

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA TESTEN

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA TESTEN

**VARNOST UPORABE BARVIL V LOSJONIH IN MLEKIH ZA
TELO**

**SAFETY USAGE OF COLORANTS IN BODY LOTIONS AND
BODY MILK**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina in somentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se doc. dr. Žigi Jakopinu in prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm. za vse nasvete in pomoč pri pisanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem za vso pomoč in podporo v času študija in pisanja diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina in somentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Ljubljana, 2014

Mateja Testen

Kazalo

KAZALO PREGLEDNIC.....	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
UVOD	1
1.1 KOŽA.....	1
1.1.1 BARIERNA FUNKCIJA KOŽE	3
1.2 BARVILA	4
1.2.1 Zaznava barve	4
1.2.2 Delitev barvil.....	5
1.2.3 Označevanje barvil	8
1.2.4 Vloga barvil v kozmetičnih izdelkih	9
1.2.5 Mesta in načini izpostavitve barvilom	10
1.3 ZAKONODAJA O KOZMETIČNIH IZDELKIH	11
1.3.1 ZAKONODAJA V EU.....	11
1.3.2 ZAKONODAJA V ZDA	12
1.3.3 OCENA VARNOSTI KOZMETIČNEGA IZDELKA.....	12
NAMEN DELA.....	14
MATERIALI IN METODE	15
REZULTATI IN RAZPRAVA	20
4.1 PREGLED VSEH VZORCEV.....	20
4.2 NAJPOGOSTEJE ZASTOPANA BARVILA V LOSJONIH IN RAZLIČNIH VRSTAH MLEKA ZA TELO	25
4.2.1 Osnovni podatki najpogosteje uporabljenih barvil.....	25
4.3 VARNOST UPORABE BARVIL V LOSJONIH IN RAZLIČNIH VRSTAH MLEKA ZA TELO	28
4.3.1 Osnovni toksikološki testi	28

4.3.2 Toksikološki profili najpogostejše zastopanih barvil v losjonih in različnih vrstah mleka za telo.....	32
4.4 PRIMERJAVA LASTNOSTI BARVIL	39
SKLEP.....	43
LITERATURA.....	45

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Glavne skupine sintetičnih barvil delimo glede na njihovo kemijsko strukturo (10, 11)	6
Preglednica II: Glavne skupine naravnih barvil (10, 11)	6
Preglednica III: Primeri najbolj pogosto uporabljenih anorganskih pigmentov (10, 11).....	7
Preglednica IV: Število barvil v posameznem izdelku	20
Preglednica V: Barvila, ki se najpogostejše pojavljajo v izdelkih in število izdelkov, ki ga vsebuje.....	21
Preglednica VI: Število losjonov za telo, ki vsebuje posamezno barvilo	22
Preglednica VII: Število mleka za telo, ki vsebuje posamezno barvilo	23
Preglednica VIII: Barvila v izdelkih s certifikati o naravni kozmetiki in izdelkih, ki so deklarirani kot naravna kozmetika (sestavine naravnega izvora)	24
Preglednica IX: Primerjava barvil, ki so najpogostejše zastopana, glede na draženje, preobčutljivostne reakcije, kancerogenosti in genotoksičnost	40
Preglednica X: Primerjava najpogostejše uporabljenih barvil glede na ADI	41

KAZALO PRILOG

Priloga I: Barvila iz priloge IV Uredbe Evropskega Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih, za katera veljajo posebne omejitve.....	50
--	----

POVZETEK

Barvila se uporabljajo v živilski industriji za ohranitev prvotnega videza hrane, v farmaciji in kozmetičnih izdelkih pa imajo različne vloge. Poleg tega, da lahko izboljšajo organoleptične lastnosti izdelkov, tudi povečajo stabilnost občutljivih sestavin, omogočajo lažje ločevanje izdelkov idr. V kozmetičnih izdelkih se uporabljajo tako naravna kot sintetična barvila. Naravna veljajo za bolj varna, vendar so dražja in manj stabilna, sintetična pa so cenejša in izdelek obarvajo že v majhnih koncentracijah. Seznam barvil, ki se smejo uporabljati v kozmetičnih izdelkih, najdemo v Prilogi IV »Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih«. Losjoni in mleka za telo spadajo v skupino negovalne kozmetike, ki predstavlja 27 % trga kozmetičnih izdelkov v Evropi. Ker jih dnevno nanašamo na celotno površino telesa, je njihova varnost zelo pomembna. Barvila lahko povzročijo reakcije preobčutljivosti, dražijo kožo, oči in dihala, po nekaterih raziskavah naj bi mešanica sintetičnih barvil celo vplivala na obnašanje otrok in povzročala njihovo hiperaktivnost. Da bi lažje nadzorovali uporabo barvil kot aditivov, je za večino določen sprejemljiv dnevni vnos (ADI). To je količina aditiva, ki ga sme zaužiti človek vsak dan vse dni svojega življenja, ne da bi pri tem ogrozil svoje zdravje. Ker se uporabljajo v hrani, zdravilih, kozmetičnih in tudi nekaterih drugih izdelkih, je njihov priporočljiv dnevni odmerek lahko hitro presežen. Varnost kozmetičnega izdelka je odvisna od varnosti vhodnih sestavin, zato smo želeli pridobiti nabor barvil, ki se najpogosteje uporabljajo v losjonih in mlekih za telo ter raziskati njihovo varnost. Po pregledu 40 losjonov in mleka za telo različnih proizvajalcev smo izbrali štiri najpogosteje uporabljene – tartrazin (10 %), titanov dioksid (10 %), rdeče AC (7,5 %) in briljantno modro FCF (7,5 %), ter za vsakega izmed njih zapisali toksikološki profil. Ugotovili smo, da je najbolj toksično barvilo tartrazin, za najmanj toksično pa velja titanov dioksid, ki je splošno znano kot ne-dražeča snov, ki je tudi s strani potrošnikov dobro sprejeta, poleg tega pa ima tudi zaželeno lastnost, da povečuje stabilnost drugih snovi v izdelku. Barvila pa se uporabljajo približno enako pogosto tako v losjonih kot v mlekih za telo. Po primerjavi izdelkov s certifikati o sestavinah naravnega izvora s tistimi, ki certifikata nimajo, smo ugotovili, da certificirani izdelki prav tako lahko vsebujejo barvila, vendar se le-ta pojavljajo manj pogosto kot v ne certificiranih izdelkih. Barvila, ki se nahajajo v certificiranih izdelkih so železovi oksidi (15,38 %) in titanov dioksid (7,69 %), ki so naravnega izvora, kar je v skladu z zahtevami certifikata in so glede na toksikološki profil tudi varnejša.

Ključne besede: *naravna barvila, sintetična barvila, losjoni in mleka za telo, varnost uporabe*

ABSTRACT

In the food industry dyes are used for maintaining the original appearance of food, in pharmaceutical and cosmetic industry they have many different roles. In addition to their improvement of the organoleptic properties of the product, they also increase the stability of products and help to distinguish between them. In cosmetics we use natural as well as synthetic dyes. Natural dyes are known as safer, but they are much more expensive and less stable. Synthetic dyes, on the other hand, are cheaper and provide more intense color in very low concentration. The list of colorants that are allowed to use in cosmetic products can be found in Annex IV of »*Regulation (EC) 1223/2009 on cosmetic products*». Body lotions and body milks are classified as skin care products that represent 27 % of European cosmetic products market. Their safety is very important because we use them on a daily basis on the entire body area. Dyes can cause sensitisation, irritation of skin, eyes and respiratory tract and in certain cases a mixture of dyes can influence on children behaviour and can cause hyperactivity. To control the intake of additives, acceptable daily intake level (ADI) for each additive has been determined. This is the maximum amount of additive to which a person can be exposed to on a daily basis over a lifetime without an appreciable health risk. Because they are used in food, drugs, cosmetics etc. their ADI can rapidly be exceeded. The safety of cosmetic products is based on the safety of the used ingredients. In this diploma thesis we wanted to find out which colors are most commonly used in body lotions and body milk and research their safety profile. We reviewed 40 samples and composed a toxicological profile for tartrazine (10 %), allura red (7,5 %), titanium dioxide (10 %) and brilliant blue FCF (7,5 %), because these colorants are most commonly used in body lotions and body milk. Furthermore, we found out that the most toxic colorant is tartrazine whereas the least toxic is titanium dioxide, which has been known as non-irritant and safe and in addition it also possesses desirable properties to enhance the stability of the products. In our research we found out that colorants are equally used in body lotions and body milk. Our analysis has also shown that colorants can be used in products with certificates of natural ingredients as well as in those who are not certified as natural cosmetic products but their use is less frequent. Colorants that can be found in natural cosmetic products are titanium dioxide (7,69 %) and iron oxides (15,38 %). These colorants are of natural origin which is in accordance with the requests of certificate and it also means that they are safer.

Keywords: *natural dyes, synthetic dyes, body lotions and body milk, safety usage*

SEZNAM OKRAJŠAV

ADI – Acceptable Daily Intake, sprejemljiv dnevni vnos

CCMA - Certified Color Manufacturers Association, Certificirano združenje proizvajalcev barvil

CI - Colour Index

DNA - *deoksiribonukleinska kislina*

EFSA - Evropska agencija za varnost hrane

EGS - Evropska gospodarska skupnost

ES - *Evropski parlament in Svet*

EU - Evropska unija

FAO - Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo

FDA - Food and Drug Administration - Zvezna agencija za hrano in zdravila

FSA - Food Standards Agency - Agencija za standardizacijo hrane

GPMT – Guinea pig maximisation test, maksimizacijski preskus na morskih prašičkih

HRG - Public Citizen Health Research Group - Skupina za javno zdravje v ZDA

IARC - Mednarodna agencija za raziskovanje raka

INCI - mednarodna nomenklatura za kozmetične sestavine

JEFCA - Skupni strokovni odbor FAO/WHO za živilske aditive

KI – kozmetični izdelek

LD₅₀ - letalni odmerek snovi, ki pri polovici poskusnih živali povzroči smrt

LLNA - local lymph node assay, test na lokalnih limfnih vozlih glodalcev

MoS - meja varne uporabe

NOAEL – najvišji odmerek, pri katerem niso opazili nobenih neželenih učinkov

NOEL – najmanjši odmerek, ki ne povzroči učinkov

SCF - Znanstveni odbor za živila

SCCP - Znanstveni odbor za potrošniške proizvode

SCCNFP - Evropska znanstvena komisija za kozmetične in neživilske izdelke

SCCS - Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov

SED - količina sistemsko razpoložljive snovi ob predvidljivi uporabi

SSA – površina kože, na katero nanesemo kozmetični izdelek, uporabljamo jo pri izračunu meje varne uporabe

TT - telesna teža

TiO₂ - titanov dioksid

WHO - World Health Organization, Svetovna znanstvena organizacija

UVOD

Kozmetični izdelki so v sodobnem svetu široko uporabljeni pri obeh spolih in v vseh starostnih skupinah. Omogočajo nam izboljšati zunanji videz in prekriti majhne nepravilnosti in posledice staranja. Že v Starem Egiptu so poznali različna naravna barvila, kot je malahit, s katerim so si ličili veke, izdelovali mazila za ustnice in črtala z ogljem, ki so jih uporabljali za obrobe oči. Zelo znani so bili po trgovanju s kano, ki je služila poslikavi nohtov in barvanju las. Že pred več kot tisoč leti pred našim štetjem so v Indiji uporabljali naravno barvilo rastlinskega izvora indigo, Stari Rimljani pa so hrani dodajali žafran, ki vsebuje karotenoidno barvilo krokin, ki mu daje značilno rumeno barvo. Barvila so se uporabljala tudi za barvanje tkanin, posode in v slikarstvu. V srednjem veku so se naboru že znanih barvil pridružila naravna barvila iz gline, rdeče pese in korenja, poznali pa so tudi že zeleno barvilo s klorofilom. Prva sintezna barvila so se pojavila z bliskovitim razvojem znanosti v devetnajstem stoletju. William Henry Perkin, angleški kemik, je leta 1856 po naključju odkril barvilo mauvein, ki ga je sintetiziral iz anilina, *p*-toluidina in *o*-toluidina. V drugi polovici devetnajstega stoletja so znanstveniki odkrili t.i. azo barvila, ki so se začela vsesplošno uporabljati tako za barvanje tkanin kot tudi v prehrani. (1,2)

Z izbiro pravih odtenkov poudarimo naravno lepoto različnih delov obraza kot so oči in ustnice. Pri tem ima velik pomen dekorativna kozmetika, ki predstavlja 20 %, negovalna kozmetika pa 27 % vseh izdelkov na kozmetičnem trgu v Evropi. Dandanes najdemo raznovrstne kozmetične izdelke, ki nam pomagajo uresničiti željo po čim bolj popolnem zunanjem videzu, saj smo tako videti mlajši in zdravi in zaradi tega samozavestnejši, kar je v današnji družbi zelo pomembno. (3,4,5)

1.1 KOŽA

Koža je največji in za življenje nepogrešljiv organ, ki služi zaščiti in opori telesa. Kot pokrivalo nas varuje pred fizikalnimi, kemijskimi in biološkimi dejavniki okolja. Obsega približno 15 % telesne teže, med tem ko njena površina pri odraslem človeku znaša med 1,5 in 2 m². Pokriva celotno površino telesa, razen roženice in veznice, ter tako omogoča sprejemanje različnih dražljajev iz okolja, uravnava telesno temperaturo ter izloča in sintetizira določene snovi. Morfologija kože se na različnih predelih telesa razlikuje glede na debelino, gladkost in poraščenost. Koža na podplatih dosega debelino 400-600 µm, na lasišču pa komaj 75-100 µm.

Kožo sestavljajo tri plasti: povrhnjica (*epidermis*), usnjica (*dermis*) in podkožje (*hypodermis*). Podkožje je iz rahlega vezivnega tkiva in maščobnih celic, v katerem se nahajajo krvne in limfne žile ter receptorji za dotik in vibracije (Vater-Pucinijska telesca). Na meji med usnjico in podkožjem najdemo izvodila žlez znojnic in lojnic. Nad podkožjem se nahaja usnjica, ki je sestavljena iz dveh plasti. Zgornja papilarna plast je iz dobro prekrvljenega tkiva in vsebuje tanke limfe in krvne žile ter je nagubana, kar predstavlja boljše pogoje za prehranjevanje povrhnjice. Z nagubanostjo pa se površina v stiku s povrhnjico poveča. V papilarni plasti se nahajajo tudi živčni receptorji kot tipalna telesca (Meissnerjevo tipalno telesce). Spodnja plast je retikularna plast, ki je sestavljena iz čvrstega veziva, kjer najdemo številna kolagenska in elastična vlakna. Kolagen in elastin sta proteina, ki dajeta koži mehansko odpornost in prožnost. V usnjici najdemo številne celice kot so fibroblasti, ki sintetizirajo strukturne proteine ter makrofagi in mastociti, ki spadajo v skupino celic imunskega sistema. Izven celično ogrodje poleg elastina in kolagena sestavljajo glikozaminoglikani, proteoglikani in drugi strukturni glikoproteini. (6,7)

Najbolj zunanja plast, ki vzdržuje telesno celovitost s tem, da zadržuje tuje snovi in mikroorganizme zunaj telesa ter telesne tekočine znotraj telesa, je povrhnjica. Delimo jo na pet plasti. Meje med njimi so postavljene glede na diferenciacijo keratinocitov, ki nastajajo v bazalni (zarodni) plasti in se pomikajo navzgor proti roženi plasti. Prvo plast, ki meji na usnjico, imenujemo *stratum basale* oziroma bazalna plast. V tej plasti se celice mitotično delijo in nato potujejo navzgor ter se na poti diferencirajo do korneocitov. V bazalni plasti se nahajajo tudi Merkllove celice in pigmentne celice melanociti, ki proizvajajo melanin. Naloga melanina je preprečiti vdor ultravijoličnim (UV) žarkom v globlje plasti kože. Plast, ki sledi, se imenuje *stratum spinosum* oziroma trnasta plast. Sestavljena je iz 5-6 plasti poligonalno oblikovanih celic, ki imajo na svoji površini trnom podobne strukture, s katerimi se fiksirajo. Poligonalna oblika je posledica pričetka sploščevanja celic. V trnasti plasti se nahajajo tudi Langerhansove celice, ki sodelujejo pri imunskem odgovoru kože. Naslednja plast je zadnja živa plast celic, to je *stratum granulosum* ali zrnata plast. Sestavljena je iz 3-4 plasti zrnatih celic z bazofilnimi granulami, bogatimi s proteini, ki vsebujejo histidin in cistein. Med drugimi se v zrnati plasti pojavijo tudi profilagrin, keratohialin in lamelarna telesca. Proteini služijo za prečne povezave snopov keratina, lamelarna telesca pa vsebujejo lipide in hidrolitične encime, ki tvorijo medcelični cement. Zrnati plasti sledi *stratum lucidum* ali svetleča plast, ki jo sestavljajo prosojne ploščate celice brez jeder. Najdemo jo predvsem na podplatih in dlaneh, kjer je koža bolj mehansko obremenjena. Zadnja plast povrhnjice je

stratum corneum ali poroženela plast. Sestavlja jo 10-20 plasti sploščenih celic brez jeder, katerih citoplazma je napolnjena s keratinom. Poroženela plast je debela 20-40 μm , njena glavna sestavina pa je že omenjeni keratin. V tej plasti so tudi površinski lipidi, ki so razporejeni v prostorih med celicami. Poroženela plast se na vrhu odlušči (*stratum disjunctum*). (6,8)

1.1.1 BARIERNA FUNKCIJA KOŽE

Osnovna funkcija kože je zaščita organizma pred različnimi zunanjimi škodljivimi dejavniki. Zaščitna funkcija obsega zaščito pred mehanskimi dejavniki, UV sevanjem, imunsko zaščito, zaščito pred oksidativnim stresom, mikroorganizmi in zaščito pred izhlapevanjem vode ter vdorom snovi iz okolja v kožo. Območje kožne bariere se nahaja med zrnato in poroženelo plastjo. To je elektronegativno nabita plast, ki odbija anione in privlači katione. Debela je 10 μm in ima tako lipofilne kot tudi hidrofilne lastnosti. Učinkovitost barierne funkcije je odvisna od hidro-lipofilnega zaščitnega plašča, integritete *stratum corneum*, urejenosti in sestave medceličnega lipidnega ogrodja in ustrezne hidratiranosti kože. Vsi omenjeni dejavniki so medsebojno odvisni. To je v koži še toliko bolj pomembno, saj je prav koža v veliki večini primerov tisti del našega telesa, ki prvi prihaja v stik z okoljem in predstavlja prvo linijo našega obrambnega sistema. (6)

Hidro-lipofilni zaščitni plašč prekriva površino kože in je epidermalna bariera za penetracijo spojin v kožo ter nadzira integriteto in kohezijo *stratum corneum*. Zaradi rahlo kislega pH, ki je posledica zunanjih in notranjih dejavnikov, predstavlja tudi protimikrobno zaščito. Znoj in sebum, proteoliza filagrina do aminokislin (histidin, glutamin, arginin), presnovki mikroorganizmov ter encimska deaminacija histidina ohranjajo optimalen pH kože, ki se giblje med 4,5 in 6,5. To je zelo pomembno, saj so pri višjem pH bolj ugodni pogoji za razrast patogenih mikroorganizmov. Prav tako se poveča aktivnost serinskih proteaz, ki cepijo korneodezmosome in posledično zmanjšajo kohezijo rožene plasti. Rožena plast ob normalni hidratiranosti vsebuje 13 % vode, kar ji daje lipofilne lastnosti, proti notranjosti kože pa hidratiranost narašča. Spodnje plasti rožene plasti vsebujejo 65-70 % vode, usnjica pa kar 80 %. Sprememba v hidrataciji poruši običajno razmerje gradnikov rožene plasti, s tem pa se spremenijo mehanske lastnosti kože in poruši barierna funkcija, kar olajša penetracijo spojin v kožo. (9)

1.2 BARVILA

Barvila se široko uporabljajo kot sestavina kozmetičnih izdelkov. Najdemo jih lahko skoraj v vseh kozmetičnih izdelkih (npr. dekorativna kozmetika, pudri, šamponi, parfumi, mila, losjoni in mleka za telo). Dodajajo se z namenom, da izdelek obarvajo in s tem izboljšajo njegov estetski videz, povečajo sprejemljivost s strani uporabnika, izboljšajo stabilnost izdelka in formulacije, hkrati pa izdelke med seboj tudi razlikujejo in tako omogočajo njihovo identifikacijo. Z dodatkom barvil popravimo neenotno obarvanost izdelka, ki se lahko pojavi v postopku izdelave. Nekatera netopna barvila, kot so železovi oksidi, titanov dioksid in nekatera aluminijeva barvila, zaradi svoje motnosti v izdelku varujejo aktivne kozmetične sestavine, ki so občutljive na svetlobo. Psihologija barv dokazuje, da barve ustvarijo različne čustvene odzive in občutja ter naj bi celo vplivale na učinkovitost terapije. V dekorativni kozmetiki imajo barvila še posebej pomembno vlogo. Z uporabo pudrov, šmink, maskar in druge dekorativne kozmetike poudarimo naravno lepoto in prekrijemo nepravilnosti na površini kože, kot so gube, pigmentne nepravilnosti in sijoč videz. S tem ustvarimo mlajši in zdrav videz kože, kar ima v današnji družbi velik pomen. Z različnimi barvami izražamo svojo energijo in osebnost. Rdeči, rumeni in oranžni odtenki so tako imenovane tople barve in izražajo toplino, pozitivna čustva. S hladnimi barvami (barve blizu modrih barv) ustvarjamo občutek tekoče vode, svežine, čistih jezer, mraza in inteligence. Od varnosti, kemijske čistote substance, ustrezne mikrobiološke kakovosti ter namena kozmetičnega izdelka pa je odvisno, katero barvilo ali pigment lahko vgradimo v kozmetični izdelek. V podlagi se morajo barvila in pigmenti dispergirati čim bolj enakomerno z optimalno stabilnostjo in omogočati naravni videz – naravni ton. Za vse je potrebno poznati njihovo kemijsko strukturo in predvsem njihovo stabilnost. Idealno barvilo je brez vonja, ni toksično in ne vsebuje nevarnih nečistot. Imeti mora močno tinkturo, saj je tako dovolj že majhna količina barvila. Zaželeno je, da je barvilo poceni ter da je neobčutljivo na svetlobo, spremembo pH, temperature in mikroorganizme, saj je v tem primeru stabilno med shranjevanjem. V končnem izdelku barvilo ne sme reagirati z ostalimi sestavinami ali ovojno. (10)

1.2.1 Zaznava barve

Barve zaznavamo s čutilom za vid, ki se nahaja v očesu in je na svetlobo občutljiv organ. Svetlobni žarki potujejo skozi različne strukture v očesu in se s pomočjo leče zberejo na mrežnici, kjer se pretvorijo v živčni dražljaj. Po vidnem živcu se informacija prenese v centralni živčni sistem, kjer se izvrši vidna zaznava. Ker imamo ljudje dve očesi, nam je omogočeno zaznavanje globine in razdalje ter na ta način tridimenzionalno gledanje. Oko je

sestavljeno iz zrkla in pomožnih struktur kot so veke, mišice zrkla in solzila. Bistveni del so na svetlobo občutljivi receptorji, modificirani dendriti dveh tipov čutnih celic, ki ležijo v mrežnici – paličnice in čepnice. V mrežnici je približno 120 milijonov paličnic. Paličnice vsebujejo rodopsin, ki je na svetlobo občutljiv pigment. So občutljive na svetlobo nizke jakosti, zato slika, ki jo dajejo paličnice, ni ostra in je črno-bela. Drugi tip čutnih celic, čepnice, vsebujejo jodopsin, ki je prav tako na svetlobo občutljiv pigment. Oko vsebuje približno 6 milijonov čepnic, ki jih ločimo v tri skupine. Vsaka vrsta ima en tip vidnega pigmenta, ki je občutljiv na svetlobo določene valovne dolžine (modre (420 nm), zelene (535 nm) ali rdeče (575 nm)). Hkratno vzdraženje vseh treh vrst čepnic nam omogoča zaznavo bele svetlobe, s čimer nam je omogočeno barvno gledanje in ostra slika. Pri zaznavanju svetlobe ločimo več faz. Prva faza je lom svetlobnih žarkov ali refrakcija. Druga faza je akomodacija leče, kar pomeni, da s prilagajanjem oblike leče dosežemo, da so posamezni svetlobni žarki usmerjeni v eno točko - žarišče za svetlobne žarke na mrežnici. V tretji fazi se svetlobni žarki pretvorijo v živčne dražljaje. Najprej pride pod vplivom svetlobe do izomerizacije rodopsina iz oblike *cis* v obliko *trans*. Rodopsin je molekula, sestavljena iz retinaldehida, ki je vezan na beljakovino opsin. Sprememba konformacije povzroči njegov razpad na retinaldehid in opsin, zaradi česar se spremeni prevodnost membrane in povzroči njeno hiperpolarizacijo. Hiperpolarizacija fotoreceptorskih celic vodi do vzdraženja ganglijskih celic mrežnice, od koder se živčni dražljaj kot akcijski potencial prenese v možgane. V naslednjem koraku se sintetizira jodopsin, na barvno svetlobo občutljivi pigment čepnic, ki pa je molekula retinaldehida, vezanega na tri različne opsine. Delovanje svetlobe na jodopsin je podobno kot pri rodopsinu. V četrti fazi se dražljaji prenesejo v centralni živčni sistem, v peti, zadnji fazi, ki jo imenujemo vidna zaznava, pa se oblikuje slika oziroma vidna zaznava, ki se izvrši v zatilnem režnju možganske skorje. (6)

1.2.2 Delitev barvil

1.2.2.1 Delitev glede na topnost

Barvila v grobem delimo glede na topnost v dve skupini: barvila (angl. dyes) in pigmente (angl. pigments). Pigmenti so netopni v oljni ali vodni osnovi in po dodatku k formulaciji ostanejo v obliki kristalov ali delcev. Pigmenti se uporabljajo v dekorativni kozmetiki (šminke, senčila, pudri) in jih delimo na organske in anorganske (mineralne). Barvila (dyes) so topna v vodi in se bolj pogosto uporabljajo v tekočih pripravkih. (10)

1.2.2.2 Delitev glede na izvor

Nadalje lahko barvila delimo glede na izvor, in sicer so lahko naravna ali sintetična. Naravna barvila pridobivamo iz mineralov in rastlin ali pa so živalskega izvora, sintetična barvila, ki so pridobljena s sintezniimi postopki, pa so organskega izvora.

Sintetična barvila

Danes poznamo več kot pol milijona sintetičnih barvil, zato znanstveniki razvoj usmerjajo predvsem v izboljšavo že obstoječih barvil. Velikokrat so sintetična barvila cenejša od naravnih, nudijo močnejšo obarvanost že pri nizkih koncentracijah in so bolj obstojna od naravnih. Glavne skupine sintetičnih barvil glede na njihovo kemijsko strukturo so navedene v preglednici I. (10)

Preglednica I: Glavne skupine sintetičnih barvil delimo glede na njihovo kemijsko strukturo (10, 11)

Vrste barvil	Barva
Ksanteni	Rdeče in oranžne barve
Azo barvila	Rdeče in rumene barve
Kinolini	Rumene barve
Antrakinoni	Zelene barve
Trifenilmetani	Modre in zelene barve

Naravna barvila

Naravna barvila so uporabljali že pred mnogimi leti in so prevladovala vse do devetnajstega stoletja, ko so jih začela izpodrivati sintetična barvila. Zadnje čase zaradi vedno večjega ozaveščanja o toksičnosti sintetičnih aditivov njihova uporaba spet narašča. Glavne skupine naravnih barvil so navedene v preglednici II. Naravna barvila so kemijsko in fizikalno raznolika skupina barvil, pridobljenih iz rastlinskega ali živalskega materiala. Nekatera izmed njih so produkti kemijske sinteze, druga pa so pripravljena z ekstrakcijo. Tista, ki so pridobljena s kemijskimi postopki, so tako imenovana »identična naravnim«.

Preglednica II: Glavne skupine naravnih barvil (10, 11)

Vrsta barvil	Barva in primer
Flavonoidi	Rumena, rdeča in modra barva
Karotenoidi	β -karoten – rumeno-oranžna barva
Betacianidini	Betain - rdeča barva
Kinoni	Oranžna, rdeča, rjava barva
Karminska barvila	Rdeče barve

Generalno gledano so naravna barvila manj barvita kot sintetična barvila, slabše obstojna na vročini in svetlobi ter občutljiva na spremembe pH. Veliko se uporabljajo v prehranski industriji. Njihova slabost so variacije v obarvanju in težave pri standardizaciji. Pogosto so naravna barvila zelo hlapna, manj dostopna in dražja, njihova stabilnost pa je slabša od stabilnosti sintetičnih barvil.

1.2.2.3 Delitev glede na kemizem

Glede na kemijsko strukturo lahko delimo barvila na organska in anorganska.

Anorganska barvila ali anorganski pigmenti

Anorganske pigmente najdemo v naravi, lahko pa jih pridobimo tudi sintezno. So netopni v večini topil, ter zelo obstojni na svetlobi in toploti. Zaradi svojih dobrih lastnosti imajo v kozmetičnih izdelkih različne vloge. Primeri najbolj pogosto uporabljenih anorganskih pigmentov so navedeni v preglednici III. Barvni pigmenti uravnavajo barvo, beli pigmenti nadzirajo prekrivnost in barvo, nekateri izboljšajo oprijemljivost izdelka, uporabimo jih lahko tudi kot UV filtre. Lahko jih kombiniramo z različnimi sestavinami, dispergiramo v vodnih in oljnih fazah in dodamo močljivce za boljše porazdeljevanje. Zaradi velikega nabora tovrstnih barvil, ki se uporabljajo v Evropi (*Uredba Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih*), so široko uporabljeni v kozmetičnih izdelkih, ki jih izdelujejo multinacionalna podjetja. Slabost je, da z njimi lahko dosežemo le omejeno število različnih barv.

Preglednica III: Primeri najbolj pogosto uporabljenih anorganskih pigmentov (10, 11)

Vrsta barvil	Barva
ZnO	Belo-rumena barva
TiO ₂	Bel pigment; v kombinaciji z železovimi oksidi in organskimi barvili rožnati odtenki
Železovi oksidi	Rumeni, škrlatno rdeči, rjavi odtenki
Ultramarini (Na ₈₋₁₀ Al ₆ Si ₆ O ₂₄ S ₂₋₄)	Modra, vijolična in roza barva
Barijev sulfat	Bela barva
Cinabarit, HgS	Rdeč pigment

Organska barvila

Organska barvila so pravzaprav sintetična barvila, saj se klasifikacije barvil delno prekrivajo. Nekatera organska barvila so lahko nestabilna na svetlobi, vendar jih s pravilnim postopkom

izdelave zlahka uporabljamo. Glede na topnost jih lahko razdelimo v tri skupine: barve ali barvila, lake in pigmente.

Barvilo je sintezna organska snov, ki je topna v neki osnovi (vodi), barvo pa izdelku daje transmitirana svetloba. Barvila so navadno do 80-93 % (redko 93-99 %) čista. Topna so tudi v propilen glikolu in glicerolu. Na voljo so v različnih kontrastih in odtenkih ter imajo večjo barvno moč kot naravni pigmenti. Navadno so tudi cenejša. Fizikalne lastnosti barvil (velikost delcev, variacije v procesu mletja in sušenja, različni dobavitelji) navadno ne vplivajo na njihovo sposobnost tvorbe enako obarvanih sistemov. Tinktorialna moč barvila (končna moč barvila) je neposredno sorazmerna z vsebnostjo čistega barvila. Raztopine barvil je potrebno narediti v cisternah iz nerjavečega jekla ali s steklom prevlečenih cisternah. Tako minimiziramo nekompatibilnost barvila z vsebnikom. Raztopino je potrebno vseskozi mešati in na koncu filtrirati, da se odstranijo morebitni neraztopljeni delci barvila. Vodotopna barvila se v kozmetičnih izdelkih uporabljajo z namenom, da izdelek obarvajo. Torej je uporaba smiselna v izdelkih, kjer prekrivanje nepravilnosti na koži ni potrebno (mila, šamponi, parfumi, izdelki za nego kože ipd.). V svoji strukturi vsebujejo hidrofilne funkcionalne skupine, ki omogočajo topnost v vodi (karboksilna skupina, sulfonska skupina oz. njihove soli). Vodotopna barvila so zelo občutljiva na spremembo pH, svetlobo (UV žarki) ter prisotne oksidante ali reducente. Primer takega barvila je betanin.(10, 12)

Laki so s kemijskega vidika soli netopnega anorganskega substrata, kot na primer hidratiziranega aluminijskega oksida in organskega barvila, ki je nanj adsorbiran. Tako dobimo iz topnih barvil v vodi netopne snovi. Metoda, s katero jih pridobivajo in pogoji, pod katerimi se organsko barvilo adsorbira, vpliva na obliko, velikost delcev in druge lastnosti laka. Poleg omenjenih parametrov na končne lastnosti vplivajo tudi temperatura, pH in koncentracija reaktantov. Laki so idealni za barvanje izdelkov, ki vsebujejo maščobe in olja ali izdelkov, kjer ni veliko vlage (šamponi). Primer takega barvila so netopna barijeva, stroncijeva in cirkonijeva karminsko rdeča barvila, soli in pigmenti tartrazina.(10, 12)

Organski pigmenti so organska barvila, ki so netopna tako v vodi kot tudi v olju. V primerjavi z barvili so bolj obstojni na svetlobi in toploti. (10)

1.2.3 Označevanje barvil

Zaradi številnih barvil in njihovih odtenkov, ki se pojavljajo na tržišču, lahko nastane problem pri iskanju točno določene barve. V ZDA so ta problem rešili v zakoniku »Federal Food, Drug, and Cosmetic Act«, s katerim so določili tri različne oznake za barvila. Oznako FD&C

so dobila barvila, ki se lahko uporabljajo v hrani, zdravilih in kozmetiki. Drugo oznako D&C so dobila barvila, dovoljena za uporabo v zdravilih in kozmetiki, oznaka External D&C pa pripada barvilom, ki so varna za uporabo v zdravilih in kozmetiki, namenjeni zunanji uporabi. (10) Evropska gospodarska skupnost je razvila drug način poimenovanja. Gre za številčni sistem evropskega označevanja pomožnih snovi, med katere spadajo tudi barvila. Ime vsake snovi se začne s črko E, ki predstavlja začetno črko Evropske unije, sledijo pa ji tri številke. (13) Oznaka E tudi pomeni, da so barvila dovoljena za uporabo na celotnem območju Evropske unije. Skupino barvil predstavljajo oznake od E100 do E199. (11)

Za nas najbolj pomemben način poimenovanja, ki velja po vsem svetu, je klasifikacija Colour Index, ki sta jo razvili ameriški družbi »*Society of dyers and colourists*« in »*American association of textile chemists and colourists*«. Temelji na poznavanju kemijskih lastnosti barvil in upoštevanju funkcionalnih skupin. Vsako barvilo ima ime, ki je sestavljeno iz kratice CI (Colour Index) in petmestne številke od 10000 do 77999, ki se določi glede na kemijsko skupino barvila. Z oznako CI morajo biti slednja tudi navedena na ovojnini kozmetičnega izdelka. (14,15)

1.2.4 Vloga barvil v kozmetičnih izdelkih

Barvila imajo v kozmetičnih izdelkih kot pomožna snov lahko različne vloge. Dodana so z namenom, da izdelek obarvajo, podaljšajo stabilnost izdelka ter formulacije med seboj razlikujejo. Barvila pripomorejo k izboljšanju organoleptičnih lastnosti izdelka, s čimer se poveča sprejemljivost s strani uporabnika. Včasih se pojavi neenotna obarvanost izdelka, zaradi variacij v kvaliteti uporabljenih olj, kar popravimo z uporabo primernih barvil. Nekatera netopna barvila kot so železovi oksidi, titanov dioksid in nekatera aluminijeva barvila, zaradi svoje motnosti v izdelku varujejo aktivne kozmetične sestavine, ki so občutljive na svetlobo. V dekorativni kozmetiki imajo barvila še posebej pomembno vlogo. Z uporabo pudrov, šmink, maskar in druge dekorativne kozmetike poudarimo naravno lepoto in prekrijemo nepravilnosti na površini kože, kot so gube, pigmentne nepravilnosti in sijoč videz. (10) S pravilno izbiro barvil lahko dosežemo tudi tako imenovan »pearl efekt« - sijaj. Takšna barvila odbijajo in transmitirajo svetlobo zaradi svoje transparentnosti. Eno izmed njih je bizmutov oksiklorid (BiOCl), sintezno barvilo z oktagonalno strukturo, ki omogoča sijoč učinek. Omogoča dobro prekrivnost in ima dobre adhezivne lastnosti. Ob vseh pozitivnih pa ima žal tudi eno negativno lastnost, in sicer zaradi slabe stabilnosti ob daljši izpostavljenosti svetlobi postane temen. (16)

1.2.5 Mesta in načini izpostavitve barvilom

Koža je mesto delovanja kozmetičnih izdelkov, vendar pa veliko snovi lahko prehaja preko povrhnjice v globlje plasti kože. Da neka snov doseže krvni ali limfni obtok, mora prečkati številne plasti kože. Na ta proces vplivajo številni dejavniki, kot na primer lipofilnost sestavine, stanje kože, trajanje izpostavitve, količina aplicirane substance in drugo. Barvilom smo lahko izpostavljeni na različne načine:

- Dermalna/perkutana absorpcija

Perkutana absorpcija je definirana kot penetracija učinkovine iz površine kože v kožo ali skozi kožo v krvni obtok. Med pomembne faktorje tega procesa sodijo mehanizem in hitrost prodiranja učinkovine v kožo ter porazdelitev učinkovine neposredno po perkutani absorpciji. Ločimo dva glavna načina prehoda učinkovin v kožo in skozi njo:

- transepidermalni, ki poteka skozi celotno povrhnjico. V splošnem velja, da hitrost penetracije učinkovin raste v naslednjem zaporedju: hidrofilne < lipofilne < amfifilne.
- transfolikularni, ki poteka pretežno skozi žleze lojnice. Pri tem je odločilna topnost učinkovine v sebumu. Skozi sebum prodre učinkovina do lojne žleze, katere membrana je bolj prepustna od kožne bariere.(17)

Ker je na tem področju možna zmeda, so definirali tri korake dermalne absorpcije:

- penetracija je vstop substance v določeno plast kože
- permeacija je penetracija substance iz ene plasti v drugo, ki se od prve funkcionalno in strukturno razlikuje
- resorpcija je prehod snovi v krvni obtok.

- Inhalacija

Na splošno velja, da smo kozmetičnim sestavinam izpostavljeni preko kože. Vendar pa je za številne kozmetične sestavine tudi vdihavanje potencialni način vstopa substance v telo. To velja za snovi z visokim parnim tlakom, ki se uporabljajo kot topila na primer v odstranjevalcih laka za nohte ali pa izdelki, ki se uporabljajo v obliki pršenja, kot so dezodoranti in spreji za lase. V primeru teh izdelkov je potrebno poleg dermalne izpostavljenosti upoštevati tudi izpostavljenost preko vdihavanja. Pozorni moramo biti na lokalne učinke in tudi potencialni vpliv na obremenitev telesa. (10) Prav tako z inhalacijo v telo lahko vstopajo številna barvila, ki se v kozmetičnih izdelkih nahajajo v obliki suhih praškov. Te srečamo predvsem v dekorativni kozmetiki (senčila za veke, pudri v prahu).

- Sluznice (oči in usta)

Preko sluznic smo izpostavljeni raznim izdelkom za nego zob in ustne votline in izdelkom, ki se nanašajo na ustnice – šminke, leščila za ustnice, črtala za ustnice ter izdelki za oči – maskare, črtala za oči. V prilogi IV »Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih« najdemo 23 barvil s posebno omejitvijo. Njihova uporaba je prepovedana v izdelkih, ki se nanašajo na sluznice in oči. Posebno pozornost je potrebno nameniti tudi skupini barvil, ki se uporabljajo samo v izdelkih, ki se izperejo. (12)

1.3 ZAKONODAJA O KOZMETIČNIH IZDELKIH

1.3.1 ZAKONODAJA V EU

Zakonodajo o kozmetičnih izdelkih ureja v državah evropske skupnosti »Uredba Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih«, v kateri najdemo v 2. členu uredbe definicijo kozmetičnega izdelka. (12) Uredba definira kozmetični izdelek kot:

“katero koli snov ali zmes, namenjeno stiku z zunanjimi deli človeškega telesa (povrhnjico, lasiščem, nohti, ustnicami in zunanjimi spolnimi organi) ali z zobmi in sluznico ustne votline zaradi izključno ali predvsem njihovega čiščenja, odišavljenja, spreminjanja njihovega videza, njihovega varovanja, ohranjanja v dobrem stanju ali korekcije telesnega vonja.”

Uredba zahteva, da je kozmetični izdelek varen in ne škoduje zdravju ljudi, kar mora zagotoviti proizvajalec, pooblaščen zastopnik ali katerakoli druga oseba, odgovorna za dajanje izdelka na trg v skupnosti. Uredba vključuje 8 prilog, ki predpisujejo varno uporabo snovi. Priloga I predpisuje obliko poročila o varnosti kozmetičnega izdelka. Naslednje priloge se nanašajo na uporabo sestavin v izdelkih. V prilogi II najdemo seznam snovi, ki so v kozmetičnih izdelkih prepovedane. Priloga III vsebuje seznam snovi, ki jih kozmetični izdelki ne smejo vsebovati, razen tiste, za katere veljajo omejitve. Prav tako priloga III določa, v kateri vrsti izdelka in pod kakšnimi pogoji snov lahko uporabljamo ter opozorila, ki morajo biti označena na embalaži. V prilogi IV najdemo seznam barvil, ki so dovoljena v kozmetičnih izdelkih. Priloga V in VI vsebujeta seznama konzervansov in UV-filtrov, ki so prav tako dovoljeni za uporabo v kozmetičnih izdelkih V prilogi VII so predstavljeni simboli, ki se uporabljajo na primarni ali sekundarni embalaži, priloga VIII pa vsebuje seznam potrjenih alternativnih metod testiranja. Kot že omenjeno, v prilogi IV najdemo 153 dovoljenih barvil, ki so označena po mednarodnem klasifikacijskem sistemu barv (Colour Index International) in razdeljena v skladu s kemijsko strukturo in namenom uporabe. Za pet barvil veljajo dodatne omejitve, prav tako pa je za ta barvila navedena najvišja dovoljena

koncentracija v izdelku, pripravljenem za uporabo. Barvila s posebnimi omejitvami so navedena v prilogi I diplomski nalogi. Barvila so razdeljena v skladu z namenom uporabe na specifičnih delih telesa, zaradi potencialne toksičnosti v štiri skupine:

- Barvila, ki se lahko uporabljajo v vseh kozmetičnih izdelkih
- Barvila, ki se lahko uporabljajo v vseh kozmetičnih izdelkih, razen v izdelkih, ki se nanašajo v bližino oči (dekorativna kozmetika, odstranjevalci ličil)
- Barvila, ki so dovoljena izključno v izdelkih, ki ne pridejo v stik s sluznico
- Barvila, dovoljena v izdelkih, ki pridejo v stik s kožo le za kratek čas (se izperejo)

V prilogi IV se nahajajo barvila, ki dajejo barvo na podlagi absorpcije in odboja. Ta definicija ne vključuje oksidativnih barvil za lase, ker omenjena skupina barvil nastane s kemijsko reakcijo. (12)

1.3.2 ZAKONODAJA V ZDA

V Združenih državah Amerike nadzor nad varno uporabo živil, zdravil in kozmetike vrši Ameriški vladni Urad za prehrano in zdravila (FDA – Food And Drug Administration). Za odobritev večine barvil je potreben U.S. FDA certifikacijski program, ki zahteva odobritev vsake serije. (18) Leta 1938 je kongres ZDA sprejel niz zakonov, imenovanih »Federal Food, Drug, and Cosmetic Act« (FD&C). FD&C dovoljena barvila razdeli na certificirana in ne-certificirana. Certificirana barvila so sintezno pridobljena barvila, ki se zelo pogosto uporabljajo, saj so poceni in izdelek močno obarvajo. Delijo se na v vodi topne in v vodi netopne pigmente. Proizvajalec mora FDA zagotoviti vzorec vsake proizvedene serije barvil, ki ga laboratoriji FDA, ki so zadolženi za certificiranje barvil, pregledajo. Vzorec mora izpolnjevati stroge zahteve identitete ter čistote in če je temu tako, potem organ FDA izda certifikat za posamezno serijo. Serija barvila dobi številko, namen uporabe in ostale pomembne informacije. Ne-certificirana barvila so naravna barvila rastlinskega, živalskega ali mineralnega izvora. Ta barvila so dražja od certificiranih in niso predmet certifikacije s strani FDA. (19)

1.3.3 OCENA VARNOSTI KOZMETIČNEGA IZDELKA

Za mnenja in ocene varne uporabe kozmetičnih sestavin je zadolžen »Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov (SCCS)«. Varnost kozmetičnega izdelka je odvisna od varnosti sestavin, ki jih izdelek vsebuje. Temelji na poznavanju toksikološkega profila, kemijske strukture in načina izpostavitve. Na podlagi ocene varnosti sestavin se izoblikuje končno poročilo o varnosti izdelka. Da se ugotovi varnost sestavine, je potrebno uporabiti različne teste. Po

mednarodni identifikaciji spojine in pregledu fizikalno-kemijskih lastnosti, je potrebno opraviti osnovne toksikološke teste. Ker od 11. marca 2013 velja popolna prepoved testiranja kozmetičnih izdelkov na živalih, so ob testiranih toksikoloških učinkih navedene tudi razpoložljive *in vitro* metode testiranja. (20)

NAMEN DELA

Vsak kozmetični izdelek je kombinacija več kozmetičnih sestavin. Varnost kozmetičnega izdelka je odvisna od varnosti sestavin, ki ga sestavljajo. Oceno varnosti kozmetičnega izdelka torej lahko pripravimo, ko poznamo toksikološki profil vseh vhodnih sestavin.

Losjoni in mleka za telo spadajo v svojo kategorijo kozmetičnih izdelkov po klasifikaciji »Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih«. Ker jih nanesemo na veliko površino telesa in jih ne izpiramo, ostanejo v stiku s kožo tudi po več ur. Določena uporabljena količina losjona za telo znaša 7,82 g /dan. (20)

Namen našega dela je oceniti varnost barvil, ki se uporabljajo v losjonih in mlekih za telo. Delo bo obsegalo pregled zakonodaje na področju vsebnosti barvil v kozmetičnih izdelkih v Sloveniji, Evropi in Združenih državah Amerike. Po pregledu literature s področja uporabe barvil v kozmetičnih izdelkih bomo pregledali 40 izdelkov, ki se nahajajo na policah prodajaln in so namenjeni širši potrošnji (nižji in srednji cenovni razred). Želimo ugotoviti, katera barvila se uporabljajo v losjonih in mlekih za telo in kako pogosta je njihova uporaba. Med seboj bomo glede na vsebnost barvil primerjali izdelke, ki so opremljeni s certifikati o sestavinah naravnega izvora z izdelki brez certifikata. Barvila bomo razdelili glede na njihovo varnost ter predlagali, katera barvila so najprimernejša za uporabo v tovrstnih izdelkih ter ocenili toksikološki profil štirih najbolj pogosto uporabljenih barvil.

Pri raziskovanju bomo preverili tudi naslednje hipoteze:

1. Navadno sta v losjonu ali mleku za telo prisotni eno ali dve barvili, redko tri ali več.
2. V losjonih in mlekih za telo se nahaja enako število barvil.
3. Enaka barvila se lahko uporabljajo v izdelkih za trg Evropske unije in trg ZDA.
4. Pogosta je predvsem uporaba netopnih pigmentov, kot je titanov dioksid, saj je le-ta na svetlobi dobro obstojen.
5. Izdelki, opremljeni s certifikati o naravni kozmetiki, vsebujejo manj barvil od izdelkov brez certifikatov

MATERIALI IN METODE

Izdelke smo izbrali naključno v izbranih drogerijah. Izdelki so različnih tujih in domačih proizvajalcev. S pomočjo že obstoječe literature in internetnih baz podatkov (12, 33) smo izmed vseh sestavin v izdelku razbrali katera barvila vsebujejo losjoni in mleka za telo ter katera barvila se največkrat uporabljajo v tovrstnih izdelkih. Še posebej pozorno smo obdelali poglavje o varnosti uporabljenih barvil ter njihovi izpostavljenosti. Obsežne raziskave z želenimi podatki o posameznem barvilu smo našli predvsem na uradni strani SCCP in SCCS (20, 26, 40), na strani TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) ter na strani EFSA (34, 45, 46, 50, 51, 52).

Pri našem eksperimentalnem delu smo si pomagali z opisno statistiko. Opisna statistika je osnova za skoraj vsako kvantitativno analizo podatkov, ki smo jih pridobili v neki študiji. Omogoča opis in povzetek lastnosti vzorca in meritev. Za lažjo predstavo podatke podamo tudi v obliki preglednic in diagramov. Uporabili smo program Microsoft Office Excel 2010 (Windows). (21)

Izbrani losjoni in mleka za telo, uporabljeni v raziskavi:

1. »Dove intense nutrishng lotion«, losjon za telo.
Sestavine: voda, glicerín, stearinska kislina, trigliceridi, dimetikon, glikol stearat, PEG-100 stearat, tokoferil acetat, kolagen, sončnično olje, urea, CI 77891
2. »Dove pure and sensitive«, hipoalergen losjon za telo.
Sestavine: voda, glicerín, stearinska kislina, glikol stearat, dimetikon natrijev PCA, kolagen, trietanolamin, CI 77891
3. »Nivea happy time«, losjon za telo
Sestavine: voda, glicerín, kaprinska kislina, miristol miristolat, dimetikon, hidrolizirani mlečni proteini, ekstrakt belega bambusa
4. »Nivea Q10 plus«, mleko za telo
Sestavine: voda, tekoči parafin, glicerín, olje makadamije, ubikinon, kreatin, beli vosek, hidrogenirani kakavovi gliceridi
5. »Nivea vlažilni losjon za telo z aloe vero«, losjon za telo
Sestavine: voda, glicerín, cetearil izononanoat, ciklopentasiloksan, denaturiran alkohol, diazolidinil urea, ekstrakt aloe vere, proteini sladkega mandljevca, ricinusovo olje

6. »Garnier obnovitveno mleko za telo s karitejevim maslom«, mleko za telo
Sestavine: *voda, tekoči parafin, glicerin, palmino olje, PEG-100 stearat, karitejevo maslo, olivno olje*
7. »Fruttini losjon za telo jagoda in zvezdnato sadje«, losjon za telo
Sestavine: *voda, glicerin, etilheksil stearat, cetearil alkohol, tokoferil acetat, allantoin, ekstrakt jagode, CI 16035 (RED 40)*
8. »Fruttini ingver in marakuja«, losjon za telo
Sestavine: *voda, kakavovi gliceridi, cetearil alkohol, dikaprilil eter, fenoksietanol, tokoferil acetat, dimetikon, karitejevo maslo, niacin amid, ekstrakt pasijonke, CI 15985, CI 47005*
9. L'occitane mleko za telo, Fleur Cherie
Sestavine: *voda, glicerin, trigliceridi, gliceril stearat, dimetikon, PEG-100 stearat, olje grozdnih pešk, ekstrakt grenkega pomarančevca, ekstrakt rožmarina, sončninčno olje, beli vosek, tocoferol, CI 77492, CI 77491*
10. L'occitane lepoutilno mleko za telo češnjev cvet
Sestavine: *voda, karitejevo maslo, glicerin, dimetikon, ekstrakt češnje, olje grozdnih pešk, ognjičevo olje, olje sladkega pomarančevca, ekstrakt rožmarina sončnično olje, sorbitol, PEG-100 stearat, CI 77019/MICA, CI 77891, CI 77491*
11. Oriflame Milk&Honey GOLD mleko za telo.
Sestavine: *voda, glicerin, dimetikon, beli vosek, imidazolinidil urea, CI 47005, CI 14700*
12. VANDINI Pure Hydro mleko za telo, bela magnolija
Sestavine: *voda, glicerin, dimetikon, dikaprilil eter, gliceril stearat, sončnično olje, allantoin, PEG-40 hidrogenirano ricinusovo olje, olje bombaževca, CI 16035*
13. Fruit of the Earth losjon za telo s kakavovim maslom in aloe vero
Sestavine: *voda, mineralno olje, kokosovo maslo, cetil alkohol, glicerin, ekstrakt aloe vere, tokoferil acetat, olje pšeničnih kalčkov, sončnično olje, CI 15985 (FD&C Yellow #6), CI 19140 (FD&C Yellow #5)*
14. Accentra olive losjon za telo
Sestavine: *voda, glycerin, kokosovo maslo, cetil alkohol, beli vosek, sončnično olje, olivno olje, CI 19140, CI 42090*

15. Fa sensual & oil losjon za telo

Sestavine: *voda, glicerin, olje sladkega mandljevca, sorbitol, hidroksietil urea, arganovo olje, olje navadne cedre, karitejevo maslo, tokoferol, hidrogenirani palmini gliceridi*

16. Ombia bodycare mleko za telo (mandelj in vitamin E)

Sestavine: *voda, etilheksil stearat, izopropil palmitat, glicerin, olje sladkega mandljevca, beli vosek, tokoferil acetat*

17. Bettina Barty losjon za telo vanilija

Sestavine: *voda, etilheksil stearat, glicerin, tekoči parafin, fenoksietanol, pantenol, dimetikon, linalool*

18. Balea losjon za telo z vonjem maline in limonine trave

Sestavine: *voda, glicerin, sončnično olje, etilheksil stearat, ekstrakt maline, ekstrakt limonine trave, citronellol*

19. Fleur de Sante mleko za telo z vonjem kivija in limete

Sestavine: *voda, cetil alkohol, dimetikon, olje grozdnih pešk, glicerin, kakavovo maslo, ekstrakt marelice, karitejevo maslo, CI 19140, CI 42090*

20. ZIAJA mleko za telo s kakavovim maslom

Sestavine: *voda, palmino olje, karitejevo maslo, sojino olje, arašidovo olje, orehovo olje, kakavovo maslo, CI 42090, CI 19140, CI 16035*

21. Fruttini losjon za telo, češnja in vanilija

Sestavine: *voda, trigliceridi, dikaprilil eter, kakavovo maslo, sončnično olje, olje sladkega mandljevca, tokoferil acetat*

22. Fenjal intenzivno mleko za telo

Sestavine: *voda, trigliceridi, cetil alkohol, karitejevo maslo, olje sladkega mandljevca, fenoksietanol, etilheksil glicerin*

23. You mleko za telo, limonska trava

Sestavine: *voda, cetil alkohol, kokosovo olje, olje sladkega mandljevca, ekstrakt limonine trave, tokoferol, citral.*

24. Tehnochem d.o.o kokosovo mleko za telo

Sestavine: *voda, tekoči parafin, propilen glikol, jojoba olje, indijski mangovec, PEG-60 hidrogenirano ricinusovo olje, ekstrakt kivija, stearinska kislina*

25. VANDINI losjon za telo, tahiti vanilija in makadamija

Sestavine: *voda, glicerin, ciklopentasiloksan, sončnično olje, karitejevo maslo, olje makadamije, allantoin, ekstrakt sladke vanilije*

26. Frutinni losjon za telo, kokos in banana

Sestavine: *voda, cetil alkohol, izopropil palmitat, karitejevo maslo, olje sladkega mandljevca, fenoksietanol, niacinamid, kokosovo olje, parfum*

27. Le Petit Marseillais, losjon za telo (karitejevo maslo, arganovo olje in sladki mandelj)

Sestavine: *voda, tekoči parafin, glicerin, PEG-6 stearat, hidrogenirani palmini trigliceridi, karitejevo maslo, arganovo olje, olje sladkega mandljevca*

28. Neutrogena losjon za suho in občutljivo kožo

Sestavine: *voda, glicerin, tekoči parafin, vazelin, palmitinska kislina, stearinska kislina, tokoferil acetate, fenoksietanol*

29. Afrodita mleko za telo mineral water

Sestavine: *voda, glicerin, cetearil etilheksanoat, cetearil etilheksanoat, izvleček aloe vere, ekstrakt kumare,, ekstrakt guarane, D-limonen, linalool*

30. Dove purely pumpering losjon za telo, jasmin in kokos

Sestavine: *voda, glicerin, stearinska kislina, kokosovo olje, karitejevo maslo sončnično olje, trietanol amin, CI 77891*

31. Kneipp Werke, losjon za telo rdeči mak in konoplja

Sestavine: *voda, olje sladkega mandljevca, karitejevo maslo, makovo olje, konopljinu olje, olje mandarinovca, ekstrakt limonovca, olje sladkega pomarančevca, olje brinovih jagod*

32. L'angelica, mleko za telo z ekstraktom ovsa

Sestavine: *voda, riževo olje, jojoba olje, olje pšeničnih kalčkov, olje sladkega mandljevca, olje ovsa*

33. Kneipp Werke, mleko za telo limonina trava in oliva

Sestavine: *voda, olje sladkega mandljevca, karitejevo maslo, olivno olje, olje mandarinovca, ekstrakt limonovca, olje brinovih jagod, ekstrakt limonine trave, olje navadne cedre*

34. Dresdner Eszenze Naturall, losjon za telo granatno jabolko

Sestavine: *voda, glicerin, olje sladkega pomarančevca, olje grozdnih pešk, ekstrakt granatnega jabolka, sončnično olje, ekstrakt rožmarina*

35. Sante Naturkozmetik, losjon za telo goji jagode

Sestavine: *voda, glicerin, sojino olje, kokosovo olje, karitejevo maslo, ekstrakt navadne kamilice, jojoba olje, kokosovo maslo, ekstrakt goji jagod, ekstrakt limonovca*

36. Sante Naturkozmetik, losjon za telo granatno jabolko

Sestavine: voda, sojino olje, kokosovo maslo, karitejevo maslo, ekstrakt navadne kamilice, jojoba olje, kakavovo maslo, ekstrakt granatnega jabolka, ekstrakt rožmarina

37. Weleda, losjon za telo divja vrtnica

Sestavine: voda, glicerin, jojoba olje, ekstrakt brusnice, karitejevo maslo, kakavovo maslo, ekstrakt damaščanske vrtnice, karagenan

38. Omnia botanoca, losjon za telo arganovo olje

Sestavine: aqua, glicerin, karitejevo maslo, arganovo olje, lešnikovo olje

39. Weleda, losjon za telo granatno jabolko

Sestavine: voda, olje sezama, ekstrakt marelice, karitejevo maslo, olivno olje, ekstrakt granatnega jabolka, olje iz prosa

40. RAUSCH, losjon za telo sensitive korinda

Sestavine: voda, ekstrakt navadnega borača, ekstrakt navadnega koriandra, babasu olje, karitejevo maslo, avokadovo olje, olje pšeničnih kalčkov, arganovo olje, ekstrakt ovsa

REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PREGLED VSEH VZORCEV

Najprej nas je zanimalo, v kolikšni meri so barvila prisotna v izbranih losjnih in mlekih za telo. Izmed sestavin smo s pomočjo literature in mnenj komisij (SCCS in SCCP) identificirali želene sestavine. Najprej smo določili število barvil v posameznem izdelku, kar prikazuje preglednica IV. Ugotovili smo, da 27 izdelkov (67,5 %) od 40 ne vsebuje niti enega barvila, 5 izdelkov (12,5 %) vsebuje po eno barvilo, 6 izdelkov (15 %) vsebuje 2 barvila in dva izdelka (5 %) vsebujeta 3 barvila. V naboru 40 izdelkov je 13 izdelkov (32,5 %) s certifikati o naravni kozmetiki ali deklariranih kot naravna kozmetika (vsebuje sestavine naravnega izvora). Od tega 2 izdelka (15,4 %) vsebujeta barvila.

Preglednica IV: Število barvil v posameznem izdelku

Ime izdelka	Število barvil, ki jih vsebuje
Dove intense nourishing lotion, losjon za telo	1
Dove pure and sensitive, hipoalergen losjon za telo	1
Nivea happy time, losjon za telo	0
Nivea Q10 plus, mleko za telo	0
Nivea aloe vera, vlažilni losjon za telo	0
Garnier s karitejevim maslom, obnovitveno mleko za telo	0
Fruttini jagoda in zvezdnato sadje, losjon za telo	1
Fruttini ingver in marakuja, losjon za telo	2
L'occitane Fleur Cherie, mleko za telo,*	2
L'occitane češnjev cvet, lepčilno mleko za telo*	3
Oriflame Milk&Honey GOLD, mleko za telo	2
VANDINI Pure Hydro bela magnolija, mleko za telo	1
Fruit of the Earth s kakavovim maslom in aloe vero, losjon za telo	2
Accentra olive body lotion, losjon za telo	2
Fa sensual & oil, losjon za telo	0
Ombia bodycare mandelj in vitamin E, mleko za telo	0
Bettina Barty vanilija, losjon za telo	0
Balea z vonjem maline in limonine trave, losjon za telo	0
Fleur de Sante z vonjem kivija in limete, mleko za telo	2
ZIAJA kakavovo maslo, mleko za telo	3
Fruttini češnja in vanilija, losjon za telo	0

Fenjal, intenzivno mleko za telo	0
You limonska trava, mleko za telo	0
Tehnochem d.o.o kokos, mleko za telo	0
VANDINI tahiti vanilija in makadamija, losjon za telo	0
Frutinni kokos in banana, losjon za telo	0
Le Petit Marseillais, losjon za telo*	0
Neutrogena, losjon za suho in občutljivo kožo	0
Afrodita mineral water, mleko za telo	0
Dove purely pumpering jasmin in kokos, losjon za telo	1
Kneipp Werke rdeči mak in konoplja, losjon za telo*	0
L'angelica z ekstraktom ovsa, mleko za telo*	0
Kneipp Werke limonina trava in oliva, mleko za telo*	0
Dresdner Essenze granatno jabolko, losjon za telo *	0
certifikat BDIH	
Sante Naturkozmetik goji jagode, losjon za telo *certifikat	0
NaTrue in BDIH	
Sante Naturkozmetik granatno jabolko, losjon za telo	0
*certifikat NaTrue in BDIH	
Weleda divja vrtnica, losjon za telo *	0
Omnia botanica arganovo olje, losjon za telo *	0
Weleda granatno jabolko, losjon za telo*	0

Opombe: * - zvezdica pri nekaterih izdelkih pomeni, da je izdelek certificiran ali deklariran kot naravna kozmetika (vsebuje sestavine naravnega izvora)

Nato smo pregledali, katera barvila so največkrat prisotna v losjonih in mlekih za telo ter določili število izdelkov, ki to barvilo vsebujejo. Rezultati so prikazani v preglednici V. Ugotovili smo, da so največkrat prisotna barvila v pregledanih losjonih in mlekih za telo CI 19140 (Yellow Number 5) in CI 77891 (titanov dioksid), ki se nahajata v štirih izdelkih ter CI 16035 (Red Number 40) in CI 42090 (Brilliant Blue FCF), ki sta prisotna v treh izdelkih.

Preglednica V: Barvila, ki se najpogosteje pojavljajo v izdelkih in število izdelkov, ki ga vsebuje

Barvilo (CI oznaka)	Število vzorcev, ki ga vsebuje	Delež vzorcev, ki ga vsebuje (%)
CI 14700 (rdeče 4)	1	2,5
CI 15985 (oranžno FCF)	2	5
CI 16035 (rdeče AC)	3	7,5

CI 19140 (tartrazin)	4	10
CI 42090 (briljantno modro FCF)	3	7,5
CI 47005 (kinolin rumeno)	2	5
CI 77091 (mica/sljudi)	1	2,5
CI 77491 (železovi oksidi)	2	5
CI 77492 (železovi oksidi)	1	2,5
CI 77891 (titanov dioksid)	4	10

Primerjava prisotnosti barvil v losjonih in mlekih za telo

V naboru 40 različnih vrst mleka za telo in losjonov smo zajeli 24 losjonov in 16 vrst mleka za telo. Pregled izdelkov je pokazal, da se barvila nahajajo v sedmih losjonih in šestih vrstah mleka za telo.

Delež barvil v losjonih za telo

V naboru 24 izdelkov se barvila pojavijo v 7 izdelkih (29,2 %). Število losjonov za telo, ki vsebujejo posamezno barvilo, je navedeno v preglednici VI. Najpogosteje uporabljeno barvilo v losjonih za telo je titanov dioksid, ki se nahaja v treh izdelkih. Ugotovljeni rezultati pa kažejo, da se uporabljajo najrazličnejša barvila. V losjonih smo našli tudi oranžno FCF, rdeče AC, tartrazin, briljantno modro FCF in kinolin rumeno. En izdelek vsebuje kombinacijo treh barvil, sicer pa se v losjonih za telo najpogosteje pojavlja po eno barvilo.

Preglednica VI: Število losjonov za telo, ki vsebuje posamezno barvilo

Barvilo (CI oznaka)	Število vzorcev, ki ga vsebuje	Delež vzorcev, ki ga vsebuje (%)
CI 77891	3	12,5
CI 19140	1	4,17
CI 42090	1	4,17
CI 15985	1	4,17
CI 47005	1	4,17
CI 16035	1	4,17
Skupaj	7	29,2 %

Delež barvil v različnih vrstah mleka za telo

V naboru 16 izdelkov se barvila pojavijo v 6 izdelkih (37,5 %) Število različnih vrst mleka za telo, ki vsebujejo posazmeno barvilo, je prikazano v preglednici VII, iz katere lahko razberemo, da se veliko barvil pojavi po dvakrat (v 4 izdelkih). To so briljantno modro FCF, tartrazin, rdeče AC ter železovi oksidi. V enem izdelku smo našli titanov dioksid, železove okside in sljudo. Kombinacijo več barvil bolj pogosto najdemo v mlekah za telo.

Preglednica VII: Število mleka za telo, ki vsebuje posamezno barvilo

Barvilo (CI oznaka)	Število vzorcev, ki ga vsebuje	Delež vzorcev, ki ga vsebuje (%)
CI 42090	2	12,5
CI 19140	2	12,5
CI 16035	2	12,5
CI 77891	1	6,25
CI 77491	2	12,5
CI 77492	1	6,25
CI 77019	1	6,25
Skupaj	6	37,5 %

Delež barvil v izdelkih s certifikati o naravni kozmetiki in izdelkih, ki so deklarirani kot naravna kozmetika (sestavine naravnega izvora)

Trinajst izmed nabora izdelkov je opremljenih s certifikati o naravni kozmetiki ali pa so deklarirani kot naravna kozmetika in zagotavljajo, da so sestavine v izdelku naravnega izvora. To so z zvezdico označeni izdelki v preglednici IV. Enajst izdelkov (84,6 %) ne vsebuje barvil, eden vsebuje dve barvili (CI 77492, CI 77491), eden pa tri barvila (CI 77019, CI 77891, CI 77491). CI 77491 in CI 77492 predstavljata železove okside, CI 77019 je sljuda in CI 77891 je titanov dioksid. Rezultati so predstavljeni v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Barvila v izdelkih s certifikati o naravni kozmetiki in izdelkih, ki so deklarirani kot naravna kozmetika (sestavine naravnega izvora)

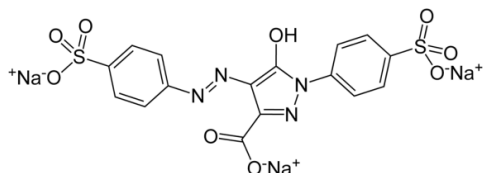
Ime izdelka	CI oznaka barvila	Število barvil
L'occitane mleko za telo, Fleur Cherie	CI 77492, CI 77491	2
L'occitane lepotilno mleko za telo češnjev cvet	CI 77019, CI 77891, CI 77491	3
Le Petit Marseillais, losjon za telo	/	0
Kneipp Werke, losjon za telo rdeči mak in konoplja	/	0
L'angelica, mleko za telo z ekstraktom ovesa	/	0
Kneipp Werke, mleko za telo limonina trava in oliva	/	0
Dresdner EsSENze, losjon za telo granatno jabolko	/	0
Sante Naturkozmetik, losjon za telo goji jagode	/	0
Sante Naturkozmetik, losjon za telo granatno jabolko	/	0
Weleda, losjon za telo divja vrtnica	/	0
Omnia botanica, losjon za telo arganovo olje	/	0
Weleda, losjon za telo granatno jabolko	/	0
RAUSCH, losjon za telo sensitive korinda	/	0

Vidimo, da se v enem izdelku (7,69 %) nahaja titanov dioksid, za katerega smo ugotovili, da je eno najbolj pogosto uporabljenih barvil v losjonih in mlekih za telo. To je v skladu s certifikatom, ki zagotavlja, da so sestavine naravnega izvora. Enajst izdelkov sicer ne vsebuje barvil, ostala dva pa dve oziroma tri barvila, torej enako ali celo več kot izdelki brez certifikatov o naravni kozmetiki. Pogosta je tudi uporaba železovih oksidov, ki smo jih našli v dveh izdelkih (15,38 %). Vsa barvila pa lahko glede na izvor razvrstimo med naravna barvila, torej so v skladu z zahtevami certifikata.

4.2 NAJPOGOSTEJE ZASTOPANA BARVILA V LOSJONIH IN RAZLIČNIH VRSTAH MLEKA ZA TELO

4.2.1 Osnovni podatki najpogostejše uporabljenih barvil

1. CI 19140 (angl. Yellow Number 5) ali tartrazin



Empirična formula : C₁₆H₉N₄Na₃O₉S₂

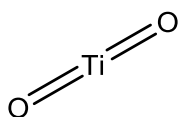
Molekulska masa: 534,37 g/mol

E oznaka: E102

Tartrazin je trdna snov rumene barve v obliki prahu in je topen v vodi. Spada med azo barvila in se pridobiva s kemijsko sintezo. V svetu se azo barvila na široko uporabljajo v prehrani, farmacevtski industriji, tekstilni industriji in kozmetiki. Njihove dobre lastnosti so, da ne obledijo, v prisotnosti zraka in kisika so stabilnejša od naravnih barvil in izdelek močno obarvajo že v majhnih koncentracijah, slabe pa, da niso topna v olju in imajo lahko precej neželenih učinkov. Tartrazin je drugo najbolj uporabljano barvilo na svetu. V kozmetiki se uporablja predvsem v šamponih, parfumi, penah in losjonih za telo. Velja za enega najbolj nevarnih barvil, saj lahko izzove alergijske reakcije pri osebah, ki so preobčutljive na salicilno ali benzojsko kislino in pri ljudeh, ki boleajo za astmo. Lahko povzroči motnje dihanja, motnje vida in izpuščaje na koži. Povezujejo ga tudi s tumorji ščitnice in poškodbami kromosomov. Predvidevajo, da je izpostavitvev otrok tartrazinu povezana s hiperaktivnostjo. Prepovedan je na Švedskem in Norveškem, medtem ko je v Sloveniji in ZDA dovoljen. Priporočen dnevni odmerek za tartrazin znaša 5 mg/kg/telesne teže, kar znaša 150 mg/dan za 30 kg težkega otroka. Povprečen človek naj bi zaužil 15 mg barvila na dan, vendar veliko otrok ta dnevni odmerek količinsko večkrat preseže. (22, 23, 24)

Tartrazin se v gastrointestinalnem traktu pod vplivom črevesne mikroflore razgradi v različne presnovke. Eden od teh je sulfanilna kislina, ki nastane pri razpadu azo (N=N) vezi. Zaznali so jo v urinu v študiji na podganah po peroralni aplikaciji. (25)

2. CI 77891 (titanov dioksid, TiO_2)



Empirična formula: TiO_2

Molekulska masa: 79,866 g/mol

E oznaka: E171

Titanov dioksid je trdna anorganska kemijsko stabilna snov. Je prah bele barve, ki je brez vonja in netopen v vodi in drugih toplih. (26) V naravi se nahaja v različnih kamnitih in mineralnih peskih. Že vrsto let se kot bel pigment uporablja v industriji barv in lakov, v papirju, lepenkah, plastiki ter tudi v kozmetiki in farmacevtskih izdelkih. (27) Poznamo več kristaliničnih oblik titanovega dioksida; anataz, rutil in brukit. Anatazna oblika je manj stabilna in občutljiva na svetlobo, zato so kmalu začeli proizvajati rutilno obliko, ki ima boljšo prekrivno moč ter je obstojnejša na svetlobi. (28) Čeprav je rutil bolj obstojen, pa se v farmacevtske in kozmetične namene večinoma uporablja anatazna oblika TiO_2 . (29)

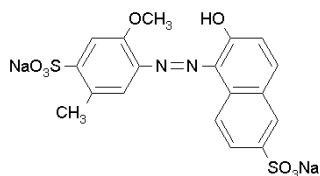
Titanov dioksid ima mnogo dobrih lastnosti, zaradi katerih se pogosto uporablja v farmaciji in kozmetični industriji. Filmsko obloženim tabletam daje značilno belo barvo, v kozmetičnih izdelkih pa poveča motnost, kjer je le-ta zaželen, saj tako povečamo stabilnost sistema in zavarujemo na svetlobo občutljive aktivne sestavine v izdelku. Uporablja se tudi za zgoščevanje texture izdelkov in kot UV-filter. Zaradi visokega lomnega količnika ima lastnosti, ki vplivajo na sipanje svetlobe, zato je zelo pomemben pri izdelavi pripravkov za zaščito pred soncem. S spreminjanjem velikosti delcev lahko vplivamo na količino razpršene svetlobe. Poleg tega absorbira v širokem spektru UV sevanja in deluje kot fizična ovira, ki varuje kožo pred škodljivimi UVA in UVB sončnimi žarki. V kombinaciji z drugimi barvnimi pigmenti titanov dioksid tvori različne odtenke barv in barvo fiksira. V ta namen se titanov dioksid uporablja v dekorativni kozmetiki, na primer v ličilih za ustnice in pudrih v prahu. (27, 29)

Nanodelci titanovega dioksida

Nanodelci so definirani kot drobni skupki materiala, ki so manjši od 100 nm vsaj v eni dimenziji in jih s prostim očesom ne vidimo. Nanodelci imajo zaradi svoje večje specifične površine drugačne fizikalne in kemijske lastnosti od večjih delcev identičnega materiala.

Večja specifična površina takšnim delcem poveča reaktivnost, zato jih lahko uporabljamo kot katalizator. (30) Nanodelci titanovega dioksida se uporabljajo kot UV filtri v izdelkih za zaščito pred soncem. V prilogi VII direktive o kozmetičnih izdelkih najdemo podatek o najvišji dovoljeni koncentraciji, ki znaša 25 %. (31)

3. CI 16035 (angl. Red Number 40, rdeče AC)



Empirična formula: $C_{18}H_{14}N_2Na_2O_8S_2$

Molska masa: 496,42 g/mol

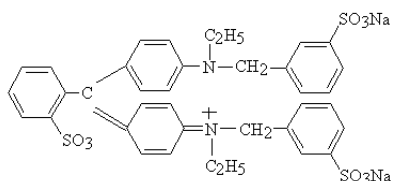
E oznaka: E129

Rdeče AC je sintetično azo barvilo, ki je dovoljeno za uporabo v pijačah, sladicah, bombonih, žitih, zdravilih in kozmetičnih izdelkih. Njegova uporaba je vsesplošna, zato je tudi daleč najbolj uporabljeno barvilo na svetu. Je topno v vodi, a netopno v etanolu. Priporočen dnevni odmerek za rdeče AC znaša 7 mg/kg telesne teže/dan, kar pomeni 210 mg barvila za otroka, ki tehta 30 kg. Glede na statistiko verjetno veliko otrok priporočen dnevni odmerek kar nekajkrat prekorači. (25, 32).

V študiji na podganah so ugotovili, da se precejšen delež ali odstotek barvila v organizmu prebavi. 29 % nespremenjenega barvila so zaznali v blatu in 0,1 % v urinu, ostalih 70,9 % barvila pa se v gastrointestinalnem traktu pod vplivom azo-reduktaz presnovi do dveh metabolitov - kresidin-4-sulfonske kisline in 1-amino-2-naftol-6-sulfonske kisline. (25)

Za barvilo rdeče AC je znano, da lahko draži kožo, oči, mukozne membrane ter respiratorni trakt. (33)

4. CI 42090 (angl. Brilliant Blue FCF, briljantno modro FCF)



Empirična formula: $C_{37}H_{34}N_2Na_2O_9S_3$

Molska masa: 792,85 g/mol

E oznaka: E133

Briljantno modro FCF je kemijsko natrijeva sol in je topno v vodi ter ga uvrščamo med sintetična barvila. Leta 1982 je ameriško združenje FDA odobrilo trajno uporabo barvila briljantno modro FCF v zdravilih za zunanjo uporabo in za uporabo v kozmetiki, razen v izdelkih, ki se nanašajo v neposredno bližino oči. V kombinaciji s tartrazinom tvori različne odtenke zelene. (25, 34, 35)

Barvilo briljantno modro FCF se po peroralni izpostavitvi slabo absorbira v sistemski obtok. V študiji na podganah so ugotovili, da se je 96 % zaužitega barvila izločilo nespremenjenega z blatom. Različne študije genotoksičnosti so pokazale, da briljantno modro FCF ni genotoksično. V nekaterih študijah pa je briljantno modro FCF povzročilo kromosomske aberacije (spremembe kromosomov, ki jim dajejo nenormalno obliko zaradi izgube dela kromosoma, podvojitve, translokacije, inverzije in drugih sprememb). (25, 36)

4.3 VARNOST UPORABE BARVIL V LOSJONIH IN RAZLIČNIH VRSTAH MLEKA ZA TELO

Rezultati številnih raziskav evropskih in svetovnih organizacij so pokazali, da so barvila lahko potencialno toksična za ljudi in imajo neželene učinke. Predvsem se jih veliko omenja v povezavi z alergijami, rakom ter hiperaktivnostjo, razdražljivostjo in agresivnostjo pri otrocih. Na vedenje otrok naj bi negativno vplivala predvsem mešanica različnih sintetičnih barvil, kar pa je zaskrbljujoče, saj je uporaba barvil po nekaterih podatkih danes petkrat večja kot pa leta 1955. Od leta 2010 je tudi zakonsko predpisano, da morata biti hrana in pijača, ki ta barvila vsebujeta, primerno označena. (37)

Po pregledu osnovnih lastnosti najbolj uporabljenih barvil v losjoni in različnih vrstah mleka za telo (tartrazin, titanov dioksid, rdeče AC in briljantno modro FCF), smo pregledali varnost uporabe teh barvil in določili, katera barvila so najbolj primerna za uporabo v tovrstnih izdelkih.

4.3.1 Osnovni toksikološki testi

Osnovni toksikološki testi omogočajo vrednotenje nevarnosti substanc za zdravje ljudi. Opravimo teste akutne toksičnosti, iritacije in korozivnosti, preobčutljivostne reakcije, dermalne absorpcije, toksičnosti po ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti.

- **Akutna toksičnost**

Pri akutni toksičnosti govorimo o tistih škodljivih učinkih na zdravje, ki se pojavijo pri enkratni izpostavitvi neki substanci ali več odmerkih, danih v 24 urah. (38) S testi akutne toksičnosti dobimo vrednost LD₅₀ smrtni odmerek (mg snovi/kg telesne teže), ki povzroči smrt pri 50 % izpostavljenih živali. LD₅₀ služi klasificiranju snovi glede na toksičnost v različne kategorije, ki nam povedo stopnjo tveganja pri izpostavljenosti. Z izvedbo teh testov ugotovimo, kako strupena je neka snov pri različnih odmerkih in tako lahko sprejmemo ustrezne ukrepe za zaščito ljudi, živali in okolja ter informacije uporabimo za razvoj opozoril, zaščitne embalaže, zaščite ljudi in omejitve količine snovi. (39) *In vitro* metoda za test akutne toksičnosti žal še ne obstaja.

- **Toksičnosti po ponavljajočih odmerkih**

Učinek substanc je po enkratni in ponavljajoči se izpostavljenosti lahko različen. Študije ponavljajoče aplikacije nam podajo informacije o vplivu snovi na tarčne organe skozi daljše časovno obdobje. Največkrat se opravljajo 28-dnevni in 90-dnevni testi, lahko pa študija traja tudi dve leti. S pridobljenimi podatki določimo NOAEL - najmanjšo količino snovi, ki ne povzroči škodljivih učinkov, ki jo nato uporabimo za izračun meje varne uporabe (angl. »margin of safety - MoS«). Tudi za testiranje toksičnosti po ponavljajočih odmerkih še ne poznamo primerne *in vitro* metode. (38)

- **Iritacija in korozija**

Draženje ali iritacija kože je reverzibilna poškodba kože po aplikaciji neke substance. Zaradi neposredne toksičnosti te substance na celice in žile v koži pride do lokalne reakcije. S testi iritacije opazujemo reverzibilne poškodbe po aplikaciji testne substance za 4 ure. Za tovrstno testiranje poznamo tri validirane *in vitro* alternativne metode, ki temeljijo na rekonstruiranem človeškem epidermisu (EpiSkinTM, Modified EpidermTM Skin Irritation Test, SkinEthikTM Reconstructed Human Epidermis (OECD 439)). (39) Korozija pomeni ireverzibilno poškodbo tkiva in je posledica škodljivega vpliva neposrednega kemičnega delovanja na tkiva. S testi korozije ocenimo zmožnost snovi, da na koži pusti trajne posledice. Na voljo imamo pet validiranih *in vitro* metod (TER test, EpiSkinTM, EpiDermTM, SkinEthikTM, EST-1000). V sklopu testiranj iritacije in korozivnosti pa se opravi tudi teste iritacije oči. V ta namen se izvaja 21-dnevni Draizeov test na zajčjem očesu. Alternativne metode testiranja iritacije oči še ne poznamo, razen testov na izoliranem kokošjem ali govejem očesu za testiranje močnih iritantov ali korozivnih snovi. (20) Barvila lahko povzročijo iritacijo kože, zato se tovrstna testiranja izvajajo v sklopu ocene varne uporabe barvil.

- **Preobčutljivostne reakcije**

Senzitizator ali alergen je snov, ki pri določenih dovzetnih posameznikih lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo. Alergenim snovem določamo alergijski potencial po dermalnem nanosu. Poznamo tri validirane *in vivo* laboratorijske metode; test na lokalnih limfnih vozlih miši (LLNA), maksimizacijski preskus na morskih prašičkih (GPMT) in Buehlerjev test. Velikokrat se kot začetno testiranje preobčutljivosti opravi LLNA test, ki temelji na primerjavi proliferacije limfocitov skupine živali, ki je izpostavljena snovi, in kontrolne skupine, ki snovi ni bila izpostavljena. Rezultat podamo kot stimulacijski indeks (SI), ki je količnik med proliferacijo limfocitov testne in kontrolne skupine. Ta je sorazmerna koncentraciji aplicirane snovi, zato lahko snovi med seboj primerjamo. EC₃ predstavlja koncentracijo snovi, pri kateri je proliferacija limfocitov glede na kontrolo trikratna in služi za kvantitativno primerjavo alergenov med seboj. (20) Pri preskusni metodi z morskimi prašički se odziv šteje kot pozitiven, če se preobčutljivost pokaže pri vsaj 30 % živali, pri Buehlerjevem testu pa vsaj pri 15 % testiranih živali. Snov, ki povzroči take odzive, dobi oznako R43, ki nam pove, da snov lahko povzroči alergijsko reakcijo. Če izdelek vsebuje snov s to oznako, mora biti na ovojnini navedeno dodatno opozorilo: »*Lahko povzroči alergijske reakcije. Vsebuje [ime snovi]*«. (20, 40, 41)

Za spodbujanje alergijske reakcije in posledično za ugotavljanje kontaktnega alergijskega dermatitisa se uporabljajo kožni (epikutani) testi. Testiranje se izvede tako, da nanesemo alergen na obliž, ki ga prilepimo preiskovancu na kožo. Pri alergičnem bolniku se na mestu kontakta po določenem času pojavi rdečina. Testi preobčutljivosti kože so zelo pomembni pri oceni varnosti barvil, saj barvila lahko izzovejo preobčutljivostno reakcijo tipa I in IV. Te reakcije se lahko pojavijo na mestu izpostavitve ali drugih delih telesa in so lahko tudi sistemske.

- Pri preobčutljivostni reakciji tipa I gre za mehanizem takojšnje ali reaginske ali protitelesno posredovane reakcije. Alergen poveže receptorje IgRε preko IgE, nato sledi degranulacija mastocitov. Ko pride alergen do tarčnega organa (koža in mukusne membrane), lahko povzroči nastanek urtikarije, angioedem ali alergijski rinitis.
- Pri preobčutljivostni reakciji tipa IV gre za mehanizem pozne ali celično posredovane preobčutljivosti. Alergen aktivira limfocite T, ki nato preko citokinov aktivirajo makrofage, čemur sledi lokalno vnetje. Najpogostejši primer reakcije tipa IV je kontaktni dermatitis. (20)

- **Genotoksičnost in mutagenost**

O mutagenosti govorimo, ko pride do nastanka trajnih prenosljivih sprememb v genskem materialu celice ali organizma. Te spremembe lahko zajemajo spremembe posameznega gena, genskega segmenta, zaporedja genov ali kromosomov. Genotoksičnost je širši pojem, saj zajema tudi procese, ki spreminjajo vsebnost in strukturo deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki niso nujno povezani z mutagenostjo. Testi genotoksičnosti vključujejo teste, ki nam pokažejo poškodbe DNA in tudi teste mutagenosti na genskem nivoju. V sklopu teh testiranj se preverja tudi klastogenost snovi in aneuploidija. Klastogenost pomeni prekinitev kromosomov in posledično preurejenost ali izgubo kromosomskih segmentov, o aneuploidiji pa govorimo, ko v celici pride do spremembe števila kromosomov. Za testiranje genskih mutacij imamo na voljo dva testa: test povratnih mutacij bakterij ter *in vitro* test mutacij sesalskih celic, za testiranje klastogenosti in aneuploidije pa izvajamo *in vitro* mikronukleusni test ali *in vitro* test kromosomskih aberacij. (20)

- **Reproduktivne toksikološke študije**

Reproduktivna toksičnost opisuje vsakršne škodljive vplive snovi na razmnoževanje sesalcev. Izvaja se eno- in dvo-generacijske študije, pri čemer opazujemo zmožnost razmnoževanja in tudi vse ne-dedne škodljive vplive na potomcih kot so smrt, zaostalost v rasti ter strukturne in funkcijske nepravilnosti. Poznamo tri *in vitro* teste embriotoksičnosti, ki pa ne pokrivajo celotnega območja. Alternativne metode na tem področju zaenkrat še niso znane. (20)

- **Karcinogenost**

Snov je definirana kot karcinogena, če povzroči nastanek tumorjev, tako benignih kot malignih ali poveča njihovo pojavnost, pojavnost malignih bolezni, ali skrajša čas nastanka tumorjev. Klasificiramo jih na genotoksične karcinogene in ne-genotoksične karcinogene. Za prve velja, da povzročijo nastanek raka zaradi vpliva na DNA, pri ne-genotoksičnih pa gre za drugačen mehanizem, na primer vpliv na hormone. Za testiranje karcinogenosti *in vitro* še ne poznamo alternativne zamenjave za testiranje na živalih. V razvoju je metoda, ki temelji na transformaciji embrionalnih celic sirijskega hrčka (CTA). Test naj bi detektiral tako genotoksične kot tudi ne-genotoksične snovi. (20)

- **Dermalna absorpcija**

Za testiranje dermalne absorpcije se izvaja že dobro uveljavljen *in vitro* test s Franzovo difuzijsko celico. Kot membrano najpogosteje uporabljamo človeško ali prašičjo kožo. Substanca je sistemsko razpoložljiva, ko preide iz rožene plasti v žive plasti kože. Podatek, ki ga dobimo, je ključen za izračun MoS (izračun meje varne uporabe) in oceno varnosti. V

primeru substance z zelo nizko dermalno absorpcijo in omejenim prehajanjem, kot so na primer barvila z veliko molekulsko maso in nizko topnostjo v organskih topilih ali vodi, povrhnjico lahko izključimo, če se dokaže, da ni bilo prehoda snovi skozi kožo v receptorsko tekočino Franzove difuzijske celice. (20)

Za končno oceno varnosti testirane sestavine izračunamo vrednost MoS (angl. »margin of safety«, meja varne uporabe), s katerim dobljene rezultate testiranja ekstrapoliramo na človeka. MoS je definiran kot količnik med NOAEL (angl. »The No Observed (Adverse) Effect Level«, najvišji odmerek, pri katerem niso opazili nobenih neželenih učinkov) in SED (ang. »systemic exposure dose«, količina sistemske razpoložljive snovi ob predvidljivi uporabi) :

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

Pri tem upoštevamo površino dela telesa, kjer se izdelek uporablja, dermalno absorpcijo, povprečno maso človeka (70 kg) in frekvenco aplikacije. V tem izračunu je upoštevan faktor 10 (4,0 x 2,5) za razlike v toksikokinetiki in toksikodinamiki med vrstami in faktor 10 (3,2 x 3,2) za razlike znotraj vrste. Snov je ocenjena kot varna, če vrednost MoS znaša vsaj 100. (20)

4.3.2 Toksikološki profili najpogostejše zastopanih barvil v losjonih in različnih vrstah mleka za telo

4.3.2.1 Tartrazin

Tartrazinu smo lahko izpostavljeni na več načinov. V telo lahko pride preko vdihavanja, zaužitja, stika z očmi ali preko kože. Njegov LD₅₀ znaša 12 750 mg/kg (poskus so izvedli na miškah). (44) Njegov ADI (angl. »Acceptable Daily Intake« - sprejemljiv dnevni vnos) je leta 2009 določila EFSA (Evropska agencija za varnost hrane) in znaša 7.5 mg/kg telesne teže/dan, NOAEL pa 5 %, kar pomeni 2 641 mg/kg tt/dan za samčke in 3 348 mg/kg tt/dan za samičke (študija na podganah). (42, 43)

Obstajajo številne študije tartrazina, ki proučujejo genotoksičnost, karcinogenost in preobčutljivostne reakcije, kažejo pa tudi na dražilno delovanje v stiku s kožo in očmi pri akutni izpostavljenosti in je nevaren za zdravje v primeru vdihavanja in zaužitja pri kronični izpostavljenosti. (44)

Genotoksičnost

V šestih od enajstih testov so raziskovalci ugotovili genotoksičen vpliv tartrazina. Leta 1985 je Ministrstvo za zdravje v ZDA (U.S. Department of Health and Human Services - HHS) kritično ocenilo dve izmed opravljenih študij, zaradi nestrinjanja z rezultati, ki so nakazali, da

tartrazin povzroča kromosomske aberacije na kultiviranih celicah *in vivo*. Sasaki in sodelavci so kasneje dokazali, da tartrazin povzroča okvare DNA *in vivo*. (25) V študiji na miškah so Durnev in sodelavci (1995) dokazali, da tartrazin pri *per os* izpostavitvi dnevnu odmerku 0.5 – 5 mg/kg tt/dan ne povzroči kromosomskih aberacij na celicah kostnega mozga. Prav tako so tudi *in vitro* testi na sevu *Salmonelle typhimurium* pokazali negativne rezultate. Kljub nekaterim dokazom o genotoksičnem vplivu tartrazina je EFSA podala mnenje, da tartrazin ni genotoksičen. (25, 45)

Karcinogenost

Najzgodnejše raziskave kronične izpostavljenosti so obsegale majhno skupino 12 podgan na odmerni skupino. Podgane so dve leti hranili z 0, 0.5, 1, 2 in 5 % tartrazinom. V tej študiji niso zaznali karcinogenega ali toksičnega vpliva tartrazina na organizem. Mnogo znanstvenikov meni, da rezultati niso zanesljivi, saj je študija vključevala premajhno število živali, poleg tega niso bile izpostavljene v obdobju razvoja v maternici. (25)

Kmalu za tem so opravili obsežne raziskave, v katere so vključili skupine po 70 podgan/spol . Vsaka skupina je bila izpostavljena določeni koncentraciji tartrazina (0, 0.1, 1, 2 in 5 %) s pričetkom v stadiju razvoja v maternici za dobo 30 mesecev ali dokler ni preživel 10 živali v skupini. Rezultati so pokazali, da tartrazin v omenjenih koncentracijah ne izkazuje škodljivih vplivov na plod in ne vpliva na število mrtvo rojenih mladičev ali dojenje. Opravili so tudi histopatološke preiskave na 10 živalih moškega in ženskega spola po 12 mesecih, kot priporočajo smernice FDA, pri čemer niso zabeležili nobenih škodljivih vplivov. V tej študiji so določili tudi NOAEL, ki znaša 5 % za oba spola. Kasneje so podobno študijo opravili tudi na miškah, kjer prav tako niso zabeležili škodljivih učinkov tartrazina na organizem. Študija na miših je bila neustrezna, zato je ni mogoče uporabiti v podporo varnosti barvila. (25)

V tartrazinu so lahko prisotni karcinogeni kontaminanti, kot sta benzidin in 4-aminobifenil. FDA omejuje prisotnost benzidina na 1 ppb, saj se je v zgodnjih devetdesetih letih izkazalo, da so nekatere serije barvila vsebovale tudi 83 ppb prostega in vezanega benzidina, ki pa se je po razkroju v gastrointestinalnem traktu pretvoril v prosto obliko. Leta 1985 je FDA izdala oceno tveganja za nastanek raka, v kateri so izračunali, da je pri 4 od 10 milijonov ljudi možen razvoj raka, kar pa ni zaskrbljujoče (kategorija 1 na milijon ljudi). V oceni tveganja pa niso upoštevali a) večje občutljivosti otrok na karcinogene snovi, b) večje porabe tartrazina pri otrocih glede na splošno prebivalstvo, c) znatnega povečanja porabe tartrazina na prebivalca po letu 1990, d) možnosti, da so nekatere serije barvil onesnažene z velikimi

količinami vezanega benzidina in drugih karcinogenov in e) prisotnosti drugih podobnih onesnaževalcev. Ker se uvoz barvil s Kitajske, Indije in drugih držav povečuje, je pomembno, da se redno izvajajo testi, s katerimi kontroliramo prisotnost vezanih onesnaževalcev. (25)

Reakcije preobčutljivosti

Splošno znano je, da tartrazin lahko povzroči reakcije preobčutljivosti, če pride v stik s kožo in očmi. Najpogostejši obliki reakcije sta urtikarija in astma. Pri 26 % bolnikov z različnimi alergijskimi boleznimi so zabeležili preobčutljivostno reakcijo na tartrazin po 10-15 minutah po zaužitju 50 mg barvila. Zabeležili so tudi druge znake preobčutljivosti, kot so zamegljen vid, vročina, oteženo dihanje, splošna oslabelost in srbenje. (25) Znana sta dva primera netolerance tartrazina pri otrocih, kjer je le-ta povzročil glavobol, težave pri učenju, vedenjske motnje in depresijo pri odmerkih 5 in 10 mg *per os*. Pri drugem primeru je prišlo do edema obraza, koprivnice, abdominalne bolečine in blage hipotenzije. Pojavnost netolerance na tartrazin je bila v primeru koprivnice in angioedema ocenjena na manj kot 1 %. (46)

Tartrazin lahko v kombinaciji z drugimi aditivi (na primer natrijevim benzoatom) povzroči blago ali resno hiperaktivnost pri otrocih. Znana je tudi povezava med netoleranco na aspirin in preobčutljivostjo na tartrazin. Pri približno polovici pacientov s pozitivno reakcijo na aspirin so zaznali reakcijo preobčutljivosti na tartrazin. Zaradi vseh omenjenih tveganj je njegova uporaba v kozmetičnih izdelkih in hrani morda sporna. (25)

4.3.2.2 Titanov dioksid (TiO_2)

Titanov dioksid (TiO_2) je relativno neškodljiv prah in je splošno znan kot nedražilna in nestrupena pomožna snov. Industrijsko se bolj uporablja pigmentni TiO_2 , v farmaciji in kozmetičnih izdelkih pa v obliki nanodelcev. Znano je, da povzroča oksidacijo nenasičenih lipidov in ob inhalaciji lahko draži dihala. Njegov LD_{50} znaša več kot 10 g/kg tt pri miših in podganah. (29, 31)

Akutna toksičnost

Rezultati študije akutne peroralne toksičnosti na podganah in miših kažejo, da titanov dioksid ni strupen in ne povzroča zmanjšanja telesne teže ali smrti pri živalih. (27)

Študije akutne dermalne toksičnosti so opravili na zajcih in podganah. Rezultati testov na zajcih niso znani. Pri podganah so opravili teste glede na smernico OECD 402. Nanesli so enkratni odmerek 2000 mg/kg/telesne teže in vzpostavili okluzijo za 24 ur. Dan za tem so

živali izkazovale klinične znake (ataksija, vroč predel nanosa, hipokinezija (zmanjšanje motorične aktivnosti) in krvave solze. Omenjeni znaki so izginili dva dni po nanosu. Smrti živali ni bilo. (26)

Draženje kože

Opravljenih je bilo kar nekaj študij draženja kože na zajcih in morskih prašičkih (»patch testi«). En dan po izpostavitvi so opazili manjši eritem (rdečina) in edem (oteklina) ali pa znakov ni bilo. Končno mnenje SCCS je, da je titanov dioksid z iritantnim indeksom 0.3 rahlo dražilni ali nedražilni in ni sistemsko toksičen. Prav tako TiO_2 ni dražilni za oko in ne povzroča senzitivizacije kože. (26)

Inhalacija

FDA je pigmentni TiO_2 razglasila za varen in ne-karcinogen, prav tako naj ne bi prodiral skozi kožo. To pa ne velja za nanodelce TiO_2 , za katere je znano, da dražijo dihala. Predvsem je to nevarno za delavce v industrijskih obratih, ki so le-tim vsakodnevno izpostavljeni, zato v obratih veljajo stroga varnostna pravila. Opravljenih je bilo tudi kar nekaj študij na živalih. Rezultati so pokazali, da nanodelci vstopajo v alveole pljuč, se tam nalagajo in povzročijo vnetje ali pa gredo naprej v krvni obtok (odvisno od velikosti delcev). Pri kronično izpostavljenih podganah so nanodelci TiO_2 povzročili povečanje pljuč in pljučne tumorje. Na podlagi teh ugotovitev SCCS ne priporoča uporabe nanodelcev TiO_2 v izdelkih, pri katerih bi prišlo do bistvene inhalacijske izpostavljenosti. (31, 47, 48)

Dermalna/perkutana absorpcija

Opravljenе so bile številne študije *in vivo*, *ex vivo* in *in vitro* na poškodovani in nepoškodovani koži. Dokazali so, da nanodelci TiO_2 , kadar se uporabljajo v kremah, ostanejo v celoti na površini kože ali pa prodirajo v majhni meri do zunanjšega sloja rožene plasti. Prav tako je dokazano, da ne prodira do živih plasti celic kože tako v primeru zdrave kože kot tudi nezdrave kože (luskavica). V neki študiji so ugotovili, da nanodelci TiO_2 lahko prodirajo skozi lasne mešičke, vendar po mnenju SCCP naj ne bi povzročali neželenih učinkov, lahko pa ob izpostavitvi UV svetlobi tvori reaktivne kisikove zvrsti. (47)

Genotoksičnost/mutagenost

Kronična peroralna izpostavljenost nanodelcem TiO_2 dokazano povzroča pretrganje dvojne DNA verige v kostnem mozgu pri miših, kar bi lahko bila posledica vnetja ali oksidativnega

stresa. Prav tako je bilo opazno povečanje sistemskega vnetja, ki se kaže v povečanju vnetnih dejavnikov TNF- α , IFN- γ in IL-8 v periferni krvi. (31)

Karcinogenost

Končno mnenje o rakotvornosti je leta 2006 podala mednarodna agencija za raziskovanje raka IARC, ki je sklenila, da obstaja premalo dokazov, da TiO₂ lahko povzroči raka pri ljudeh. S študijami na živalih pa so dokazali, da lahko inducira nastanek raka, zato so TiO₂ uvrstili v skupino »2B rakotvornih snovi«, kamor spadajo možno rakotvorne snovi za ljudi. (31)

Na osnovi razpoložljivih dokazov je SCCS zaključil, da uporaba nanodelcev TiO₂ kot UV-filtra v koncentraciji do 25 %, kot se uporablja v kremah za sončenje, ne predstavlja tveganja za zdravje ljudi po nanosu na zdravo, nepoškodovano ali opečeno kožo. To pa ne velja za aplikacije, kjer je možna inhalacijska izpostavljenost, kot so izdelki v obliki prahu in izdelki, ki se razpršijo (aerosoli). (26)

4.3.2.3 Rdeče AC

Barvilo rdeče AC ima ADI = 7 mg/kg telesne teže na dan. Njegov LD₅₀ pa znaša več kot 10000 mg/kg tt, ki je bil določen v študiji na zajcih. Barvilo rdeče AC dokazano povzroča okvare DNA *in vivo*. Genotoksično naj bi deloval na celice želodca, debelega črevesa in pljuč miši. Barvilo rdeče AC lahko v kombinaciji z drugimi aditivi povzroči hiperaktivnost pri otrocih. (25, 43)

Preobčutljivostne reakcije

Testi preobčutljivosti so pokazali, da je 15 % pacientov z urtikarijo in angioedemom preobčutljivih na barvilo rdeče AC. (25) Opravili so tudi test z obliži na 200 prostovoljcih, ki so jim nanесли 25 % vodno raztopino barvila in jih opazovali 72 ur. Temu je sledil ponovni nanos barvila po 10 do 14 dneh. V nobenem primeru niso zabeležili, da bi spojina povzročala draženje ali preobčutljivost. (49) EFSA je o barvilu rdeče AC podala mnenje, da je znanih premalo podatkov, da bi lahko dobro ocenili preobčutljivost na omenjeno barvilo. (46)

Kronična toksičnost/kancerogenost

Testi peroralne kronične izpostavljenosti barvilu rdeče AC so izvedli na podganah in miših. Testi so se pričeli v *in utero* fazi. Skupine po 30 živali/spol (generacija 0) so bile izpostavljene različnim odmerkom (0, 0.37, 1.39 in 5.19 %) za obdobje 118 tednov (moška populacija) in 121 tednov (ženska populacija). Skupine po 50 živali/spol so sestavljali naključno izbrani

mladiči (generacija 1) in so bili izpostavljeni enakim pogojem kot generacija 0. Raziskovalci niso zaznali nobenih negativnih v času brejosti in dojenja. Statistično pomemben pa je podatek o zmanjšani telesni teži samic, ki so dobivale najvišji odmerek. S to raziskavo so tudi podali vrednosti NOAEL, ki znašajo 2 829 mg/kg/dan za samčke in 901 mg/kg/dan za samičke. (25)

Enako študijo so izvedli tudi na miškah in pri nekaterih živalih se je razvil rak na retikuloendotelijskem sistemu – RE (del imunskega sistema). Dokazov o karcinogenosti je bilo premalo, zato so študijo zaključili, da barvilo rdeče AC ne povzroča raka na RE. S tem pa se ni strinjal glavni patolog FDA, ki je menil, da obstajajo jasni dokazi o nevarnosti barvila rdeče AC, zato so kmalu izvedli nadaljnje študije. Sprva niso opazili nikakršnih sprememb, proti koncu študije pa so zabeležili povečanje ščitnice pri testnih skupinah, ki sta dobivali najvišji odmerek (samčki in samice). Na koncu so podali zaključek, da barvilo rdeče AC zmanjša latentno dobo (čas od izpostavljenosti do pojava bolezni) in poveča pojavnost tumorjev RE pri miškah. Določili so tudi NOAEL vrednosti za rdeče AC, ki znaša 7 300 mg/kg/dan za samčke in 8 300 mg/kg/dan za samičke miši. (25)

Teratogenost

Izvedli so tudi teste teratogenosti, vendar niso zaznali negativnih vplivov na razvoj plodu. Barvilo rdeče AC lahko vsebuje potencialne karcinogene snovi kot nečistote. To so vezan ali prosti anilin, *p*-krezidin in 1-naftilamin, ki so s strani FDA in IARC označeni kot »potencialno nevarni za zdravje ljudi« (razred 2B po klasifikaciji IARC). (25)

Genotoksičnost/mutagenost

Testi na bakterijah niso pokazali genotoksičnega/mutagenega vpliva barvila rdeče AC. Pozitivne učinke so opazili le pri nekaterih serijah barvila, zato so študijo zaključili z ugotovitvijo, da so ugotovljeni rezultati posledica genotoksičnih nečistot v določeni seriji. (50)

4.3.2.4 Briljantno modro FCF

Leta 2010 je EFSA določila ADI za briljantno modro FCF, ki znaša 7 mg/kg telesne teže/dan. (43) LD₅₀ za podgane znaša več kot 2000 mg/kg telesne teže. (47) Študije na barvilu briljantno modro FCF so pokazale, da ni genotoksično, ne povzroča okvar DNA, zamenjave baznih parov, mutacij ali premika bralnega okvirja. V rezultatih dveh študij je zabeleženo, da briljantno modro FCF povzroča kromosomske aberacije. (25)

Kronična toksičnost/karcinogenost

Na majhni skupini 24 podgan/spol so opravili študijo kronične izpostavljenosti barvilu briljantno modro FCF. Podgane so hranili dve leti z različnimi koncentracijami barvila (0, 0.5, 1, 2 in 5 %). Ugotovili so, da zaužito barvilo ne povzroča povečane umrljivosti, hematoloških sprememb ali sprememb teže organov (srce, jetra, vranica, moda, ledvice) živali. Opravili so tudi študije na psih (pasme Beagle), vendar so rezultate označili za neustrezne, saj je bilo vključenih premalo živali, da bi raziskava ustrezala zahtevam FDA. (25)

V neki študiji, ki jo je sponzoriralo Britansko biološko raziskovalno združenje (British Industrial Biological Research Association), so zaznali povečanje števila ledvičnih tumorjev pri mišjih samcih (7 živali od 30 preživelih), ki so jih hranili 80 tednov z 0.15 % barvilom. Povečanje števila ledvičnih tumorjev je bilo statistično značilno, saj so pri kontrolni skupini tumor opazili le pri eni od 44 preživelih živali. Povezava med odmerkom in učinkom ni znana, saj rezultati skupine, ki je dobivala odmerek 1.5 % barvila niso bili podani. Povzetek raziskave je objavila IARC, popolna raziskava pa nikoli ni bila objavljena. (25)

Najzanesljivejše raziskave karcinogenosti in strupenosti je opravilo Certificirano združenje proizvajalcev barvil (Certified Color Manufacturers Association - CCMA). Opravili so dvoletne študije na podganah in miših. Študija na podganah je zajemala skupine po 60 živali/spol, vključno z *in utero* fazo (faza razvoja v maternici), ki so jih hranili z odmerki, ki so vsebovali 0, 0-1, 1 in 2 % barvila. Zaznali niso nobenih vplivov na plodnost, brejost, razvoj ploda in število mrtvo rojenih mladičev. Naključno so izbrali skupine po 70 živali moškega in ženskega spola in jih hranili z omenjenimi odmerki 116 oziroma 111 tednov. Pri ženski populaciji v skupini, ki je dobivala odmerek 2 % barvila, so zaznali zmanjšanje telesne teže za 15 % in zmanjšanje preživetja v primerjavi s kontrolo. Določili so tudi NOAEL, ki znaša 1072 mg/kg telesne teže/dan za moško populacijo podgan, ki so dobivale odmerek 2 % in 631 mg/kg telesne teže/dan pri ženski populaciji podgan, ki so dobivale odmerek 1 %. (25)

Opravljen študija na miškah je vključevala skupine 60 živali/spol, ki so dobivale odmerke 0, 0-5, 1-5 in 5 % barvila 104 tedne (oba spola). V študiji niso ugotovili nobenih škodljivih vplivov, določili pa so NOAEL, ki znaša 8 966 mg/kg telesne teže/dan za žensko populacijo in 7 354 mg/kg telesne teže/dan za moško populacijo živali, kar je ekvivalentno 5 %. (25)

Nevrotoksičnost

Briljantno modro FCF naj bi v kombinaciji z drugimi aditivi povzročalo hiperaktivnost pri otrocih. Predvsem je omenjeno barvilo nevarno v obdobju, ko je razvoj možganov najbolj obsežen. To je obdobje treh mesecev pred rojstvom do nekaj let po rojstvu. Briljantno modro FCF dokazano zavira nevrtno rast *in vitro* in deluje sinergistično z L-glutaminsko kislino, kar nakazuje na možno nevrotoksičnost. Znano je, da se majhna količina barvila presnovi v prebavnem traktu podgan, študije na ljudeh pa še niso bile izvedene. Že zelo majhna količina absorbiranega barvila briljantno modro FCF lahko negativno vpliva na razvoj možganov pri otrocih do starosti šestih mesecev, ki še nimajo popolnoma razvite krvno-možganske pregrade. Poleg tega nekateri predeli možganov niso nikoli zaščiteni z omenjeno pregrado, zato so potrebne nadaljnje raziskave nevrotoksičnosti barvila briljantno modro FCF, preden ga lahko štejemo kot popolnoma varno. (25, 51)

Genotoksičnost/mutagenost

Genotoksičnost barvila modro FCF so ugotavljali z Amesovim testom na sevih *Salmonelle typhimurium*, kjer je bil rezultat negativen. Prav tako je bil rezultat negativen pri testiranju na *Escherichii coli*. V študiji sintetičnih barvil, ki je vključevala tudi briljantno modro FCF so izvajali Amesov test na sevu *Salmonella typhimurium* in test kromosomskih aberacij na celični liniji fibroblastov kitajskega hrčka (CHL). Študija je sicer pokazala pozitivne rezultate, vendar naj bi na rezultate preveč vplivali zunanji dejavniki in zato rezultati niso bili relevantni. Glede na rezultate raziskav je EFSA podala mnenje, da briljantno modro FCF ni genotoksično. (51)

4.4 PRIMERJAVA LASTNOSTI BARVIL

Za vsa najpogosteje uporabljena barvila smo našli dovolj podatkov, da jih lahko med seboj primerjamo. Ker naša raziskava obravnava barvila, ki se uporabljajo v losjonih in mlekih za telo, smo se še posebej osredotočili na draženje kože, oči in reakcije preobčutljivosti. Pomembni so tudi podatki o karcinogenosti in genotoksičnosti. V preglednici IX je predstavljena primerjava omenjenih lastnosti barvil, ki so najpogosteje zastopana.

Preglednica IX: Primerjava barvil, ki so najpogostejše zastopana, glede na draženje, preobčutljivostne reakcije, kancerogenosti in genotoksičnost

Barvilo	Draženje kože in oči, preobčutljivost	Kancerogenost	Genotoksičnost	Literatura
Tartrazin	Lahko draži kožo in oči. Pri ljudeh z urtikarijo, astmo in netoleranco do aspirina poslabša stanje. Lahko povzroči zamegljen vid, oteženo dihanje, splošno oslabelost, srbenje.	Ni dokazov o kancerogenosti, lahko vsebuje karcinogene nečistote	Povzroča okvare DNA <i>in vivo</i>	25, 42, 43 44, 45, 46
TiO₂	Znan kot ne-dražilen ali rahlo dražilen, lahko povzroči vroč predel nanosa, hipokinezijo, krvave solze, rdečino in oteklino pri živalih	Spada med potencialno kancerogene snovi (klasifikacija 2B)	Povzroča pretgranje dvojne DNA verige, povečanje sistemskega vnetja pri živalih	26, 27, 29, 31, 47, 48
Rdeče AC	Lahko pri ljudeh z urtikarijo in angioedemom	Zmanjša latentno dobo in poveča pojavnost tumorjev RE, povečanje ščitnice, tvori tumorje na celicah želodca, debelega črevesa in pljuč miši. Lahko vsebuje karcinogene nečistote	/	25, 43, 46, 49, 50
Briljantno modro FCF	/	Povečanje pojavnosti ledvičnih tumorjev pri živalih	Kromosomske aberacije pri živalih	25, 43, 47, 51

Ker se vsa omenjena barvila uporabljajo tudi v prehrani, nam je na voljo podatek o priporočenem dnevnem vnosu – ADI, ki je predstavljen v preglednici X. Poleg primerjanih lastnosti v preglednicah IX in X, pa je potrebno primerjati tudi ostale znane podatke o barvilih.

Preglednica X: Primerjava najpogostejše uporabljenih barvil glede na ADI

Barvilo	ADI (mg/kg telesne teže/dan)	Literatura
Tartrazin	7,5 (EFSA, 2009)	38
TiO₂	Ni določeno.	29
Rdeče AC	7 (EFSA, 2009)	38
Briljantno modro FCF	7 (EFSA, 2010)	38

- Briljantno modro FCF ima določen ADI = 7 mg/kg telesne teže/dan. Dokazano deluje nevrotoksično, predvsem pri otrocih, mlajših od 6 mesecev. Vpliva lahko na razvoj možganov in povzroča hiperaktivnost.
- Rdeče AC ima določen ADI = 7 mg/kg telesne teže na dan.
- Tartrazin je z določenim ADI = 7,5 mg/kg/telesne teže na dan najmanj toksičen. Prav tako kot briljantno modro FCF pa dokazano povzroča hiperaktivnost pri otrocih.
- Titanov dioksid nima določenega ADI, saj so številne študije na živalih pokazale toksične učinke pri zelo visokih (nerealnih) odmerkih. Vemo, da nanodelci TiO₂ delujejo toksično, če jih vdihavamo, ob izpostavitvi UV svetlobi pa lahko tvori reaktivne kisikove zvrsti in povečuje oksidativni stres. Njegova dobra lastnost pa je, da dokazano ob nanosu kreme ne prehaja do živih plasti kože (poškodovane ali zdrave kože).

Po našem mnenju je najbolj toksično barvilo tartrazin, čeprav ima najvišji ADI. Priporočljiv dnevni odmerek je lahko hitro prekoračen, saj je tartrazin drugo najbolj pogosto uporabljeno barvilo na svetu. Tartrazin lahko v kombinaciji z drugimi aditivi tudi povzroči hiperaktivnost pri otrocih. Briljantno modro FCF in rdeče AC sta po našem mnenju srednje toksična. Imata malo nižji ADI kot tartrazin. Zaskrbljujoče je tudi dejstvo, da briljantno modro FCF povzroča kromosomske aberacije, povečanje števila ledvičnih tumorjev pri živalih in je nevrotoksično. TiO₂ velja za ne-toksično in ne-dražeče barvilo in ravno zaradi tega njegov ADI tudi ni določen. Posebno pozornost je po našem mnenju potrebno nameniti nanodelcem, ki so dokazano kancerogeni in genotoksični in se v industriji pogosto uporabljajo. V kozmetičnih izdelkih jih največ uporabljajo v kremah za sončenje, najdemo pa jih tudi v drugih izdelkih.

Po primerjavi med certificiranimi in ne-certificiranimi izdelki lahko rečemo, da se bolj toksična barvila uporabljajo v izdelkih brez certifikatov, saj so to v veliki meri sintetična

barvila. V certificiranih izdelkih se nahajajo naravna barvila, ki so manj nevarna od sintetičnih in tudi njihova uporaba ni tako pogosta kot v izdelkih brez certifikata. Od omenjenih se najpogosteje v certificiranih izdelkih pojavlja titanov dioksid (7, 69 %), ki pa je splošno znan kot varen. Kljub številnim znanim negativnim učinkom omenjenih barvil pa so vsa dovoljena za uporabo v hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih. Večina jih je bila odobrenih že vrsto let nazaj, zato je EFSA ponovno začela preiskovati varnost določenih barvil. Ponovna ocena varnosti za rdeče AC, briljantno modro FCF in tartrazin je že bila izoblikovana, določen ADI pa ostaja enak pri vseh omenjenih barvilih. Celoten pregled varnosti vseh barvil naj bi zaključili do leta 2015. (43, 52)

SKLEP

V nalogi smo s proučevanjem vsebnosti barvil v izbranih mlekih in losjonih za telo ter pregledom zakonodaje v EU in ZDA za uporabo barvil v kozmetičnih izdelkih ugotovili naslednje:

- Seznam v kozmetičnih izdelkih dovoljenih barvil na trgu Evropske unije najdemo v prilogi IV *Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih*. Seznam obsega 153 dovoljenih barvil, od tega jih ima pet posebne omejitve uporabe. V ZDA to ureja niz zakonov, imenovanih »Federal Food, Drug, and Cosmetic Act« (FD&C). FD&C dovoljena barvila razdeli na certificirana in ne-certificirana. Certifikacije podeljuje organizacija FDA. Dovoljena barvila v kozmetičnih izdelkih na trgih Evropske unije in ZDA se razlikujejo. Za določena barvila v nekaterih državah veljajo posebne omejitve. Tako barvilo je na primer tartrazin, ki je prepovedan na Švedskem in Norveškem, dovoljen pa je v Sloveniji in ZDA.

- Pregledali smo 40 izdelkov mleka in losjonov za telo različnih blagovnih znamk, ki jih najdemo na policah drogerij v Sloveniji. Ugotovili smo, da se v obeh vrstah izdelkov nahajata eno (12,5 % izdelkov) ali dve barvili, vendar najdemo tudi izdelke s tremi barvili. S tem smo potrdili prvo hipotezo. Maksimalna kombinacija barvil v enem izdelku je zajemala tri barvila (5 % izdelkov), najbolj pogosto pa se v losjonih in mlekih za telo pojavi kombinacija dveh barvil (15 % izdelkov). Kombinacija več barvil omogoča doseči želeno barvo, ki je z enim samim barvilom ne moremo zagotoviti

- Po primerjavi losjonov za telo in mleka za telo smo ugotovili, da se barvila bolj pogosto nahajajo v mlekih za telo (v 37,5 % izdelkov), čeprav se pogosto pojavljajo tudi v losjonih (v 29,17 % izdelkov). V losjonih se najpogosteje uporablja titanov dioksid (v 12,5 % izdelkov), v mlekih za telo pa briljantno modro FCF, rdeče AC in tartrazin (v 12,5 % izdelkov). V mlekih za telo se tudi bolj pogosto pojavlja kombinacija dveh barvil (4 izdelki), en losjon za telo pa vsebuje kombinacijo treh barvil. S tem lahko potrdimo drugo hipotezo, saj se barvila približno enako pogosto pojavljajo v obeh vrstah izdelkov.

- Ugotovili smo, da se titanov dioksid kot mineralni pigment pogosto uporablja, saj ima veliko dobrih lastnosti. S tem smo potrdili četrto hipotezo. TiO_2 je stabilen, splošno znan kot ne-dražilna in nestrupena snov in je s strani potrošnikov dobro sprejet. Njegov ADI ni določen, saj so študije na živalih pokazale škodljive učinke šele pri nerealno visokih odmerkih in njegov dnevni vnos ne predstavlja tveganja za zdravje ljudi. Je tudi najbolj varno izmed

pregledanih barvil. Vprašljivi sta edino varnost nanodelcev TiO_2 , ki se uporabljajo v kremah za sončenje, kjer je njegova koncentracija omejena na 25 % ter varnost prašnih delcev, katerim so izpostavljeni delavci v industriji. IARC je prašne delce TiO_2 uvrstila v skupino 2B rakotvornih snovi pri ljudeh, ki so izpostavljeni njihovi inhalaciji.

- Poleg TiO_2 se najpogosteje uporabljajo sintetična barvila, kot na primer briljantno modro FCF, rdeče AC in rumeno barvilo tartrazin, saj so stabilnejša in cenejša od naravnih, poleg tega pa izdelek močno obarvajo že v zelo nizkih koncentracijah.

- Za tartrazin je znano, da lahko draži kožo in povzroči reakcije preobčutljivosti pri ljudeh z urtikarijo, astmo in netoleranco do aspirina. Lahko povzroči zamegljen vid, oteženo dihanje, splošno oslabelost, srbenje. Rdeče AC draži kožo in povzroči reakcije preobčutljivosti pri ljudeh z urtikarijo in angioedemom. Obe barvili lahko vsebujeta kancerogene snovi kot nečistote. Briljantno modro FCF po nekaterih študijah deluje nevrotoksično. Za vsa tri barvila je znan njihov ADI, ki pa je lahko hitro presežen, saj so omenjena barvila med najbolj pogosto uporabljenimi barvili na svetu. Mešanica sintetičnih barvil tartrazina ali rdečega AC z drugimi aditivi naj bi celo vplivala na vedenje otrok in povzročala njihovo hiperaktivnost.

- Med naborom 40 izdelkov smo našli trinajst izdelkov, ki imajo ali certifikat o naravni kozmetiki ali pa so deklarirani kot naravna kozmetika. Enajst izdelkov ni vsebovalo barvil, dva pa (15,4 % izdelkov) in sicer dve in tri barvila. Po primerjavi med certificirano in ne certificirano kozmetiko smo ugotovili, da izdelki s certifikati vsebujejo lahko celo več barvil kot pa izdelki brez certifikatov, so pa ta barvila naravnega izvora in spadajo med najvarnejša, kar je v skladu z zahtevami certifikatov o naravni kozmetiki.

LITERATURA

1. Jeler S, Golob V: Barvila – barvanje: skripta. Tehniška fakulteta, Oddelek za strojništvo. Maribor, 1991: 1-2
2. Elmadfa I, Muskat E, Fritzsche D: Številca E. Mladinska knjiga Založba, d.d., Ljubljana, 2007: 5-25
3. Cosmetics Business. Slovenia – A step in the right direction
URL:http://www.cosmeticsbusiness.com/technical/article_page/Slovenia_A_step_in_the_right_direction/49394 dostopano:10.3.2014
4. Euromonitor International. Beauty and Personal Care – Skin care in Slovenia.
URL: <http://www.euromonitor.com/skin-care-in-slovenia/report> dostopano:10.3.2014
5. COLIPA, The personal care association.
URL: <https://www.cosmeticseurope.eu/index.php> dostopano: 10.3.2013
6. Martinčič Š. D, Cör A, Cvetko E, Marš T, Legan M: Anatomija, histologija, fiziologija – koža in njeni derivati, UL, MF, Ljubljana 2008
7. Kusuma S, Vuthoori RK, Piliang M, Zins JE: Skin Anatomy and Physiology. Plastic and Reconstructive Surgery; 2010: 161-171
8. Zorc-Pleskovič R, Petrovič D, Milutinović-Živin A: Histologija, učbenik in navodila za vaje, UL, MF, 2008
9. Elias PM: The skin barrier as an innate immune element. Semin Immunopathol; (2007) 29:3–14
10. Allam K. V, Kumar G. P: Colorants – The Cosmetics For The Pharmaceutical Dosage Forms. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; 2011: Vol 3, Suppl s3: 13-21
11. Sense about science.
URL: <http://www.senseaboutscience.org/pages/food-additives.html> dostopano: 12.6.2014
12. Uredba (ES) št.1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih
13. Petek N: Številca E v živilih, zdravilih in kozmetičnih izdelkih. Strokovno posvetovanje ob predstavitvi 5. dopolnila Slovenskega dodatka k Evropski farmakopeji. Ljubljana, 2003: 39-50

14. Wikipedia, the free encyclopedia. Colour Index International.
URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Colour_Index_International, dostopano: 13.6.2014
15. Standardcon. Dyes and pigments.
URL: <http://dyes-pigments.standardcon.com/colour-index.html> dostopano: 13.6.2014
16. Salvador A, Chisvert A: Analysis of Cosmetic Products, Elsevier Science, Amsterdam, 2007: 190-209.
17. Bogataj M, Kerec M, Grabnar I, Primožič S, Mrhar A: Vaje iz biofarmacije in farmakokinetike, skripta. Fakulteta za farmacijo, katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko. Ljubljana, 2001
18. FDA, Food and Drug Administration.
URL: <http://www.registrarcorp.com/fda-cosmetics/?lang=en> Dostopano: 16.6.2014
19. FDA, Food and Drug Administration.
URL: <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditivesinSpecificProducts/InCosmetics/ucm110032.htm> dostopano: 16.6.2014
20. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 8th Revision, 11 December 2012
21. Researche metode of klowledge base.
URL: <http://www.socialresearchmethods.net/kb/statdesc.php> dostopano: 10.7.2014
22. TOXNET.
URL: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+1934-21-0>. Dostopano: 13.7.2014
23. Science Lab.
URL: www.sciencelab.com dostopano: 17.7.2014
24. Wikipedia, the free enciklopedia.
URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Tartrazine#Personal_care_and_cosmetics_products dostopano: 20.7.2014
25. Center for science in the public interest. Food Dyes – A rainbow of risks: 13-18, 25-28, 38-42. URL: <http://cspinet.org/new/pdf/food-dyes-rainbow-of-risks.pdf>, nazadnje dostopano 21.07.2014
26. Opinion of the Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers. Titanium dioxide. Adopted by the SCCNFP during the 14th plenary meeting. Oktober 2000

27. Cinkarna Celje. European Chemical Industry Council. Brussels, marec 2012.
URL: http://www.cinkarna.si/si/files/default/tio2/tdma_about_tio2_29032012_prevod_konni.pdf, nazadnje dostopano 21.7.2014
28. Cinkarna Celje.
URL: http://www.cinkarna.si/si/files/default/novice/tovarne_tio2_v_evropi.pdf
dostopano: 22.7.2014
29. Rowe R. C, Sheskey P. J, Quinn M. E: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition. Pharmaceutical Press, 2009: 189-196
30. Remškar M: Nanodelci in nanovarnost.
URL: http://www.kemijskovaren.si/files/nano_knjiga.pdf dostopano: 22.7.2014
31. Scientific Committee on Consumer Safety SCCS/1516/13. Opinion on Titanium Dioxide (nano form). COLIPA n° S75. Adopted by written procedure on 22 July 2013.
32. JECFA. Allura red or Red Number 40.
URL: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-011.pdf>
dostopano: 22.7.2014
33. Chemical Dictionary.
URL: http://www.chemicaldictionary.org/dic/A/Allura-Red-AC_1278.html dostopano: 23.7.2014
34. EFSA.
URL: <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1853.pdf> dostopano: 23.7.2013
35. Wikipedia, free enciklopedia
URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Brilliant_Blue_FCF dostopano: 24.7.2013
36. UL, Biotehniška fakulteta, oddelek za zootehniko. Katalog znanj.
URL: http://www.katalog-znanj.bf.uni-lj.si/vsebina/k/kro_krv.htm dostopano: 24.7.2014
37. Eating well.
URL: http://www.eatingwell.com/food_news_origins/food_news/the_hidden_health_risks_of_food_dyes?page=2 dostopano: 24.7.2014
38. AltTox.org. Non-animal Methods for Toxicity Testing
URL: <http://www.alttox.org/ttrc/toxicity-tests/acute/> dostopano: 16.6.2014
39. National Toxicology Program. US Department of Health and Human Service.
URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=804E3226-FACF-3F07-7068CA050702D15F>
dostopano: 18.6.2014

40. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products), Memorandum on the classification and categorization of skin sensitizers and grading of test reaction, 20 September 2005
41. Eur-lex.
URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX:32011R0286>
nazadnje dostopano: 5.8.2014
42. PubMed. US National Library of Medicine, National Institutes of Health
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3366418> nazadnje dostopano: 11.8.2014
43. Blaznik U, Hlastan Ribič C, Gregorič M: Spremljanje stanja glede uporabe in uživanja aditivov ter arom v živilih za leto 2012. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Ljubljana, september 2013. 16, 22
44. ScienceLab.com. Chemicals & Laboratory Equipment. Material Safety Data Sheet. Tartrazin MSDS.
URL: <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927619> dostopano: 24.7.2014
45. EFSA. Scientific Opinion on the re-evaluation Tartrazine (E 102)
URL: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1331.pdf> nazadnje dostopano: 7.8.2014
46. EFSA. Scientific Opinion on the appropriateness of the food azo-colours
URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1778.htm> nazadnje dostopano: 7.8.2014
47. Skočaj M, Filipič M, Petković J, Novak S: Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? Radiology and oncology; 2011: 45: 227-247
48. SCCNFP (2000). Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumer concerning titanium dioxide, Colipa No. S75, adapted by the SCCNFP during the 14th plenary meeting of 24 October 2000
49. WHO – World Health Organization.
URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je02.htm> dostopano: 27.7.2014
50. European Food Safety Authority. Statement on Allura Red AC and other sulphonated mono azo dyes authorised as food and feed additives
URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3234.htm> dostopano: 27.7.2014
51. EFSA. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive.

URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1853.pdf> nazadnje dostopano:
5.8.2014

52. European Food Safety Authority. FAQ on colours in food and feed. Why has EFSA been assessing colours in recent years? January 2014.

URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqfoodcolours.htm> dostopano:27.7.2014

PRILOGE

Priloga I: Barvila iz priloge IV Uredbe Evropskega Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih, za katera veljajo posebne omejitve

Kemijsko ime	Številka barvnega indeksa	Najvišja dovoljena koncentracija
1-[(2-kloro-4-nitrofenil)azo]-2-naftol	CI 12085	3%
Natrijev-2-[(2-hidroksinaftil)azo] Naftalensulfonat	CI 15630	3%
4-[(4-amino- <i>m</i> -tolil)(4-imino-3-metilcikloheksa-2,5-dien-1-iliden)metil]- <i>o</i> -toluidin monohidroklorid	CI 42520	5ppm
Dinatrijev 2-(3-okso-6-oksidosanten-9-il)benzoat	CI 45350	6%
3',6'-dihidroksi-4',5'- dinitrospiro[izobenzofuran-1(3 <i>H</i>),9'- [9 <i>H</i>]ksanten]-3-on	CI 45396	1 %, kadar se uporablja v izdelkih za ustnice