično valovanje

WHO - Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

ZDA - Združene države Amerike

UVOD

Živimo v svetu, kjer se vsakodnevno srečujemo z različnimi kozmetičnimi izdelki. Življenjski slog nas sili k redni uporabi več različnih izdelkov, ki jih uporabljamo za čiščenje kože, nego kože, ali pa gre za tako imenovano dekorativno kozmetiko.

Da vsi ti izdelki služijo svojemu namenu, vsebujejo veliko različnih sestavin, kot so barvila, hidrofilne sestavine, lipofilne sestavine, antioksidanti, konzervansi, dišave, ipd. Te sestavine niso nujno brez kakršnih koli neželenih učinkov, tako da je smiselno vprašanje, kaj vse vsebuje naša kozmetika.

Pri tako razširjeni uporabi kozmetičnih izdelkov je seveda velika tudi ponudba le teh. Pri izbiri pomembno vlogo igra videz, predvsem pa vonj izdelka, katerega proizvajalci dosežejo z dodajanjem različnih dišav.

1.1. KOZMETIČNI IZDELKI

V Zakonu o kozmetičnih proizvodih (Ur. list Republike Slovenije, št. 110/03, stran 15082) je zapisano, da je kozmetični proizvod:

"...katerakoli snov ali pripravek v končni obliki, namenjen nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjica, lasišče, nohti, ustnice ali zunanja spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, z izključnim ali glavnim namenom, da jih očisti, odišavi ali zaščiti, jih ohrani v dobrem stanju, spremeni njihov izgled ali odpravi neprijeten telesni vonj." (3)

Iz te definicije je razvidno, da pojem kozmetični proizvod (izdelek) zajema široko paleto raznovrstnih izdelkov, ki lahko vsebujejo različne sestavine. Ti izdelki se ne razlikujejo samo po sestavinah, ki jih vsebujejo, ampak tudi po končni obliki, v kateri se nahajajo (pršilo, krema, pasta, losjon,...) in od katere je odvisen način aplikacije. Definicija v Zakonu o kozmetičnih proizvodih omeji način uporabe le teh in sicer dovoljuje le zunanjo uporabo kozmetičnih izdelkov.

V grobem lahko kozmetične izdelke razdelimo na negovalno in dekorativno kozmetiko. Za negovalno kozmetiko je značilno, da je namenjena predvsem čiščenju, negi in zaščiti kože, kar je del vsakdanje telesne higijene. Dekorativna kozmetika predstavlja manjši delež kozmetičnih izdelkov na trgu in že ime pove, da je namenjena "dekoraciji oz. okraševanju" telesa. V to skupino izdelkov spadajo pudri, maskare, šminke in drugi izdelki, katerih naloga je polepšati naš izgled. V današnjem času je meja med dekorativno in negovalno

kozmetiko včasih nejasna, saj nekateri dekorativni izdelki lahko opravljajo naloge negovalne kozmetike in obratno.

1.1.1. SESTAVA KOZMETIČNIH IZDELKOV

Čeprav se kozmetični izdelki lahko močno razlikujejo po sestavinah, pa so nekatere skupne večini izdelkov.

- **Lipofilne sestavine**

Lipofilne sestavine se nahajajo v kozmetičnih izdelkih predvsem zaradi njihovega pokrovnega in emolientnega učinka. Ko jih naneseemo na kožo, na njej tvorijo tanek film, ki zadržuje vlago. Eden njihovih pomembnih učinkov je tudi, da nadomeščajo lipide (ceramidi, maščobne kisline, holesterol), ki so lastni koži in vzdržujejo njeno sestavo in strukturo. So sestavina predvsem poltrdnih dermalnih izdelkov, kot so kreme, mleka, losjoni, hidrofobna mazila, kjer imajo lahko le vlogo lipofilne podlage. Med lipofilne sestavine spadajo predvsem ogljikovodiki, voski, maščobne kisline, olja, ceramidi in steroli. (1)

- **Hidrofilne sestavine**

Glavna vloga hidrofilnih sestavin v kozmetičnih izdelkih je vlaženje kože. Koža predstavlja bariero tujkom za vdor v telo, in da je ta barierna funkcija ohranjena, mora biti koža dovolj hidratirana. V ta namen se kozmetičnim izdelkom dodajajo higroskopne snovi (ali močljivci), ki nase vežejo vodo iz okolice in jo nato zadržijo na površini kože. (2)

Med hidrofilnimi sestavinami se najpogosteje uporabljajo voda, soli, alkoholi in polietilenglikoli. Najbolj se uporablja glicerol, ki je zelo dober vlažilec, saj preprečuje izhlapevanje vode tako iz izdelka kot iz kože. (1)

- **Površinsko aktivne snovi (surfaktanti)**

Površinsko aktivne snovi se kozmetičnim izdelkom dodajajo predvsem zaradi povečanja stabilnosti končnega izdelka. To so snovi, ki so sestavljene iz hidrofobnega in hidrofilnega dela. V vodi se tako organizirajo, da se s hidrofilnim delom obrnejo navzven, s hidrofobnim pa navznoter. Oblikujejo se tako imenovani miceli, ki v hidrofobno notranjost lahko ujamejo lipofilno snov. (1)

Njihovo amfifilno naravo s pridom izkoriščamo v nekaterih izdelkih za čiščenje (mila, šamponi), kjer je glavna naloga surfaktantov, da v svojo notranjost ujamejo umazanijo in jo odstranijo. V kozmetičnih izdelkih lahko nastopajo tudi kot tvorci pene in solubilizatorji (povečajo topnost neke druge sestavine). Glede na njihovo strukturo jih delimo na

anionske, kationske in neionske surfaktante, razlikujejo se tudi po topnosti, saj so nekateri bolj topni v vodnem, drugi pa v lipofilnem mediju. (2)

- **Zgoščevalci**

Že iz imena je razvidno, da se te snovi uporabljajo za zgoščevanje končnega izdelka. Navadno so to tvorci gelov - polimeri (naravni, sintezni, polysintezni), ki ob stiku z vodo nabreknejo in dobimo bolj gosto konsistenco izdelka. (1)

- **Konzervansi**

Konzervansi so snovi, katere dodajamo kozmetičnim izdelkom za ohranjanje njihove mikrobiološke kakovosti ter za preprečevanje mikrobiološke kontaminacije, kar pomeni, da so to kemikalije z bakteriostatičnim ali baktericidnim delovanjem. Za kozmetične izdelke je bistveno manj zahtev z vidika mikrobiološke kakovosti kot za zdravila, vendar večina izdelkov vseeno vsebuje konzervanse. Glavni razlog je njihova sestava, saj veliko izdelkov vsebuje vodo, ki je izvrstno gojišče za razrast mikroorganizmov. (2)

Uporaba konzervansov je omejena z Uredbo Evropskega parlamenta in sveta o kozmetičnih izdelkih (št. 1223/2009), kjer je v prilogi seznam konzervansov, katere se lahko uporablja v kozmetiki in v kakšnih koncentraciji se jih lahko uporabi. (6)

- **Antioksidanti**

Antioksidanti imajo v kozmetičnih izdelkih dvojno vlogo. Dodani so lahko za zaščito sestavin izdelka, ali pa so dodani kot sestavni del izdelka, namenjen negi in zaščiti kože. Naše telo je vsakodnevno izpostavljeno radikalom, ki nenehno nastajajo v telesu. Naloga antioksidantov je zaščititi kožo pred radikali in tako upočasniti ali celo preprečiti spremembe, ki so posledica radikalov. Ena takšnih posledic je tudi staranje kože (nastanek gub) in to je vzrok, da so antioksidanti danes zelo zaželeni sestavina v kozmetičnih izdelkih. (2)

- **Ostale sestavine**

V posameznih izdelkih so lahko prisotne številne sestavine, ki so značilne za določeno vrsto izdelkov. V dezodorantih in antiperspirantih so tako prisotni adstringenti in protimikrobna sredstva, v zaščitnih kremah za sonce najdemo UV filtre, v zobnih pastah so sestavine proti zobni gnilobi, zobnemu kamnu ali občutljivosti zob, v barvah za lase so prisotna barvila in še ogromno drugih sestavin lahko najdemo v kozmetičnih izdelkih.

1.1.2. DIŠAVE

Dišave so sestavine, prisotne v skoraj vseh kozmetičnih izdelkih, katerih namen je lahko maskiranje neprijetnega vonja ostalih sestavin, predvsem pa zagotavljanje prijetnega in privlačnega vonja izdelka. Ob poplavi kozmetičnih izdelkov na trgu, je pri nekaterih vonjih eden odločilnih faktorjev, ki nam pomaga pri izbiri izdelka (na primer mila, geli za prhanje, mleko za telo, šampon itd). Iz tega razloga se proizvajalci trudijo razviti vedno boljše in bolj inovativne vonje, predvsem z namenom, da pridobijo kupce.

Po navodilih FDA mora biti z izrazom *dišava* (*ang. fragrance*) na embalaži označen vsak izdelek, kateremu so dodane naravne ali sintetične snovi izključno, da dajejo vonj kozmetičnemu izdelku. V Evropi je ta izraz pogosto zamenjan z izrazom *parfum*. (4)

Dišave niso prisotne le v parfumih in toaletnih vodicah, ampak tudi v negovalni kozmetiki in njihova naloga je tako zagotavljanje prijetnega vonja izdelka, kot tudi uporabnika. Uporaba prijetnih vonjev ima tudi zelo blagodejne učinke na uporabnika, kar so vedeli že v starem Egiptu, saj so dišave uporabljali tudi v terapevtske namene. V začetku dvajsetega stoletja so to področje, ki se ukvarja s psihološkimi in fiziološkimi učinki dišav, poimenovali aromaterapija. Zaradi prepogostega (neprimerne) pojavljanja izraza v kozmetiki so ga kasneje spremenili v aromakologija. (1)

Dodatek dišav v končne izdelke ima lahko tudi funkcionalno vlogo. Nekatera olja (npr. timijanovo) delujejo protimikrobno, kar izkoriščamo v antibakterijskih izdelkih, kot so dezodoranti, ali pa njihova prisotnost ščiti izdelek pred mikrobiološko kontaminacijo. Vonj nekaterih dišav je tudi odbijajoč za insekte. (19)

- **Zaznava vonja**

V vsaki nosnici imamo 4 do 6 cm² vohalne membrane (oz. epitelija), katere vrhnja plast je vohalna sluznica ali mukoza. Periferne receptorske celice (vohalne celice) so prisotne v epiteliju in z migetalkami segajo v plast sluznice. Zaznava vonja se prične, ko pride do interakcije med hlapnimi spojinami v zraku in receptorji za vonj na migetalkah receptorskih celic. Te celice signal prenesejo do vohalnega betiča (*ang. olfactory bulb*), ki se nahaja na bazi prednjega dela možganov. Tu se živčna vlakna iz nosu združijo z ostalimi živci in potujejo na različne predele možganov. Glede mehanizma zaznave vonja sta se pojavili dve teoriji in sicer fizikalna in kemijska. Prva govori o tem, da oblika dišeče molekule določa, katere vohalne celice se bodo stimulirale in posledično kateri vonj bomo zaznali. Kemijska teorija je bolj uveljavljena in predvideva, da se dišeče molekule kemijsko

vežejo na proteinske receptorje na membrani migetalk. Stimulacija je tako odvisna od tipa receptorjev na vohalnih celicah. (55)

- **Naravne dišave**

V grobem lahko dišave delimo na naravne in sintezne. Prve so snovi, ki jih pridobimo iz rastlin ali živali. Dišave iz rastlinskih materialov lahko dobimo z ekstrakcijo ali destilacijo celih rastlin ali njihovih delov (plod, cvet, veje, steblo,...), ekstrakte živalskega izvora pa dobimo iz živalskih žlez. Primeri takšnih dišav so mošus (dišava, pridobljena iz mod mošusovega jelena, ki živi v gorah centralne Azije), cibet (dišava, pridobljena iz izločkov žlez cibetovke) in ambra (snov, ki nastaja pri patološki sekreciji v črevesju kita glavača). Nekatere od teh dišav so zelo drage, težko dostopne in problematične z vidika zaščite živali, zato se trudijo sintetizirati dišave z enakim vonjem. (1)

Čeprav so to dišave naravnega izvora, še ne pomeni, da so bolj varne za uporabo kot dišave sinteznega izvora. Naravne dišave vsebujejo veliko sestavin, za katere je težko ugotoviti natančno sestavo in njihov vpliv na človeško telo. Najpogostejše naravne dišave so predvsem eterična olja (na primer vrtnično, jasminovo, sivkino, Ylang Ylang,...), ki so sestavljena iz mnogih dišavnih komponent, ki so vsaka zase lahko problematične z vidika varnosti. (1)

- **Sintezne dišave**

Z nadgrajevanjem znanja iz kemije skozi zgodovino (predvsem o terpenih) so se na trgu kmalu pojavile sintezne dišave. Le te so izpodrivale naravne komponente, saj je njihova izdelava cenejša in je tudi možna za večje količine. Večinoma gre za hlapne spojine, z molsko maso manjšo od 300 g/mol. Glede na strukturo ali funkcionalno skupino jih lahko razdelimo v različne skupine, kot so ogljikovodiki, alkoholi, aldehidi, ketoni, estri, laktoni, fenoli, oksidi, acetali itd. Strukturna klasifikacija sinteznih dišav ter predstavnik vsake skupine so predstavljeni v tabeli 1. (1)

Tabela 1: Skupine in nekateri predstavniki sinteznih dišav (1)

Strukturna klasifikacija	Dišava	Vonj
Ogljikovodiki		
monoterpeni	limonen	pomaranča
seskviterpeni	β -karofilen	gozden
Alkoholi		
maščobni alkoholi	cis-3-heksenol	sveže zeleno listje
monoterpenski alkoholi	linalol	šmarnica
seskviterpenski alkoholi	farnesol	sveže cvetje
aromatski alkoholi	β -feniletil alkohol	vrtnice

Aldehidi		
maščobni aldehidi	2,6-nonadienal	vijolica
terpensi aldehidi	citral	limona
aromatski aldehidi	α -heksilcinamska kislina	jasmin
Ketoni		
aciklični ketoni	β -ionon	vijolica
terpensi ketoni	1-karvon	meta
makrociklični ketoni	ciklopentadekanon	po pižmu (mošusu)
Estri		
terpensi estri	linalil acetat	sivka
aromatski estri	benzilbenzoat	blago balzamičen
Ostali		
laktoni	γ -undekalakton	breskev
fenoli	evgenol	klinčki
oksidi	vrtnični oksid	cvetlični
dušikove spojine	indol	jasmin
acetali	fenil acetaldehid dimetilacetal	hijacinta
schiff-ove baze	avrantiol	pomarančni cvet

Pri sintezi takšnih dišav moramo biti zelo pozorni na to, da se jih veliko nahaja v dveh izomernih oblikah in da imata ti dve obliki lahko različen vonj. Pri nekaterih dišavah ima lahko ena od oblik celo neprijeten vonj. Takšnim težavam se lahko izognemo že med samo sintezo z uporabo tako imenovane kiralne sinteze. (20)

Pri izdelavi kozmetičnih izdelkov se ne uporabljajo posamezne dišave in naravni ekstrakti. Le-te med seboj zmešajo parfumarji in takšne mešanice imenujejo parfum ali dišavna sestavina. Proizvajalci kozmetičnih izdelkov tako na podlagi vonja različnih mešanic parfumov izberejo najbolj primerne za določen izdelek. Poleg sestave dišav se kozmetični izdelki med seboj razlikujejo tudi po deležu dišav, ki jih vsebujejo. Toaletna vodica lahko vsebuje 5-8% dišav, parfumska vodica 8-12%, največ jih vsebuje parfum (12-18%), manj dišav pa vsebujejo izdelki za nego kože (0,01-0,5%), izdelki za nego las (0,01-1%) in izdelki za prhanje (0,1-3%). Kozmetični izdelki, ki se ne izpirajo (izdelki za nego kože), torej vsebujejo manjšo količino dišav kot izdelki, ki se s kože sperejo (izdelki za prhanje). (20)

- **Označevanje dišav v kozmetičnih izdelkih**

Pri označevanju sestavin na embalaži kozmetičnega izdelka so se do sedaj uporabljale smernice iz Direktive 76/768/EC, vendar jo je nedavno zamenjala Uredba (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta o kozmetičnih izdelkih, ki je v polno veljavo stopila 11.7.2013. Seznam sestavin kozmetičnega izdelka je lahko naveden le na sekundarni embalaži (ni potrebno, da je še na primarni) in se mora začeti z besedo

"sestavine" oz. "ingredients" (ang.). Navedene morajo biti vse sestavine izdelka po padajoči količini v izdelku. Sestavine, katerih končna koncentracija v izdelku je manjša od 1%, so lahko navedene v poljubnem vrstnem redu, vendar za sestavinami, katerih koncentracija je večja kot 1%. (27)

Dišave morajo biti med sestavinami označene z besedo "parfum" ali "aroma", razen 26 izjem, za katere so navodila za označevanje na embalaži napisana v Prilogi III omenjene Uredbe. Gre za 26 dišav, ki so rizične z vidika varnosti (v svoji oceni jih je izpostavil tudi SCCS (Znanstveni odbor za varnost potrošnikov)) in iz tega razloga mora biti na embalaži označeno, če izdelek vsebuje katero od teh dišav in sicer v koncentraciji večji od 0,001% za izdelke, ki se ne izpirajo in 0,01% za izdelke, ki se s kože sperejo. Ta ukrep je zelo pomemben za uporabnike, ki so alergični ali preobčutljivi na določeno dišavo, saj se tako lahko izogibajo izdelkov, ki jih vsebujejo. Vse sestavine morajo biti navedene v skladu s skupnim slovarjem, ki ga oblikuje Evropska komisija in je objavljen v Uradnem listu Evropske unije. (27)

Tabela 2: Seznam 26 dišav, katerih prisotnost v kozmetičnem izdelku mora biti označena med sestavinami (27)

Št. vnosa v Prilogi III Uredbe 1223/2009	Dišava
67	amil cinamal
68	benzil alkohol
69	cinamil alkohol
70	citral
71	evgenol
72	hidroksicitronelal
73	izoevgenol
74	amilcinamil alkohol
75	benzilsalicilat
76	cinamal
77	kumarin
78	geraniol
79	hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid
80	anizil alkohol
81	benzil cinamat
82	farnesol
83	butilfenil metilpropional
84	linalol
85	benzilbenzoat
86	citronelol
87	heksil cinamal
88	d-limonen
89	metil 2-oktinoat
90	alfa-izometil ionon
91	Evernia Prunastri (ekstrakt hrastovega mahu)
92	Evernia Furfuracea (ekstrakt drevesnega mahu)

1.2. VARNOST KOZMETIČNIH IZDELKOV

Kot pri vseh izdelkih, namenjenih potrošnikom, je tudi za kozmetične izdelke pomembno, da so varni za uporabo. To vrsto izdelkov uporabniki uporabljamo vsak dan skozi daljše obdobje in ne le krajši čas, kot pri nekateri zdravilih. Ravno zaradi večje izpostavljenosti v tem primeru niso sprejemljive nobene neželene reakcije. Pri kozmetičnih izdelkih ne moremo govoriti o tehtanju med želenimi in neželenimi učinki (risk-benefit), zato moramo preučiti vse aspekte varnosti nekega kozmetičnega izdelka z namenom zagotavljanja absolutne varnosti. Ravno zaradi dolgotrajne in stalne izpostavljenosti kozmetičnim izdelkom je potrebno te izdelke (predvsem posamezne sestavine) testirati na različne neželene reakcije (iritacija kože, preobčutljivost, fototoksičnost, fotoalergenost, iritacija oči, toksičnost, mutagenost in mnoge druge). (1)

1.2.1. UREDBA EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA O KOZMETIČNIH IZDELKIH

Z namenom zagotavljanja varnosti kozmetike se ukvarja tudi zakonodaja s tega področja, najbolj aktualna je Uredba št.1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta o kozmetičnih izdelkih, ki je bila sprejeta leta 2010, uporablja pa se od 11.7.2013. (21)

V tej uredbi je kar nekaj odstavkov posvečenih zagotavljanju varnosti. Najbolj pomembno za zagotavljanje varnosti kozmetičnega izdelka je, da je le-ta izdelan po načelih dobre proizvodne prakse. Odgovorna oseba (proizvajalec ali uvoznik) mora na podlagi pridobljenih informacij podati poročilo o varnosti kozmetičnega izdelka in je dolžna zagotoviti, da je kozmetični izdelek varen za zdravje ljudi. Poročilo o varnosti kozmetičnega izdelka (priloga I Uredbe Evropskega parlamenta in sveta), katerega mora predložiti proizvajalec ob vstopu izdelka na trg, je sestavljeno iz osnovnih informacij o izdelku (sestava, način uporabe, mikrobiološka kakovost, toksikološki profil, neželeni učinki itd) in ocene varnosti. (6)

V nasprotju z zdravili, kjer dokazujemo varnost na končnem izdelku, je pri kozmetičnih izdelkih pomembna predvsem varnost posameznih sestavin. Testiranja so se (vsaj v preteklosti) večinoma izvajala na živalih, čemur se danes izogibamo in zato je testiranje končnih izdelkov na živalih prepovedano. Nekako velja spoznanje, da če je zagotovljena varnost posameznih sestavin v izdelku, se lahko zagotovi varnost končnega izdelka. Iz tega razloga pa morajo biti proizvajalci pozorni na sestavine. V zgoraj omenjeni uredbi je tudi

nekaj prilog, ki prepovedujejo, omejujejo ali pa dovoljujejo uporabo določenih sestavin v kozmetičnih izdelkih:

- seznam snovi, prepovedanih v kozmetičnih izdelkih (priloga II)

V tej prilogi je seznam snovi, ki pod nobenim pogojem ne smejo biti prisotne v kozmetičnih izdelkih (rakotvorne, mutagene, snovi strupene za razmnoževanje,...).

- seznam snovi, ki jih kozmetični izdelki ne smejo vsebovati, razen tistih, za katere veljajo omejitve (priloga III)

Na tem seznamu je tudi veliko dišav. Gre za sestavine, katerih uporaba je omejena glede na vrsto izdelka (del telesa kamor se le ta aplicira) in/ali maksimalno dovoljeno koncentracijo v končnem izdelku.

- seznam dovoljenih barvil v kozmetičnih izdelkih (priloga IV)

- seznam dovoljenih konzervansov v kozmetičnih izdelkih (priloga V)

- seznam dovoljenih UV filtrov v kozmetičnih izdelkih (priloga VI) (6)

Pri zagotavljanju varnosti kozmetičnih izdelkov v Evropski uniji ima pomembno vlogo Znanstveni odbor za varnost potrošnikov (SCCS). Ta podaja mnenje o zdravstvenih tveganjih za neživilske izdelke (kozmetični izdelki in njihove sestavine, igrače, tekstil, oblačila,...) in storitve (tetoviranje, umetno sončenje). Redno podajajo mnenje za sestavine, ki se uporabljajo pri izdelavi kozmetičnih izdelkov. Njihovo mnenje upoštevata Evropski svet in parlament ter ga vključita pri izdelovanju seznamov v prilogah Uredbe. (7)

SCCS prav tako izdaja smernice za testiranje sestavin v kozmetičnih izdelkih in oceno njihove varnosti tako za posamezne sestavine, kot tudi za končne izdelke (trenutno je aktualna 8. izdaja). Teh smernic se držijo pri računanju meje varnosti (margin of safety), količine posameznih sestavin v izdelku, podajanju končne ocene varnosti in določanju ostalih parametrov, ki so pomembni pri določanju varnosti. (57)

1.2.2. AMERIŠKA ZAKONODAJA

Tudi v ZDA (Združene države Amerike) se trudijo zakonsko čimbolj urediti področje kozmetičnih izdelkov, predvsem zaradi zagotavljanja varnosti za potrošnike. Kozmetično industrijo ureja FDA (ameriški vladni urad za zdravila in prehrano, U.S. Food and Drug Administration), ki je dobil vsa regulatorna pooblastila v zveznem aktu o prehrani, zdravilih in kozmetiki (federal Food, Drug and Cosmetic Act), ki je stopil v veljavo leta 1938. Zakon daje FDA pooblastila, da prepove ali omeji uporabo nekaterih sestavin zaradi

varnostnih razlogov, izdaja opozorila, kaznuje kršitelje, analizira vzorce in še mnoga druga. Pred vstopom na trg mora imeti vsak kozmetični izdelek dokazano varnost in iz tega razloga so kozmetični izdelki med najbolj varnimi izdelki v ZDA. Neodvisne ocene o varnosti podajajo znanstveniki CIR (Cosmetic Ingredient Review, Pregled kozmetičnih sestavin), katere objavijo na svoji spletni strani in v mednarodni reviji s področja toksikologije (International Journal of Toxicology). Glavna razlika med ameriško in evropsko zakonodajo je, da ameriška kozmetične izdelke z zdravilnimi učinki uvršča med zdravila, ki se izdajajo brez recepta (OTC, over the counter). Med njimi se lahko znajdejo izdelki z zaščito pred soncem, zobne paste proti gnilobi in balzami za ustnice. (53, 54)

1.2.3. VARNOST DIŠAV

Kot je že omenjeno zgoraj, je varnost kozmetičnih izdelkov zelo pomembna in je odvisna od varnosti posameznih sestavin, ki so v izdelku. Zadnje čase se vedno več govori o varnosti dišav in predvsem o njihovi varni uporabi. Z napredovanjem znanja iz kemije obstaja veliko število različnih dišav in zelo je pomembno, da poznamo njihovo oceno varnosti. Ravno zaradi hitrega razvijanja tega področja obstaja nekaj organizacij, ki se ukvarjajo izključno z varnostjo dišav.

Mednarodna zveza za dišave (IFRA) vodi obsežen program za oceno varnosti dišav. Ustanovljena je bila leta 1973 in ima sedež v Ženevi. IFRA razvija in dopolnjuje "Kodeks izvajanja" (ang. Code of practice), ki vsebuje priporočila dobre delovne prakse (good operating practice) in smernice za oceno varnosti dišav. Vsebuje tudi standarde za varnost dišav, ki omejujejo ali prepovedujejo uporabo nekaterih dišav. Kazalo IFRA standardov, ki pove ali je uporaba določene dišave prepovedana ali omejena, je predstavljeno v Prilogi II. (22)

Znanstveni del IFRA organizacije je Raziskovalni inštitut za dišave (RIFM), ki je neprofitni znanstveni inštitut ustanovljen leta 1966 in ima sedež v New Jersey-ju (v ZDA). RIFM vodi znanstveni pregled varnosti dišav in dobljene podatke tudi oceni. Raziskave vodi skupina neodvisnih strokovnjakov (REXPAN), ki jo sestavljajo dermatologi, farmakologi, toksikologi in okoljevarstveni znanstveniki. (22)

RIFM svoje ocene o varnosti dišav objavlja v znanstvenih revijah, njihove odločitve o omejitvah uporabe pa so objavljene tudi v IFRA standardih. RIFM ocenjuje in posreduje znanstvene podatke o oceni varnosti dišav kot surovin ali v končnih izdelkih (kozmetični izdelki, detergenti, osvežilci zraka, dišeče sveče, ipd). Podatkovna baza inštituta za dišave

je najbolj obširen vir toksikoloških podatkov, literature in ocen o varnosti dišav. Pri oceni dišav je potrebno upoštevati možne učinke na koži, vključno z draženjem in občutljivostjo kože, s posebnim poudarkom na učinek sončne svetlobe (fotopreobčutljivost postaja vedno večji problem). Potrebno je upoštevati tudi sistemsko toksičnost v relaciji z uporabljeno koncentracijo dišave in verjetnost penetracije v telo. Ocena varnosti sestavin zahteva pregled nad izpostavljenostjo uporabnika in obstoječih podatkih o varnosti. (5)

Poleg neželenih učinkov dišav na kožo (iritacija, preobčutljivost) se RIFM ukvarja tudi z učinki dišav na respiratorni sistem pri pravilni uporabi izdelka in z vplivom dišav na okolje (zrak, voda, prst). (24)

Z varno uporabo dišav kozmetiki se ukvarja tudi že prej omenjeni SCCS, ki podaja tudi ocene varne uporabe dišav. Pred kratkim so izdali tudi obširno mnenje o dišavah kot alergenih, kjer so izpostavili 26 dišav, ki so najpogostejši alergeni (te dišave so predstavljene v tabeli 2). (9)

- **Kvantitativna ocena tveganja (QRA)**

IFRA in RIFM sta se na pobudo REXPAN odločili za uporabo pristopa kvantitativne ocene tveganja za dišave, ki so znani alergeni. QRA so prvič uporabili pri postavljanju IFRA standardov za 40. dopolnilo maja 2006.

Čeprav nekatere dišave lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije in draženje kože, še vedno obstaja neka koncentracija dišave, ki pri uporabniku ne povzroči neželenih učinkov in je varna za uporabo. Na tem temelji QRA, katerega cilj je določiti maksimalne koncentracije posamezne dišave v izdelku, ki ne povzroči alergij. To storijo s pomočjo upoštevanja izpostavljenosti uporabnika. V preteklosti so bile maksimalne količine dišav v izdelkih za vse enake, pri QRA pa so izdelke razdelili v 11 kategorij glede na čas izpostavljenosti telesa izdelku (kategorije so predstavljene v tabeli 3). (23)

Tabela 3: Kategorije izdelkov za QRA (23)

Izdelki	Kategorija	Izpostavljenost [mg/cm ² /dan]
izdelki za ustnice	1	11,7
dezodoranti, antiperspiranti	2	9,1
vodnoalkoholni izdelki za obrito kožo	3	2,2
vodnoalkoholni izdelki za neobrito	4	2,2
kreme za roke	5	4,2
ustne vodice	6	1,4
intimni robčki	7	4,4
izdelki za oblikovanje las	8	1,0
regeneratorji za lase, ki se izperejo	9	0,2
čistila trdih površin	10	0,1

Gre za tako imenovano oceno varnosti na podlagi izpostavljenosti. S pomočjo eksperimentalnih podatkov določijo NESIL (no expected sensitization level) vrednost, ki predstavlja količino dišave, pri kateri še ni opazne preobčutljivosti. IFRA nato v standardih predstavi maksimalno količino dišave v končnem izdelku za vsako od 11 kategorij, ki še ne povzroča preobčutljivosti. (23)

- **Težave pri oceni varnosti dišav**

Čeprav se področje ugotavljanja varnosti dišav zelo razvija in obstajajo organizacije, ki se ukvarjajo izključno s tem, je še vedno prisotnih kar nekaj ovir. Že zgoraj je omenjeno, da proizvajalci lahko sestavine dišave navedejo pod skupnim imenom *parfum* (razen 26 najbolj alergeni dišav), zaradi česar nimamo podatka, katere kemikalije so sploh prisotne v kozmetičnem izdelku. Brez poznavanja, katere dišave se uporabljajo v izdelkih, tudi ne moremo raziskati njene toksičnosti in podati ocene varnosti. Tudi za dišave, za katere vemo, da se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, niso vedno na voljo vsi toksikološki podatki, kar pomeni, da je to področje še vedno dokaj slabo raziskano.

Da bi ta problem predstavili, so v Kanadi naredili raziskavo, v kateri so pri 17 popularnih parfumih ugotavljali, katere sestavine vsebujejo, pa niso navedene na embalaži kot sestavine. Ugotovili so, da vsak izdelek v povprečju vsebuje kar 14 sestavin, katerih prisotnost ni navedena na embalaži (zavedati se moramo, da za njih ne velja zakonodaja, ki navaja 26 dišav, katerih prisotnost mora biti navedena na embalaži, tako da je med temi dišavami tudi nekaj tistih, ki v Evropi morajo biti navedene med sestavinami). Za večino teh sestavin je na voljo malo toksikoloških podatkov, med njimi pa so lahko tudi alergene kemikalije, kemikalije ki vplivajo na endokrini sistem in snovi, ki imajo znane druge neželene učinke na telo. Največji problem pri tem je, da se takšnim kozmetičnim izdelkom ne moremo izogniti, če smo preobčutljivi na določene sestavine, saj ne vemo, katere snovi vsebujejo. (52)

Ker smo dišavam v največji meri izpostavljeni preko kože, v nadaljevanju predstavljamo sestavo kože in njene lastnosti, kar nam glede na fizikalno kemijske lastnosti dišav omogoča razumevanje, v kakšni meri bomo lahko tem snovem izpostavljeni tudi sistemsko.

1.3. KOŽA

Koža je tarčni organ večine kozmetičnih izdelkov, zato moramo za boljše razumevanje neželenih učinkov in delovanje le teh poznati osnovno strukturo in funkcije kože. Je naš največji organ in je življenjsko pomembna pri opravljanju številnih nalog, kot so zaščita organizma pred zunanjimi vplivi (UV sevanje, poškodbe, mikroorganizmi,...), zaščita organizma pred izsušitvijo zaradi prevelike izgube vode, termoregulacija in čutna funkcija. Nekatere celice so tudi pomembne pri imunskem odgovoru. Pri prvem stiku z antigenom želijo celice (makrofagi, Langerhansove celice) antigen "požreti", hkrati na njihovo površino sprostijo signal, katerega prepoznajo limfociti (makrofagi in Langerhansove celice jim predstavijo antigen) in sproži se imunski odgovor. (8)

Koža je grajena iz treh plasti:

- **Epidermis ali vrhnjica**

Je zgornja plast kože in v največjem številu jo sestavljajo keratinociti, ki nenehno nastajajo in se luščijo. Poleg njih v epidermisu najdemo še melanocite, celice, ki so odgovorne za obarvanost kože in jo hkrati ščitijo pred škodljivimi vplivi UV sevanja ter Langerhansove celice, ki so prosto gibljive celice in sodelujejo pri imunskem odgovoru (podatke o antigenu prenesejo do T-limfocitov). Epidermis še dodatno razdelimo na štiri plasti, in sicer zarodno (stratum germinativum), trnasto (stratum spinosum), zrnato (stratum granulosum) in roženo (stratum corneum). Meje med njimi so postavljene glede na diferenciacijo keratinocitov, ki nastajajo v bazalni (zarodni) plasti in se pomikajo navzgor proti roženi plasti, kjer se spremenijo v korneocite in se odluščijo. Korneociti sestavljajo trdno strukturo na površini kože, ki poskrbi, da je le ta neprepustna za vstop in izstop snovi, predvsem je to pomembno pri zadrževanju vode v koži. (8)

- **Dermis ali usnjica**

Je vezno tkivo, leži pod epidermisom in je sestavljen iz celic in izvenceličnega ogrodja. Celic je bistveno manj kot v epidermisu in med njimi so najbolj pomembni fibroblasti, ki so metabolično zelo aktivne celice. Dermis lahko razdelimo v dve plasti, in sicer na papilarno, ki je v stiku z epidermisom in retikularno, ki je v stiku s podkožjem. V papilarni plasti najdemo kapilare, elastična vlakna, retikularna vlakna in kolagen. Retikularna plast vsebuje bolj čvrsto vezivno tkivo z večjimi krvnimi žilami, elastičnimi vlakni, kolagenskimi vlakni, fibroblasti in živčnimi končiči. Izvencelično ogrodje dermisa sestavljajo mukopolisaharidi, hondroitin sulfat in glikoproteini. (8)

- **Subkutis ali podkožje**

V subkutisu najdemo adipocite (maščobne celice), večje krvne in limfne žile, živce ter žleze. Le te delimo na lojnice in znojnice, ki so odgovorne za izločanje loja in znoja na površino kože. (8)

- **Perkutana absorpcija**

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je leta 2005 pojem perkutana absorpcija definirala kot prehajanje neke snovi skozi plasti kože, le to se lahko razdeli v tri korake:

- penetracija (vstop neke snovi v določeno plast kože)
- permeacija (prehod snovi iz ene plasti kože v drugo)
- resorpcija (prehod snovi v centralni krvni obtok preko perifernih žil). (26)

Kozmetične izdelke v večini primerov apliciramo dermalno in zato je tudi pomembno, da se zavedamo, kako globoko v kožo (ali celo v krvni obtok) pridejo posamezne sestavine. Z vidika varnosti je zelo pomembno, da posamezne sestavine kozmetičnega izdelka ne pridejo v krvni obtok, pomembno je le, da pridejo v globlje plasti kože, kjer učinkujejo. Rožena plast epidermisa je prva bariera, ki jo mora preiti izdelek. Sestavlja ga 15-20 plasti korneocitov, ki se odluščijo, ko zaključijo z diferenciacijo. Vsebuje le 13% vode, kar ji daje lipofilne lastnosti. Proti notranjosti plasti kože postajajo vedno bolj hidrofilne (nižje plasti epidermisa vsebujejo več kot 50%, dermis pa kar 70% vode). Iz tega lahko sklepamo, da je globina penetracije snovi odvisna od njihovih hidrofilnih in lipofilnih lastnosti. Lipofilne snovi se bodo kopičile v roženi plasti epidermisa, hidrofilne v dermisu, amfifilne snovi pa bodo prehajale v podkožje. Snovi preko rožene plasti lahko prehajajo po treh poteh in sicer intercelularno, intracelularno (transcelularno) in preko kožnih priveskov. Transcelularna pot je najbolj direktna, saj gredo snovi skozi celice, najpogostejša pot pa je intercelularna, kjer gre snov v globlje plasti kože med celicami. (25)

Poleg lipofilnosti snovi v kozmetičnem izdelku je še ogromno drugih faktorjev, ki vplivajo na dermalno absorpcijo, kot so velikost delcev snovi, koncentracija snovi v izdelku, temperatura kože, hidratacija rožene plasti, ionizacija molekul, lastnosti podlage kozmetičnega izdelka in še mnogi drugi. (26)

1.4. DIŠAVE KOT ALERGENI

Dišave nimajo velike molske mase in ne delujejo direktno imunogeno, pač pa se obnašajo kot hapteni. To pomeni, da ob vezavi na molekulo z večjo molsko maso lahko tvorijo imunogen produkt. Te makromolekule naj bi bili prosti ali membranski proteini v

epidermisu in dermisu, ki reagirajo s hapteni preko nukleofilnih skupin. Vse dišave, ki sprožijo preobčutljivost, pa niso direktno reaktivne, ampak potrebujejo za to predhodno aktivacijo. Le-ta lahko poteče preko oksidacije na zraku, fotoaktivacije ali z encimsko katalizo (bioaktivacija). Takšne molekule imenujemo prehapteni in prohapteni. (9)

1.4.1. PREHAPTENI

Prehapteni je kemikalija, ki sama zase ne povzroča preobčutljivosti, vendar se v koži lahko pretvori v hapteni s preprostimi kemijskimi reakcijami (oksidacija na zraku, fotoaktivacija) brez pomoči encimov. Večina terpenov z alilno skupino, ki se lahko oksidira, se lahko avtooksidira v stiku z zrakom. Oksidirani produkti pogosto uporabljenih terpenov (limonen, linalol, geraniol,...) so bili v živalskih testih spoznani za močne senzitivatorje. Pri prehaptenih se v določeni meri da preprečiti aktivacijo zunaj telesa. To je možno z različnimi ukrepi med shranjevanjem surovin in končnega izdelka na ta način, da preprečimo stik z zrakom. Možno je tudi dodajanje antioksidantov, vendar se moramo zavedati, da se namesto dišav tako oksidirajo antioksidanti, ki tudi lahko delujejo kot prehapteni. Limonen, linalol, linalil acetat, alfa-terpinen in geraniol so znani prehapteni. Te snovi se pogosto uporabljajo kot dišave v kozmetiki in čistilih. Klinične študije so pokazale, da izpostavljenost alergenom, ki nastanejo z oksidacijo, povzroča kontaktno alergijo pri uporabnikih. Tudi testiranje s trakovi je pokazalo, da oksidiran linalol in oksidiran limonen spadata med najbolj pogoste kontaktne alergene. (9)

1.4.2. PROHAPTENI

Prohapteni so sestavine, ki se bioaktivirajo (aktivacija z encimsko katalizo) v koži in tako tvorijo haptene. Človeška koža vsebuje encime, ki so sposobni metabolizirati ksenobiotike (telesu tuje snovi). Modificirajo jim strukturo, tako da povečajo hidrofilnost in se nato lažje izločijo iz telesa. Metabolizem lahko razdelimo v dve fazi. V prvi fazi se navadno uvede hidrofilno skupino, v drugi fazi pa poteka konjugacija, da spojine postanejo dovolj hidrofilne in se lahko izločijo. V prvi fazi sodelujejo predvsem citokrom P450 oksidazni sistem, alkohol in aldehyd dehidrogenaza, monoamin oksidaza in hidrolitični encimi. Encimi, ki sodelujejo v drugi fazi metabolizma, pa so acetiltransferaze, glutation S-transferaze, UDP- glukuroniltransferaze in sulfotransferaze. (9)

Včasih je težko določiti ali nek alergen deluje direktno kot haptent, ali pa se obnaša kot prohaptent ali prehaptent, saj z oksidacijo na zraku in bioaktivacijo pogosto dobimo isti produkt. Nekateri kemikalije lahko tudi delujejo po vseh treh poteh. Tak primer je geraniol, ki je haptent, lahko se aktivira z oksidacijo na zraku (avtooksidacija) in deluje kot prehaptent, oziroma preko encimov in deluje kot prohaptent. (9)

Tabela 4 Znani prehaptenti in prohaptenti (9)

Dišava	Aktivacija pri stiku z zrakom (oksidacija)	Bioaktivacija (oksidacija)	Bioaktivacija (hidroliza)
cinamil alkohol		x	
evgenol		x	
evgenil acetat		x	x
geranial	x	x	
geraniol	x	x	
geranil acetat	x	x	x
izoevgenol		x	
izoevgenol acetat		x	x
limonen	x		
linalol	x		
linalil acetat	x		
alfa-terpinen	x	x	

Na podlagi mnogih kliničnih študij je SCCS v okviru svojega mnenja o dišavnih alergenih v kozmetiki objavil seznam uveljavljenih alergenov, ki dajejo pozitivno reakcijo pri ljudeh. Opredelili so tudi, v kakšni meri se pojavijo pozitivne reakcije na alergen in za to uporabili klasifikacijo v ustrezne kategorije, ki so predstavljene v Prilogi I. (9)

1.5. SPEKTER NEŽELENIH REAKCIJ PRI UPORABI DIŠAV

Zaradi vse večje izpostavljenosti dišavam, tako v kozmetičnih kot tudi v drugih izdelkih, so vedno bolj pogoste tudi neželene reakcije, ki so posledica stika z dišavami. V grobem bi te reakcije lahko razdelili v dve skupini in sicer preobčutljivostne in iritacijske. Pri preobčutljivostnih reakcijah je dišava alergen, ki v telesu sproži specifičen imunski odgovor, pri iritacijskih reakcijah pa gre za nespecifičen odziv, saj dišava deluje dražeče in ne kot alergen.

1.5.1. ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

Alergijski kontaktni dermatitis (ACD) je eden glavnih neželenih učinkov dišav na telo, saj se pojavi pri 1-3% populacije. Je vnetna kožna bolezen, za katero so v akutnih fazah

značilni rdečica, otekanje in mehurčki. Ob nadaljnji izpostavljenosti alergenom se bolezen lahko razvije v kronično stanje z luskami in bolečimi razpokami v koži. Pojavi se, ko je posameznikova koža izpostavljena določeni količini alergena (npr. dišava iz kozmetičnega izdelka) in se doživljenjsko spremeni reaktivnost njegovega imunskega sistema (pride do senzitivacije), saj se ob ponovnem stiku z alergenom lahko zopet pojavijo simptomi ACD. ACD, ki je posledica alergenov v kozmetičnih izdelkih (na primer dišav) običajno zajema obraz in roke, kar pa lahko vpliva na kvaliteto življenja posameznika, saj je lahko zelo moteče. Glede na to, da so kozmetični izdelki (in posledično tudi dišave, ki jih vsebujejo) okoljski dejavnik (z izogibanjem tem izdelkom se izognemo tudi neželenim učinkom na organizem) in se stiku z njimi lahko izognemo, se lahko preventivno zaščitimo pred izbruhom preobčutljivostne reakcije.. To je lahko zelo uspešno, če poznamo alergene, na katere smo preobčutljivi in pri nakupu kozmetičnih izdelkov pregledamo njihove sestavine in se izognemo stiku z njimi. (9)

- **Mehanizem nastanka**

Do sedaj je dokumentiranih približno 3000 različnih kemikalij, ki lahko povzročijo nastanek ACD. Večina teh kemikalij lahko prehaja skozi roženo plast ter se nato veže na proteine in nastane imunogen kompleks, na katerega se vežejo Langerhansove celice, ki antigen predstavijo T-celicam. (10)

Pri nastanku ACD najprej pride do aktivacije za alergen specifičnih T-celic. Ločimo indukcijsko fazo (fazo preobčutljivosti) in fazo reakcije (ang. elicitation phase). Indukcijska faza se prične ob prvem stiku z alergenom in se zaključi, ko posameznik pokaže pozitivno reakcijo na alergijski kontaktni dermatitis. Faza reakcije se pojavi pri ponovnem stiku z alergenom. (9)

Po prvi izpostavljenosti močnemu alergenom do preobčutljivosti navadno pride po 10-14 dneh, nekateri pa lahko preobčutljivost razvijejo z leti kronične izpostavljenosti nižjim količinam alergena. Ko je enkrat posameznik občutljiv na nek alergen, se ob ponovnem stiku z njim lahko razvije ACD že v nekaj urah ali pa šele po nekaj dneh. (10)

- **Odkrivanje ACD zaradi dišav**

Odkrivanje povzročitelja oz. alergena, ki je odgovoren za nastanek ACD, se izvaja s krpičnimi testi (patch tests). Obliž, na katerega je nanosen nek alergen, nalepimo na kožo in čez določen čas pogledamo, če so se pojavili simptomi ACD (rdečica, mehurji, edem...). Kadar sumimo, da kot alergen deluje neka dišava iz kozmetike, to vseeno ni tako enostavno dokazati. Nek kozmetični izdelek lahko vsebuje od 10 do 200 ali še več

različnih dišav. Že to dejstvo nam zelo oteži diagnosticiranje, katera snov sproži ACD, problematično je tudi, da proizvajalci kozmetičnih izdelkov v seznamu sestavin ne navajajo vseh prisotnih dišav. Z namenom, da bi olajšali to diagnosticiranje, so v 70ih letih prejšnjega stoletja uvedli presejalni test z mešanico dišav (fragrance mix, tabela 5). Ta mešanica vsebuje 8 najbolj pogostih dišavnih alergenov v parafinskem olju in naj bi zajemala dišave, ki so bile v preteklosti najpogostejši vzrok za preobčutljivost. Koncentracija posameznih dišav je bila najprej 2%, vendar so se pogosto pojavile dražeče reakcije in so leta 1984 koncentracije znižali na 1% za posamezno dišavo. Leta 1986 so v ZDA prenehali z uporabo mešanice dišav in so uvedli seznam 14 dišav, katere je priporočljivo testirati pri sumu na ACD. (11)

Tabela 5: Sestava mešanice dišav (9)

Dišava	Koncentracija
amil cinamal	1%
cinamil alkohol	1%
cinamal	1%
evgenol	1%
geraniol	1%
hidroksicitronelal	1%
izoevgenol	1%
ekstrakt iz hrastovega mahu	1%
emulgator	5%

Tudi v Evropi so uporabo mešanice dišav dopolnili z novo mešanico (fragrance mix II, tabela 6), ki vsebuje novejšje dišave, ki lahko delujejo alergeno. (9)

Tabela 6: Sestava mešanice dišav II (9)

Dišava	Koncentracija
citronelol	0,5%
citral	1,0%
kumarin	2,5%
hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid	2,5%
farnesol	2,5%
alfa-heksil-cinamal	5,0%

- **Preventiva**

Kot je že omenjeno zgoraj, ACD lahko poslabša kvaliteto življenja in zaradi tega je zelo pomembna preventiva in sicer izogibanje takim dišavam. Z vidika javnega zdravstva je tako zelo pomembno, da se omeji ali celo prepove uporaba dišav, ki so znani alergeni,

odgovorni za nastanek ACD. Takšne dišave bi bilo potrebno zamenjati z novimi, manj nevarnimi in alergenimi. Za izogibanje mora poskrbeti tudi vsak posameznik sam. Pomembno je, da si zapomnimo, katere dišave so problematične in se nato izogibamo uporabi izdelkov, ki jih vsebujejo. To je seveda mogoče le, če proizvajalci med seznamom sestavin navedejo dišave, ki jih izdelek vsebuje. (9)

1.5.2. IRITATIVNI KONTAKTNI DERMATITIS

Iritativni kontaktni dermatitis (ICD) je vnetna kožna bolezen, ki se kaže kot rdečica, edem ali luskanje in najpogosteje prizadene kožo na rokah. Od ACD se razlikuje predvsem po tem, da gre pri ICD za nespecifičen odgovor kože na kemične dražljaje, kar sproži sproščanje vnetnih mediatorjev iz epidermalnih celic. (12)

Znanih je veliko manj primerov ICD, povzročena zaradi dišav, v primerjavi z ACD, vendar je to verjetno posledica slabe diagnostike (diagnostični testi ne obstajajo). ICD tako najpogosteje diagnosticirajo, ko izključijo prisotnost ACD, saj so ugotovili, da je veliko ljudi občutljivih na dišave, vendar s testiranjem niso dokazali alergijske reakcije. Kot pri ACD je tudi tu pomembna preventiva, saj se z izogibanjem problematičnih izdelkov lahko izognemo iritaciji. (9)

Pojavi se lahko že pri prepogostem umivanju rok z milom in vodo. Tudi razna topila lahko povzročijo iritacijo, saj iz kože odstranijo esencialne maščobe in olja, kar poveča transepidermalno izgubo vode. (12)

- **Mehanizem nastanka**

Kemična stimulacija (molekula dišave) povzroči vnetni odgovor, ki je posledica sproščanja vnetnih citokinov iz kožnih celic (predvsem keratinocitov). V ospredju so tri patofiziološke spremembe:

- prekinitev kožne bariere
- sproščanje citokinov
- spremembe epidermalnih celic.

Pri ICD je tako v ospredju poškodba epidermisa, ki povzroči sproščanje vnetnih citokinov. (12)

1.5.3. KOPRIVNICA

Koprivnica je dokaj pogosta neželena reakcija na dišave. Pojavi se kot dobro definirana rdečica, katero spremljata tudi oteklina in srbenje in zajema epidermis in dermis. Lahko

gre za akutno (manj kot 6 tednov) ali kronično obliko in obstaja veliko različic koprivnice, kot so akutna in z imunoglobulinom E posredovana koprivnica, kemijsko inducirana koprivnica (brez imunoglobulinov), avtoimuna koprivnica in mnoge druge. Koprivnica, ki je rezultat neželene reakcije na dišave, je navadno nealergijska. (11, 14)

Glavni vzrok za nastanek koprivnice je sproščanje histamina, bradikina, levkotrienov, prostaglandinov in drugih vazoaktivnih snovi. Le te povečajo permeabilnost kapilar in tako pretok tekočine v dermis. Vezava histamina na H1 histaminske receptorje tudi povzroči vazodilatacijo arteriol in venul. Od ostalih neželenih reakcij jo ločimo predvsem po značilni obliki in srbečici, saj kontaktni dermatitis (predvsem ICD) bolj spremlja bolečina. (14)

1.5.4. PIGMENTNI KONTAKTNI DERMATITIS

Pigmentni kontaktni dermatitis (PCD) se z razliko od alergijskega in iritacijskega ne kaže kot pordečitev kože, ampak kot hiperpigmentacija. Ta pojav je prvi uporabil danski dermatolog, ki je opisal pojav melanoze v Kopenhagnu. Ugotovil je, da je za to odgovorna sestavina pralnega praška (mešanica dveh pirazolinskih derivatov), ki naj bi sprožila nastanek PCD. (13)

V letih od 1960 do 1980 so na Japonskem opazili nenavadno hiperpigmentacijo obraza pri številnih ženskah. Hiperpigmentacija se je pojavljala predvsem po licih in/ali čelu, včasih pa je bil prizadet celoten obraz. Občasno so opazili tudi rahlo rdečico, ki naj bi nakazovala na šibak kontaktni dermatitis, redko je bila prisotna tudi srbečica. Sčasoma so te pojave povezali z uporabo kozmetičnih izdelkov in uveljavil se je izraz "pigmentni kozmetični dermatitis". Diagnosticirali so ga s pomočjo testiranja s trakovi in ugotovili, da so glavni razlogi za takšno preobčutljivost barvila in dišave (jasmin, Ylang-Ylang olje, sandalovinino olje, geraniol, benzilsalicilat, benzil alkohol in druge). Po tej ugotovitvi je večina japonskih proizvajalcev prenehala uporabljati nekatere dišave in danes se le redko pojavijo primeri PCD. (11)

Natančni mehanizem nastanka PCD je še neznan. Nekatere študije so pokazale, da kožno vnetje poveča število in velikost melanocitov in poveča njihovo encimsko aktivnost. (13)

1.5.5. FOTOKONTAKTNI DERMATITIS

Tudi ta oblika kontaktnega dermatitisa se izrazi podobno kot alergijski kontaktni dermatitis (izpuščaji, rdečica, mehurji,...), vendar se razlikuje po vzroku nastanka. Do te oblike

dermatitisa ne pride samo z neposrednim stikom z alergenom ali dražečo kemikalijo, ampak mora le ta biti izpostavljena soncu (UV žarki) in to privede do reakcije. Takšne kemikalije same po sebi niso nevarne, če pa so izpostavljene UV žarkom, lahko potečejo določene reakcije in takšna kemikalija se "aktivira" in lahko deluje dražeče ali alergeno. (15)

V 70ih letih prejšnjega stoletja je bil mošus ambrette (musk ambrette) odgovoren za številne fotoalergične reakcije in njegovo uporabo so zato v Evropi prepovedali (leta 1985 je IFRA odsvetovala dodajanje mošusa izdelkom, ki se aplicirajo na kožo). Danes fotoalergijske reakcije zaradi sestavin kozmetičnih izdelkov niso pogoste, vseeno pa lahko furokumarini v nekaterih rastlinskih dišavah povzročijo takšne reakcije, zato je njihova uporaba v kozmetičnih izdelkih omejena. (9)

1.5.6. RESPIRATORNE TEŽAVE

Dišave so hlapne snovi in pri njihovi uporabi je tako izpostavljen tudi respiratorni sistem (pri vdihovanju). (9)

Respiratorne težave pri uporabi dišav so posledica, da le te lahko delujejo kot iritanti. Močni vonji tako lahko sprožijo astmatični napad, ne morejo pa povzročiti nastanka astme. Vsi iritanti tudi ne delujejo na vse enako, tako da je tudi v tem primeru pomembno, da posameznik ve, na katere dišave je bolj občutljiv in se jih nato izogiba. (16)

1.5.7. DELOVANJE NA ENDOKRINI SISTEM

Znano je, da nekatere spojine, prisotne v kozmetičnih izdelkih lahko vsebujejejo snovi, ki so motilci endokrinega sistema. To so kemikalije, ki lahko spremenijo hormonske signale in imajo posledično različne vplive na človeško telo (na primer spremembe v razvoju reprodukcijskega in živčnega sistema). Poznanih je kar nekaj primerov sestavin kozmetičnih izdelkov, ki delujejo kot motilci endokrinega sistema, kot so ftalati, nekatere protimikrobne sestavine (na primer triklosan), UV filtri, parabeni in dišave (predvsem sintezni mošusi, ki naj bi delovali šibko estrogeno). Problem pri takšnih dišavah je, da so navadno med sestavinami zajete pod besedo "parfum" ali "fragrance" in se uporabi izdelkov, ki jih vsebujejo, težko izognemo. (61)

NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je oceniti varno uporabo dišav v kozmetiki. S pregledom ustrezne literature bomo najprej pregledali zakonodajo s področja kozmetičnih izdelkov ter kaj kozmetični izdelki so in kako so sestavljeni.

Predstavili bomo, kako vrednotimo varnost kozmetičnih izdelkov in njihovih sestavin s poudarkom na dišavah, ter opisali, kakšne neželene reakcije lahko povzročijo dišave. Nato bomo pregledali naključno izbrane kozmetične izdelke, ki so na voljo v trgovinah in pogledala, katere dišave vsebujejo. Ker morajo biti po zakonodaji dišave navedene pod skupnim imenom "parfum" ali "aroma", razen 26 izjem, se bomo osredotočili ravno na teh 26 dišav (predstavljene so v tabeli 2). Pregledali bomo, katere se najbolj pogosto pojavljajo v kozmetičnih izdelkih in kakšna vrsta izdelkov jih vsebuje največ. Na koncu bomo s pomočjo literaturnih podatkov ocenili, kakšna je dejanska varnost najpogosteje uporabljenih dišav in kakšen je njihov vpliv na uporabnika.

MATERIALI IN METODE

Za vzorce kozmetičnih izdelkov smo naključno izbrali 57 različnih kozmetičnih izdelkov:

- 15 vrst mleka za telo (izdelki, ki se ne sperejo s kože),
- 15 različnih tekočih mil in gelov za prhanje (izdelki, ki se sperejo s kože),
- 15 dezodorantov oz. antiperspirantov (izdelki, ki se ne sperejo s kože) ter
- 12 toaletnih vodnic in parfumov (izdelki, ki se ne sperejo s kože).

Izdelki vključujejo tako žensko kot tudi moško kozmetiko. Med sestavinami smo pregledali, katere dišave vsebujejo in jih napisali zraven vsakega izdelka.

• Mleko za telo

- Afrodita negovalno mleko za telo (mandelj): *glicerin, mandljevo olje, izopropil miristat, parfum, trietanolamin, propilenglikol, askorbilpalmitat, citronska kislina*
- Afrodita star shine mleko za telo: *glicerin, fenoksietanol, parfum, kumarin, heksilcinamal, limonen, linalol, alfa-izometil ionon*
- Aldo Vandini body lotion (makedamija in vanilija): *izopropil palmitat, glicerin, kakavovo maslo, parfum, fenoksietanol, linalol, geraniol, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, heksilcinamal, kumarin*
- Axe best of summer body lotion: *glicerin, izopropil palmitat, citronska kislina, parfum, fenoksietanol, butilfenil metilpropional, citronelol, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*
- Dahlia body lotion (avocado oil): *glicerin, oktildodekanol, fenoksietanol, parfum, citronska kislina*
- Dove essential nourishment body milk: *glicerin, mlečna kislina, parfum, fenoksietanol, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, butilfenil metilpropional, citronelol, kumarin, geraniol, heksilcinamal, hidroksiikzoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, limonen, linalol*
- Garnier repairing lotion (nourishing shea butter): *glicerin, benzil alkohol, citronelol, limonen, linalol, fenoksietanol, parfum*
- Garnier soothing lotion (anti-dryness honey): *glicerin, benzil alkohol, citronelol, geraniol, limonen, linalol, fenoksietanol, parfum*
- Johnson's baby bedtime lotion: *glicerin, citronska kislina, fenoksietanol, parfum*

- Kancilja mleko za telo (oliva): *izopropil miristat, glicerin, etillinoleat, parfum, trietilenglikol, heksilcinamal, linalol, limonen, alfa-izometil ionon, citronelol, benzilsalicilat, citral, kumarin*
- Mercator my body mleko za telo: *glicerin, parfum, benzil alkohol, geraniol, butilfenil metilpropional, linalol, citronelol, limonen, alfa-izometil ionon*
- Neutrogena intense repair body balm: *glicerin, parfum*
- Nivea happy time body lotion: *glicerin, oktildodekanol, propilenglikol, butilenglikol, fenoksietanol, limonen, linalol, geraniol, butilfenil metilpropional, alfa-izometil ionon, parfum*
- Nivea nourishing body milk: *glicerin, izopropil palmitat, mandljevo olje, citronska kislina, linalol, limonen, benzil alkohol, geraniol, citronelol, butilfenil metilpropional, benzilsalicilat, cinamil alkohol, alfa-izometil ionon, hidroksicitronelol, heksilcinamal, parfum*
- Palmolive naturals body milk (milk & honey): *izopropil palmitat, glicerin, parfum, benzilbenzoat, heksilcinamal, limonen*
 - **Dezodoranti, antiperspiranti**
- Axe Africa (spray): *parfum, izopropil miristat, butilfenil metilpropional, citronelol, kumarin, geraniol, heksilcinamal, hidroksiizohexsil-3-cikloheksenkarboksaldehid, limonen, linalol*
- Axe touch (spray): *parfum, propilenglikol, alfa-izometil ionon, butilfenil metilpropional, citral, kumarin, evgenol, hidroksiizohexsil-3-cikloheksenkarboksaldehid, limonen, linalol*
- Balea deospray cocos: *parfum, oktildodekanol, kokosovo olje*
- Dove go fresh (energising grapefruit & lemongrass scent): *parfum, oktildodekanol, citronska kislina, butilfenil metilpropional, citronelol, evgenol, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*
- Dove natural touch (spray): *parfum, oktildodekanol, citronska kislina, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, benzilsalicilat, butilfenil metilpropional, citral, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*
- Fa active pearls aqua spirit anti-perspirant (spray): *izopropil miristat, parfum, 2-benzilheptanol, heksilcinamal, butilfenil metilpropional, geraniol, citronelol, benzil alkohol, fenoksietanol*

- Fa active pearls rose fresh (spray): *izopropil miristat, parfum, 2-benzilheptanol, rose keton-3, heksilcinamal, benzil alkohol, citronelol, geraniol, fenoksietanol*
- Garnier mineral deodorant 48h (spray): *trietilcitrata, parfum, izopropil palmitat, heksilcinamal, benzil alkohol*
- Garnier mineral deodorant 72h (spray): *izopropil palmitat, parfum, geraniol, linalol, alfa-izometil ionon, kumarin, limonen, citronelol, butilfenil metilpropional, benzil alkohol, benzilsalicilat*
- Malizia profumo d'intesa (spray): *parfum, izopropil miristat, butilfenil metilpropional, linalol, benzilsalicilat, citronelol, hidroksicitronelal, heksilcinamal, alfa-izometil ionon, kumarin*
- Nivea invisible for black and white (spray): *oktildodekanol, propilenglikol, fenoksietanol, linalol, butilfenil metilpropional, limonen, citronelol, benzil alkohol, alfa-izometil ionon, parfum*
- Old spice alps (stick): *parfum, heksilcinamal, limonen, butilfenil metilpropional, linalol, benzilsalicilat, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, hidroksicitronelal, citronelol, amil cinamal, citral, geraniol, kumarin*
- Rexona happy (spray): *parfum, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, benzilsalicilat, citronelol, geraniol, heksilcinamal, limonen*
- Rexona linen dry (spray): *parfum, natrijev benzoat, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, benzilsalicilat, butilfenil metilpropional, cinamilalkohol, citronelol, kumarin, heksilcinamal, izoevgenol, limonen, linalol*
- She is sweet deodorant (spray): *parfum, alfa-izometil ionon, butilfenil metilpropional, citronelol, kumarin, geraniol, hidroksiizoheksil-3-cikloheksankarboksaldehid, limonen, linalol*
 - **Tekoča mila in geli za prhanje**
- Cien shower cream (oriental flavour): *glicerin, parfum, natrijev benzoat, gliceriloleat, citronska kislina, kumarin, heksilcinamal, amil cinamal, benzilsalicilat, linalol*
- Dahlia shower gel (berry kiss): *gliceriloleat, propilenglikol, citronska kislina, parfum*
- Dove silk glow nourishing shower gel: *glicerin, parfum, citronska kislina, natrijev benzoat, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, butilfenil metilpropional, heksilcinamal, limonen, linalol*

- Fa gelee royale almond blossom shower cream: *mandljevo olje, glicerin, parfum, propilenglikol, citronska kislina, heksilcinamal, benzil alkohol, butilfenil metilpropional, linalol, limonen, natrijev benzoat, natrijev salicilat*
- Fa shower cream yoghurt (vanilla honey): *parfum, propilenglikol, citronska kislina, heksilsalicilat, benzil alkohol, natrijev benzoat*
- Johnson's baby bedtime wash: *glicerin, citronska kislina, natrijev benzoat, parfum*
- L'Occitane amande shower oil: *mandljevo olje, parfum, propilenglikol, izvleček rožmarina, limonen, kumarin, linalol*
- Malizia doccia schiuma shower foam: *glicerin, propilenglikol, citronska kislina, parfum, geraniol, butilfenil metilpropional, citronelol, linalol, benzil alkohol*
- Mercator my body gel za prhanje: *gliceriloleat, parfum, benzil alkohol, ekstrakt grenivke, propilenglikol, limonen*
- Nivea for men energy (gel za tuširanje): *parfum, mentol, natrijev benzoat, citronska kislina, limonen, linalol, heksilcinamal, butilfenil metilpropional, benzilsalicilat, kumarin, citronelol, citral*
- Palmolive for men (pure arctic): *glicerin, parfum, natrijev benzoat, citronska kislina, butilfenil metilpropional, limonen, linalol*
- Palmolive naturals (black orchid & moisturising milk): *glicerin, parfum, natrijev benzoat, citronska kislina, benzilsalicilat, butilfenil metilpropional, kumarin, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*
- Palmolive naturals (with olive & moisturizing milk): *glicerin, parfum, natrijev benzoat, citronska kislina, alfa-izometil ionon, butilfenil metilpropional, citronelol, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*
- Prince fresh showergel (za moške): *glicerin, natrijev benzoat, parfum, propilenglikol, citronska kislina*
- Subrina rose garden shower gel: *glicerin, propilenglikol, parfum, citronska kislina, natrijev benzoat, natrijev salicilat*
 - **Parfumi in toaletne vodice**
- Calvin Klein forbidden euphoria: *parfum, limonen, butil metoksidibenzoilmetan, butilfenil metilpropional, hidrokscitronelal, benzofenon-3, etilheksilsalicilat, citronelol, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, linalol, kumarin, geraniol, propilenglikol, citral, anisil alkohol, benzilbenzoat*

- Calvin Klein intense euphoria (men): *parfum, linalol, limonen, kumarin, benzofenon-3, etilheksilsalicilat, alfa-izometil ionon, butil metoksidibenzoilmetan, butilfenil metilpropional, propilenglikol, citral, geraniol, benzilbenzoat, evgenol, izoevgenol*
- Cristina Aguilera royal desire: *parfum, alfa-izometil ionon, benzilbenzoat, benzilsalicilat, butilfenil metilpropional, cinamil alkohol, citral, citronelol, farnesol, geraniol, heksilcinamal, hidroksicitronelal, limonen, linalol*
- Elizabeth Arden pretty: *parfum, butilfenil metilpropional, propilenglikol, alfa-izometil ionon, citral, citronelol, evgenol, farnezol, geraniol, hidroksicitronelal, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, limonen, linalol, metil 2-oktinoat, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksilsalicilat*
- Escada magnetism: *parfum, benzilsalicilat, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, butilfenil metilpropional, benzilbenzoat, kumarin, butil metoksidibrnzoilmetan*
- Escada sexy graffiti: *parfum, propilenglikol, butilfenil metilpropional, benzilsalicilat, heksilcinamal, benzil alkohol, alfa-izometil ionon, hidroksicitronelal, citronelol, limonen, benzilbenzoat, amil cinamal, linalol*
- Givenchy ange ou demon: *parfum, limonen, alfa-izometil ionon, geraniol, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksilsalicilat, hidroksicitronelal, butilfenil metilpropional, kumarin, linalol, citral, citronelol, farnesol*
- Givenchy π: *parfum, kumarin, limonen, linalol, butil metoksidibenzoilmetan, etilheksilsalicilat, citronelol, citral, benzilbenzoat, geraniol, butilfenil metilpropional, izoevgenol, alfa-izometil ionon*
- Kate Moss vintage muse: *parfum, benzilsalicilat, butilfenil metilpropional, hidroksicitronelal, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, benzofenon-3, etilheksilsalicilat, citronelol, geraniol, butil metildibenzoilmetan, linalol, limonen, alfa-izometil ionon, kumarin, citral*
- L'eau par Kenzo (pour homme): *parfum, glicerin, limonen, benzofenon-3, linalol, butilfenil metilpropional, mentoksipropandiol, geraniol, citral, citronelol, kumarin*
- Naomi Campbell seductive elixir: *parfum, alfa-izometil ionon, benzil alkohol, butil metoksidibenzoilmetan, citronelol, kumarin, etilheksilsalicilat, geraniol, heksilcinamal, limonen, linalol*

- Versace bright crystal: *parfum, butilfenil metilpropional, hidroksiizoheksil-3-cikloheksenkarboksaldehid, linalol, citronelol, etilheksilsalicilat, butil metoksidibenzoilmetan, limonen, geraniol*

Na embalaži izdelkov smo prebrali sestavine in izbrali dišave. Za določevanje, katere sestavine so dišave, smo si pomagali s spletno bazo kozmetičnih sestavin Special chem (<http://www.specialchem4cosmetics.com/services/inci/index.aspx>) in IFRA seznamom snovi, ki se uporabljajo kot dišave (http://www.ifraorg.org/en-us/Ingredients_2). Ker je kar nekaj sestavin, ki prvotno opravljajo drugo vlogo v kozmetičnem izdelku (na primer fenoksietanol je konzervans, vendar se lahko uporablja tudi kot dišava), smo se odločili, da se bomo osredotočili na snovi, ki so predvsem dišave (to so večinoma dišave iz tabele 2, saj so ostale dišave zajete pod besedo parfum). Na zgornjem seznamu so tako navedene vse snovi v izdelku, katere IFRA uvršča na seznam dišav, v kasnejšem delu pa smo upoštevali le 26 dišav iz tabele 2, ki so tudi najpogostejši alergeni med dišavami. Najprej smo pregledali, katere dišave se najpogosteje pojavljajo v kozmetičnih izdelkih posamezne skupine in nato še v vseh pregledanih izdelkih, ter rezultate statistično predstavili z grafi in tabelami s pomočjo programa Microsoft Office Excel 2007. Najpogosteje uporabljene dišave smo s pomočjo literature (znanstveni članki, mnenja SCCS,...) podrobneje pregledali in ocenili njihovo varnost uporabe v kozmetičnih izdelkih.

Statistično smo predstavili tudi, kakšno število dišav (iz tabele 2) vsebujejo posamezni izdelki v določeni skupini ter povprečno število dišav, ki jih vsebujejo izdelki v določeni skupini.

REZULTATI IN RAZPRAVA

S pomočjo podatkov o sestavinah posameznih kozmetičnih izdelkov, ki smo jih našli na embalažah izbranih izdelkov, smo analizirali, katere dišave le ti vsebujejo. V rezultatih smo se, kot je že omenjeno, osredotočili na dišave, katere SCCS uvršča na seznam najbolj pogostih alergenov ter na dišave, katerih uporaba je omejena v uredbi št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta o kozmetičnih izdelkih (dišave iz tabele 2). Dišave, ki niso sporne z vidika varnosti ali pa je njihova prednostna vloga v kozmetičnih izdelkih drugačna kot dišava (npr. konzervans, emolien, ...), tako niso predstavljene v tabelah. Prav tako v tabelah niso predstavljene dišave, ki so med sestavinami zajete pod besedo *parfum*. Izdelkom smo lahko varnost ocenili le na podlagi dišav, ki so navedene na embalaži, ne moremo pa vedeti, če vsebujejo tudi druge potencialno nevarne dišave, katerih prisotnost je lahko označena le z besedo *parfum*. Tudi pri izdelkih, za katere bomo v nadaljevanju pisali, da niso vsebovali nobene dišave, pomeni, da ne vsebujejo nobene dišave od 26 najbolj alergenih, saj imajo vsi pregledani izdelki med sestavinami navedeno besedo *parfum*.

4.1. MLEKO ZA TELO

Izbrali smo 15 vzorcev kozmetičnih izdelkov te skupine in pregledali, katere dišave izmed 26 najpogostejših alergenov vsebujejo. Rezultate predstavlja tabela 7, kjer je prikazano število pregledanih izdelkov, ki vsebuje neko dišavo. Rezultate smo za lažjo predstavo izrazili tudi v odstotnem deležu (tabela 7) in s stolpičastim diagramom (graf 1), ki je prikazan v Prilogi III.

Tabela 7: Vsebnost dišav v mleku za telo (v 15 pregledanih izdelkih)

Dišava	Število izdelkov, ki jo vsebuje	Delež izdelkov, ki jo vsebuje [%]
limonen	10	66,7
linalol	10	66,7
citronelol	7	46,7
geraniol	7	46,7
heksilcinamal	7	46,7
alfa-izometil ionon	6	40,0
benzil alkohol	5	33,3
butilfenil metilpropional	5	33,3
kumarin	4	26,7
benzilsalicilat	2	13,3

hidroksiizohexsil 3-cikloheksenkarboksaldehid	2	13,3
benzilbenzoat	1	6,7
cinamil alkohol	1	6,7
citral	1	6,7
hidroksicitronelal	1	6,7

V izbranih izdelkih je prisotnih kar nekaj dišav, ki so pogosti alergeni. Večina izdelkov vsebuje tudi več takšnih dišav, kar lahko še poveča možnost nastanka neželenih reakcij pri preobčutljivih ljudeh. Med dišavami prevladujeta limonen in linalol, saj ju vsebuje 66,7% izbranih izdelkov, citronelol, geraniol in heksilcinamal pa so prisotni v skoraj polovici izdelkov. Med 15 pregledanimi izdelki so le štirje, ki ne vsebujejo nobene od 26 dišav iz tabele 2 in sicer Afrodita negovalno mleko za telo (mandelj), Dahlia body lotion, Johnson's baby bedtime lotion in Neutrogena intense repair body balm. Eden od teh izdelkov je namenjen predvsem otrokom, kar je dobro, da ne vsebuje potencialno alergeni dišav.

Izdelki te skupine v povprečju vsebujejo po 5 dišav iz tabele 2, vendar nekateri močno izstopajo, saj so 4 izdelki, ki ne vsebujejo nobene od teh dišav, najdejo pa se tudi izdelki, ki vsebujejo 10 ali več različnih dišav. Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen izdelek iz te skupine, je predstavljeno v tabeli 8, kjer so dobro vidne razlike v številu dišav med posameznimi izdelki. Prvotna naloga mleka za telo je nega kože, vendar so ob poplavi različnih izdelkov mnogi odišavljeni, saj je to eden od faktorjev, ki pritegne kupca.

Tabela 8: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezno mleko za telo

Izdelek	Število dišav, ki jih vsebuje
Nivea nourishing body milk	11
Dove essential nourishment body milk	10
Kancilja mleko za telo (oliva)	8
Mercator my body mleko za telo	7
Axe best of summer body lotion	6
Afrodita star shine mleko za telo	5
Aldo Vandini body lotion (makedamija in vanilija)	5
Garnier soothing lotion (anti-dryness honey)	5
Nivea happy time body lotion	5
Garnier repairing lotion (nourishing shea butter)	4
Palmolive naturals body milk (milk & honey)	3
Afrodita negovalno mleko za telo (mandelj)	0
Dahlia body lotion (avocado oil)	0
Johnson's baby bedtime lotion	0
Neutrogena intense repair body balm	0

4.2. DEZODORANTI, ANTIPERSPIRANTI

Naključno smo izbrali 15 vzorcev kozmetičnih izdelkov iz te skupine in pregledali, katere dišave vsebujejo. Ker so to izdelki, namenjeni predvsem preprečevanju neprijetnega telesnega vonja (dezodoranti) in potenja (antiperspiranti), v tej skupini izdelkov pričakujemo večjo vsebnost dišav kot pri mleku za telo. Rezultate smo predstavili na enak način kot pri mleku za telo (tabela 9 v nadaljevanju in graf 2 v Prilogi III).

Tabela 9: Vsebnost dišav v dezodorantih/antiperspirantih (v 15 pregledanih izdelkih)

Dišava	Število izdelkov, ki jo vsebuje	Delež izdelkov, ki jo vsebuje [%]
butilfenil metilpropional	11	73,3
citronelol	11	73,3
heksilcinamal	10	66,7
limonen	10	66,7
linalol	10	66,7
geraniol	9	60,0
alfa- izometil ionon	8	53,3
benzil alkohol	8	53,3
kumarin	7	46,7
benzilsalicilat	6	40,0
hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid	4	26,7
citral	3	20,0
evgenol	2	13,3
hidroksicitronelal	2	13,3
amil cinamal	1	6,7
cinamil alkohol	1	6,7
izoevgenol	1	6,7

Najpogosteje prisotni dišavi sta citronelol in butilfenil metilpropional, saj sta prisotni v 73,3% pregledanih izdelkov. Velik delež izdelkov vsebuje tudi heksilcinamal, linalol in limonen in sicer kar 66,7%. Če te podatke primerjamo z rezultati vzorcev mleka za telo, opazimo, da so najpogosteje uporabljene dišave podobne v obeh primerih.

Po pričakovanjih je v teh izdelkih prisotnih več alergenih dišav kot v mleku za telo, posamezni izdelki tudi vsebujejo več različnih dišav kot v zgornji skupini kozmetičnih izdelkov, saj dezodoranti oz. antiperspiranti v povprečju vsebujejo po 7 različnih dišav iz tabele 2. Ti izdelki so predvsem namenjeni preprečevanju in prikrivanju neprijetnega telesnega vonja, zato te ugotovitve ne presenečajo. Med pregledanimi izdelki je le eden brez alergenih dišav, in sicer Balea deospray cocos. Število dišav, ki jih vsebuje posamezen izdelek iz te skupine, je predstavljeno v tabeli 10.

Tabela 10: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen dezodorant/antiperspirant

Izdelek	Število dišav, ki jih vsebuje
Old spice alps (stik)	12
Rexona linen dry (spray)	11
Dove natural touch (spray)	9
Garnier mineral deodorant 72h (spray)	9
Axe Africa (spray)	8
Axe touch (spray)	8
Malizia profumo d'intesa (spray)	8
She is sweet deodorant (spray)	8
Dove go fresh (energising grapefruit & lemongrass scent)	7
Rexona happy (spray)	7
Nivea invisible for black and white (spray)	6
Fa active pearls aqua spirit anti-perspirant (spray)	5
Fa active pearls rose fresh (spray)	4
Garnier mineral deodorant 48h (spray)	2
Balea deospray cocos	0

4.3. TEKOČA MILA IN GELI ZA PRHANJE

Tudi iz te skupine kozmetičnih izdelkov smo naključno izbrali 15 izdelkov in pregledali, katere dišave vsebujejo. Njihova prvotna naloga je čiščenje kože, vendar se trendi spreminjajo podobno kot pri mleku za telo in se tudi za te izdelke pričakuje, da imajo prijeten vonj, ter da ta vonj po izpiranju ostane na telesu. Rezultati so predstavljeni v tabeli 11 in grafu 3, katerega najdemo v Prilogi III.

Tabela 11: Vsebnost dišav v tekočih milih in gelih za prhanje (v 15 pregledanih izdelkih)

Dišava	Število izdelkov, ki jo vsebuje	Delež izdelkov, ki jo vsebuje [%]
linalol	9	60,0
limonen	8	53,3
butilfenil metilpropional	7	46,7
heksilcinamal	6	40,0
benzil alkohol	5	33,3
kumarin	4	26,7
benzilsalicilat	3	20,0
citronelol	3	20,0
geraniol	3	20,0
alfa-izometil ionon	2	13,3
amil cinamal	1	6,7
citral	1	6,7

Najpogosteje uporabljena dišava v izdelkih je linalol, katerega vsebuje 60% izdelkov, sledita limonen s 53,3% in butilfenil metilpropional s 46,7%.

Kozmetični izdelki iz te skupine v primerjavi s prejšnjima dvema vsebujejo najmanj problematičnih dišav. V povprečju en izdelek vsebuje le 3-4 dišave, 4 izdelki pa ne vsebujejo nobene od dišav iz tabele 2, in sicer Dahlia shower gel (berry kiss), Johnson's baby bedtime wash, Prince fresh shower gel (za moške) in Subrina rose garden shower gel. Tudi med temi izdelki je tekoče milo namenjeno dojenčkom in otrokom, ki prav tako ne vsebuje alergenih dišav. Tabela 12 prikazuje število dišav, ki jih vsebuje posamezen gel za prhanje, kjer tudi vidimo, da je največje število dišav v posameznem izdelku 8, kar je v primerjavi s preostalimi skupinami kozmetičnih izdelkov malo.

Tabela 12: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen gel za prhanje

Izdelek	Število dišav, ki jih vsebuje
Nivea for men energy (gel za tuširanje)	8
Palmolive naturals (black orchid & moisturising milk)	7
Palmolive naturals (with olive & moisturising milk)	7
Dove silk glow nourishing shower gel	6
Cien shower cream (oriental flavour)	5
Fa gelee royale almond blossom shower cream	5
Malizia doccia schiuma foam	5
L'Occitane amande shower oil	3
Palmolive for men (pure arctic)	3
Mercator my body gel za prhanje	2
Fa shower cream yoghurt (vanilla honey)	1
Dahlia shower gel (berry kiss)	0
Johnson's baby bedtime wash	0
Prince fresh showergel (za moške)	0
Subrina rose garden shower gel	0

4.4. PARFUMI IN TOALETNE VODICE

V tej skupini kozmetičnih izdelkov smo naključno pregledali 12 vzorcev in pričakujemo tako največjo vsebnost dišav, kot tudi uporabo večjega števila različnih dišav. Naloga parfumov in toaletnih vodice je izključno zagotavljanje prijetnega telesnega vonja, kar pomeni da so njihove glavne sestavine ravno dišave. Rezultati za to skupino kozmetičnih izdelkov so predstavljeni v tabeli 13 (in v grafu 4 v Prilogi III).

Tabela 13: Vsebnost dišav v parfumih in toaletnih vodicih (v 12 pregledanih izdelkih)

Dišava	Število izdelkov, ki jo vsebuje	Delež izdelkov, ki jo vsebuje [%]
butilfenil metilpropional	11	91,7
limonen	11	91,7
linalol	11	91,7
citronelol	10	83,3

geraniol	10	83,3
alfa-izometil ionon	8	66,7
citral	8	66,7
kumarin	8	66,7
hidroksicitronelal	6	50,0
benzilbenzoat	5	41,7
hidroksiizoheksil 3-cikloheksenkarboksaldehid	5	41,7
benzilsalicilat	4	33,3
farnesol	3	25,0
heksilcinamal	3	25,0
benzil alkohol	2	16,7
evgenol	2	16,7
izoevgenol	2	16,7
amil cinamal	1	8,3
anizil alkohol	1	8,3
cinamil alkohol	1	8,3

Tudi v teh vzorcih sta najpogosteje uporabljeni dišavi linalol in limonen, saj ju vsebuje kar 91,7% pregledanih izdelkov, enako število izdelkov vsebuje tudi butilfenil metilpropional. Med pogosto uporabljenimi dišavami sta tudi citronelol in geraniol, kateri vsebuje 83,3% izdelkov, sledijo citral, kumarin in alfa-izometil ionon, ki so prisotni v 66,7% pregledanih izdelkih.

Po pričakovanju ta skupina kozmetičnih izdelkov vsebuje največje število dišav. V povprečju posamezni izdelek vsebuje kar 9 različnih dišav, ki so v mnenju SCCS navedene kot najpogostejši alergeni med dišavami. Med pregledanimi izdelki tudi ni nobenega izdelka, ki ne vsebuje nobene od dišav iz tabele 2, število dišav v posameznem pregledanem izdelku pa je predstavljeno v tabeli 14.

Tabela 14: Število dišav (iz tabele 2), ki jih vsebuje posamezen parfum

Izdelek	Število dišav, ki jih vsebuje
Christina Aguilera royal desire	13
Elizabeth Arden pretty	12
Calvin Klein forbidden euphoria	11
Escada sexy graffiti	11
Kate Moss vintage muse	11
Givenchy age ou demon	10
Givenchy π	10
Naomi Campbell seductive elixir	8
Calvin Klein intense euphoria (men)	7
L'eau par Kenzo (pour homme)	7
Versace bright crystal	6
Escada magnetism	5

4.5. VSI VZORCI

Poleg vsebnosti dišav v posameznih skupinah kozmetičnih izdelkov nas je zanimalo tudi katere dišave se najpogosteje pojavljajo v vseh 57 pregledanih vzorcih. Rezultati so predstavljeni v tabeli 15 in grafu 5, katerega najdemo v Prilogi III.

Tabela 15: Vsebnost dišav v vseh izdelkih (v 57 pregledanih izdelkih)

Dišava	Število vzorcev, ki jo vsebuje	Delež vzorcev, ki jo vsebuje [%]
linalol	40	70,2
limonen	39	68,4
butilfenil metilpropional	34	59,6
citronelol	31	54,4
geraniol	29	50,9
heksilcinamal	26	45,6
alfa-izometil ionon	24	42,1
kumarin	23	40,4
benzil alkohol	20	35,1
benzilsalicilat	15	26,3
citral	13	22,8
hidroksiizohexsil 3-cikloheksenkarboksaldehid	11	19,3
hidroksicitronelal	9	15,8
benzilbenzoat	7	12,3
evgenol	4	7,0
amil cinamal	3	5,3
cinamil alkohol	3	5,3
farnezol	3	5,3
izoevgenol	3	5,3
anisil alkohol	1	1,8

V vseh pregledanih kozmetičnih izdelkih jih največ vsebuje limonen in linalol, kar ni presenečenje, saj sta med najpogosteje uporabljenimi dišavami pri vseh skupinah izbranih izdelkov. Linalol vsebuje 70,2% vseh izdelkov, limonen pa 68,4%. V izdelkih se zelo pogosto pojavljajo tudi butilfenil metilpropional, citronelol, in geraniol, saj jih vsebuje več kot polovica izdelkov, skoraj polovica pregledanih kozmetičnih izdelkov vsebuje še heksilcinamal in alfa izometil ionon.

V raziskavi iz Nemčije leta 2006/2007, kjer so prav tako ugotavljali, katere od dišav, ki morajo biti navedene na embalaži, so prisotne v kozmetičnih izdelkih, so prišli do podobnih rezultatov. Tudi tam so bile najpogosteje uporabljene dišave linalol, limonen, citronelol, geraniol, butilfenil metilpropional, heksilcinamal in alfa-izometil ionon. (9)

Za vsako skupino kozmetičnih izdelkov smo izračunali tudi povprečno število dišav iz tabele 2, ki so prisotne v enem izdelku (pri tem sem upoštevala tudi izdelke, ki ne

vsebujejo nobene dišave). S pomočjo tega bomo lahko ocenili, katera skupina izdelkov je s tega vidika bolj varna za uporabo. Rezultati so predstavljeni v tabeli 16, kjer je tudi podatek, koliko pregledanih kozmetičnih izdelkov iz posamezne skupine ne vsebuje nobene od zgoraj omenjenih dišav.

Tabela 16: Povprečno število dišav (iz tabele 2) v 1 izdelku posamezne skupine kozmetičnih izdelkov

Kozmetični izdelki	Povprečno število dišav v enem izdelku	Število izdelkov brez dišav
Parfumi in toaletne vodice	9	0
Dezodoranti, antiperspiranti	7	1
Mleko za telo	5	4
Tekoča mila in geli za prhanje	3-4	4

S pomočjo teh rezultatov lahko le približno ocenimo, kateri kozmetični izdelki vsebujejo največ dišav (iz tabele 2), saj je na trgu zelo veliko izdelkov, pregledanih pa je le peščica. Število se tudi zelo razlikuje znotraj posamezne skupine, saj na primer pri mleku za telo najdemo 4 izdelke, ki ne vsebujejo dišav in 2 izdelka, ki vsebujeta 10 ali več dišav (iz tabele 2).

Med pregledanimi kozmetičnimi izdelki najmanj alergenih dišav vsebujejo tekoča mila in geli za prhanje ter mleko za telo. V vsaki skupini omenjenih izdelkov so tudi 4, ki ne vsebujejo problematičnih dišav iz table 2 (vseeno pa vsebujejo dišave pod skupnim imenom *parfum*), zato sklepamo, da sta ti dve skupini kozmetičnih izdelkov glede na vsebnost dišav bolj varni za uporabo kot drugi dve skupini. V primeru že prisotne preobčutljivosti na določeno dišavo je med temi skupinami izdelkov tudi lažje poiskati tistega, ki ne vsebuje problematičnih dišav. Dezodoranti, antiperspiranti, parfumi in toaletne vodice vsebujejo več dišav, katerih vsebnost mora biti navedena na embalaži, kar je logično, saj je njihova naloga zagotavljanje prijetnega vonja telesa. Ocenimo lahko, da se pri teh izdelkih v večji meri pojavijo neželeni učinki dišav, saj vsebujejo veliko število različnih dišav, ki so navadno prisotne tudi v večji koncentraciji kot pri ostalih kozmetičnih izdelkih. Pri tem je potrebno poudariti predvsem to, da je pri večjem številu različnih dišav večja verjetnost nastanka neželenih reakcij. Kadar že imamo težave s kakšno dišavo, je problematična prisotnost te dišave, ne glede na to, koliko ostalih dišav je še prisotnih v izdelku.

4.6. NAJPOGOSTEJE UPORABLJENE DIŠAVE

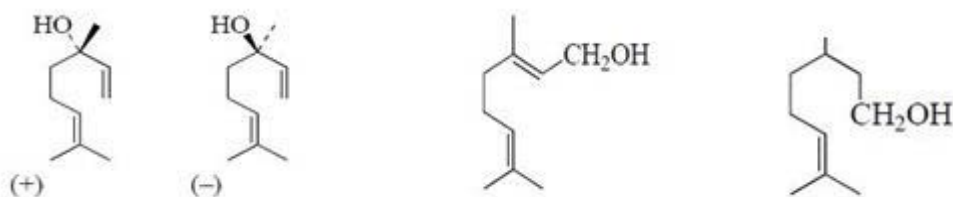
Ker smo z različnimi kozmetičnimi izdelki v stiku vsak dan, smo pogosto izpostavljeni tudi mnogim dišavam. V nadaljevanju smo se odločili podrobneje pregledati, kakšne so nevarnosti pri uporabi dišav, ki so se v pregledanih izdelkih najpogosteje pojavljale.

4.6.1. ACIKLIČNI TERPENSKI ALKOHOLI

Aciklični terpenški alkoholi so široka skupina dišav, katerim je skupna izoprenska (2-metil-1,3-butadien) skupina. Poleg strukture imajo te snovi tudi podobne toksikološke profile. (18)

Veliko se jih nahaja v naravnih oljih (linalol je ena glavnih komponent sivkinega olja) in so bile včasih večinoma izolirane iz naravnih virov, danes pa z večjim znanjem sintezne kemije lahko večino teh dišav sintetiziramo v laboratoriju. Najpogosteje uporabljene dišave iz te skupine so linalol, geraniol in citronelol, ki se zelo pogosto pojavljajo tudi v pregledanih izdelkih. (28)

- **Strukturne formule**



Slika 1: strukturne formule linalola (levo, + in - izomer), geraniola (sredina) in citronelola (desno) (28)

- **Fizikalno-kemijske lastnosti**

Tabela 17: Fizikalno- kemijske lastnosti linalola, geraniola in citronelola (29, 30, 31, 32)

	Linalol	Geraniol	Citronelol
Molekulska masa	154,25	154,25	156,27
Temperatura tališča	< -20°C	-15°C	77-83°C
Temperatura vrelišča	199°C	229-230°C	225°C
Gostota	0,87 g/ml (pri 25°C)	0,879 g/ml (pri 20°C)	0,857 g/ml (pri 25°C)
Parni tlak	22,66 Pa (pri 25°C)	26,66 Pa (20°C)	2,67 Pa (pri 25°C)
Topnost v vodi	1,45 g/L (pri 25°C)	netopen	slaba
Izgled	brezbarvna tekočina	brezbarvna do blede rumena tekočina	brezbarvna tekočina
Vonj	svež cvetlični vonj	po vrtnicah	po vrtnicah

- **Uporaba**

Linalol, geraniol in citronelol so med najpogosteje uporabljenimi dišavami. Najdemo jih lahko v dekorativni kozmetiki, šamponih, milih, in ostalih izdelkih za nego in čiščenje kože ter tudi v nekozmetičnih izdelkih, kot so čistila in detergenti. Vse tri dišave je tudi FDA odobrila za uporabo kot izboljševalce okusa, linalol in geraniol imata za to uporabo celo status GRAS. (18)

Poleg tega, da jih uporabljamo za izboljšanje vonja in okusa izdelka pa lahko te dišave uporabljamo tudi za sintezo drugih dišav, linalol se uporablja celo za pripravo vitamina E. (28)

- **Izpostavljenost**

Preko kozmetičnih izdelkov pridemo v stik z dišavami predvsem preko kože. Glavna pot dišav v naš organizem je tako morebitna perkutana absorpcija. Dermalno izpostavljenost dišavam iz te skupine so tako izračunali s pomočjo koncentracije dišav v 10 različnih tipih kozmetičnih izdelkov, količine apliciranega izdelka in števila dnevni aplikacij ter retencijskega faktorja, ki ponazarja dolžino zadrževanja izdelka na koži. Izračunali so maksimalno dnevno izpostavljenost določeni dišavi v posameznem tipu izdelkov in nato rezultate vseh 10 tipov izdelkov sešteli med seboj. S pomočjo tega izračuna so ocenili maksimalno dnevno količino izpostavljenosti tem dišavam. Želeli so izračunati tudi sistemsko izpostavljenost, vendar so zaradi pomanjkljivih podatkov o dermalni absorpciji teh dišav predpostavljali, da je le ta 100%, tako da je maksimalna dermalna izpostavljenost dišavam ocena sistemske izpostavljenosti. Za citronelol je vrednost maksimalne dnevne izpostavljenosti 0,13 mg/kg telesne teže/dan, za linalol 0,32 mg/kg telesne teže/dan in za geraniol 0,11 mg/kg telesne teže/ dan. (18)

Pri linalolu so izvedli tudi študijo perkutane absorpcije. Moške prostovoljce so 10 minut masirali z masažnim oljem, ki je vsebovalo sivkino olje. Aplicirali so 1500 ng olja na površino 376 cm² na področju trebuha, vsebnost linalola je bila 24,79%. V različnih časovnih intervalih so jemali krvne vzorce in jih analizirali. Sledi linalola so v vzorcih opazili že po 5 minutah od začetka masiranja, kar pomeni, da se hitro absorbira. Vrh plazemske koncentracije je bil dosežen po 19 minutah s srednjo plazemsko koncentracijo 100 ng/ml. Po 90 minutah linalola skoraj ni bilo zaznati, razpolovni čas je bil 13,76 min. (33)

Penetracijo linalola skozi kožo so raziskali tudi z *in vitro* testiranjem. Na difuzijske celice so aplicirali 5 µl/cm² linalola v treh različnih vehiklih (4% raztopine). Penetracijo so testirali

tako pri okluzijskih, kot tudi pri neokluzijskih pogojih za vse tri vehikle (1:3 etanol:dietil ftalat; 1:3 etanol:dipropilen glikol; petrolatum). Za vse tri raztopine so ugotovili, da okluzijski pogoji povečajo penetracijo linalola, ki pa v nobene primeru ni bila velika. Največjo penetracijo so zasledili pri okluzijskih pogojih (24 ur po aplikaciji) z vehiklom etanol:dipropilen glikol (1:3) in sicer $12,1 \pm 1,5\%$ aplicirane količine. Na podlagi te študije so ocenili, da je sistemska izpostavljenost linalolu po dermalni aplikaciji nizka. (58).

Tudi za geraniol in citronelol so napravili in vitro testiranja penetracije skozi kožo v vehiklu etanol:dietil ftalat (1:3; okluzijski pogoji) za 2% in 5% raztopini za obe dišavi. Tudi v tem primeru so po 24 urah ugotovili relativno nizek delež penetracije skozi kožo. Najvišji je bil pri 5% raztopinah in sicer $4,7 \pm 1,9\%$ za citronelol in $7,3 \pm 1,1\%$ za geraniol. (59)

- **Akutna toksičnost**

Akutna toksičnost acikličnih terpenskih alkoholov po dermalni aplikaciji je pri nekaterih predstavnikih zelo nizka (na primer za citronelol), za večino dišav iz te skupine pa velja, da praktično ne delujejo akutno toksično po dermalni aplikaciji (med njimi sta tudi linalol in geraniol). S testiranjem na zajcih so tudi določili LD_{50} za 20 dišav iz te skupine. Tudi po peroralni aplikaciji acikličnih terpenskih alkoholov je akutna toksičnost nizka, saj vrednosti LD_{50} presegajo vrednosti 2000 mg/kg in so določene na podlagi testiranja na podganah. Pri obeh vrstah aplikacije so klinični znaki netipični, kot so stimulacija CŽS takoj po aplikaciji in kasnejša depresija CŽS predvsem pri odmerkih blizu LD_{50} . (18)

Tabela 18: LD_{50} vrednosti za geraniol, linalol in citronelol po dermalni in oralni aplikaciji (18)

LD_{50} [mg/kg]	Žival	Linalol	Geraniol	Citronelol
Dermalna aplikacija	zajec	5610	>5000	2650
Peroralna aplikacija	podgana	2790	3600	3450

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

Pri kozmetičnih izdelkih gre večinoma za ponavljajočo aplikacijo, tako da je ta vrsta toksičnosti za dišave v kozmetiki zelo pomembna. Za dermalno toksičnost pri ponovljivih odmerkih so iz te skupine dišav testirali le linalol. Testnim podganam so 13 tednov vsak dan (dermalno) aplicirali različne količine linalola (0, 250, 1000 in 4000 mg/kg telesne teže/dan) in opazovali spremembe. V skupini, ki je prejela 250 mg/kg linalola na dan so opazili rahlo začasno rdečico in rahlo zmanjšanje aktivnosti. V skupini, ki je prejela 1000 mg/kg/dan, so opazili rdečico v prvih 6 tednih testiranja in izgubo teže pri samicah. V

skupini, ki je prejela največ linalola na dan je nekaj živali poginilo, opazili so tudi zmanjšan vnos hrane in izgubo telesne teže pri samcih. S pomočjo raziskave so določili NOAEL vrednost (količina, pri kateri ne opazimo neželenih učinkov), ki znaša 250 mg/kg telesne teže/dan in LOAEL vrednost (najnižja količina, pri kateri opazimo neželene učinke), ki znaša 1000 mg/kg telesne teže/dan. (18)

Za ugotavljanje peroralne toksičnosti pri ponovljivih odmerkih so podganam aplicirali 50 mg/kg/dan citronelola in enako količino linalola 12 zaporednih tednov. Pri analizi urina in pregledu jeter ter ledvic niso našli nobenih odstopanj v primerjavi s kontrolno skupino. Nobenih neželenih učinkov tudi niso opazili pri vsakodnevni peroralni aplikaciji 1000 mg/kg telesne teže/dan geraniola podganam. V neki drugi raziskavi so podganam v različnih količinah vsak dan peroralno aplicirali linalol in spremljali morebitne spremembe. V skupinah, kjer so aplicirali višje koncentracije linalola (1000 mg/kg/dan), so opazili povečano maso jeter in poškodbe ledvične skorje. Na podlagi te raziskave so določili NOAEL vrednost, ki je 117 mg linalola/kg telesne teže/dan (za peroralno aplikacijo). (18)

- **Mutagenost, genotoksičnost in karcinogenost**

S tega področja neželenih učinkov acikličnih terpenskih alkoholov je bilo narejenih malo raziskav, vendar so na podlagi le teh vseeno prišli do nekkih zaključkov. Dišave iz te skupine naj ne bi delovale mutageno, genotoksično in karcinogeno v koncentracijah in pogojih, v katerih se uporabljajo kot dišave. (18)

- **Iritacija kože**

Iritacija kože je eden glavnih problemov pri uporabi dišav, zato je bilo s tega področja narejenih veliko raziskav in testiranj tako na ljudeh, kot tudi na živalih. Pri študijah na ljudeh gre predvsem za krpične teste (patch test), kjer so v različnih raziskavah uporabljali različne količine dišav. Pri testiranju linalola niso pri nobenem testu opazili iritacije, pri citronelolu in geraniolu pa so opazili posamezne pozitivne reakcije, kar kaže na blago iritacijo, ki se pojavi le občasno. Pri študijah na živalih so ugotovili, da praktično vsi aciklični terpenski alkoholi povzročijo rahlo do zmerno iritacijo, največji učinek naj bi imela geraniol in linalol. (18)

- **Alergenost**

Poleg iritacije kože tudi alergenost dišav spada med največje probleme pri njihovi uporabi in tudi s tega področja je narejeno veliko različnih študij. V napovednih študijah pri ljudeh so ugotovili, da citronelol in linalol ne kažeta znakov, da bi delovala alergeno, pri

geraniolu pa so opazili preobčutljivostne reakcije. Ugotovili so, da je za alergenost terpenov odgovorna predvsem njihova avtooksidacija, kar so dokazali s študijo z linalolom. Pacientom so z obliži aplicirali linalol, oksidirani linalol in linalol hidroperoksid. Linalol ni povzročil nobenih neželenih reakcij, kar 1,3% testirancev pa je pokazala reakcijo na oksidirani linalol in 1,1% na linalol hidroperoksid. Zaradi velikega avtooksidacijskega potenciala linalola IFRA standard omejuje njegovo uporabo. Pri diagnostičnih testiranjih pacientov z dermatitisom so prav tako zabeležili pozitivne reakcije na citronelol in geraniol, v redkih primerih tudi na linalol. Testiranje na živalih je pokazalo zelo mešane rezultate, so pa z njimi uspešno pokazali vpliv avtooksidacije in oksidiranih produktov terpenov na alergenost. (18)

Vpliv avtooksidacije na povečanje alergenosti so ugotavljali tudi pri geraniolu, kjer so dišavo izpostavili zraku in ugotavljali njegove produkte avtooksidacije ter njihov potencial za povzročitev preobčutljivosti. Po previdevanjih je nastanek alergena posledica reakcije med elektrofilnim haptenom ter nukleofilno skupino amino kisline proteinov v koži, vendar geraniol (tudi linalol in nekateri drugi) ni elektrofilen, zato naj ne bi deloval kot hapten. Ugotovili so, da so za njegovo alergeno delovanje odgovorni produkti avtooksidacije. Pri analizi geraniola, izpostavljenega zraku, so detektirali različne produkte avtooksidacije, med katerimi so glavni krivci za alergeno aktivnost geraniol hidroperoksid, geranial in neral. Glavne tarče pri avtooksidaciji (predvsem terpenov) so alilne skupine, kar omogoča nastanek večih različnih produktov. (56)

Za geraniol in citronelol so določili tudi NOEL vrednost, pri kateri ne opazimo nobenih učinkov in sta 29528 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ za citronelol (zelo šibek alergen) ter 11811 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ za geraniol (šibek alergen). (35)

- **Fototoksičnost**

Za določanje fototoksičnosti in fotoalergenosti acikličnih terpenskih alkoholov je na voljo zelo malo eksperimentalnih podatkov. Od treh najpogosteje uporabljenih dišav so testirali le geraniol, ki na testirancih ni povzročil fotoalergijskih reakcij. Tej skupini dišav so določili UV spekter in ugotovili, da imajo maksimum absorpcije v UVC območju (citronelol 220-230 nm, geraniol 220-230 nm in linalol 220-250 nm). Na podlagi tega spektra so ocenili, da terpenski alkoholi naj ne bi povzročali fotoreakcij. (18)

- **Drugi toksikološki podatki**

Na miših so testirali sposobnost linalola, da inducira jetrne encime s pomočjo opazovanja dolžine spanja, povzročene s heksobarbitalom. Pri živalih, ki so poleg heksobarbitala

prejemale še linalol, so ugotovili signifikantno skrajšan čas spanja v primerjavi s kontrolno skupino. Za to naj bi bila odgovorna z linalolom povzročena indukcija jetrnih encimov, ki povzroči hitrejšo razgradnjo heksobarbitala in posledično krajši čas spanja. (33)

V neki študiji so ugotovili, da ima linalol rahle sedativne učinke, ki so posledica predvsem zmanjšane motorične aktivnosti. Deluje tudi kot reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze. Ti dve ugotovitvi naj bi razložili tradicionalno uporabo sivke (ena glavnih sestavin sivkinega olja je linalol), ki se uporablja kot sredstvo za pomirjanje in kot insekticid in pesticid, saj naj bi tudi odganjal komarje. (34)

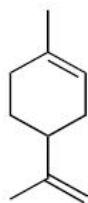
- **IFRA omejitve**

V Prilogi II najdemo linalol pod vnosom številka 109 in ima oznako S, kar pomeni, da je njegova uporaba specificirana. Kot je že znano, sam linalol ne deluje alergeno, problematični so njegovi produkti avtooksidacije, zato mora biti peroksidno število manjše od 20 mmol/L. Kot dišava torej ne sme vsebovati preveč nečistot, predvsem oksidiranih oblik linalola. (35)

Citronelol najdemo v Prilogi II pod vnosom 44 in ima oznako R, kar pomeni, da je njegova uporaba v kozmetičnih izdelkih kvantitativno omejena. V IFRA standardu so določene maksimalne koncentracije citronelola za 11 kategorij kozmetičnih izdelkov, saj naj bi bil problematičen z vidika preobčutljivostnih reakcij. (35)

Geraniol najdemo v Prilogi II pod vnosom 78 in ima prav tako oznako R. Tudi njegova uporaba je omejena z maksimalno dovoljeno koncentracijo v končnem izdelku za 11 različnih kategorij izdelkov. Vzrok za omejitvev je tudi pri geraniolu možnost preobčutljivosti. (35)

4.6.2. LIMONEN



Slika 2: Strukturna formula limonena (28)

Limonen je druga najpogosteje uporabljena dišava v pregledanih izdelkih in spada v skupino cikličnih terpenov. Je brezbarvna tekočina z vonjem podobnim limoni in je pomembna komponenta olj, pridobljenih iz citrusov. (28)

Nahaja se lahko v dveh izomernih oblikah, najbolj razširjen je d-limonen, sledi racemat (d,l-limonen) in nazadnje l-limonen. (36)

- **Fizikalno-kemijske lastnosti**

Tabela 19: Fizikalno-kemijske lastnosti limonena (36)

	D-Limonen	L-Limonen	Racemat
Molekulska masa	136,24	136,24	136,24
Temperatura tališča	-74,35 °C	-74,35°C	-95,9°C
Temperatura vrelišča	175,5-176°C	175,5°C	176°C
Gostota [g/cm³ pri 20°C]	0,8411	0,8422	0,8402
Parni tlak [kPa pri 20°C]	0,19	0,19	0,19
Topnost v vodi	13,8 mg/L pri 25°C	-	-

- **Uporaba**

Zaradi prijetnega vonja in okusa se limonen (predvsem D izomer in racemat) uporablja predvsem kot dišava ali izboljševalec okusa. Kot dišava se lahko nahaja v različnih izdelkih (kozmetični izdelki, izdelki za čiščenje, detergenti, itd.) in v različnih koncentracijah, vendar naj bi bila le-ta v končnem izdelku nizka. FDA ga uvršča na seznam izboljševalcev okusa in za to uporabo ima tudi status GRAS. Poleg že omenjenih funkcij pa se limonen lahko nahaja v izdelku, kjer opravlja tudi drugačne naloge. Uporablja se tako kot topilo (predvsem kot nadomestilo kloriranih topil), v smolah in drugih adhezivih, razmaščevalcih ter še v mnogih drugih izdelkih. (36)

D-limonen se uporablja tudi v pesticidih in insekticidih, saj njegov vonj odganja insekte. (37)

- **Izpostavljenost**

Zaradi raznovrstne in pogoste uporabe limonena v različnih izdelkih in velike prisotnosti v naravi je veliko možnosti za izpostavljenost tej snovi. V stik z njim lahko pridemo s peroralnim vnosom (kot aditiv hrani), vdihavanjem (zaradi prisotnosti v naravi, dišava v kozmetiki) in z dermalnim stikom (predvsem s kozmetičnimi izdelki). Ravno zaradi njegove široke uporabe v različnih izdelkih je pri limonenu zelo pogosta poklicna izpostavljenost, predvsem preko vdihavanja te dišave. Ocena izpostavljenosti po peroralnem vnosu je zelo težka zaradi različnih prehranjevalnih navad posameznikov. V ZDA so ocenili, da s hrano vnesemo 0,27 mg limonena/kg telesne teže/dan. (37)

Tudi stopnjo izpostavljenosti po dermalni in inhalacijski izpostavljenosti je težko oceniti. Pri dermalni izpostavljenosti so s pomočjo smernic Evropske komisije iz leta 1996 o tipičnih koncentracijah limonena v kozmetičnih izdelkih za posamezne izdelke ocenili dnevno izpostavljenost limonenu, vendar tega niso izrazili kot skupno izpostavljenost kot seštevek za vse izdelke. Ocenili so le kombinirano izpostavljenost limonenu pri hkratni

uporabi gela za prhanje, pene za britje, losjona za telo, dezodoranta v spreju, čistil za roke in gospodinjskega čistila, ki znaša 0,26 mg/kg/dan, če vsi ti izdelki vsebujejo limonen. (36)

- **Akutna toksičnost**

Akutna toksičnost limonena (d-izomera in racemata) po dermalni in oralni aplikaciji je glede na testiranja na glodavcih zelo nizka. S pomočjo teh testiranj so določili LD₅₀ vrednosti, ki so vse višje od 5000 mg/kg telesne teže in so predstavljene v tabeli 20. (36)

Tabela 20: LD₅₀ vrednosti za limonen (36)

Aplikacija	Žival	Oblika limonena	LD ₅₀ [mg/kg telesne teže]
Dermalna	zajec	d/l	>5000
Peroralna	podgana	d/l	5300
Peroralna	podgana	d	4400-5100
Peroralna	miš	d	5600-6600

Akutno toksičnost so preiskovali tudi pri ljudeh. Petim zdravim moškim prostovoljcem so peroralno aplicirali 20 g limonena in opazovali spremembe. Pri vseh se je pojavila začasna proteinurija in diareja, funkcionalni testi jeter in ledvic pa so bili normalni. (37)

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

S pomočjo testiranj na živalih (podganam so dlje časa s prisilnim hranjenjem aplicirali različne koncentracije d-limonena) so na podlagi histološkega pregleda ledvic ugotovili koncentracijo d-limonena, pri kateri ni opaznih nobenih učinkov (NOEL) in ki znaša 5 mg/kg telesne teže/dan, za učinke na jetra pa je NOEL vrednost 10 mg/kg telesne teže/dan. Določili so tudi NOAEL vrednost za učinke na jetra, ki znaša 30 mg/kg telesne teže/dan ter najnižjo količino limonena, pri katerih opazimo učinke (LOEL) na povečanje teže ledvic in jeter, ki znaša 75 mg/kg telesne teže/dan. Pri histološkem pregledu jeter niso opazili nobenih nepravilnosti, zato so sklepali, da je povečanje mase jeter posledica indukcije jetrnih encimov, česar pa niso testirali in dokazali. To so potrdili v drugi študiji, v kateri so podganam peroralno aplicirali 400 mg limonena/kg telesne teže/dan 30 zaporednih dni in opazili 20-30% povečanje aktivnosti nekaterih encimov ter povečanje relativne teže jeter. (36)

S pomočjo študije na živalih (peroralno so podganam aplicirali različne količine d-limonena 27 dni) so ugotovili tudi s koncentracijo limonena povezano povečano težo jeter in ledvic. Opazili so tudi spremenjen profil ledvičnih proteinov, nastanek hialininih cilindrov in akumulacijo α 2-globulina. (37)

- **Mutagenost, genotoksičnost, karcinogenost**

V dvoletni študiji, kjer so testirali 50 podgan in 50 miši, tako da so jim 5-krat na teden peroralno aplicirali različne količine d-limonena, so pri samcih podgan opazili karcinogeno aktivnost d-limonena. Prišlo je do od koncentracije odvisnega nastanka hiperplazije ter adenoma/adenokarcinoma v ledvičnih tubulnih celicah. Karcinogeni odziv so povezali z ledvično motnjo povezano z α 2-globulinom. (36)

Za karcinogeno delovanje d-limonena na ljudi je zaenkrat še premalo dokazov, je pa dovolj dokazov za to delovanje na živalih. d-Limonen na živalih povzroči nastanek tumorjev ledvičnih tubulov pri samcih podgan po mehanizmu (preko α 2- globulina), ki ni relevanten za ljudi, zato d-limonen ni klasificiran kot karcinogen za ljudi. (37)

Z različnimi študijami raziskovalci tudi še niso našli nobenega dokaza, da bi limonen deloval genotoksično ali mutageno. (36)

- **Iritacija kože**

Pri uporabi kozmetičnih izdelkov je veliko večja nevarnost za nastanek iritacije kot pa katere od zgoraj omenjenih toksičnosti. Limonen (predvsem d-izomer) velja za dražečo dišavo, blago deluje iritativno tudi na oči, kar so dokazali s testiranjem na živalih. S testiranjem iritativnosti pri ljudeh (krpični testi) so pri mnogih preiskovancih opazili koprivnici podoben odziv. (37)

- **Alergenost**

Dolgo časa je veljalo, da je d-limonen glavni alergen v citrusih, vendar so z različnimi testiranjem in raziskavami dokazali, da so za to odgovorni produkti njegove avtooksidacije, ki nastanejo po stiku d-limonena z zrakom. (36)

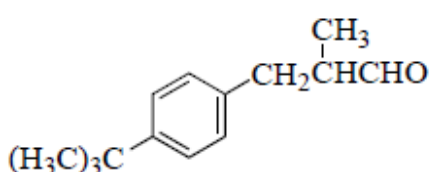
Alergijski potencial oksidiranih produktov d-limonena so preiskovali na morskih prašičkih. Vzorec d- limonena so izpostavili zraku za daljši čas in ga nato analizirali. Koncentracija d-limonena se je močno znižala, glavni oksidacijski produkti pa so bili karvon, cis in trans limonen oksid ter cis in trans karveal. Vzorec limonena, ki je bil izpostavljen zraku, se je izkazal za močan senzibilizator, vzorec ki ni bil izpostavljen zraku pa ni izkazal nobenega učinka na preobčutljivost. Oksidacija na zraku je tako nujna za alergene učinke d-limonena. (37)

Pri krpičnih testih pri pacientih z dermatitisom, jih je 1,5-2% dalo pozitivno reakcijo na testiranje z oksidiranim d-limonenom. Poročali so tudi o zaviralnih učinkih limonena na pojav alergijskih reakcij na citral, vendar z LLNA testi na glodavcih tega niso uspeli dokazati. (36)

- **IFRA omejitve**

V Prilogi II najdemo limonen pod vnosom 108 in ima oznako S, kar pomeni, da je njegova uporaba s strani IFRE specificirana. Podobno kot pri linalolu, je tudi pri tej dišavi najbolj problematična avtooksidacija in posledično alergeno delovanje. Iz tega razloga naj bi se limonen (oba izomera in racemat) uporabljal le v izdelkih, katerih končno peroksidno število ne presega 20 mmol/L, kar pa lahko dosežemo z dodatkom antioksidantov med procesom izdelave. (35)

4.6.3. BUTILFENIL METILPROPIONAL (LILIAL, BMHCA)



Butilfenil metilpropional spada v skupino aromatskih aldehydov, je homolg ciklamnega aldehyda in ga ne najdemo v naravi. Racemat je brezbarvna do rahlo rumena tekočina z nežnim cvetličnim vonjem, ki spominja na ciklame in šmarnice. Najdemo ga lahko

Slika 3: Strukturna formula BMHCA
(28)

pod različnimi imeni, kot je na primer p-terc-butil- α -metilhidrocinamaldehyd (BMHCA) ali lialal. (28)

- **Fizikalno - kemijske lastnosti**

Tabela 21: Fizikalno-kemijske lastnosti lialala (28, 38, 3)

Lastnost	Vrednost
Molekulska masa	204,3
Temperatura tališča	< -20°C
Temperatura vrelišča	126-127°C pri 0,8 kPa
Gostota	0,946 g/ml pri 20°C
Parni tlak	0,667 Pa pri 25°C
Topnost	skoraj netopen v vodi (33 mg/L pri 2°C)

- **Uporaba**

Lialal se uporablja kot dišava v različnih izdelkih, tako kozmetičnih kot tudi v nekozmetičnih. Zelo pogosto se uporablja v losjonih za po britju, izdelkih za prhanje, penečih kopelih, izdelkih za nego las in kože, parfumih in ostalih kozmetičnih izdelkih, pri katerih želijo v končnem izdelku doseči prijeten vonj. Kot dišava se uporablja tudi v različnih gospodinjskih izdelkih za čiščenje (na primer detergenti) in osvežilcih zraka. (40)

- **Izpostavljenost**

Lialal se uporablja skoraj izključno kot dišava in ni prisoten v naravi, tako da je glavna (in skoraj edina) možnost za izpostavljenost uporaba izdelkov, ki ga vsebujejo in je posledica dermalnega stika. Kljub vsemu se lahko vsak dan srečamo s številnimi izdelki, ki kot dišavo vsebujejo lialal, vendar je ta prisoten v nizkih koncentracijah in naj ne bi povzročal zdravstvenih tveganj. Kot pri vsaki dišavi tudi tu lahko pride do poklicne izpostavljenosti, predvsem v industriji, kjer se lialal uporablja kot surovina. (41)

- **Akutna toksičnost**

Po enkratni peroralni aplikaciji naj bi lialal deloval srednje toksično, po dermalni aplikaciji in inhalaciji pa ne predstavlja nobenih težav z vidika akutne toksičnosti. (41)

S pomočjo testiranja na živalih so določili tudi nekatere LD₅₀ vrednosti. Pri dermalni aplikaciji na zajcih so ugotovili, da je LD₅₀ vrednost večja od 5000 mg/kg telesne teže, pri podganah pa večja kot 2000 mg/kg telesne teže. Pri peroralni aplikaciji lialala podganam so ugotovili LD₅₀ vrednost 1390 mg/kg telesne teže. Opravili so tudi testiranja za akutno toksičnost pri inhalaciji, vendar po 7 urni izpostavljenosti pri podganah niso opazili nobene toksičnosti. (39)

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

Tudi pri ponovljivih odmerkih liliala naj ne bi prišlo do toksičnosti. S testiranjem na podganah s peroralno aplikacijo 90 zaporednih dni so določili NOAEL vrednost, ki je 25 mg/kg telesne teže/dan in LOAEL vrednost, ki je 50 mg/kg telesne teže/dan. NOAEL vrednost so določali tudi po dermalni aplikaciji liliala podganam in sicer je ta vrednost 1000 mg/kg telesne teže/dan. (39)

- **Mutagenost, genotoksičnost, karcinogenost**

Na podlagi dosedanjih raziskav in testiranj lilialu ne pripisujejo karcinogenega, mutagenega in genotoksičnega delovanja. (41)

- **Iritacija kože**

S testiranj na živalih, ki so jih izvajali predvsem na zajcih, so dobili različne rezultate, vendar so v nekaterih primerih opazili iritacijo liliala na koži. Pri testiranju za iritacijo na očeh (tudi pri zajcih) niso opazili nobenih neželenih učinkov. (39)

- **Alergenost**

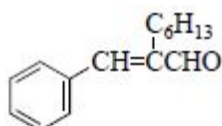
Lilial ima lahko alergeno delovanje, kar dokazujejo tudi različna testiranja. V številnih preiskavah so testirali predvsem paciente z že diagnosticiranim ACD ali preobčutljivostjo na dišave in potrdili, da je včasih za to stanje odgovoren tudi lilial. (42)

S pomočjo krpičnih testov pri ljudeh so določili tudi NOEL vrednost za preobčutljivost, ki je 4125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in LOEL vrednost za preobčutljivost, ki znaša 29528 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. (35)

- **IFRA omejitve**

V Prilogi II najdemo lilial pod vnosom 32 in ima oznako R, kar pomeni, da je njegova uporaba s strani IFRA standardov omejena. Zaradi potencialne alergenosti je vsebnost liliala v končnem kozmetičnem izdelku kvantitativno omejena. Kozmetični izdelki so razdeljeni v 11 kategorij in v IFRA standardu so zapisane maksimalne dovoljene koncentracije liliala za posamezno kategorijo. (35)

4.6.4. HEKSILCINAMAL



Heksilcinamal kemijsko spada med aromatske aldehide. V naravi je prisoten v eteričnem olju kamilice in je rumenkasta tekočina z nežnim cvetličnim, zeliščnim vonjem in vonjem po jasminu. (28)

Slika 4: Strukturna formula heksilcinamala (28)

- **Fizikalno-kemijske lastnosti**

Tabela 22: Fizikalno-kemijske lastnosti heksilcinamala (43, 28)

Lastnost	Vrednost
Molekulska masa	216,32
Temperatura tališča	44,4°C
Temperatura vrelišča	305°C
Gostota	0,95 g/ml pri 25°C
Parni tlak	0,27 Pa pri 25°C
Topnost v vodi	2,75 mg/L pri 25°C

- **Uporaba in izpostavljenost**

Heksilcinamal se uporablja predvsem kot dišava v kozmetičnih, pa tudi drugih izdelkih. Večinoma se uporablja skupaj z drugimi, bolj hlapnimi dišavami s cvetličnim vonjem v izdelkih z vonjem podobnim jasminu. Dišava je zelo stabilna tudi v alkalnem, zato se pogosto uporablja kot dišava v milih. (28)

Tudi pri heksilcinamalu je izpostavljenost večinoma posledica dermalne aplikacije izdelka, ki ga vsebuje kot dišavo.

- **Akutna toksičnost**

Za akutno toksičnost heksilcinamala so opravili različna testiranja na živalih. Testnim podganam so peroralno aplicirali različne količine heksilcinamala in opazovali spremembe. Za ta način aplikacije so določili LD₅₀ vrednost, ki znaša 3100 mg/kg telesne teže, opaženi neželeni učinki pa so bili zmanjšana aktivnost, anoreksija in zaspanost. LD₅₀ za dermalno aplikacijo so določali s testiranjem na zajcih in določili, da je ta vrednost večja od 3000 mg/kg telesne teže. (43)

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

Pri ponovljivih odmerkih heksilcinamala je pomembna predvsem dermalna aplikacija, saj je to glavni stik telesa s to dišavo. S tega področja so opravili različne raziskave, v katerih so podganam dermalno vsak dan aplicirali različne količine heksilcinamala in spremljali neželene učinke. Pri vseh apliciranih koncentracijah so opazili z odmerkom povezano iritacijo kože, rdečico, suho kožo in razpoke. Opazili so tudi hematološke spremembe, povečano težo jeter in ledvic in iritacijo gastrointestinalnega trakta. V dveh raziskavah so določali LOAEL vrednost, ki je bila v obeh primerih enaka najnižji aplicirani koncentraciji heksilcinamala in sicer 125 mg /kg telesne teže v prvi in 150 mg/kg telesne teže v drugi raziskavi. Določili so tudi NOAEL vrednost in sicer 25 mg/kg telesne teže, vendar so pri tem testiranju podganam aplicirali le to količino dišave. (43)

- **Mutagenost, karcinogenost, genotoksičnost**

Z različnimi testiranjmi so ugotovili, da heksilcinamal ne deluje mutageno, karcinogeno in genostoksično, prav tako ne deluje toksično na reproduktivnost. (43)

- **Iritacija kože**

S področja draženja kože heksilcinamala je na voljo zelo malo podatkov. V nekaterih drugih študijah (na primer pri daljši izpostavljenosti po dermalni aplikaciji) so ugotovili s koncentracijo povezano draženje kože, ki pa v koncentraciji, ki se uporablja v kozmetičnih izdelkih, ni problematična. (43)

- **Alergenost**

Eden glavnih neželenih učinkov heksilcinamala je predvsem alergenost, kar so dokazali tudi z različnimi testiranjmi tako na živalih, kot tudi na ljudeh. S pomočjo LLNA testa na miših so dokazali preobčutljivost in izgubo las. V testiranju z morskimi prašički so ugotovili pozitivno reakcijo pri ponovni izpostavljenosti dišavi pri 70% testnih živali, kar dokazuje alergenost heksilcinamala. (43)

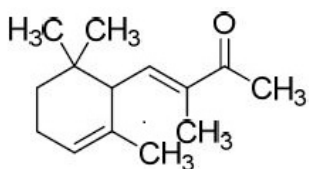
Alergeno delovanje so potrdili tudi s testiranjem pri ljudeh. V različnih študijah so ljudi z dermatitisom, ki je posledica kozmetičnih izdelkov, testirali z različnimi potencialnimi alergeni in ugotovili so kar nekaj pozitivnih reakcij na heksilcinamal. (42)

S pomočjo krpčnih testov na ljudeh so določili NOEL vrednost (količina, ki je potrebna da izzove alergijski odziv kože) 23622 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. (35)

- **IFRA omejitve**

V Prilogi II najdemo heksilcinamal pod vnosom 89, ima oznako R, kar pomeni, da je njegova uporaba v kozmetičnih izdelkih kvantitativno omejena. V IFRA standardu so zapisane najvišje dovoljene količine dišave v končnem izdelku za 11 različnih kategorij. Posledica omejitev je potencialno alergenost delovanje heksilcinamala. (35)

4.6.5. ALFA-IZOMETIL IONON



Slika 5: Strukturna formula alfa-izometil ionona (44)

Alfa-izometil ionon spada med ionone, ki so ciklični terpeni, ki se pojavljajo v mnogih eteričnih oljih, vendar v manjših količinah. Je viskozna rumenkasta tekočina z vonjem

podobnim petunijam in vijolicam in ima med vsemi iononi najprijetnejši vonj. (28)

- **Fizikalno-kemijske lastnosti**

Tabela 23: Fizikalno kemijske lastnosti alfa-izometil ionona (44, 45)

Lastnost	Vrednost
Molekulska masa	206,33
Temperatura tališča	<25°C
Temperatura vrelišča	238°C
Relativna gostota	0,931
Parni tlak	0,79 Pa pri 20°C
Topnost v vodi	16 mg/L pri 20°C

- **Uporaba in izpostavljenost**

Alfa-izometil ionon je pogosto uporabljena dišava, FDA je odobrila tudi njegovo uporabo kot dodatek k hrani za izboljšanje okusa. Za to uporabo mu je organizacija FEMA (združenje proizvajalcev okusov in ekstraktov) celo podelila status GRAS. Kot dišava se uporablja v različnih kozmetičnih izdelkih, detergentih ter čistilih. Iz tega razloga je glavna pot izpostavljenosti tej dišavi skozi kožo (dermalna izpostavljenost). S pomočjo podatkov o vsebnosti alfa-izometil ionona v desetih različnih skupinah kozmetičnih izdelkov, ki so jih prejeli od proizvajalcev, so določili maksimalno dnevno izpostavljenost kože tej dišavi, ki znaša 0,33 mg/kg telesne teže. (45)

- **Akutna toksičnost**

Z različnimi testiranjih na testnih živalih so ugotavljali LD₅₀ vrednosti. Te vrednosti so višje od 5000 mg/kg telesne teže, kar pomeni, da alfa-izometil ionon ni problematičen z vidika akutne toksičnosti. Določene LD₅₀ vrednosti so predstavljene v tabeli 24. (45)

Tabela 24: LD₅₀ vrednosti za alfa-izometil ionon(45)

Aplikacija	Žival	LD ₅₀ (mg/kg telesne teže)
Peroralna	miš	8700 ± 250
Peroralna	miš	10000
Peroralna	podgana	>5000
Dermalna	zajec	>5000

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

Za oceno toksičnosti pri ponavljajoči izpostavljenosti so alfa-izometil ionon vsak dan (90 zaporednih dni) peroralno aplicirali podganam v različnih koncentracijah ter ugotavljali spremembe. Niso opazili nobenih vplivov na telesno težo, vnos hrane in hematološke spremembe. Pri živalih, ki so prejemale 500 mg/kg/dan, so opazili signifikantno povečanje

teže ledvic in jeter, plazemskega kreatinina, proteinov in holesterola. S pomočjo testiranja so določili NOEL vrednost za peroralno aplikacijo, ki je 30 mg/kg/dan. (45)

Toksičnost po ponavljajoči izpostavljenosti so ugotavljali tudi po dermalni aplikaciji. Podganam so vsakodnevno aplicirali 50, 170, 580 ali 2000 mg/kg telesne teže, kar je veliko več, kot je maksimalna dnevna izpostavljenost alfa-izometil iononu v kozmetičnih izdelkih. Pri vseh apliciranih količinah so ugotovili pordečitev kože, katere intenzivnost je bila odvisna od količine aplicirane dišave. V najvišjih apliciranih koncentracijah so po podrobnejšem pregledu organov in krvi ter urina ugotovili kar nekaj sprememb. NOAEL vrednost za sistemske učinki pri dermalni aplikaciji je 50 mg/kg, NOAEL vrednosti za eritem pa niso mogli določiti, saj se je pojavil pri vseh apliciranih koncentracijah. (45)

- **Mutagenost, genotoksičnost, karcinogenost**

S testiranj niso opazili mutagenega delovanja alfa-izometil ionona, o genotoksičnosti in karcinogenosti pa ni zadosti podatkov za podajo ocene. (45)

- **Iritacija kože**

Za ugotavljanje, če alfa-izometil ionon deluje dražeče na kožo, je bilo opravljenih veliko testiranj tako na živalih, kot tudi na ljudeh. Pri živalih so z različnimi metodami testiranja in količino aplicirane dišave dobili zelo različne rezultate. V nekaterih primerih niso zasledili nobene iritacije, v nekaterih pa je bila le ta prisotna, včasih so opazili celo pordečitev kože. Večina testiranih koncentracij alfa-izometil ionona je bila višja, kot je izračunana dnevna maksimalna izpostavljenost tej dišavi. (45)

Čeprav so pri testiranjih na živalih v nekaterih primerih ugotovili, da alfa-izometil ionon lahko deluje dražeče, pa so z različnimi testiranj pri ljudeh le v enem primeru dobili pozitivno reakcijo, kar pomeni, da dišava nima velikega potenciala za iritacijo kože. (45)

- **Alergenost**

Z LLNA testiranj na testnih živalih (miši) so prišli do zaključka, da je alfa-izometil ionon potencialno alergen pri pogojih testiranja. Tudi v tem primeru s testiranj pri ljudeh (tako prostovoljcih kot tudi pri bolnikih s kontaktnim dermatitisom) niso uspeli potrditi teh rezultatov, saj pri ljudeh niso dobili pozitivnih reakcij pri testiranih koncentracijah. (45)

Določili so NESIL vrednost (količina, pri kateri ne pričakujemo preobčutljivosti), ki znaša 70000 µg/cm². (35)

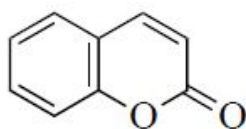
- **Fototoksičnost**

Alfa-izometil ionon ne absorbira UV svetlobe v območju med 290 nm in 400 nm, kar pomeni, da ne pričakujemo, da bi povzročil fotoalergijo ali fotoiritacijo. Fototoksičnost so tudi testirali pri živalih, kjer se potrdili domneve, da ta dišava ni fototoksična. (45)

- **IFRA omejitve**

V Prilogi II najdemo alfa-izometil ionon pod vnosom 131, skupaj z ostalimi izomeri metil ionona. Ima oznako R, kar pomeni, da je njegova uporaba kvantitativno omejena. IFRA standard predpisuje maksimalno priporočljivo koncentracijo dišave v 11 kategorijah kozmetičnih izdelkov. (35)

4.6.6. KUMARIN



Slika 6: Strukturna formula kumarina (27)

Kumarin spada med laktone in je prisoten v 40,4% pregledanih izdelkih. Je bel kristaliničen prašek in se v naravi nahaja v številnih rastlinah, kot so sivka, jagode, cimet in mnoge druge ter ima prijeten vonj podoben vaniliji. (46)

- **Fizikalno kemijske lastnosti**

Tabela 25: Fizikalno kemijske lastnosti kumarina (46, 47, 48)

Lastnost	Vrednost
Molekulska masa	146,15
Temperatura tališča	69°C
Temperatura vrelišča	290°C
Relativna gostota	0,935
Parni tlak	13,33 Pa pri 20°C
Topnost v vodi	1,7 g/L pri 20°C

- **Uporaba**

Kumarin se zaradi prijetnega vonja v kozmetičnih izdelkih uporablja kot dišava. Dodajajo ga različnim izdelkom, kot so izdelki za nego kože, parfumi, dezodoranti in še mnogi drugi. V kozmetičnih izdelkih se uporablja v koncentracijah od 0,5% do 6,4%, v detergentih najdemo manj kot 0,01% kumarina. Derivati kumarina delujejo antikoagulantno in to delovanje s pridom izkoriščamo v terapiji, so tudi rodenticidi. FDA ne dovoljuje dodajanja kumarina v hrano. (46, 48)

- **Izpostavljenost**

Kumarin se pogosto pojavlja v kozmetičnih izdelkih in čistilih kot dišava, tako da pride do pogoste izpostavljenosti preko kože pri uporabi takšnih izdelkov. Prav tako je naravno

prisoten v mnogih eteričnih oljih, kar lahko še poveča stopnjo izpostavljenosti. Velik problem pri kumarinu je predvsem njegova hitra absorpcija po topikalni aplikaciji. Vnos kumarina s hrano naj bi bil po ocenah 0,02 mg/kg telesne teže/dan, sistemska izpostavljenost preko uporabe kozmetičnih izdelkov pa je 0,04 mg/kg telesne teže/dan, če predpostavimo popolno dermalno absorpcijo. (50)

S pomočjo testiranja na podganah so ugotavljali, kakšen je obseg prekutane absorpcije kumarina. Podganam so enkratno dermalno aplicirali kumarin v 70% vodno etanolni raztopini na 9 cm² veliko površino na hrbtu (le to so predhodno pobrili). Količine apliciranega kumarina so se gibale v intervalu od 0,73-0,81 mg/kg telesne teže. Test so izvajali pod okluzijskimi pogoji 6 ur in v tem času se je absorbiralo 65% aplicirane količine kumarina, 24 ur po aplikaciji pa se je absorbiralo kar 72% aplicirane količine. Perkutano absorpcijo so ugotavljali tudi pri treh moških prostovoljcih. Aplicirali so jim 1 ml 0,2% raztopine kumarina v 70% vodnoetanolni raztopini na površino 100 cm². Tudi ta test so izvajali pod okluzijskimi pogoji 6 ur in ugotovili, da se je absorbiralo 59,7±4,5% aplicirane količine kumarina. (60)

- **Akutna toksičnost**

S testi na živalih (podganah) so ugotovili, da po enkratni intraperitonealni aplikaciji kumarina pride do z odmerkom povezane jetrne nekroze in povečanja plazemske aktivnosti alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze. Hepatotoksično delovanje kumarina so dokazali z večimi različnimi testiranjmi na živalih in s pomočjo le teh določili LD₅₀ vrednosti, ki so predstavljene v tabeli 26. Iz vrednosti testiranja na miših je razvidno, da je toksičnost kumarina manjša po dermalni aplikaciji kot pri peroralni, saj je LD₅₀ vrednost višja pri subkutani aplikaciji. (49)

Določili so tudi TD_{LO} vrednost (najnižja objavljena toksična doza) za ljudi po peroralni aplikaciji, ki znaša 87 mg/kg. (48)

Tabela 26: LD₅₀ vrednosti za kumarin (49)

Aplikacija	Žival	LD ₅₀ [mg/kg telesne teže]
Peroralna	podgana	293
Peroralna	miš	196
Subkutana	miš	242
Peroralna	morski prašiček	202

- **Toksičnost pri ponovljivih odmerkih**

Tudi pri testiranju toksičnosti po ponavljajoči izpostavljenosti po peroralni aplikaciji so pri različnih živalih ugotovili hepatotoksične učinke kumarina. Določili so različne NOAEL vrednosti za hepatotoksične učinke, ki znašajo 50-100 mg/kg/dan za podgane, 280 mg/kg/dan za miši in 10 mg/kg/dan za pse (naslednja testirana koncentracija 25 mg/kg/dan je že pokazala toksične učinke). S pomočjo teh vrednosti so določili NOAEL vrednosti za ljudi, ki je najnižja NOAEL vrednost s testiranj na živalih, kar pomeni 10 mg/kg/dan. Nato so določili še TDI (toleriran dnevni vnos) vrednost za kumarin, ki znaša 0,1 mg/kg/dan, kar je več kot prej ocenjena dnevna izpostavljenost kumarina (0,06 mg/kg/dan). (51)

- **Genotoksičnost, karcinogenost**

S področja karcinogenosti so opravili kar nekaj testiranj na živalih, kjer so ugotovili, da pri kronični aplikaciji pri živalih kumarin povzroči nastanek različnih tumorjev, kot so adenom ledvičnih tubulov, alveolarno/bronhialni adenom, alveolarno bronhialni karcinom in hepatocelularni adenom. S kasnejšimi testi so ugotovili, da se kumarin *in vivo* ne veže kovalentno na DNA v tarčnih organih, kar pomeni, da ne deluje genotoksično. (49, 51)

- **Alergenost**

Tudi za ugotavljanje alergenosti kumarina je bilo opravljenih kar nekaj študij, tako na živalih kot tudi na ljudeh. S krpičnimi testi pri ljudeh s kontaktnim dermatitisom ali drugačno predhodno preobčutljivostjo na dišave so ugotavljali, ali je le-ta posledica kumarina. Pri tem so ugotovili posamezne primere pozitivnih reakcij na kumarin, celo že pri koncentraciji 2%, kar pomeni, da je kumarin sposoben povzročiti alergijsko reakcijo. Z različnimi LLNA testi na živalih so dobili različne rezultate, ki prav tako nakazujejo na zmožnost kumarina, da izzove alergijsko reakcijo. (46)

S pomočjo krpičnih testov na ljudeh so tudi določili NESIL vrednost, ki znaša 3500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. (35)

- **IFRA omejitve**

V Prilogi II se kumarin nahaja pod vnosom 48 in ima oznako R, kar pomeni, da je njegova uporaba omejena. Podane so maksimalne koncentracije kumarina v končnem kozmetičnem izdelku za 11 posameznih kategorij. (35)

4.7. OCENA VARNOSTI NAJPOGOSTEJE UPORABLJENIH DIŠAV

Da bi ugotovili, katera izmed najbolj uporabljenih dišav je najbolj varna za uporabo v kozmetičnih izdelkih, je potrebno primerjati njihove učinke na organizem, predvsem preobčutljivost in iritacijo ter ostale toksikološke parametre (LD_{50} , LOEL, LOAEL,

NOEL, NOAEL). V tabeli 27 je predstavljena primerjava najpogosteje uporabljenih dišav z vidika akutne toksičnosti in iritacije. Kadar s temi dišavami pridemo v stik preko kozmetičnih izdelkov, akutna toksičnost navadno ne predstavlja problema, saj je praviloma koncentracija dišav v kozmetičnih izdelkih mnogo nižja od tiste, ki je potrebna za nastanek akutne toksičnosti, izpostavljenost pa je praviloma le preko kože. Kljub temu smo v tabeli zbrali nekatere LD₅₀ vrednosti in zraven tudi zapisali, kakšne učinke imajo dišave na telo. Za razliko od akutne toksičnosti je iritacija (draženje) lahko pogost pojav pri stiku z dišavami v kozmetičnih izdelkih. Pomembna je predvsem iritacija kože, saj večino kozmetičnih izdelkov nanašamo na kožo.

Tabela 27: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po akutnih učinkih (18, 36, 37, 39, 43, 45, 49)

Dišava	Akutna toksičnost		Iritacija
	LD ₅₀ [mg/kg telesne teže]	Učinki na organizem	
Linalol	zajec, dermalno: 5610 podgana, peroralno: 2790	stimulacija CZS takoj po aplikaciji, nato depresija CZS	testi pri ljudeh so negativni
Limonen	zajec, dermalno: >5000 podgana, peroralno: 4400-5100 miš, peroralno: 5600-6600	Po peroralni aplikaciji 20 mg limonena so opazili proteinurijo in diarejo.	draži kožo in oči
Lilial	zajec, dermalno: >5000 podgana, dermalno: >2000 podgana peroralno: 1390	/	opažena iritacija pri zajcih
Citronelol	zajec, dermalno: 2650 podgana, peroralno: 3450	enaki kot pri linalolu	blaga iritacija kože
Geraniol	zajec, dermalno: >5000 podgana, peroralno: 3600	enaki kot pri linalolu in citronelolu	lahko draži kožo
Heksilcinamal	zajec, dermalno: >3000 podgana, peroralno: 3100	zmanjšana aktivnost, anoreksija, zaspanost	opazili s koncentracijo povezano iritacijo kože
alfa-Izometil ionon	zajec, dermalno: >5000 miš, peroralno: 8700 podgana, peroralno: >5000	/	zelo šibko lahko draži kožo
Kumarin	miš, subkutano: 242 miš, peroralno: 196 podgana, peroralno: 293 morski prašiček, peroralno: 202	Pri podganah so opazili z dozo povezano nekrozo jeter ter povečano plazemsko aktivnost ALT in AST.	/

Iz tabele je razvidno, da ima večina dišav (linalol, limonen, lilial, geraniol in alfa-izometil ionon) LD₅₀ vrednost pri dermalni aplikaciji višjo od 5000 mg/kg telesne teže, kar pomeni,

da je njihova akutna toksičnost zelo nizka. Tudi vrednosti pri citronelolu in heksilcinamalu so visoke. Največjo akutno toksičnost smo opazili pri kumarinu, saj so LD₅₀ vrednosti v primerjavi z ostalimi dišavami zelo nizke (okrog 200 mg/kg telesne teže), zato menimo, da je v tem pogledu kumarin najnevarnejši med izbranimi najpogosteje uporabljenimi dišavami. Pri večini dišav so tudi opazili iritacijo, razen pri linalolu, kjer so testi pri ljudeh negativni. Večina teh dišav lahko povzroči blago iritacijo, pri heksilcinamalu pa so opazili s koncentracijo povezano iritacijo. Z vidika iritacije so si tako dišave enakovredne, saj imajo skoraj vse potencial, da povzročijo draženje kože, vendar je ta relativno nizek. Vseeno moramo biti pri uporabi kozmetičnih izdelkov pozorni, če slučajno pride do draženja kože.

V tabeli 28 smo dišave primerjali med seboj po ocenjeni maksimalni dnevni izpostavljenosti in parametrih, ki nakazujejo varnost pri ponovljivih odmerkih. S pomočjo podatkov o izpostavljenosti si lahko pomagamo pri oceni varnosti, saj jih lahko primerjamo z NOEL in NOAEL vrednostmi za posamezne dišave. Kozmetične izdelke večinoma uporabljamo vsakodnevno, zato je ta vrsta toksičnosti veliko bolj pomembna kot akutna toksičnost.

Tabela 28: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po toksičnosti pri ponovljivih odmerkih (18, 36, 37, 39, 43, 45, 51, 50)

Dišava	Izpostavljenost [mg/kg telesne teže/dan]	Toksičnost pri ponovljivih odmerkih
Linalol	0,32	-podgana, dermalno: NOAEL=250 mg/kg/dan; LOAEL = 1000 mg/kg/dan -podgana, peroralno: NOAEL=117 mg/kg/dan
Limonen	0,27 s hrano 0,26 s kozmetičnimi izdelki	- podgana, peroralno: NOEL (poškodba ledvic) = 5 mg/kg/dan; NOEL (poškodba jeter) = 10 mg/kg/dan; NOAEL (poškodba jeter) = 30 mg/kg/dan; LOEL (povečana teža ledvic) = 75 mg/kg/dan - pride do povečanja aktivnosti jetrnih encimov in spremenjenega profila ledvičnih encimov
Lilial	/	- podgana, peroralno: NOAEL = 25 mg/kg/dan; LOAEL = 50 mg/kg/dan - podgana, dermalno: NOAEL = 1000 mg/kg/dan
Citronelol	0,13	podgana, peroralno: NOEL > 50 mg/kg/dan
Geraniol	0,11	podgana, peroralno: NOAEL >1000 mg/kg/dan
Heksilcinamal	/	- NOAEL > 25 mg/kg/dan - podgana, dermalno: LOAEL = 125 mg/kg/dan - opazili so iritacijo kože, razpoke na koži, povečano težo jeter in ledvic in iritacijo prebavil
alfa-Izometil ionon	0,33	- podgana, peroralno: NOEL = 30 mg/kg/dan - podgana, dermalno : NOAEL (za sistemske učinke) = 50 mg/kg/dan

Kumarin	0,06	- NOAEL = 10 mg/kg/dan (na podlagi testiranj na živalih) - TDI = 0,1 mg/kg/dan
----------------	------	---

Največjo maksimalno dnevno izpostavljenost imajo limonen, linalol in alfa-izometil ionon, ostale dišave imajo občutno manjšo ocenjeno izpostavljenosti, za heksilcinamal in lilial pa nismo nikjer zasledili tega podatka, vendar sklepamo, da ni višja od ostalih dišav. Pri izpostavljenosti dišavam v kozmetičnih izdelkih je pomemben predvsem podatek NOEL ali NOAEL za dermalno aplikacijo, ki pa ni določen pri vseh dišavah. Vseeno je dovolj, če poznamo vrednost za peroralno aplikacijo, saj se po dermalni poti absorbira manj dišave in je ta vrednost navadno višja. Iz primerjave vidimo, da količina dišave, ki smo ji izpostavljeni preko kozmetičnih izdelkov, ne predstavlja nevarnosti za nastanek toksičnosti po daljši izpostavljenosti, saj so vrednosti NOAEL in NOEL višje od maksimalne dnevne izpostavljenosti določeni dišavi. V nekaterih primerih so te vrednosti krepko višje (na primer pri linalolu in geraniolu), visoke vrednosti imata tudi lilial in heksilcinamal, vendar ju ne moremo primerjati z izpostavljenostjo. Najnižjo NOAEL vrednost ima kumarin, za katerega je tudi določen toleriran dnevni vnos (TDI), ki je višji od ocenjene izpostavljenosti, vendar razlika ni velika, tako da je tudi s tega vidika kumarin najnevarnejša dišava.

V tabeli 29 smo povzeli še lastnost, ki je najpogostejši problem pri uporabi dišav - alergenost. Pri vsaki dišavi smo tudi navedli, kakšen delež pregledanih izdelkov jo vsebuje ter povzeli IFRA omejitev za posamezno dišavo. Na podlagi primerjave najpogosteje uporabljenih dišav v vseh treh tabelah smo tudi ocenili njihovo varnost.

Tabela 29: Primerjava najpogosteje uporabljenih dišav po alergenosti in ocena njihove celokupne varnosti (18, 9, 35, 37, 35, 42, 46)

Dišava	Delež vzorcev, ki jo vsebuje	Alergenost	Število pozitivnih primerov *	IFRA omejitev **	Ocena varnosti ***
Linalol	70,2 %	alergena je oksidirana oblika linalola	neoksidiran: ++ oksidiran: +++	S	++
Limonen	68,4 %	oksidiran D-limonen je lahko močan alergen	neoksidiran: ++ oksidiran: +++	S	++
Lilial	59,6%	šibek alergen: - NOEL=4125 µg/cm ² - LOEL=29528 µg /cm ²	++	R	+++
Citronelol	54,4%	zelo šibek alergen, močnejši je oksidiran - NOEL=29528 µg /cm ²	++	R	+++
Geraniol	50,9%	šibek alergen, močnejši je oksidiran	+++	R	+++ (neox.)

		- NOEL=11811 µg /cm ²			++ (ox.)
Heksilcinamal	45,6%	številne pozitivne reakcije pri testiranju z obliži - NOEL=23622 µg /cm ²	++	R	++
alfa-Izometil ionon	42,1%	šibek alergen - NESIL=70000 µg /cm ²	++	R	++
Kumarin	40,4%	pozitivne reakcije pri testiranju z obliži - NESIL = 3500 µg /cm ²	+++	R	+
* Kategorije za razvrščanje alergenov so razložene v Prilogi I (tabela 30)					
** Razlaga kratic pri IFRA standardih je predstavljena v Prilogi II					
*** Varnost dišav: +++ najvarnejša dišava, ++ srednje varna dišava, + najmanj varna dišava					

Vse opisane dišave so potencialni alergeni, kar je tudi največji problem pri njihovi uporabi. Veliko dišav je močno alergeni šele, ko poteče oksidacija, kar pomeni, da se alergeni lahko izognemo pri pravilnem ravnanju z dišavo in kozmetičnimi izdelki, ki jo vsebujejo (izogibamo se stiku z zrakom preden izdelek nanese na kožo). Oksidacija je tako potrebna za alergnost linalola, limonena, citronelola in geraniola, neoksidirane oblike teh dišav so zelo šibko alergene in tudi bolj varne za uporabo. Linalol, heksilcinamal in alfa-izometil ionon so šibki alergeni, kumarin pa spada med dišave z višjim potencialom za alergnost, kar dokazuje nizka (v primerjavi z ostalimi dišavami) NOEL vrednost.

Na podlagi različnih toksikoloških podatkov, ki so predstavljeni v tem poglavju, smo skušali oceniti varnost najpogosteje uporabljenih dišav, ko se le te uporabljajo v kozmetičnih izdelkih. Kot najmanj varno dišavo smo ocenili kumarin, saj ima nizke LD₅₀ in NOAEL vrednosti ter velik potencial za alergeno delovanje. Med pregledanimi izdelki jih je kumarin vsebovalo 40,4%, torej najmanj med najpogosteje uporabljenimi dišavami. Sklepamo lahko, da je tudi izpostavljenost tej dišavi preko kozmetičnih izdelkov najmanjša, kar je v skladu z njegovim toksikološkim profilom.

Linalol, limonen, heksilcinamal in alfa-izometil ionon sem ocenila kot srednje varne dišave. Imajo višje LD₅₀ vrednosti kot kumarin in ne predstavljajo problema glede akutne toksičnosti, imajo tudi malenkost višje NOAEL in NOEL vrednosti, vendar so te mnogo nižje kot pri najbolj varnih dišavah. Lahko povzročijo blago iritacijo in so šibkejši alergeni kot kumarin, razen oksidirane oblike linalola in limonena, ki sta lahko zelo močna alergena. Ti dve dišavi sta prisotni v največjem številu pregledanih izdelkov, tudi maksimalna dnevna izpostavljenost limonenu in linalolu je najvišja.

Med najbolj varne dišave smo uvrstili lilial, citronelol in geraniol (neoksidirana oblika). Imajo visoke tako LD₅₀, kot tudi NOEL in NOAEL vrednosti. Lahko povzročijo šibko iritacijo (zelo redko) in so tudi šibki alergeni (tudi pri geraniolu je problem avtooksidacije). Med pregledanimi izdelki jih več kot polovica vsebuje vsaj eno od teh treh dišav, izpostavljenost le tem je približno za polovico nižja kot pri limonenu.

Pri vseh zgoraj ocenjenih dišavah je najpogostejši neželen učinek nastanek preobčutljivosti, tako da moramo biti na to zelo pozorni. V primeru, da nismo preobčutljivi na nobeno o teh dišav, potem za nas uporaba kozmetičnih izdelkov, ki jih vsebujejo, ne predstavlja večje nevarnosti. V primeru, ko imamo že obstoječo preobčutljivost na neko dišavo, moramo biti pozorni, da se izogibamo kozmetičnim izdelkom, ki jo vsebujejo (iz tega razloga mora biti njihova prisotnost v izdelku navedena na embalaži). Pri uporabi izdelkov, ki kot dišave vsebujejo aciklične terpenske alkohole (linalol, citronelol, geraniol) ali linalol je smiselno tudi, da smo pozorni na pogoje shranjevanja kozmetičnega izdelka in poskrbimo, da je embalaža vedno zaprta, saj tako močno omejimo avtooksidacijo dišav in s tem njihovo povečano alergeno delovanje.

SKLEP

V raziskavi smo prišli do naslednjih zaključkov:

- Med 15 pregledanimi kozmetičnimi izdelki iz skupine mleko za telo sta najpogosteje uporabljeni dišavi (iz skupine dišav, katerih vsebnost mora biti navedena na embalaži) limonen in linanol, vsebuje ju kar 66,7% izdelkov. Povprečno število alergenih dišav, ki jih vsebuje posamezni izdelek je 5, štirje od pregledanih izdelkov ne vsebujejo nobene od 26 dišav, katerih prisotnost v izdelku mora biti navedena na embalaži.
- Med 15 pregledanimi kozmetičnimi izdelki iz skupine dezodorantov in antiperspirantov sta najpogosteje uporabljeni dišavi butilfenil metilpropional (lilial) in citronelol, katere vsebuje 73,3% izdelkov, sledijo heksilcinamal, limonen in linalol, katere vsebuje 66,7% izdelkov. Povprečno število alergenih dišav, ki jih vsebuje posamezni izdelek v tej skupini je 7, le eden izmed izdelkov ne vsebuje nobene dišave iz tabele 2.
- Med 15 pregledanimi kozmetičnimi izdelki iz skupine različnih tekočih mil in gelov za prhanje je najpogosteje uporabljena dišava linalol, saj ga vsebuje kar 60% izdelkov, sledi limonen, katerega vsebuje 53,3% izdelkov. Povprečno število dišav, ki jih vsebuje posamezni izdelek iz te skupine je 3 do 4 in tudi v tej skupini so štirje izdelki, ki ne vsebujejo nobene od 26 najbolj alergenih dišav.
- Med 12 pregledanimi izdelki iz skupine parfumov in toaletnih vodic so najpogosteje uporabljene dišave butilfenil metilpropional (lilial), limonen in linalol, saj jih vsebuje 11 od 12 pregledanih izdelkov, kar je 91,7%. Povprečno število dišav, ki jih vsebuje eden izdelek iz te skupine je 9 in med pregledanimi izdelki ni nobenega, ki ne vsebuje nobene dišave iz tabele 2.
- Med vsemi (57) pregledanimi kozmetičnimi izdelki je najpogosteje uporabljena dišava linalol, vsebuje ga 70,2% izdelkov. Le en izdelek manj vsebuje limonen, katerega vsebuje 68,4% izdelkov, sledijo butilfenil metilpropional (lilial), citronelol in geraniol, katere vsebuje več kot polovica pregledanih izdelkov.
- Vseh 57 pregledanih izdelkov med sestavinami vsebuje besedo *parfum*, ki je skupno ime za vse dodane dišave (razen 26 najbolj alergenih). Za te dišave navadno

nimamo dovolj zanesljivih podatkov o varnosti, prav tako ne vemo za katere dišave gre. Iz tega razloga je težko oceniti varnost posameznega izdelka, saj ne vemo katere vse dišave so prisotne v izdelku in kakšni so njihovi učinki na telo.

- Večina izdelkov vsebuje več različnih alergenih dišav hkrati, nekateri vsebujejo tudi 10 ali več različnih dišav. Le 9 izdelkov od 57 pregledanih ne vsebuje nobene dišave iz skupine 26 najbolj alergenih dišav (tabela 2).
- Linalol in limonen se navadno uporabljata hkrati v izdelkih, le eden izdelek vsebuje linalol, ne pa tudi limonena.
- Med najpogosteje uporabljenimi dišavami v pregledanih izdelkih smo kot najmanj varno za uporabo ocenili kumarin, ki ga vsebuje 40,4% izdelkov. Najbolj varne dišave med najpogosteje uporabljenimi so linalol, citronelol in geraniol.
- V primeru znane preobčutljivosti na določeno dišavo moramo biti pri nakupu kozmetičnih izdelkov previdni, da se izogibamo izdelkom, ki vsebujejo to dišavo. Kadar pri stiku s temi dišavami ne pride do preobčutljivostnih reakcij in kozmetične izdelke uporabljamo v skladu z navodili za uporabo, te dišave ne predstavljajo večje nevarnosti za naš organizem.

LITERATURA

1. Mitsui T: New cosmetic science. Elsevier, Amsterdam, 1997: 99-146
2. Paye M, Barel AO, Maibach HI: Handbook of cosmetic science and technology, 2nd edition, Marcel Dekker, New York, 2006: 223-407
3. Zakon o kozmetičnih proizvodih, 2003, Uradni list Republike Slovenije številka 110/12.11.2003, stran 15082
4. <http://www.ourlittleplace.com/fda.html> (9.1.2013)
5. http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient_more_details.php?ingredient_id=1420 (9.1.2013)
6. Uredba (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in sveta, z dne 30. Novembra 2009, o kozmetičnih izdelkih, Uradni list Evropske unije, L 342/59 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:sl:PDF>)
7. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm (10.1.2013)
8. Amirlak B, Shahabi L: Skin Anatomy; Medscape (<http://emedicine.medscape.com/article/1294744-overview#showall> 17.4.2013)
9. Scientific committee on consumer safety: Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products, SCCS/1459/11, December 2011
10. Hogan DJ: Allergic Contact Dermatitis. Medscape (<http://emedicine.medscape.com/article/1049216-overview> 2.2.2013)
11. De Groot AC, Frosch PJ: Adverse reactions to fragrances (A clinical review). Contact dermatitis 1997; 36: 57-86
12. Hogan DJ: Irritant Contact Dermatitis. Medscape (<http://emedicine.medscape.com/article/1049353-overview> 2.2.2013)
13. Shenoj SD, Rao R: Pigmented Contact Dermatitis. Indian Journal of Dermatology, Venerology & Leprology 2007; 73: 285-287
14. Linscott MS: Urticaria. Medscape (<http://emedicine.medscape.com/article/762917-overview> 2.2.2013)
15. <http://skinchannel.com/dermatitis/photocontact-dermatitis/> (2.2.2013)
16. Toxics information project: Respiratory concerns & fragrance (<http://www.toxicsinfo.org/asthma/FragranceAllergies.htm> (2.2.2013))

17. International Fragrance Association: Index of IFRA standards - 46th Amendment
18. RIFM Expert panel, Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Greim H, Hanifin JM, Rogers AE, Saurat JH, Sipes IG, Tagami H: A toxicologic and dermatologic assessment of cyclic and non-cyclic terpene alcohols when used as fragrance ingredients. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 1-7
19. Romanowski P, Schueller R: *Beginning cosmetic chemistry: practical knowledge for the cosmetic industry*, Alluredbooks 2009: 187-196
20. Salvador A, Chisvert A: *Analysis of cosmetic products*, Elsevier, Amsterdam 2007: 243-250
21. Menard A: Uredba o kozmetičnih izdelkih. *Kozmetologija I: trendi na področju kozmetičnih izdelkov: učinkovitost in varnost sestavin: strokovno izobraževanje*, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2011: 9-16
22. International Fragrance Association: IFRA Code of practice, December 2006
23. IFRA RIFM QRA Information Booklet Version 5.0, Revised June 2010 (<http://www.rifm.org/doc/IFRA%20RIFM%20QRA%20Information%20booklet%20V5%20Final%20-%20June%202010.pdf> 5.8.2013)
24. Research Institute for Fragrance Materials: <http://www.rifm.org/index.php> (6.3.2013)
25. Förster M, Bolzinger MA, Fessi H, Briancon S: Topical delivery of cosmetics and drugs: Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. *European Journal of Dermatology* 2009; 19: 309-23
26. Kielhorn J, Melching-Kollmuß S, Mangelsdorf I: Environmental health criteria 235 for dermal absorption (WHO), 2006
27. Colipa guidelines on cosmetic product labelling, 2011 (<https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=84> 5.8.2013)
28. Baues K, Garbe D, Surburg H: *Common Fragrance and Flavor Materials: preparation, properties and uses* 4th edition, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2001
29. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0377986.htm (18.3.2013)
30. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB5347184.htm (18.3.2013)

31. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1275768.htm
(18.3.2013)
32. <https://cornellbiochem.wikispaces.com/Linalool> (18.3.2013)
33. Letizia CS, Cocchiara J, Lalko J, Api AM: Fragrance material review on linalool. Food and Chemical Toxicology 2003; 41: 943-964
34. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~sGWDMI:1> (16.3.2013)
35. IFRA Standards Booklet (46th Amendment), Junij 2011
36. NICNAS (National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme): Limonene, Priority Existing Chemical Assessment Report No. 2; Avstralija 2002
37. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~eslv2P:2> (16.3.2013)
38. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1008612.html> (26.3.2013)
39. European commission - European Chemicals Bureau: IUCLID Dataset, 2000 (http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/data_sheets/80546.pdf 20.3.2013)
40. http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient_details.php?ingredient_id=1919
(26.3.2013)
41. BASF GPS Safety Summary: 2-(4-tert-butylbenzyl) propionaldehyde; 2012 (<http://ebookbrowse.com/80-54-6-basf-gps-safety-summary-v1-2011-pdf-d409253395>
26.3.2013)
42. SCCNFP: Opinion concerning Fragrance allergy in consumers, December 1999 (SCCNFP/0017/98 Final)
43. High production volume chemicals branch, Risk Assessment Division, Office of Pollution Prevention and Toxics, Environmental Protection Agency; Screening-level hazard characterization of high production volume chemicals, Chemical category name: Cinnamyl Derivatives, Marec 2008
44. U.S. Environmental Protection Agency: Screening-level hazard characterization; Ionone Derivatives Category, September 2010
45. Lapczynski A, Lalko J, Politano VT, McGinty D, Bhatia S, Letizia CS, Api SM: Fragrance material review on alpha-iso-methylionone. Food and Chemical Toxicology 2007; 45: 280-289
46. Scientific Committee on Consumer Products (SCCP): Opinion on Coumarin, 2006 (http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_061.pdf
30.3.2013)

47. <http://www.chemicaland21.com/specialtychem/perchem/coumarin.htm>
(10.4.2013)
48. <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1003832.html> (10.4.2013)
49. National library of medicine, Hazardous Substances Data Bank: Coumarin
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~R9Pfbm:1> (11.4.2013))
50. Human Metabolome Database: Coumarin
(<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB01218> (11.4.2013))
51. EFSA Panel: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin. The EFSA Journal 2004; 104: 1-36
52. The health risks of secret chemicals in fragrance, Canadian edition, maj 2010
53. <http://www.cosmeticsinfo.org/othercountries2.php> (22.5.2013)
54. <http://www.cosmeticsinfo.org/fda.php> (22.5.2013)
55. <http://www.thepigsite.com/articles/4233/perception-and-physiological-responses-to-odours> (12.6.2013)
56. Hagvall L, Bäcktorp C, Svensson S, Nyman G, Börje A, Karlberg AT: Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effects on skin sensitization. Chemical Research in Toxicology 2007; 20: 807-814
57. Scientific Committee on Consumer Safety: The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation 2012; 8. izdaja
(http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf 14.6.2013)
58. Lalko J, Brain KR, Green DM, Api AM: In vitro human skin penetration of the fragrance material linalool. RIFM 2008
(<http://www.rifm.org/rifm09/upload/RIFM%20Linalool%20PosterSOT2008.pdf> 5.8.2013)
59. Gilpin S, Hui X, Maibach H: In vitro human skin penetration of geraniol and citronellol. Dermatitis 2010; 21(1): 41-8
60. Ford RA, Haekins DR, Mayo BC, Api AM: The in vivo dermal absorption and metabolism of [4-¹⁴C]coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. Food and Chemical Toxicology 2001; 39: 153-162

61. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Green Brody J, Rudel RA: Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect* 2012; 120(7): 935-943

PRILOGA I - Seznam uveljavljenih alergenov pri ljudeh

Tabela 30: Kategorije za razvrščanje alergenov (9)

+	do 10 pozitivnih reakcij
++	11 do 100
+++	101 do 1000
++++	> 1000
r.t.	testirano na manj kot 1000 pacientih ("rarely tested")

Tabela 31: Uveljavljeni alergeni pri ljudeh (ox. - oksidirana oblika spojine, neox. - neoksidirana oblika spojine) (9)

INCI ali CosIng ime	Število primerov
<i>Posamezne spojine</i>	
acetilcedren	+
amil cinamal	+
amil cinamil alkohol	+
amil salicilat	+
trans-anetol	+ (r.t.)
anisil alkohol	+
benzaldehyd	+
benzil alkohol	+
benzilbenzoat	++
benzilcinamat	++
benzilsalicilat	+
butilfenil metilpropional (Lilial)	++
kamfor	+ (r.t.)
beta-kariofilen (ox.)	+
karvon	+ (r.t.)
cinamal	+++
cinamil alkohol	+++
citral	+++
citronelol	++
kumarin	+++
vrtnični keton 4 (rose-keton 4)	+ (r.t.)
alfa-damaskon (TMCHB)	++
cis-beta-damaskon	+
delta-damaskon	+
dimetilbenzil karbinilacetat (DMBCA)	+
evgenol	+++
farnesol	++ /+++
geraniol	+++
heksadekanolakton	+ (r.t.)
heksametilindanopran	++
heksilcinamal	++
hidroksiizoheksil karboksaldehid (HICC)	++++
hidroksicitronelal	+++

izoevgenol	+++
alfa-izometil ionon	++
(DL)-limonen	++ (neox.), +++(ox.)
linalol	++ (neox.), +++ (ox.)
linalil acetat	+ (neox.), ++ (ox.)
mentol	++
6-metilkumarin	++
metil-2-oktinoat	++
metilsalicilat	+
3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciklopentil)pent-4-en-2-ol	++ (r.t.)
alfa-pinen, beta-pinen	++
propiliden ftalid	+ (r.t.)
salicilaldehid	++
alfa-santalol, beta-santalol	++
sklareol	+
terpineol (mešanica izomerov)	+
terpinolen	+
tetrametil acetiloktahidronaftaleni	+
trimetil-benzenpropanol	++
vanilin	++
<i>Naravni ekstrakti</i>	
Cananga Odorata (Ylang Ylang olje)	+++
Cedrus Atlantica Bark oil	++
Cinnamomum Cassia leaf oil, Cinnamomum Zeylanicum bark oil	++ (r.t.)
Citrus Aurantium Amara flower/ peel oil	++
Citrus Bergamia peel oil expressed	+ (r.t.)
Citrus Limonium peel oil expressed	++
Citrus Sinesis (Aurantium Dulcis) peel oil expressed	++
Cymbopogon Citratus / Schoenanthus oil	++
Eucalyptus spp. Leaf oil	++
Eugenia Caryophyllus leaf/flower oil	+++
Evernia Furfuracea Lichen extract	+++
Evernia Prunastri	+++
Jasminum Grandiflorum / Officinale	+++
Juniperus Virginiana	++
Laurus Nobilis	++
Lavandula Hybrida	+ (r.t.)
Lavandula Officinalis	++
Mentha Piperita	++
Mentha Spicata	++
Myroxylon Pereirae	++++
Narcissus spp.	++
Pelargonium Graveolens	++
Pinus Mugo	++
Pogostemon Cablin	++
Rose Flower oil (Rosa spp.)	++
Santalum Album	+++
Turpentine oil	++++
Verbenae absolute	++

PRILOGA II - Kazalo IFRA standardov

IFRA je svoja priporočila razvrstila v naslednje skupine:

P - prepovedana (substancia naj se ne bi uporabljala kot dišava)

R - omejena (uporaba te sestavine je kvantitativno omejena)

S - specificirana (substancia se lahko uporablja le, če dosega določene kriterije čistosti)

Tabela 32: IFRA standardi (17)

Substanca	Standard
1 acetil etil tetrametil tetralin (AETT, Versalide)	P
2 5-acetil-1,1,2,3,3,6-heksametil indan	R
3 acetil izovaleril (5-metil-2,3-heksandion)	P
4 Alantroot oil (Elecampane oil, olje velikega omana)	P
5 alilni estri	S
6 alil heptin karbonat	P
7 alil izotiocianat	P
8 alil fenoksiacetat	R-S
9 Angelica root oil (olje iz korenine angelike)	R
10 alfa-amil cimetni alkohol	R
11 alfa-amil cimetni aldehid	R
12 amilciklopentenon	P
13 anisil alkohol	R
14 anisiliden aceton (4-(p-metoksifenil)-3-buten-2-on)	P
15 cis in trans asarone (2,4,5-trimetoksipropen-1-il benzen)	P-R
16 benzaldehid	R
17 benzen	P
18 benzil alkohol	R
19 benzilbenzoat	R
20 benzilcinamat	R
21 benzil cianid	P
22 benziliden aceton (4-fenil-3-buten-2-on)	P
23 benzilsalicilat	R
24 Bergamot oil expressed (bergamutovo olje)	R
25 Birch wood pyrolysate (pirolizat brezovega lesa)	S-P
26 Bitter orange peel oil expressed (olje grenke pomaranče)	R
27 Boldo oil (olje boldovca)	P
28 3-bromo-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-on	P
29 bromostiren	P
30 alfa-butyl cimetni aldehid	R
31 p-terc-butyl-dihidro cimetni aldehid (bourgeonal)	R
32 p-terc-butyl-alfa-metilhidrocimetni aldehid (BMHCA)	R
33 p-terc-butylfenol	P
34 Cade oil (olje rdečeplojnega brina)	S-P
35 karvon	R
36 karvonov oksid	P

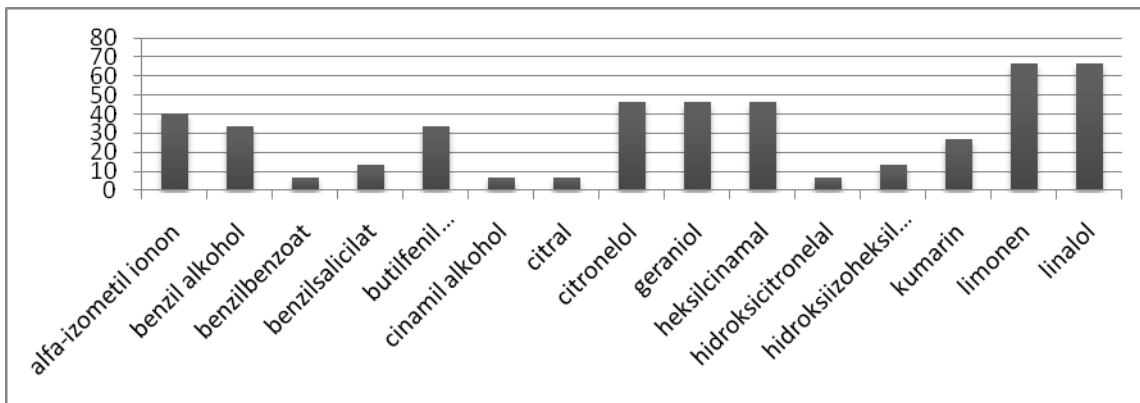
37	Chenopodium oil (olje metlike)	P
38	cimetni alkohol	R
39	cimetni aldehid	R
40	cimetni aldehid dimetil acetal	R
41	cinamiliden aceton	P
42	cinamil nitril	R
43	citral	R
44	citronelol	R
45	olje citrusov in drugi furokumarini	R
46	Colophony (kolofonija)	P
47	Costus root oil	P
48	kumarin	R
49	kuminino olje	R
50	cyclamen alcohol (3-(4-izopropilfenil)-2-metilpropanol)	P-S
51	2,4-decadienal	P
52	dibenzil eter	R
53	1,3-dibromo-2-metoksi-4-nitro-5-(1,1-dimetiletil)-6-metilbenzen	P
54	1,3-dibromo-2-metoksi-4-metil-5-nitrobenzen	P
55	2,2-dikloro-1-metilciklopropilbenzen	P
56	detil maleat	P
57	dihidroksumarin	P
58	2,4-dihidroksi-3-metilbenzaldehyd	P
59	dimetilcikloheks-3-en-1-karbaldehyd	R
60	1-(5,5-dimetil-1-cikloheksen-1-il)pent-4-en-1-on	R
61	4,6-dimetil-8-terc-butilkumarin	P
62	3,7-dimetil-2-okten-1-ol (Butolia)	P
63	2,2-dimetil-3-(3-tolil)propan-1-ol (Majantol)	R-S
64	dimetil citrakonat	P
65	difenilamin	P
66	estri 2-oktanojske kisline (razen metilheptin karbonat)	P
67	estri 2-nonanojske kisline (razen metiloktin karbonat)	P
68	estragol	R
69	2-etoksi-4-metilfenol	R
70	etil akrilat	P
71	etilenglikol monoetilni eter in njegov acetat	P
72	etilenglikol monometilni eter in njegov acetat	P
73	evgenol	R
74	farnesol	R-S
75	Fig leaf absolute (smokvin list)	P
76	furfuril alkohol	P
77	furfuriliden aceton	P
78	geraniol	R
79	geranil nitril	P
80	grenivkino olje	R
81	2,4-heptandienal	P
82	trans-2-heptanal	P
83	2-heptiliden ciklopentan-1-on	R
84	2,4-heksadienal	P
85	heksahidroksumarin	P
86	trans-2-heksenal	R

87	trans-2-heksenal dietil acetal	P
88	trans-2-heksenal dimetil acetal	P
89	alfa-heksil cimetni aldehid (heksilcinamal)	R
90	alfa-heksiliden ciklopentanon	R
91	heksil salicilat	R
92	hidroabietil alkohol, dihidroabietil alkohol	P
93	hidrokinon monoetileter (4-etoksi-fenol)	P
94	hidrokinon monometileter (4-metoksi-fenol)	P
95	hidroksicitronelal	R
96	3 in 4-(4-hidroksi-4-metilpentil)-3-cikloheksen-1-karboksaldehid (HMPCC)	R
97	p-izobutil-alfa-metil-hidroksicinamalaldehid	R
98	izobutil N-metilantranilat	R
99	izociklocitral	R
100	izociklogeraniol (2,4,6-trimetil-3-cikloheksen-1-metanol)	R
101	izoevgenol	R
102	izoforon	P
103	6-izopropil-2-dekalol (dekatol)	P
104	jasmin (Grandiflorum)	R
105	jasmin (Sambac)	R
106	limonino olje mrzlo stisnjeno	R
107	Lime oil (limetino olje)	R
108	limonen	S
109	linanol	S
110	Massoia bark oil (olje lubja masoie)	P
111	Massoia lactone	P
112	melisino olje	R
113	p-mentha-1,8-dien-7-al (Perilla aldehyde)	R
114	menthadien-7-metil format (izobergamat)	R
115	o-metoksinamalaldehid	R
116	7-metoksikumarin	P
117	metoksi diciklopentadien karboksaldehid (scentenal)	R
118	4-metoksi-alfa-metilbenzenpropanal	R
119	2-metoksi-4-metilfenol (p-krezol)	R
120	alfa-metil aniziliden acetone (1-(4-metoksifenil)-1-penten-3-on)	P
121	alfa-metil-1,3-benzodioksol-5-propionalaldehid (MMDHCA)	R
122	alfa-metil cimetni aldehid	R
123	6-metilkumarin (tonkarin)	P
124	7-metilkumarin	P
125	metil krotonat	P
126	4-metil-7-etoksikumarin (maraniol)	P
127	metil evgenol	R
128	6-metil-3,5-heptadien-2-on (metil heptadienon)	R
129	metil heptin karbonat (MHC, folion)	R
130	p-metilhidrocimetni aldehit	P
131	metil iononi, mešani izomeri	R
132	metil metakrilat	P
133	metil N-metilantranilat (diemtil antranilat)	R
134	metil beta-naftil keton	R
135	3-metil-2(3)-nonannitril (citgrenil)	P
136	metil oktin karbonat (MOC)	R

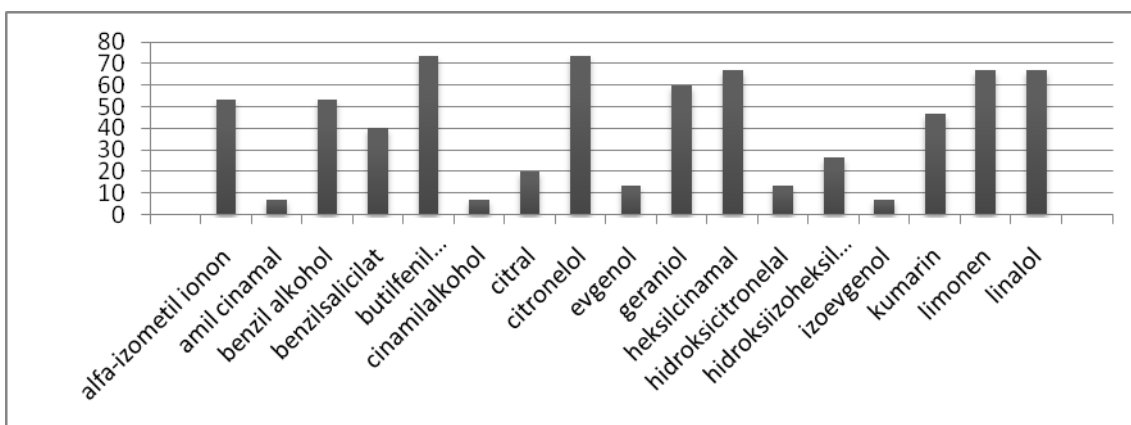
137	3-metil-2-(pentiloksi)ciklopent-2-en-1-on	R
138	p-metiltetrahidrokinolin	R
139	mosken (1,1,3,3,5-pentametil-4,6-dinitroinden	P
140	mošus ambrete	P
141	musk keton	S
142	musk tibetane (1-tercbutil-2,6-dinitro-3,4,5-trimetilbenzen)	P
143	musk ksilen	P
144	nitrobenzen	P
145	2,4-nonadienal	P
146	2-nonil-1-al dimetil acetal	R
147	notkaton	S
148	ekstrakt hrastovega mahu	R-S
149	2,4-oktadienal	P
150	1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etanon (OTNE)	R
151	1-okten-3-il acetat (amil vinil karbinil acetat)	R
152	opoponaks	R
153	1-(2,4,4,5,5-pentametil-1-ciklopenten-1-il)etan-1-on	R
154	2-pentiliden cikloheksanon	P
155	Peru balzam (surov)	P
156	Peru balzam (ekstrakti in destilati)	R
157	fenilacetaldehid (Hijacintin)	R
158	fenil aceton (metil benzil keton)	P
159	fenil benzoat	P
160	3-fenilbutanal	R
161	2-fenilpropionaldehid	R
162	pinacea derivatives (derivati pinacee)	S
163	3-propiliden ftalid	R
164	psevdoionon (2,6-dimetilundeka-2,6,8-trien-10-on)	P-S
165	psevdometiliononi	P
166	kinolin	P
167	vrtnični ketoni	R
168	olje rutice	R
169	safrol, izosafrol, dihidrosafrol	P-R
170	olje santoline	P
171	brinovo olje	P-S
172	sklareol	S
173	stiraks	P-R
174	olje indijskega nageljna	R
175	čajni list (in ekstrakt kamelice)	R
176	1,2,3,4-tetrahidro-4-metilkinolin	R
177	toluen	P
178	treemoss extract (ekstrakt drevesnega mahu)	R-S
179	2,6,6-trimetilcikloheksa-1,3-dienil metanal (safranal)	R
180	2,4-undecadienal	P
181	verbena	R
182	verbenino olje	P
183	vetiveril acetat	R-S
184	Ylang Ylang ekstrakti	R

PRILOGA III - Grafični prikaz deleža dišav v vzorcih

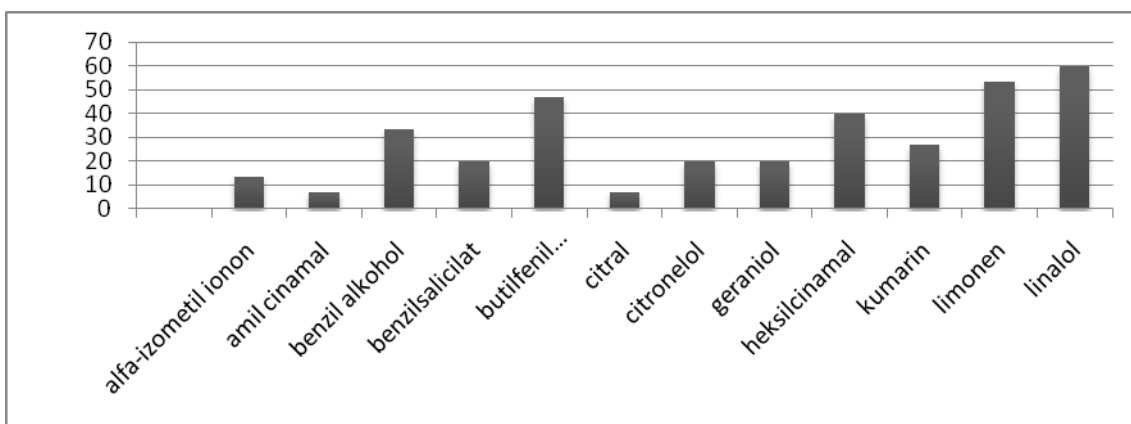
V prilogi so predstavljeni grafi, ki prikazujejo kako pogosto so se določene dišave (iz tabele 2) pojavljale v pregledanih izdelkih.



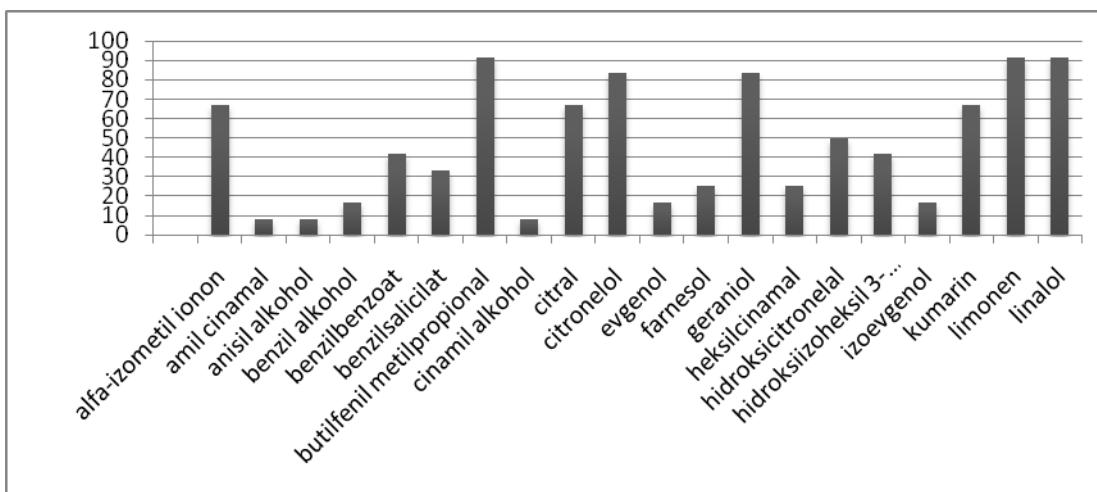
Graf 1: Delež dišav v mleku za telo (v 15 vzorcih)



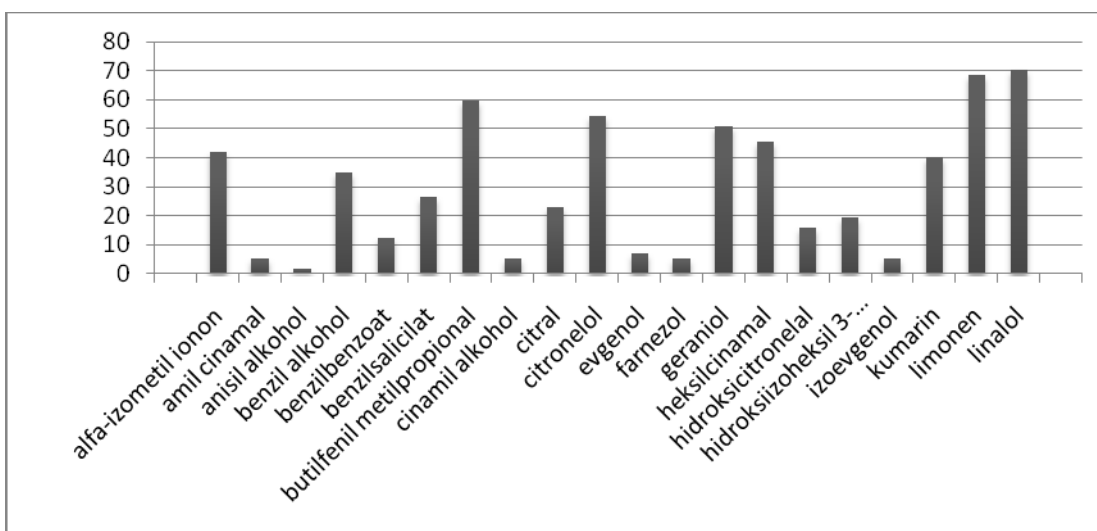
Graf 2: Delež dišav v dezodorantih/antiperspirantih (v 15 vzorcih)



Graf 3: Delež dišav v tekočih milih in gelih za prhanje (v 15 vzorcih)



Graf 4: Delež dišav v parfumi in toaletnih vodica (v 12 vzorcih)



Graf 5: Delež dišav v izdelkih (v 57 vzorcih)