

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA UNKOVIČ  
DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA UNKOVIČ

**PRISOTNOST IN VARNOST UPORABE PARABENOV IN  
FTALATOV V KOZMETIČNIH IZDELKIH NA  
SLOVENSKEM TRŽIŠČU**

**PRESENCE AND SAFE USE OF PARABENS AND  
PHTHALATES IN COSMETIC PRODUCTS ON THE  
SLOVENIAN MARKET**

UNIVERSITY STUDY PROGRAMME COSMETOLOGY

Ljubljana, 2014

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

### **Zahvala**

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

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem za podporo v času študija.

### **Izjava**

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

Ana Unkovič

Predsednik komisije: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

# VSEBINA

## Kazalo vsebine

VSEBINA .....	II
Kazalo slik.....	IV
Kazalo preglednic .....	V
Kazalo prilog.....	VI
POVZETEK.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV.....	IX
UVOD .....	1
1. Koža.....	1
1.1. Barierna funkcija kože .....	2
2. Kozmetični izdelki in varnost.....	2
3. Konzervansi .....	4
3.1. Parabeni in njihova varnost.....	5
4. Ftalati in njihova varnost .....	7
5. Endokrini motilci .....	9
NAMEN DELA .....	11
MATERIALI IN METODE .....	12
REZULTATI IN RAZPRAVA.....	13
1. Kreme in losjoni za odrasle in otroke .....	13
2. Dekorativna kozmetika za oči.....	16
3. Mila in geli za prhanje za odrasle ter otroke .....	18
4. Dezodoranti in antiperspiranti .....	20
5. Toaletne in parfumske vode.....	21
6. Laki za nohte .....	23
7. Vsi pregledani kozmetični izdelki.....	25
8. Toksikološki profili in ocena varnosti.....	27
8.1. Parabeni: metilparaben, propilparaben in etilparaben .....	28
8.2. Polietilen tereftalat .....	36
8.3. Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitske kisline in glikolov.....	37
8.4. Benzilbutilftalat .....	39
8.5. Ocena varnosti uporabe parabenov in ftalatov v kozmetičnih izdelkih .....	41
SKLEP.....	46

LITERATURA .....	48
PRILOGA .....	54

## Kazalo slik

Slika 1: Kemijska struktura parabenov. R predstavlja alkilno verigo in sicer metilno ( $\text{CH}_3$ ) v primeru metilparabena, etilno ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ) v primeru etilparabena, propilno ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ) v primeru propilparabena, izopropilno ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ) v primeru izopropilparabena, butilno ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ) v primeru butilparabena in izobutilno ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ) v primeru izobutilparabena ali benzilno skupino v primeru benzilparabena (3) ....	5
Slika 2: Kemijske strukture dimetilftalata, dietilftalata in dibutilftalata (zgornja vrsta) ter kemijski strukturi benzilbutilftalata in dietilheksilftalata (spodnja vrsta) (19) .....	7
Slika 3: Primerjava v prisotnosti posameznih parabenov v kremah in losjonih za odrasle in otroke .....	15
Slika 4: Delež parabenov in ftalatov v posameznih skupinah kozmetičnih izdelkov .....	27
Slika 5: Kemijska struktura metilparabena (34) .....	28
Slika 6: Kemijska struktura propilparabena (36) .....	28
Slika 7: Kemijska struktura etilparabena (38) .....	28
Slika 8: Osnovni gradniki in kemijska struktura polietilen tereftalata (44) .....	36
Slika 9: Kemijske strukture anhidrida ftalne kisline (levo zgoraj), anhidrida trimelitinske kisline (desno zgoraj), etilen glikola (levo spodaj) in neopentilglikola (desno spodaj) (47) .....	38
Slika 10: Kemijska struktura benzilbutilftalata (19) .....	39

## Kazalo preglednic

Preglednica I: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih kremah in losjonih za odrasle .....	13
Preglednica II: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih kremah in losjonih za otroke .....	14
Preglednica III: Število in delež krem in losjonov za odrasle (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben .....	14
Preglednica IV: Število in delež krem in losjonov za otroke (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben .....	15
Preglednica V: Število in delež krem in losjonov za odrasle in otroke, ki vsebujejo določeno število parabenov .....	16
Preglednica VI: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih dekorativnih kozmetičnih izdelkih za oči .....	17
Preglednica VII: Število in delež dekorativne kozmetike za oči (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben .....	17
Preglednica VIII: Število in delež dekorativne kozmetike za oči, ki vsebujejo določeno število parabenov .....	18
Preglednica IX: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih milih in gelih za prhanje za odrasle ....	19
Preglednica X: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih milih in gelih za prhanje za otroke .....	19
Preglednica XI: Število in delež mil in gelov za prhanje za odrasle (skupaj 20 izdelkov) in za otroke (skupaj 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben .....	20
Preglednica XII: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih dezodorantih in antiperspirantih .....	21
Preglednica XIII: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih toaletnih in parfumskih vodah .....	22
Preglednica XIV: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih lakih za nohte .....	23
Preglednica XV: Število in delež lakov za nohte (skupaj 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen ftalat .....	24
Preglednica XVI: Število in delež lakov za nohte, ki vsebujejo določeno število ftalatov .....	24
Preglednica XVII: Število in delež vseh 160 izdelkov, ki vsebujejo posamezen paraben ali ftalat .....	25
Preglednica XVIII: Število in delež vseh pregledanih izdelkov, ki vsebujejo določeno število parabenov .....	26
Preglednica XIX: Fizikalno-kemijske lastnosti metilparabena, etilparabena in propilparabena .....	29
Preglednica XX: LD50 vrednosti za metilparaben (11) .....	31
Preglednica XXI: Akutna toksičnost najpogosteje prisotnih parabenov .....	42
Preglednica XXII: NOAEL, SED in MoS vrednosti najpogosteje prisotnih parabenov .....	42
Preglednica XXIII: Akutna toksičnost nekaterih ftalatov .....	44

## **Kazalo prilog**

<b>Priloga I:</b> Izračun vrednosti MoS .....	54
<b>Priloga II:</b> Fotografiji Laka za nohte Depend French Manicure Nailpolish White .....	55



## **POVZETEK**

Endokrini motilci so snovi ali zmesi, ki vplivajo na delovanje endokrinega sistema, zaradi česar negativno vplivajo na zdravje ali na reprodukcijo organizmov. Med endokrine motilce prištevamo ftalate, parabene pa med morebitne endokrine motilce. Zanjih nekaj let je bilo opravljenih veliko raziskav v zvezi s parabeni in ftalati zaradi njihove potencialne toksičnosti pri uporabi v kozmetičnih izdelkih.

V sklopu diplomske naloge smo zato želeli preveriti v kolikšni meri so v kozmetičnih izdelkih na slovenskem tržišču prisotni parabeni in ftalati ter kateri njihovi predstavniki se najpogosteje pojavljajo. Njihovo prisotnost smo preverili s pregledom sestavin navedenih na 160 naključno izbranih kozmetičnih izdelkih, ki so obsegali kozmetiko namenjeno odraslim in otrokom. Najpogosteje prisotna parabena sta bila metilparaben, pri 19,4 % pregledanih izdelkov, in propilparaben, pri 15 %. V skupini mil in gelov za prhanje, v skupini dezodorantov in antiperspirantih ter v skupini parfumskih in toaletnih voda so bili parabeni prisotni zelo redko (le v 1 od 20 preverjenih izdelkov na posamezno skupino). Parabeni so bili v kremah in losjonih za odrasle (80 %) pogosteje uporabljeni kot pri izdelkih namenjenih otrokom (25 %). Parabeni so bili prisotni tudi pri dekorativni kozmetiki za oči, in sicer pri 35 % pregledanih izdelkov te vrste. Medtem ko so parabeni še vedno pogosto v uporabi v kozmetičnih izdelkih pa uporaba ftalatov upada, saj so bili prisotni le v pregledanih lakih za nohte. Od ftalatov je bil najpogosteje prisoten polietilen tereftalat, in sicer pri 5 % vseh pregledanih izdelkov.

S pomočjo literature smo na osnovi toksikoloških profilov in toksikoloških parametrov ocenili varnost uporabe najpogosteje uporabljenih parabenov in ftalatov. Izmed najpogosteje prisotnih parabenov smo kot najvarnejšega ocenili metilparaben, kot najmanj varnega pa propilparaben. Estrogenska aktivnost parabenov namreč narašča z daljšanjem alkilne verige. Ocenili smo, da je izmed najpogosteje prisotnih ftalatov najbolj varen za uporabo polietilen tereftalat, saj v primerjavi z ostalimi ne povzroča preobčutljivosti, ne draži kože in ni rakotvoren. Kot najmanj varnega pa smo ocenili benzilbutilftalat, ki je v kozmetičnih izdelkih prepovedan, a je bil kljub temu prisoten v enem od pregledanih izdelkov. Da bi se v nadalje izognili prisotnosti takšnih izdelkov na trgu, priporočamo, da se poostri nadzor.

**Ključne besede:** parabeni, ftalati, endokrini motilci, kozmetični izdelki, ocena varnosti

## ABSTRACT

Endocrine disruptors are substances or mixtures, which have impact on the functioning of the endocrine system, resulting in a negative influence on the health or reproduction of organisms. Phthalates are endocrine disruptors and parabens are the potential endocrine disruptors. In the last few years many studies have been performed on parabens and phthalates because of their potential toxicity when used in cosmetic products.

The aim of this diploma was to check to what extent parabens and phthalates are present in cosmetic products on the Slovenian market and which of their representatives are the most frequent. The presence of parabens and phthalates was checked with scrutiny of ingredients listed on 160 randomly selected cosmetic products, which included cosmetics intended for adults and children. Most common parabens were methylparaben in 19,4 % of all the test products and propylparaben in 15 %. In group of soaps and shower gels, in group of deodorants and anti-perspirants and in group of eau de toilette and perfumes the presence of parabens was very rare (only 1 out of 20 tested products in each group contained parabens). The presence of parabens was greater in creams and lotions for adults (80 %) compared to products intended for children (25 %). Parabens were also present in 37 % of examined decorative eye cosmetics. While parabens are still widely used in cosmetic products, the use of phthalates is declining; being present only in the nail polishes. Polyethylene terephthalate is the most frequently found phthalate. It was present in 5 % of all examined products.

We assessed the safety of use of these products on the basis of toxicological parameters of most commonly used parabens and phthalates. We have estimated that the safest among most frequently occurring parabens is methylparaben and the least safe is propylparaben. Estrogenic activity of parabens increases with the length of the alkyl chain. We have estimated that the safest among most frequently occurring phthalates is polyethylene terephthalate, because it is not sensitizing, irritating and it is not carcinogenic. Estimated as the least safe phthalate was benzyl butyl phthalate, which has been present in one of the examined nail polishes, although it is prohibited in cosmetic products. In order to avoid the presence of such products on the market tighten control is advised.

**Keywords:** parabens, phthalates, endocrine disruptors, cosmetic products, safety evaluation

## **SEZNAM OKRAJŠAV**

BBP – benzilbutilftalat (angl. Benzyl Butyl Phthalate)

EURL ECVAM – Referenčni laboratorij Evropske unije za alternativne metode, ki bi nadomestile preskuse na živalih (angl. European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing)

EU – Evropska unija

INCI – mednarodna nomenklatura za kozmetične izdelke (angl. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients)

LD<sub>50</sub> - odmerek, ki pri polovici testnih živali povzroči smrt (mg/kg telesne teže)

LOAEL – najnižji odmerek, pri katerem opazimo neželen učinek (angl. lowest observed adverse effect level) (mg/kg telesne teže/dan)

MoS - meja varne uporabe (angl. Margin of Safety)

NOAEL – najvišji odmerek, pri katerem ne opazimo nobenih neželenih učinkov (angl. no observed adverse effect level) (mg/kg telesne teže/dan)

NOEL – odmerek, pri katerem ne opazimo učinkov (angl. no observed effect level)

PET – polietilen tereftalat

PTG kopolimer – kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitske kisline in glikolov

SCCNFP - Znanstveni odbor za kozmetične in neprehrambene izdelke (angl. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food products)

SCCP - Znanstveni odbor za potrošniške proizvode (angl. Scientific Committee on Consumer Products)

SCCS - Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov (angl. Scientific Committee on Consumer Safety)

SCF – Znanstveni komite za hrano (angl. Scientific Committee on Food)

SED – količina kozmetične sestavine, ki vstopa v krvni obtok (angl. Systemic Exposure Dosage) (mg/kg telesne teže/dan)

WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (angl. The World Health Organisation)

## UVOD

Dandanes se srečujemo s kozmetičnimi izdelki na vsakem koraku. Na trg prihaja vedno večje število novih izdelkov, ki so sestavljeni iz številnih sestavin. Te se razlikujejo glede na vlogo, ki jo imajo v kozmetičnem izdelku. Sodobne proizvajalce kozmetike in potrošnike ne zanimajo le izgled, vonj in učinek izdelkov temveč tudi njihova varnost. Za zagotavljanje varnosti je bistveno, da poznamo vse sestavine kozmetičnega izdelka in njihove morebitne neželene učinke (1). Nekatere sestavine, kot so na primer parabeni in ftalati, zbuja večjo skrb glede varnosti uporabe kot druge. Ftalate uvrščamo med endokrine motilce (2), parabene pa med potencialne endokrine motilce (3). Ker kozmetične izdelke praviloma uporabljamo na koži, je pomembno, kako dolgo, v kolikšni količini in na kakšni površini smo jim izpostavljeni ter ali so hlapni, saj lahko v odvisnosti od tega prehajajo v sistemski obtok preko kože ali sluznice dihalnih organov in tako povzročajo sistemske učinke. Najpomembnejši organ, preko katerega smo izpostavljeni parabenom in ftalatom pa je predvsem koža. (1).

### 1. Koža

Koža je človekov največji organ, ki predstavlja 15 % telesne teže. Pri odraslem njena površina znaša približno 1,5-2 m<sup>2</sup> (4). Pokriva površino telesa (izjema roženica in veznica), ob telesnih odprtinah pa prehaja v sluznico. Koža ščiti notranjost telesa pred zunanjimi vplivi, biološkimi, fizikalnimi in kemijskimi dejavniki. Poraščenost in debelina kože sta na različnih predelih telesa različni (5). Popolnoma neporaščena je le koža na podplatih, dlaneh, ščegetavčku in glavici spolnega uda (4). Koža je sestavljena iz treh plasti: povrhnjice, usnjice in podkožja.

Povrhnjica je zgrajena iz večskladnega ploščatega poroženevajočega epitelija (5). Prevladujejo keratinociti (ki vebujejo keratin), najdemo pa tudi Langerhansove (antigen predstavitvene celice) in Mercklove celice (domnevni mehanoreceptorji) ter melanocite (tvorijo pigment melanin) (4). Pokožnico delimo na več plasti, od notranjosti proti zunanosti je prva temeljna plast, druga je trnasta plast, v teh dveh plasteh se keratinociti delijo z mitozo. Sledita jima zrnata plast in svetleča plast, v katerih celice dozorevajo. Svetleči plasti sledi še rožena plast, ki se na površini lušči (4, 5).

Druga plast kože je usnjica, ki je zgrajena iz vezivnega tkiva. Razdelimo jo lahko na dve plasti (5). Papilarna plast, ki je iz rahlega veziva (4), je bližje zunanosti in se ugreza v

epitelij v obliki papil. V njej so tudi Meissnerjeva tipalna telesca. Pod papilarno plastjo se nahaja retikularna plast, ki jo sestavlja čvrsto vezivo iz kolegenskih in elastičnih vlaken (5). Na meji med usnjico in podkožjem pa se nahajajo Vater-Paccinijeva telesca in žleze znojnice.

Podkožje sestoji iz maščobnega tkiva, ki ga pregrajuje rahlo vezivno tkivo (5). Prisotni so živci, krvne in limfne žile (4). Poleg teh treh plasti h koži prištevamo še kožne žleze (lojnice, znojnice, dišavnice ter mlečni žlezi) in kožne izrastke (dlake, lase in nohte) (5).

Koža opravlja številne pomembne naloge. Je čutilni organ, ki zaznava dotik, bolečino, pritisk, mraz in toploto preko živčnih končičev. Uravnava telesno temperaturo. Kadar nam je vroče, znižuje telesno temperaturo z izločanjem znoja, ki nato izhlapi s površine kože. Obenem pa se razširijo žile zato, da se poveča oddajanje toplote iz krvi. V primeru hladne okolice pa se žile skrčijo, da se zadrži toplota v telesu. V koži poteka sinteza vitamina D<sub>3</sub> in melanina. Zelo pomembna naloga kože je tudi zaščita telesa pred zunanjimi vplivi. Koža delno zaščiti telo tudi pred ultravijoličnimi žarki (4). Pred izhlapevanjem vode ter vdorom tujih snovi in mikroorganizmov v telo pa štiti barierna funkcija kože (6).

### **1.1. Barierna funkcija kože**

Barierna funkcija kože je v glavnem odvisna od rožene plasti povrhnjice (6), ki štiti telo pred izhlapevanjem vode, pred oksidativnim stresom, pred izgubo ionov in serumskih proteinov ter pred vdorom mikroorganizmov in ksenobiotikov iz okolja v telo (4, 6). Koža lahko dobro opravlja vse te naloge le, če je zdrava in nepoškodovana. Barierna funkcija rožene plasti je odvisna od njene integritete, hidriranosti kože, hidrolipofilnega zaščitnega plašča ter urejenosti in sestave medceličnega lipidnega ogrodja. Kožna bariera je delno prepustna in omogoča izmenjavo nekaterih snovi med okoljem in notranjostjo telesa (6). Prehajanje snovi v in skozi kožo je odvisno od fizioloških spremenljivk (npr. stanja in prekrvavljenosti kože, mesta nanosa, starosti posameznika, znojenja) (7), fizikalno-kemijskih lastnosti snovi (npr. molekulska masa, pH, temperatura tališča, hidrofilnost, lipofilnost) (8) ter sestave vehikla (npr. hidratacija) (7).

## **2. Kozmetični izdelki in varnost**

Kozmetični izdelki morajo biti varni za uporabo, zato je potrebna ustrezna regulativa. Zakonodajno kozmetičnih izdelkov določa Uredba 1223/2009 Evropskega parlamenta in

Sveta o kozmetičnih izdelkih. V njej je navedena definicija kozmetičnega izdelka, v kateri je zapisano:

*" Kozmetični izdelek pomeni 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."* (9) Glede na Uredbo o kozmetičnih izdelkih naj bi bili kozmetični izdelki varni ob primerni uporabi in naj ne bi ogrožali zdravja ljudi. Poročilo o varnosti kozmetičnega izdelka mora vsebovati informacije o varnosti kozmetičnega izdelka (del A) in oceno varnosti kozmetičnega izdelka (del B). Pod informacije o varnosti kozmetičnega izdelka spadajo kvalitativna in kvantitativna sestava kozmetičnega izdelka, fizikalne in kemijske značilnosti ter stabilnost kozmetičnega izdelka, mikrobiološka kakovost, nečistote, podatki o ovojnini, način uporabe, izpostavljenost kozmetičnemu izdelku in snovem, toksikološki profil snovi, neželeni učinki in resni neželeni učinki ter druge informacije. Ocena varnosti kozmetičnega izdelka pa vsebuje zaključek ocene, obrazložitev, morebitna opozorila in navodila za uporabo ter dokazilo o verodostojnosti ocenjevalca (9).

Ocena varne uporabe kozmetičnih sestavin daje informacijo o varnosti kozmetičnih izdelkov, zato pa moramo dobro poznati njihove toksikološke profile (9). Toksikološki testi, ki jih moramo pridobiti za oceno varnosti kozmetične sestavine, zajemajo akutno toksičnost, toksičnost ob ponavljajoči aplikaciji, preobčutljivostne reakcije kože, korozivnost in draženje, dermalno absorpcijo, reproduktivno toksičnost, mutagenost, rakotvornost, toksikokinetične študije, fototoksičnost ter teste na prostovoljcih (1). Od 11. 3. 2013 je prepovedano testiranje kozmetičnih izdelkov ali njihovih sestavin na živalih. Nadomestilo testiranju na živalih so alternativne metode, ki jih znanstveno potrdi Referenčni laboratorij Evropske unije za alternativne metode, ki bi nadomestile preskuse na živalih (EURL ECVAM) (9). Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov (SCCS) poda mnenja in oceno varnosti sestavin v kozmetičnih izdelkih, za katere obstaja sum, da so potencialno toksični za človeka. Do leta 2008 je to delo opravljal Znanstveni odbor za potrošniške proizvode (SCCP) (1). Vse sestavine kozmetičnega izdelka morajo biti navedene na njegovi ovojnini, na pripetem listku ali dostopne kako drugače. Sestavine morajo biti zapisane v skladu z mednarodno nomenklaturo za kozmetične izdelke (INCI)

od najvišje do najnižje glede na koncentracijo v izdelku. Izjema so sestavine, ki jih je manj kot 1 % in so lahko navedene na koncu v poljubnem vrstnem redu. Med sestavine ni potrebno navesti snovi, ki niso dodane namenoma in se nahajajo v zelo majhnih količinah ter ne predstavljajo tveganja za zdravje uporabnika (9).

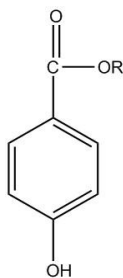
Za določitev ocene tveganja kozmetične sestavine je potrebno sprva ugotoviti nevarne lastnosti kozmetične sestavine, nato se oceni odziv ali učinek v odvisnosti od odmerka. V sklopu študij toksičnosti ob ponavljajočih odmerkih se določi najvišji odmerek brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL), ta se nato uporabi pri izračunu meje varne uporabe (MoS). NOAEL se lahko nadomesti z najnižjim odmerkom z opaznim škodljivim učinkom (LOAEL). V nadaljevanju se oceni izpostavljenost (število izpostavitvev in velikost odmerkov), nazadnje pa se še opredeli tveganje, v sklopu katerega se izračuna MoS. Vrednost MoS dobimo, če delimo vrednost NOAEL (mg/kg telesne teže/dan) s količino kozmetične sestavine, ki vstopa v krvni obtok (SED (mg/kg telesne teže/dan)). V primeru, da je MoS višji ali enak 100, je snov varna za uporabo. Ta meja velja tudi za snovi, ki se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih namenjenim otrokom z nepoškodovano kožo. Izjema so le parabeni, ki naj ne bi bili varni za uporabo pod pleničko pri otrocih mlajših od 6 mesecev. Pri določanju varnosti kozmetičnega izdelka je zelo pomemben način uporabe izdelka. Namen uporabe vpliva na čas stika z izdelkom, na mesto in površino nanosa, količino in pogostost uporabe izdelka. Za varnost izdelka tekom uporabe je potrebno zagotoviti tudi fizikalno, kemijsko in mikrobiološko kakovost. Slednjo zagotavljamo s pomočjo konzervansov (1).

### **3. Konzervansi**

Konzervansi so sestavine kozmetičnih izdelkov, ki so namenjene zaviranju razvoja mikroorganizmov v njih. S preprečevanjem rasti mikroorganizmov ščitijo ljudi pred neželenimi okužbami (7). Seznam dovoljenih konzervansov in njihove mejne koncentracije so navedeni v Uredbi Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih, v Prilogi V. Navedenih je 57 konzervansov (9). Razdelimo jih lahko v dve skupini, kjer prvo predstavljajo snovi, ki sproščajo formaldehid, drugo pa snovi, ki ne tvorijo formaldehida (7). Poleg snovi, ki sproščajo formaldehid, med konzervanse prištevamo še alkohole, derivate gvanidina, organske živosrebrove spojine, kvarterne amonijeve spojine, kisline in njihove soli, aromatske spojine (na primer parabeni) (9).

### 3.1. Parabeni in njihova varnost

Parabeni spadajo med aromatske spojine in so estri in soli p-hidroksibenzojske kisline. Njihova kemijska struktura je prikazana na sliki 1. Naravno so prisotni (v glavnem metilparaben) v borovnicah, korenju, olivah in jagodah, kjer imajo protimikrobno delovanje (10). V kozmetičnih izdelkih imajo vlogo konzervansa. Še posebej dobro so protimikrobno aktivni proti plesnim in kvasovkam. Protimikrobno delujejo tako, da povečajo permeabilnost celične stene in s tem vplivajo na membranski transport (3). Vplivajo tudi na delovanje mitohondrijev. Protimikrobna aktivnost parabenov narašča z daljšanjem alkilne verige (11). Učinkoviti so v pH območju od 4 do 8 (3). Uporabljamo jih že več kot 80 let v kozmetiki, farmaciji, prehranski industriji in v pijačah (10, 12). Dodajamo pa jih lahko do najvišje koncentracije 0,4 % (kot kislina) za posamezni ester oziroma 0,8 % (kot kislina) za zmes estrov parabenov glede na končni izdelek (9). Med predstavnike parabenov prištevamo metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, izopropilparaben, izobutilparaben in benzilparaben (3) ter njihove natrijeve, kalijeve in kalcijeve soli (9, 13). Nahajajo se v obliki majhnih brezbarvnih kristalov ali belega kristaliničnega praška. So brez okusa in brez vonja. V vodi so le delno topni, z daljšanjem alkilne verige pa se topnost v vodi še manjša (3).



Slika 1: Kemijska struktura parabenov. R predstavlja alkilno verigo in sicer metilno (CH<sub>3</sub>) v primeru metilparabena, etilno (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) v primeru etilparabena, propilno (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) v primeru propilparabena, izopropilno (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) v primeru izopropilparabena, butilno (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) v primeru butilparabena in izobutilno (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) v primeru izobutilparabena ali benzilno skupino v primeru benzilparabena (3)

Parabenom v kozmetičnih izdelkih smo izpostavljeni, ko izdelek nanesemo na kožo. Daljša kot je dolžina estrske verige, slabše prehajajo skozi roženo plast (3). V koži jih hidrolizirajo karboksilesteraze do alkohola in para-hidroksibenzojske kisline (3). V telesu se ne nalagajo (14), prav tako se tudi njihovi metaboliti ne kumulirajo (11). Vendar je določanje razgradnje parabenov v koži problematično zaradi razlike med vrstami (med ljudmi in glodavci). V koži naj bi prišlo do popolne hidrolize, vendar raziskave kažejo na



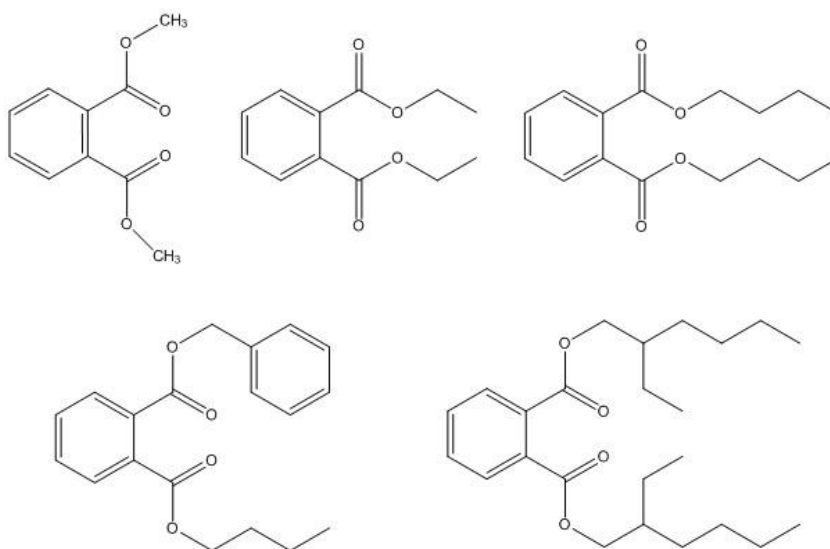
to, da hidroliza ni popolna in prihaja do sistemske biorazpoložljivosti parabenov (15). Njihovi metaboliti (p-hidroksibenzojska kislina, konjugati p-benzojske kisline z glukuronsko kislino, z žveplovo kislino in z glicerolom) se izločijo z urinom. Le v minimalni količini se lahko z urinom izločijo kot nespremenjeni estri (3). Po navadi se jih tako izloči manj kot 1 % vnesene količine (14). Zaznali so jih v urinu, serumu, semenski tekočini in materinem mleku (10). Parabeni so se na podlagi akutnih, subakutnih in kroničnih toksikoloških študij na živalih izkazali za netoksične, nerakotvorne, negenotoksične in neteratogene (14). Vse bolj pa zbuja skrb varnost njihove uporabe, ker so potencialni endokrini motilci. So reproduktivno toksični za moške in imajo estrogensko aktivnost (3). V številnih *in vitro* raziskavah so dokazali, da so se parabeni sposobni vezati na estrogenski receptor in preko njega aktivirati določene gene ter stimulirati celično rast in zvišati nivo estrogenskih receptorskih proteinov. V *in vitro* študijah parahidroksibenzojska kislina ni izkazala estrogenske aktivnosti, medtem ko so v *in vivo* študijah rezultati o njeni estrogenski aktivnosti nasprotujoči. Pri estrih parahidroksibenzojske kisline pa estrogenska aktivnost narašča z dolžino alkilne verige. Estrogenska aktivnost parabenov je precej šibka na primer v primerjavi s samim estradiolom (ženski spolni hormon) (14).

SCCP je leta 2005 podal mnenje glede na trenutne raziskave, da uporaba kozmetike, ki vsebuje parabene, v predelu pazduh ne predstavlja tveganja za nastanek raka na dojkah (16). Redki posamezniki so na parabene tudi alergični (3).

Po mnenju SCCP in SCCS sta metilparaben in etilparaben varna za uporabo ob upoštevanju dovoljene koncentracije (0,4 % za posamezen ester oziroma 0,8 % za zmes estrov) (13, 17), medtem, ko SCCS meni, da sta propilparaben in butilparaben varna za uporabo, če vsota njunih koncentracij ne preseže 0,19 %. Za določitev varnosti izopropilparabena in izobutilparabena, fenilparabena, benzilparabena in pentilparabena bo potrebno opraviti še več raziskav (13). Kozmetični izdelki za otroke, ki vsebujejo parabene, ne predstavljajo nevarnosti pri njihovi uporabi. Izjema so le kozmetični izdelki, ki se po uporabi ne odstranijo in so namenjeni uporabi pod pleničko, saj zaradi še ne v celoti razvitega metabolnega sistema in potencialno poškodovane kože na tem območju, lahko predstavljajo tveganje za otroke mlajše od 6 mesecev (18).

#### 4. Ftalati in njihova varnost

Ftalati so skupina kemikalij, ki jih komercialno uporabljamo že več kot 50 let (19). So estri ftalne kisline (1,2-benzendikarboksilna kislina) in alifatskih alkoholov (20), pogosto jih uporabljamo kot mehčala za povečanje elastičnosti togih polimerov (na primer iz vinil klorida), za nastanek filma ali leska, za povečanje obstojnosti barv in vonja. Namen uporabe ftalatov se razlikuje glede na fizikalne lastnosti posameznega ftalatnega estra, ki so odvisne od razvejanosti in dolžine njegovih stranskih verig (19). Kemijske strukture nekaterih predstavnikov ftalatov so prikazane na sliki 2. Na podlagi molekulske mase jih ločimo v dve skupini in sicer na ftalate z visoko molekulsko maso (ki imajo 8-13 ogljikov v alifatski verigi, na primer diisononilftalat, dipropilheptilftalat) ter ftalate z nizko molekulsko maso (na primer dibutilftalat, dietilftalat, benzilbutilftalat) (21, 22). Najdemo jih lahko v otroških igračah, medicinskih pripomočkih (vrečke za kri, rokavice), barvah, ovojninah za hrano, itd. Zaradi velike uporabe pa so prisotni tudi v hrani, medicinskih napravah, plastičnih materialih in kozmetičnih izdelkih in v okolju (12, 23), kjer se lahko znajdejo namenoma ali pa so posledica izluževanja ftalatov med proizvodnjo in shranjevanjem zgoraj navedenih proizvodov (24).



Slika 2: Kemijske strukture dimetilftalata, dietilftalata in dibutilftalata (zgornja vrsta) ter kemijski strukturi benzilbutilftalata in dietilheksilftalata (spodnja vrsta) (19)

Ftalatne estre lahko najdemo v različnih kozmetičnih izdelkih (npr. parfumi, laki za lase, kreme, laki za nohte), njihova vloga pa se razlikuje glede na vrsto izdelka. V lakih za nohte jih uporabljamo kot mehčala, v parfumi kot topila za dišave, v aerosolih kot protipenilce,

v drugih vrstah izdelkov pa služijo še kot emolienti ter kot pospeševalci prehajanja drugih snovi skozi kožo (19, 23). Ftalatom smo preko kozmetičnih izdelkov izpostavljeni z vdihavanjem in s prehodom skozi kožo (25). Izpostavljeni pa smo jim tudi z zaužitjem (22). V človeškem telesu imajo ftalati kratek razpolovni čas (12), njihovi metaboliti pa se izločajo z urinom (19), našli pa so jih tudi v materinem mleku (23). Niso akutno toksični (19), so pa povezani s številnimi zdravstvenimi težavami, na primer neplodnostjo, debelostjo, alergijami, astmo, benigno neoplazmo gladkih mišic, nenormalnim razvojem testisov in rakom na dojkah. So endokrini motilci, zato največjo skrb predstavlja njihova anti-androgena aktivnost ter vpliv na razmnoževanje in razvoj človeka. V različnih raziskavah na ljudeh so dokazali, da nekateri ftalati povzročijo zmanjšano gibljivost spermijev, povezani so bili tudi s prezgodnjim porodom. Fetalna izpostavitve ftalatom vpliva na prezgoden spolni razvoj pri deklicah, na mentalne sposobnosti in nenormalen razvoj testisov. Izvedli so tudi veliko število raziskav na živalih, v katerih so dokazali, da nekateri ftalati znižajo število spermijev, znižajo plodnost moških osebkov, povzročijo histološke spremembe testisov (12). Nekoč najbolj uporabljani ftalati v kozmetiki so bili dimetilftalat, dibutilftalat in dietilftalat.

-Dimetilftalat omogoča tvorbo fleksibilnega filma v lakih za lase. V kozmetiki pa naj bi ga redko uporabljali (9, 26).

-Dietilftalat služi kot topilo in fiksator za dišave v parfumi (25, 26) ter kot snov, ki jo dodajo etanolu, da pridobijo tehnični etanol (25) in je še vedno v uporabi v kozmetičnih izdelkih (26). Po nanosu na kožo hitro prehaja v globlje plasti kože in se porazdeli po telesu. V telesu se hitro metabolizira do monoetil ftalata in se ne nalaga v tkivih. Velja za nizko toksičnega in ne izkazuje enake stopnje reproduktivne toksičnosti kot nekateri drugi ftalati (na primer dietilheksilftalat) (25).

-Dibutilftalat je bil ena izmed sestavin v lakih za nohte, kjer je deloval kot mehčalo in preprečeval pokanje laka po nanosu (9, 26). Njegova uporaba v kozmetičnih izdelkih v Evropski Uniji (EU) je prepovedana (9), saj je strupen za razmnoževanje (25).

- Uporaba dietilheksilftalata (bis(2-etilheksil)ftalat) je v kozmetičnih izdelkih v EU prepovedana (9), saj je toksičen za razmnoževanje (25). Je najpogosteje uporabljeno mehčalo za polivinilkloridno plastiko. V letu 1999 naj bi ga proizvedli okoli 2 milijona ton (12).

-Benzilbutilftalat, bis(2-dimetoksietilftalat), n-pentilizopentilftalat, di-n-pentilftalat in diizopentilftalat so prepovedani za uporabo v kozmetičnih izdelkih v EU (9), saj so strupeni za razmnoževanje (27).

V raziskavi, ki jo je leta 2005 izdal Greenpeace, so preverjali prisotnost 10 različnih ftalatov (dimetilftalat, dietilftalat, diizobutilftalat, dibutilftalat, benzilbutilftalat, dicikloheksilftalat, di(2-etilheksil)ftalat, dioktilftalat, dinonilftalat, diisodecilftalat) v parfumi in toaletnih vodah. Preverili so 36 različnih, naključno izbranih parfumov in toaletnih vod ter zaznali prisotnost ftalatov pri 35 izdelkih. Koncentracija ftalatov se je med izdelki zelo razlikovala. Dietilftalat je bil najpogosteje prisoten, 7 od 10 preverjenih ftalatov se je pojavljalo v tako nizkih koncentracijah, da so bili po vsej verjetnosti prisotni nenamerno, dioktilftalat pa ni bil prisoten v nobenem izdelku (25).

## 5. Endokrini motilci

Endokrini motilci so posamezne snovi ali zmesi, ki vplivajo na delovanje endokrinega sistema, posledica česar so negativni vplivi na zdravje ali na reprodukcijo organizmov. Razdelimo jih lahko na 4 glavne skupine glede na izvor. Ena izmed skupin so naravni hormoni, ki lahko izvirajo iz katerekoli živalske vrste in imajo vpliv na drugo vrsto (npr. človeški hormoni vplivajo na ribe, če pridejo v vodno okolje z odplakami). Druga skupina so naravne kemikalije med katere prištevamo tudi snovi iz rastlin (npr. fitoestrogeni – genisten, kumestrol) in toksini gliv. Naslednja, tretja skupina so sintetično proizvedene zdravilne učinkovine, katerih vloga je hormonska aktivnost (zdravilne učinkovine v kontracepcijskih tabletkah, zdravilne učinkovine v hormonskih zdravilih za zdravljenje raka, anabolni steroidi). V zadnjo skupino pa spadajo razne kemikalije sinteznega izvora ali njihovi stranski produkti, ki se odlagajo v okolju (28). Sposobne so vplivati na endokrine hormonske sisteme (29), najbolj je raziskano estrogeno in androgeno delovanje (22). Te kemikalije imajo lahko široko uporabnost, saj med njimi najdemo tudi topila, mehčala in pesticide (29). Mednje prištevamo npr. ftalate, bisfenol A, diklorodifeniltrikloroetan, poliklorirane bifenile. Sposobni so vplivati in motiti nastanek, metabolizem, izločanje, transport in vezavo hormonov, ki so odgovorni za uravnavanje razvojnih procesov in vzdrževanje homeostaze (22). Sprva so menili, da delujejo endokrini motilci le preko vpliva na hormonske jedrne receptorje (npr. estrogene, androgene, tiroidne receptorje). Na osnovi različnih raziskav pa so ugotovili, da so endokrini motilci sposobni vplivati tudi na gene same, transkripcijske aktivatorje, nesteroidne receptorje, encimske

poti v biosintezi in metabolizmu hormonov (29). Največjo skrb povzroča njihov vpliv na reprodukativno sposobnost moških in razvojne nepravilnosti. Testi na živalih in celičnih linijah so potrdili reprodukativno toksičnost endokrinih motilcev pri moških. V glavnem smo jim izpostavljeni preko uživanja kontaminirane hrane, prek stika s kožo in preko vdihavanja kontaminiranega prahu in zraka (22). Delujejo lahko že pri zelo nizkih odmerkih, njihovo delovanje pa se ne nujno veča z velikostjo odmerka (nemonoton odziv med učinkom in odmerkom) (29).

Znanstveniki so v obdobju zadnjih nekaj let zelo napredovali v razumevanju, kako posamezni tipi kemikalij delujejo kot endokrini motilci in v kolikšni meri so ljudje in živali izpostavljeni le-tim. Te snovi pridejo v okolje na različne načine, na primer med izdelavo, med uporabo ali pa ko jih zavržemo. Znanstveniki so prišli tudi do spoznanja, da imajo endokrini motilci večji vpliv na otroke kot na odrasle ljudi. Dokazano je tudi, da so tako živali kot ljudje izpostavljeni zmesem endokrinih motilcev, v katerih so nekateri zelo obstojni in se nalagajo v oranizmu ali pa so le ti manj obstojni in se v telesu ne nalagajo. Zaenkrat še ne razumemo, kako te zmesi vplivajo na delovanje endokrinega sistema ljudi in živali, predvidevajo pa, da se z izpostavljenostjo več endokrinim motilcem hkrati poviša nivo tveganja v primerjavi z izpostavljenostjo samo enemu endokrinemu motilcu. Poleg tega lahko imajo vpliv na delovanje endokrinih motilcev tudi druge kemikalije, ki smo jim vsak dan izpostavljeni poleg teh pa tudi drugi fiziološki, okoljski in fizikalni dejavniki. To je tudi eden izmed glavnih vzrokov, zakaj je težko podati zaključke o vplivu izpostavljenosti endokrinim motilcem na živa bitja (30). Potencialnih snovi, ki bi lahko bile endokrini motilci, je veliko. V Evropski Uniji jih obravnava Evropska komisija (31), v svetovnem merilu pa tudi WHO (30).

Kot že omenjeno, prištevamo med endokrine motilce tudi ftalate (12) ter med morebitne endokrine motilce parabene (3). Ker se ti uporabljajo v kozmetičnih izdelkih, ki smo jim vsakodnevno izpostavljeni, bi za varnost uporabe teh izdelkov bilo potrebno opraviti še več raziskav.

## NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je preveriti prisotnost parabenov in ftalatov v kozmetičnih izdelkih na slovenskem tržišču ter oceniti varnost njihove uporabe v tovrstnih izdelkih. S pomočjo literature bomo najprej opravili pregled in na kratko predstavili ti dve skupini snovi. Prisotnost parabenov in ftalatov bomo preverjali s pregledom sestavin navedenih na ovojnini kozmetičnih izdelkov, ki jih bomo naključno izbrali in so dostopni v specializiranih in nespecializiranih trgovinah, kjer se prodajajo kozmetični izdelki.

Na osnovi tako pridobljenih podatkov bomo preverili tudi naslednje hipoteze:

- Pričakujemo, da bo izmed parabenov najpogosteje prisoten metilparaben, saj velja za najmanj toksičnega predstavnika.
- Predvidevamo, da bodo parabeni redkeje prisotni ali celo odsotni v otroških kremah za uporabo pod pleničko ter v antiperspirantih in dezodorantih.
- Prav tako pričakujemo, da bodo v kremah in losjoni za odrasle parabeni pogosteje prisotni kot v izdelkih te vrste namenjenim otrokom.
- Pogostejšo prisotnost parabenov pričakujemo tudi v milih in gelih za prhanje za odrasle in otroke.
- Pričakujemo, da v izdelkih namenjenih dekorativni kozmetiki za oči ne bodo prisotni ne parabeni in ne ftalati.
- Predvidevamo, da bo najpogosteje prisoten ftalat dietilftalat in sicer v parfumskih in toaletnih vodah, kjer ima vlogo fiksatorja za dišave.
- Zaradi vloge, ki jo imajo ftalati v kozmetičnih izdelkih, predvidevamo, da bodo prisotni tudi v lakih za nohte.

S pomočjo literature bomo opisali tudi toksikološke profile najpogosteje prisotnih predstavnikov teh dveh skupin. Na podlagi teh podatkov bomo ocenili, katera izmed najpogosteje uporabljenih proučevanih kozmetičnih sestavin je najbolj in najmanj varna za uporabo.

## **MATERIALI IN METODE**

Za vzorce smo naključno izbrali 160 kozmetičnih izdelkov različnih vrst, ki se prodajajo na slovenskem trgu:

- 20 vrst krem in losjonov za obraz in telo za odrasle in 20 vrst za otroke,
- 20 vrst dekorativne kozmetike za oči,
- 20 vrst mil in gelov za prhanje za odrasle in 20 vrst za otroke,
- 20 vrst dezodorantov in antiperspirantov (izdelki v stiku, tekoči izdelki v vsebniku s kroglico in aerosoli),
- 20 vrst toaletnih in parfumskih vod in
- 20 vrst lakov za nohte.

Izbrani izdelki so zajemali žensko in moško kozmetiko ter kozmetiko za otroke. Pregledali smo sestavine in preverili prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih kozmetičnih izdelkih. Izpisali smo prisotne predstavnike parabenov in ftalatov za posamezen izdelek. Statistično obdelavo dobljenih podatkov smo izvedli s pomočjo programa Microsoft Office Excel 2007.

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Pregledali smo sestavine 6 skupinam kozmetičnih izdelkov, ki se prodajajo na slovenskem trgu in preverili prisotnost parabenov in ftalatov. 160 izdelkom smo ugotavljali prisotnost parabenov in ftalatov na osnovi sestavin navedenih na ovojnini, medtem ko o snoveh, ki so morebitno prisotne, a niso dodane namenoma, nimamo podatkov. Pregledali smo tako kozmetične izdelke, ki jih po uporabi odstranimo s kože in tiste, ki na njej ostanejo, ter izdelke namenjene otrokom in izdelke namenjene odraslim.

### 1. Kreme in losjoni za odrasle in otroke

Naključno smo izbrali 20 krem in losjonov za odrasle ter 20 krem in losjonov za otroke. Preverili smo, katere parabene in ftalate vsebujejo. Rezultati za izdelke namenjene odraslim so podani v preglednici I, rezultati za izdelke namenjene otrokom pa v preglednici II.

Preglednica I: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih kremah in losjonih za odrasle

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Dvorec Trebnik: Losjon za telo karite	Metilparaben, etilparaben, butilparaben, propilparaben
Melvita: Hidratantna krema Apicosma	/
Eucerin: Aqua porin Active bogata vlažilna krema	Metilparaben, etilparaben
Kamill classic krema za roke in nohte	Metilparaben, etilparaben, butilparaben, propilparaben, izobutilparaben
Neutrogena: Norwegian formula (krema za roke)	Metilparaben, propilparaben
Afrodita Sweet Almond mleko za telo	Metilparaben, propilparaben
Aldo Vandini Spirit of India: Krema za roke (ingver in tamarind)	Metilparaben, etilparaben, butilparaben, izobutilparaben, propilparaben
Jeunesse SPA time: Hidratantna krema za telo zeleni čaj	Metilparaben, propilparaben
Lush Dream Cream	Propilparaben, metilparaben
Garnier Body: Intensive 7 days Hidratantni losjon	/
Kozmetika Kahne: Krema iz aloe vere	Metilparaben, butilparaben, etilparaben, propilparaben
Just Pedicream krema za noge	Propilparaben, metilparaben
Dove Losjon za telo Silky Nourishment	Metilparaben, propilparaben
Palmolive Glicemile krema za roke	Metilparaben
Ombia Age Control krema za roke	Metilparaben, etilparaben
Kancilja: Univerzalna krema kokos	Metilparaben, propilparaben
Balea Sensitive balzam za telo	/
Nivea Visage pure&natural krema za obraz	/
Oriflame Silk Beauty krema za telo	Metilparaben, propilparaben
OLAZ complete krema za obraz	Etilparaben, metilparaben, propilparaben



Preglednica II: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih kremah in losjonih za otroke

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Bebival: Mleko za telo	/
Makra kozmetika: Hladilno mazilo za otroke	Metilparaben
Nivea Baby Intensive Cream	/
Johnson's baby bedtime losjon	Metilparaben, etilparaben, propilparaben
Weleda Calendula Nappy Change krema	/
Solea Baby Univerzalna otroška krema	Metilparaben, propilparaben
Becutan otroška krema za nego in zaščito kože	Metilparaben, propilparaben
Bübchen Zart univerzalna krema za otroke	/
Babylove Ultra Sensitive losjon za telo	/
Prinzessin Sternenzauber negovalna krema	/
Tosama sensitive baby hladilno mazilo to.to	Metilparaben
Orginalno Pavlovićevo mazilo za dojenčke	/
Dr. Pasha Kema za dojenčke	/
Töpfer Babycare diaper rash cream	/
Sudocrem Zaščitna krema za otroke	/
Earth Friendly Baby Biološki losjon za telo	/
Afrodita Baby Natural zaščitna krema	/
Mixa Baby zaščitna krema za previjanje	/
Alverde Baby Wundschutz Creme	/
Becutan Baby vitaminsko hladilno mazilo	/

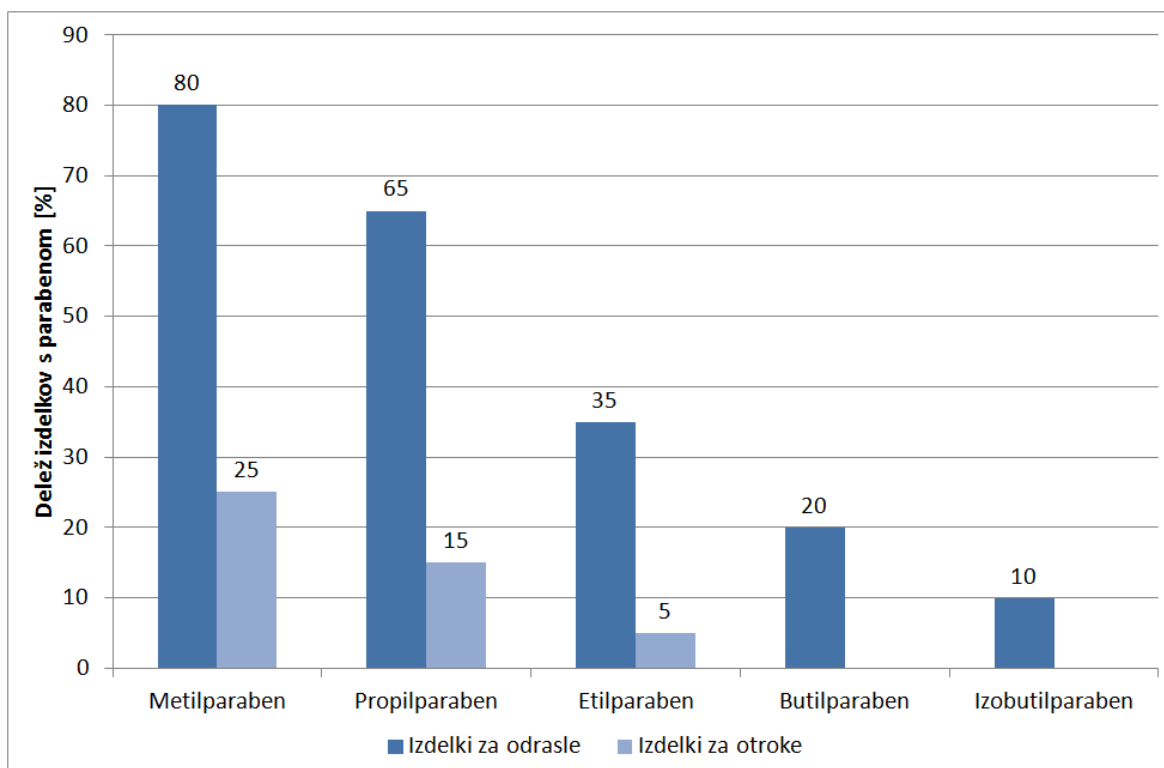
V preglednici III (kreme in losjoni za odrasle) in preglednici IV (kreme in losjoni za otroke) smo prikazali, v kolikšnem številu izbranih izdelkov te skupine je prisoten posamezen paraben. Da je rezultat bolj nazoren, smo v preglednici dodali rezultate v obliki deleža v odstotkih. Za primerjavo med izdelki za otroke in odrasle pa smo deleže prikazali še na sliki 3. V preglednici V smo podali še število in delež izdelkov glede na število parabenov, ki jih vsebujejo.

Preglednica III: Število in delež krem in losjonov za odrasle (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben

Paraben	Število izdelkov s parabenom	Delež izdelkov s parabenom [%]
Metilparaben	16	80
Etilparaben	7	35
Propilparaben	13	65
Butilparaben	4	20
Izobutilparaben	2	10

Preglednica IV: Število in delež krem in losjonov za otroke (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben

Paraben	Število izdelkov s parabenom	Delež izdelkov s parabenom [%]
Metilparaben	5	25
Etilparaben	1	5
Propilparaben	3	15



Slika 3: Primerjava v prisotnosti posameznih parabenov v kremah in losjonih za odrasle in otroke

Kreme in losjoni za odrasle in otroke so kozmetični izdelki, ki se po uporabi ne odstranijo s kože. V vseh 40 pregledanih izdelkih med sestavinami ni navedenih ftalatov, kar pa ne velja tudi za parabene. Kot je prikazano v preglednici III, štirje (20 %) izmed 20 izbranih izdelkov za odrasle ne vsebujejo parabenov. Izmed 20 pregledanih izdelkov za otroke pa parabenov ne vsebuje 15 izdelkov (75 %). Metilparaben je med parabeni najpogosteje prisoten, nahaja se v 80 % pregledanih krem in losjonov za odrasle in 25 % krem in losjonov za otroke. Precej pogosto se v pregledanih izdelkih pojavlja tudi propilparaben. Temu pa sledi etilparaben. Butilparaben in izobutilparaben pri preverjenih izdelkih za otroke nista bila prisotna. Med pregledanimi izdelki, ki so namenjeni otrokom so bili trije, ki so namenjeni uporabi pod pleničko (Weleda Calendula Nappy Change krema, Töpfer

Babycare diaper rash cream in Mixa Baby zaščitna krema za previjanje). Nobeden izmed teh izdelkov ni vseboval parabenov. Slika 3 predstavlja primerjavo med pogostostjo prisotnosti posameznih parabenov v kozmetiki za odrasle in otroke. Lepo je razvidno, da je uporaba parabenov v kremah in losjionih za odrasle precej pogostejša kot v kremah in losjionih za otroke. Tak rezultat smo tudi pričakovali predvsem za izdelke namenjene otrokom, ki so namenjeni uporabi pod pleničko za otroke mlajše od 6 mesecev. V izdelkih za odrasle je bilo največ 5 prisotnih parabenov in sicer v 2 izdelkih. 50 % pregledanih izdelkov za odrasle pa je vsebovalo 2 parabena, kar je bila tudi najpogostejša kombinacija pri teh izdelkih. Večinoma so bili parabeni prisotni v izdelkih v kombinaciji, le v enem izdelku je bil en sam paraben. Pri izdelkih za otroke so bili največ trije prisotni parabeni in sicer le v enem izdelku. En sam paraben pa je bil prisoten v dveh izdelkih.

Preglednica V: Število in delež krem in losjionov za odrasle in otroke, ki vsebujejo določeno število parabenov

Število parabenov v izdelku	Število izdelkov		Delež izdelkov [%]	
	za odrasle	za otroke	za odrasle	za otroke
<b>0</b>	4	15	20	75
<b>1</b>	1	2	5	10
<b>2</b>	10	2	50	10
<b>3</b>	1	1	5	5
<b>4</b>	2	0	10	0
<b>5</b>	2	0	10	0

## 2. Dekorativna kozmetika za oči

Izmed kozmetičnih izdelkov, ki so namenjeni dekoraciji oči, smo jih naključno izbrali 20 in preverili prisotnost parabenov in ftalatov med navedenimi sestavinami. Izdelki zajemajo maskare za oči, svinčnike za oči, črtala za oči in svinčnik za obrvi. Tudi ti izdelki spadajo v skupino kozmetičnih izdelkov, ki jih po uporabi ne odstranimo. Rezultati so predstavljeni v preglednici VI.

Preglednica VI: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih dekorativnih kozmetičnih izdelkih za oči

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Catrice Ultra Fine Ink svinčnik za oči	/
L'Oreal Miss Manga maskara	/
Maybelline Volum Express Maskara	Metilparaben, propilparaben
MaxFactor 2000 Calorie Maskara	Metilparaben, etilparaben, propilparaben
MaxFactor Svinčnik za obrvi	Propilparaben
MaxFactor Barvica za oči	Propilparaben
L'Oreal Voluminous Million Lashes maskara	/
Essence tekoči svinčnik za oči	/
Manhattan X-Act Eyeliner	/
Manhattan Dip Eyeliner	Metilparaben, butilparaben, etilparaben, izobutilparaben, propilparaben
Manhattan Ultimate Boosting maskara	/
Lacura Beautycare maskara	Metilparaben, etilparaben, butilparaben, izobutilparaben, propilparaben
Essence Get Big Lashes maskara	/
Bourjois Volume Glamour maskara	/
Maybelline the Colosal Go Extreme Volume maskara	/
Essence eyeliner pen svinčnik za oči	/
Oriflame beauty Volume Build maskara	Metilparaben, propilparaben, etilparaben
L'Oreal Paris Superliner Gel Intenza	/
Sante Naturkosmetik Mascara Volume	/
Catrice Glamour Doll maskara	/

V preglednici VII smo podali število in delež dekorativne kozmetike za oči, ki vsebujejo posamezen paraben. V preglednici VIII pa smo podali še število in delež izdelkov glede na število parabenov, ki jih vsebujejo.

Preglednica VII: Število in delež dekorativne kozmetike za oči (pregledanih 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben

Paraben	Število izdelkov s parabenom	Delež izdelkov s parabenom [%]
Metilparaben	5	25
Etilparaben	4	20
Propilparaben	7	35
Butilparaben	2	10
Izobutilparaben	2	10

Med navedenimi sestavinami ni prisotnega nobenega ftalata, 13 (65 %) od 20 izdelkov pa ne vsebuje parabenov. V primerjavi s kremami in losjoni je pri dekorativni kozmetiki za oči redkejša uporaba parabenov. V tej skupini kozmetičnih izdelkov po prisotnosti prevladuje propilparaben, ki je naveden na ovojnjini pri 35 % pregledanih izdelkov. Sledita

mu metilparaben in etilparaben. Najredkeje sta prisotna butilparaben in izobutilparaben in sicer v 10 % pregledanih izdelkov. Pričakovali smo, da v tej skupini ne bo prisotnih ne ftalatov in ne parabenov, saj dekorativna kozmetika za oči pogosto pride v stik s sluznico in okolico oči. To pa je problematično, saj lahko parabeni pri nekaterih ljudeh povzročijo alergijsko reakcijo. Kot lahko razberemo iz preglednice VIII, se je v dveh izdelkih s področja dekorativne kozmetike za oči nahajalo 5 parabenov, kar je tudi največje število prisotnih parabenov v tej skupini pregledanih izdelkov. V dveh izdelkih pa je bil prisoten le en paraben.

Preglednica VIII: Število in delež dekorativne kozmetike za oči, ki vsebujejo določeno število parabenov

Število parabenov v izdelku	Število izdelkov	Delež izdelkov [%]
0	13	65
1	2	10
2	1	5
3	2	10
4	0	5
5	2	10

### 3. Mila in geli za prhanje za odrasle ter otroke

Preverili smo prisotnost parabenov in ftalatov pri 20 naključno izbranih milih in gelih za prhanje za odrasle ter pri 20 milih in gelih za prhanje za otroke. Rezultati za izdelke namenjene odraslim in otrokom so prikazani v preglednicah IX in X. V preglednici XI smo podali še število in delež mil in gelov za prhanje za odrasle in za otroke, ki vsebujejo posamezen paraben.

Preglednica IX: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih milih in gelih za prhanje za odrasle

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Playboy No Sleep New York gel za prhanje in šampon	/
Dvorec Trebnik: Gel za prhanje pomaranča	/
Olana med Sensitive losjon za prhanje	/
Dusch das: Gel za prhanje in šampon	/
Prince Classic Style gel za prhanje in šampon	/
Nivea cashmere moments za prhanje	/
Axe Excite: Gel za prhanje	/
Dove men care Fresh Awake gel za prhanje	/
Nivea for men: Active 3 (gel za prhanje)	Metil paraben, propilparaben
Cien for Men gel za prhanje	/
Old Spice: Whitewater (gel za prhanje)	/
Silky Touch Tekoče milo mandelj in vanilija	/
Afrodita Sweet Almond oljni gel za prhanje	/
Palmolive Naturals Almond Milk (mleko za prhanje)	/
Nike Sensaction šampon in gel za prhanje	/
Silk Bath Rosegarden	/
Balea Creme Bad Milch & Honig (kremna kopel)	/
Le Petit Marseillais Lait de Vanille gel za prhanje	/
Fruttini Coco Banana gel za prhanje	/
Bionsen Jojoba Massage gel za prhanje	/

Preglednica X: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih milih in gelih za prhanje za otroke

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Johnson's Baby head to toe (milo za telo)	/
Nivea Baby mild losjon za umivanje	/
Weleda Calendula bath	/
Fa Kids gel za prhanje in šampon	/
Afrodita Baby natural šampon in kopel	/
Admiranda Marvel Ultimate Spider Man tekoče milo	/
Alverde Baby losjon za umivanje in šampon	/
Bübchen Kids šampon in gel za prhanje	/
Babylove šampon in gel za prhanje	/
SauBär Erdbeere gel za prhanje in šampon	/
Schwarzkopf schaum kids šampon in gel za prhanje	/
Becutan baby bath peneča kopel	Metilparaben
Earth friendly kids sivka šampon in gel za prhanje	/
Bio secure bébé otroški gel za prhanje	/
SauBär Blaubeere gel za prhanje	/
Baby boo Zingy Citrus gel za prhanje	/
Töpfer Babycare šampon in gel za prhanje	/
Becutan šampon in peneča kopel za otroke z aloe vero	Metilparaben
Afrodita Kids natural šampon in gel za prhanje Sweet candy	/
Bübchen Fresh aloe krema za umivanje in prhanje	/

Preglednica XI: Število in delež mil in gelov za prhanje za odrasle (skupaj 20 izdelkov) in za otroke (skupaj 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen paraben

<b>Paraben</b>	<b>Število izdelkov za odrasle s parabenom</b>	<b>Delež izdelkov za odrasle s parabenom [%]</b>
Metilparaben	1	5
Propilparaben	1	5
<b>Paraben</b>	<b>Število izdelkov za otroke s parabenom</b>	<b>Delež izdelkov za otroke s parabenom [%]</b>
Metilparaben	2	10

Med 40 pregledanimi mili in geli za prhanje za otroke niti za odrasle ni prisotnih ftalatov. Izmed 20 pregledanih izdelkov za odrasle sta le v enem kozmetičnem proizvodu (Nivea for men: Active 3 (gel za prhanje)) prisotna dva predstavnika parabenov in sicer metilparaben in propilparaben. Ostalih 19 (95 %) pregledanih izdelkov za odrasle parabenov ne vsebuje. Prav tako parabenov ne vsebuje 18 (90 %) od 20 pregledanih izdelkov za otroke. Becutan baby bath peneča kopel in Becutan šampon in peneča kopel za otroke z aloe vero pa vsebujeta metilparaben. Med izdelki za odrasle in izdelki za otroke ni bistvene razlike v prisotnosti parabenov in ftalatov. V obeh primerih je uporaba zelo redka. Glede na to, da to vrsto izdelkov speremo s kože po uporabi in nismo dolgo v stiku z izdelkom, nas je presenetilo, da uporaba parabenov ni pogostejša, kot smo predvidevali.

#### **4. Dezodoranti in antiperspiranti**

Naključno smo izbrali 20 dezodorantov in antiperspirantov, ki se med seboj razlikujejo v načinu aplikacije in sicer izdelki v stiku, aerosoli in izdelki s kroglico. Preverili smo prisotnost parabenov in ftalatov v teh izdelkih, ki po uporabi ostanejo na koži. Rezultate smo podali v preglednici XII.

Preglednica XII: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih dezodorantih in antiperspirantih

Kozmetični izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Fa Active Pearls antiperspirant (aerosol)	/
Balea MED dezodorant roll on	/
Malizia uomo dezodorant vetyver (aerosol)	/
Axe dezodorant (aerosol)	/
Dove Original antiperspirant (vsebnik s kroglico)	/
Old Spice Whitewater dezodorant (izdelek v stiku)	/
Garnier mineral Ultra Dry 48h antiperspirant (aerosol)	/
Rexona women nutritive skin care (izdelek v stiku)	/
Nivea double effect antiperspirant 48h (aerosol)	Metilparaben
Adidas for Women Control Cool and Care (vsebnik s kroglico)	/
Nike sensation fruit burst dezodorant (vsebnik s kroglico)	/
Lady Speed Stick dezodorant/antiperspirant (izdelek v stiku)	/
Balea Sensitive mit Aloe Vera dezodorant (aerosol)	/
Ombia body care 48h dezodorant (vsebnik s kroglico)	/
Prince active dezodorant (aerosol)	/
Annyer Paris Silk Line sensitive dezodorant (aerosol)	/
Borotalco Invisible dezodorant (vsebnik s kroglico)	/
Cuba Jungle dezodorant (aerosol)	/
Bionsen dezodorant 24h (vsebnik s kroglico)	/
Felce Azzurra Ambrato dezodorant (aerosol)	/

Med 20 pregledanimi dezodoranti in antiperspiranti ni prisotnih ftalatov. Le v enem (5 %) izmed izdelkov (Nivea double effect antiperspirant 48h (aerosol)) je prisoten metilparaben, ostalih 19 (95 %) pa parabenov ne vsebuje. Rezultat je v skladu s tem, kar smo pričakovali. Pričakovali smo namreč nižjo prisotnost parabenov v tej skupini kozmetičnih izdelkov zaradi morebitne povezave med uporabo kozmetičnih izdelkov s parabeni v predelu pazduh in rakom na dojkah, čeprav je SCCP leta 2005 podal mnenje, da uporaba kozmetike s parabeni na tem področju naj ne bi predstavljala tveganja za nastanek raka na dojkah (16). Sklepamo, da je umik parabenov iz te skupine kozmetičnih izdelkov posledica marketinških razlogov oz. izogibanja možnim tožbam, če se izkaže njihova kancerogenost.

## 5. Toaletne in parfumske vode

Prisotnost parabenov in ftalatov smo preverili pri 20 naključno izbranih toaletnih in parfumskih vodah. Rezultate smo podali v preglednici XIII. Toaletne in parfumske vode spadajo med izdelke, ki jih po uporabi ne odstranimo s kože.



Preglednica XIII: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih toaletnih in parfumskih vodah

<b>Izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)</b>	<b>Prisotni parabeni in ftalati</b>
Chanel Allure Homme: toaletna voda	/
Cuba Jungle Tiger: parfumska voda	/
More by Demi: parfumska voda	/
Precious Moments: parfumska voda	/
Giordani Man: toaletna voda	/
Calvin Klein: Euphoria	/
Clinique Happy: parfum	/
Melvita toaletna vodica pomaranča	/
Dolce&Gabbana Desire: parfumska voda	Metilparaben
Calzedonia Fabulous toaletna voda	/
Lo Sportivo for men toaletna voda	/
Bruno Banani Pure Man toaletna voda	/
Tom Tailor Liquid toaletna voda	/
Puma Green Man toaletna voda	/
Esprit Simply You toaletna voda	/
James Bond 007 Ocean Royale toaletna voda	/
Christna Aguilera parfumska voda	/
S by Shakira toaletna voda	/
Avril Lavigne Forbidden Rose parfumska voda	/
Naomi Campbell at Night toaletna voda	/

Ftalatov ni prisotnih v nobenem od preverjenih kozmetičnih proizvodov te skupine. Pričakovali smo, da bo prisoten dietilftalat, saj naj bi ga glede na mnenje FDA še vedno uporabljali kot fiksativ v parfumih. Tudi glede na Greenpeace-ovo raziskavo iz leta 2005, kjer so preverjali prisotnost ftalatov v parfumih, je bil dietilftalat najpogosteje prisoten (25). Obstaja pa verjetnost, da je dietilftalt prisoten v kozmetičnih izdelkih in je naveden pod skupnim imenom parfum. V tem primeru njegova navedba med sestavinami kozmetičnih izdelkov ni potrebna. Ker smo mi preverjali le sestavine navedene na ovojnini izdelkov, nimamo podatkov o dejanski sestavi. V parfumski vodi Dolce&Gabbana Desire je bil prisoten metilparaben, v vseh ostalih 19 preverjenih izdelkih parabenov ni bilo prisotnih. Torej le en paraben je bil prisoten pri 5 % pregledanih parfumih in toaletnih vodah. Redka uporaba parabenov v tej vrsti izdelkov nas ne preseneča, saj imajo etanol in nekatera eterična olja sami protimikrobno delovanje, čeprav jih v izdelke ne dodajamo s tem namenom. Lahko pa je umik parabenov iz te skupine kozmetičnih izdelkov marketinška poteza.

## 6. Laki za nohte

Naključno smo izbrali in preverili prisotnost parabenov in ftalatov v 20 različnih lakih za nohte. Rezultati so podani v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Prisotnost parabenov in ftalatov v izbranih lakih za nohte

Izdelek (proizvajalec in naziv izdelka)	Prisotni parabeni in ftalati
Essie nail lacquer	Polietilen tereftalat
Depend French Manicure White	Butilbenzilftalat; kopolimer anhidrida ftalne kisline, benzojske kisline ter trimetilolpropana
Catrice Cosmetics Crushed Crystals	Polietilen tereftalat
Illamasqua	Polietilen tereftalat
Oriflame Pure Colour	Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov
Rimmel Salon Pro Lycra	Polibutilien tereftalat; polimer glicidil neodekanoata, anhidrida ftalne kisline in trimetilolpropana
L'Oreal Colour Riche Le Vernis	Polietilen tereftalat; kopolimer anhidrida ftalne kisline, glicerola in glicidil dekanoata
OPI Nail Lacquer	/
Rimmel 60 seconds	/
Deborah Milano 7days	Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov; kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola
Revlon Parfumerie	/
Deborah Milano Pret A Porter	/
MaxFactor Max Effect	/
Manhattan Lotus Effect	Polietilen tereftalat
Bourjois Paris SO laque Ultra Shine	Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov; kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola
IsaDora Widebrush Wonder nail	Polietilen tereftalat
Maybelline New York Colorama	Polietilen tereftalat; kopolimer anhidrida ftalne kisline, glicerola in glicidil dekanoata; polibutilien tereftalat
Essence Effect	Polietilen tereftalat
Catrice Cosmetics	/
Essence Colour & Go	Kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola

Pričakovali smo prisotnost ftalatov, ker delujejo v lakih za nohte kot mehčala (povečajo prožnost polimernega filma). V preglednici XV smo podali število in delež lakov za nohte, ki vsebujejo posamezen ftalat. V preglednici XVI pa smo podali še število in delež izdelkov glede na število ftalatov, ki jih vsebujejo.

Preglednica XV: Število in delež lakov za nohte (skupaj 20 izdelkov), ki vsebujejo posamezen ftalat

<b>Ftalat</b>	<b>Število izdelkov s ftalatom</b>	<b>Delež izdelkov s ftalatom [%]</b>
Butilbenzilftalat	1	5
Kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola	3	15
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov	3	15
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, benzojske kisline ter trimetilolpropana	1	5
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, glicerola in glicidil dekanooata	2	10
Polibutilen tereftalat	2	10
Polietilen tereftalat	8	40
Polimer glicidil neodekanoata, anhidrida ftalne kisline in trimetilolpropana	1	5

Od 20 pregledanih lakov za nohte niti eden ne vsebuje parabenov, 6 (30 %) pa jih ne vsebuje niti ftalatov. V ostalih 14-ih lakih je najpogostejši predstavnik ftalatov polietilen tereftalat (PET), ki je prisoten pri 40 % pregledanih izdelkov te skupine. Po pogostosti mu sledita dva kopolimera in sicer kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov ter kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola, ki sta se nahajala v 15 % pregledanih izdelkov. Ftalati tvorijo film, zato smo njihovo prisotnost v lakih za nohte tudi pričakovali. Največ pregledanih izdelkov (40 %) je vsebovalo 1 ftalat, najmanj (5 %) pa 3 ftalate. V noben izdelku niso bili prisotni več kot trije ftalati.

Preglednica XVI: Število in delež lakov za nohte, ki vsebujejo določeno število ftalatov

<b>Število ftalatov v izdelku</b>	<b>Število izdelkov</b>	<b>Delež izdelkov [%]</b>
<b>0</b>	6	30
<b>1</b>	8	40
<b>2</b>	5	25
<b>3</b>	1	5

Najbolj nas je presenetila prisotnost butilbenzilftalata v laku za nohte Depend French Manicure White, saj je uporaba butilbenzilftalata v kozmetičnih izdelkih prepovedana. V evropski direktivi 2005/80/ES je navedeno, da se kozmetični izdelki, ki vsebujejo butilbenzilftalat (CAS 85-68-7) ne smejo prodajati končnemu potrošniku od 22. novembra 2006 dalje (32). Sedaj zakonodajo kozmetičnih izdelkov določa Uredba 1223/2009

Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih, v kateri je BBP prav tako naveden med sestavinami, ki so za uporabo v kozmetičnih izdelkih prepovedane (9). Nadzor nad kozmetičnimi izdelki je v pristojnosti Zdravstvenega inšpektorata Republike Slovenije, zato smo prijavo o neskladnosti izdelka posredovali njim. Javili so nam, da so opravili inšpekcijski pregled. Proizvodi, ki so imeli med sestavinami navedeno prepovedano substanco Benzyl Butyl Phthalate, so bili umaknjeni iz prometa. Postopek bodo nadaljevali pri dobavitelju/distributerju tega kozmetičnega izdelka.

## 7. Vsi pregledani kozmetični izdelki

Prisotnost ftalatov in parabenov smo preverili pri različnih skupinah kozmetičnih izdelkov. Zanimala pa nas je tudi njihova prisotnost glede na vse pregledane kozmetične izdelke. Rezultati so prikazani v preglednici XVII. Na sliki 4 je prikazan delež parabenov in ftalatov v posameznih skupinah kozmetičnih izdelkov. V preglednici XVIII pa smo podali še število in delež vseh pregledanih izdelkov glede na število parabenov, ki jih vsebujejo.

Preglednica XVII: Število in delež vseh 160 izdelkov, ki vsebujejo posamezen paraben ali ftalat

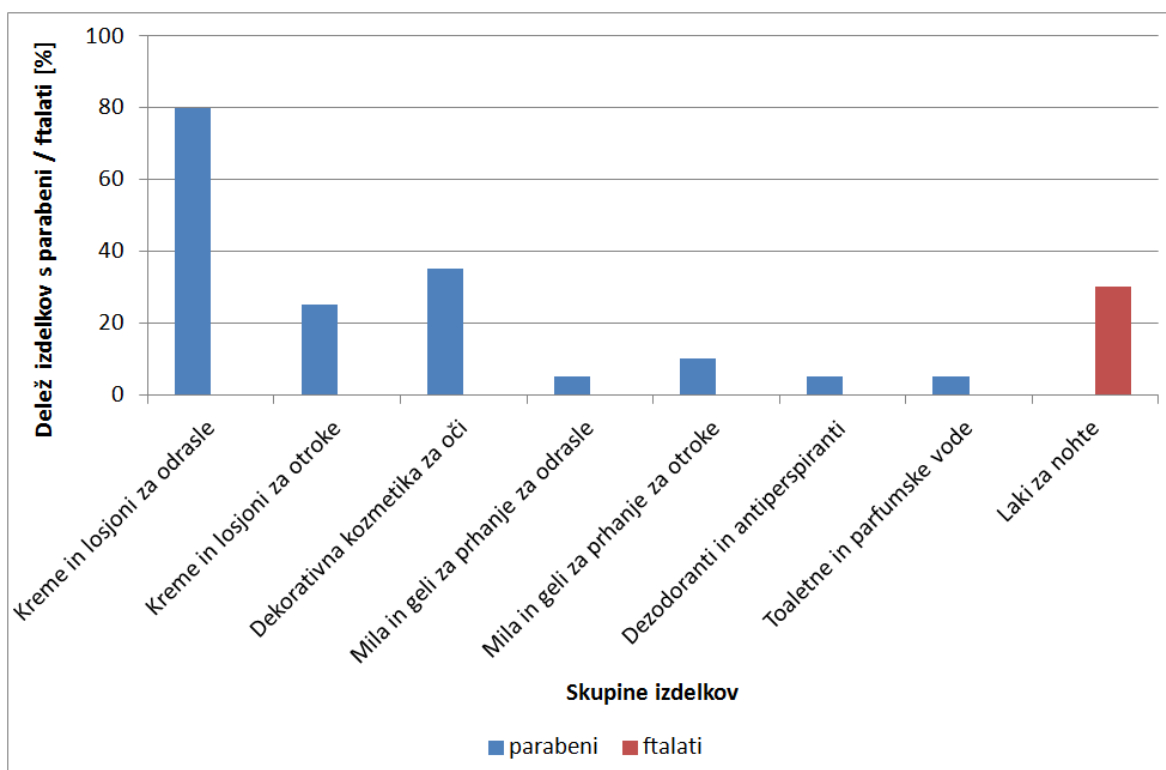
<b>Paraben</b>	<b>Število izdelkov s posameznim parabenom</b>	<b>Delež izdelkov s posameznim parabenom [%]</b>
Metilparaben	31	19,4
Etilparaben	12	7,5
Propilparaben	24	15
Butilparaben	6	3,8
Izobutilparaben	4	2,5
<b>Ftalat</b>	<b>Število izdelkov s posameznim ftalatom</b>	<b>Delež izdelkov s posameznim ftalatom [%]</b>
Butilbenzilftalat	1	0,6
Kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola	3	1,9
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov	3	1,9
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, benzojske kisline ter trimetilolpropana	1	0,6
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, glicerola in glicidil dekanooata	2	1,3
Polibutilen tereftalat	2	1,3
Polietilen tereftalat	8	5
Polimer glicidil neodekanoata, anhidrida ftalne kisline in trimetilolpropana	1	0,6

Preglednica XVIII: Število in delež vseh pregledanih izdelkov, ki vsebujejo določeno število parabenov

Število parabenov v izdelku	Število izdelkov	Delež izdelkov [%]
0	127	79,4
1	9	5,6
2	14	8,8
3	4	2,5
4	2	1,3
5	4	2,5

Med 160 pregledanimi kozmetičnimi izdelki jih 113 (70,6 %) ni vsebovalo nobene izmed preverjenih sestavin. Le 14 (8,8 %) izdelkov izmed vseh preverjenih je vsebovalo ftalate in 33 (20,6 %) izdelkov je vsebovalo parabene. V vseh pregledanih izdelkih je izmed parabenov najpogosteje uporabljen metilparaben. Tak rezultat smo tudi pričakovali, saj velja metilparaben za najmanj toksičnega predstavnika. Po prisotnosti mu sledijo v padajočem vrstnem redu propilparaben, etilparaben, butilparaben in izobutilparaben. Da sta metilparaben in propilparaben med najpogosteje prisotnimi parabeni, lahko pojasnimo s tem, da z naraščajočo veikostjo alkilne verige naraščata protimikrobni in estrogeni učinek parabenov, pada pa njihova topnost v vodi. Proizvajalci kozmetičnih izdelkov zato v glavnem uporabljajo nižje parabene in obenem poskušajo najti kompromis med učinkovitostjo in varnostjo. Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Andersen (3) in Soni s sodelavci (11). Kot lahko vidimo na sliki 4 so parabeni najpogosteje prisotni v kremah in losjonih za odrasle. Pogosto so se pojavili tudi v kremah in losjonih za otroke ter dekorativni kozmetiki. V pregledanih izdelkih je bilo prisotnih največ 5 različnih parabenov in sicer v 4 izdelkih (2,5 %). Od izdelkov, ki so vsebovali parabene, jih je največ (8,8 %) vsebovalo po 2 parabena, 9 (5,6 %) izdelkov pa je vsebovalo posamezen paraben. Medtem ko so parabeni še vedno prisotne sestavine v različnih kozmetičnih izdelkih, se proizvajalci poskušajo izogniti uporabi ftalatov. Izmed vseh pregledanih kozmetičnih izdelkih so ftalati prisotni le v nekaterih lakih za nohte. Najpogosteje prisoten predstavnik ftalatov je PET. Ftalati so bili prisotni le v izdelkih, ki so namenjeni odraslim. Otroci naj načeloma ne bi smeli biti preko kozmetičnih izdelkov izpostavljeni ftalatom (vsaj namerno dodanim ne). Kot že prej omenjeno nas je presenetila prisotnost benzilbutilftalata v enem izmed pregledanih lakov za nohte. Ker je v Evropski uniji ta sestavina v kozmetičnih izdelkih prepovedana, smo o tem obvestili Zdravstveni inšpektorat

Republike Slovenije, ki je poskrbel za umik tega izdelka s slovenskega trga. Benzilbutilftalat je prepovedan v kozmetičnih izdelkih že 8 let (32), a je bil kljub temu prisoten v izdelku dostopnem na slovenskem trgu. Na podlagi tega lahko predvidevamo, da je dostopen še kak podoben izdelek, ki vsebuje prepovedano sestavino. Z rezultati, ki smo jih dobili, lahko le okvirno ocenimo dejansko stanje prisotnosti ftalatov in parabenov. Preverili smo le 160 izdelkov, na slovenskem trgu pa jih je dostopnih mnogo več.



Slika 4: Delež parabenov in ftalatov v posameznih skupinah kozmetičnih izdelkov

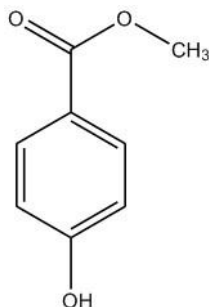
## 8. Toksikološki profili in ocena varnosti

Kozmetičnim izdelkom smo vsakodnevno izpostavljeni zaradi sodobnega življenjskega sloga. Preko kozmetičnih izdelkov pa smo izpostavljeni parabenom in ftalatom, zato moramo za oceno tveganja izpostavitvi tovrstnim sestavinam dobro poznati njihove neželene oz. toksične učinke. V nadaljevanju bomo podrobneje opisali njihove najpogosteje prisotne predstavnike, ki smo jih zasledili v pregledanih izdelkih. Izmed parabenov smo izbrali metilparaben, propilparaben in etilparaben, od ftalatov pa PET, kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov ter benzilbutilftalat, ki je v kozmetičnih izdelkih prepovedan pa je bil kljub temu prisoten v enem izmed izdelkov.

## 8.1. Parabeni: metilparaben, propilparaben in etilparaben

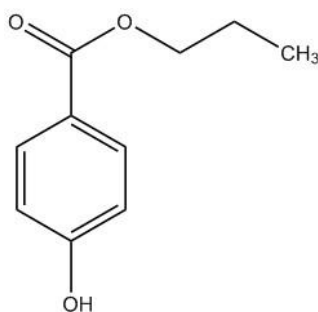
### Fizikalno-kemijske lastnosti:

- Metilparaben je metilni ester para-hidroksibenzojske kisline (11) z molekulsko formulo  $C_8H_8O_3$  in molekulsko maso 152,15 g/mol (33). Njegova kemijska struktura je prikazana na sliki 5.



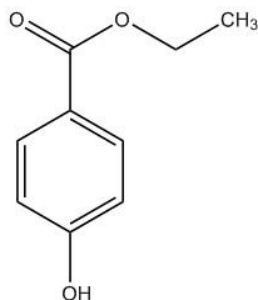
Slika 5: Kemijska struktura metilparabena (34)

- Propilparaben ima molekulsko formulo  $C_{10}H_{12}O_3$  in molekulsko maso 180,20 g/mol. Je propilni ester para-hidroksibenzojske kisline (35), njegova strukturna formula pa je prikazana na sliki 6.



Slika 6: Kemijska struktura propilparabena (36)

- Etilparaben je etilni ester para-hidroksibenzojske kisline z molekulsko formulo  $C_9H_{10}O_3$  in molekulsko maso 166,17 g/mol (37). Njegova kemijska struktura je prikazana na sliki 7.



Slika 7: Kemijska struktura etilparabena (38)

Parabeni nastajajo pri esterifikaciji alkohola in para-hidroksibenzojske kisline ob prisotnosti kislinskega katalizatorja (na primer žveplove (VI) kisline). Pri metilparabenu je alkohol metnol (11), pri propilparabenu n-propanol (35) in pri etilparabenu etanol (37). Pri sobni temperaturi se nahajajo v obliki drobnega belega kristaliničnega praška ali majhnih brezbarvnih kristalov (3, 39, 40). Vsi trije predstavljeni parabeni so stabilni na zraku in odporni na hidrolizo v topli in hladni vodi (3). V preglednici XIX so predstavljene fizikalno-kemijske lastnosti metilparabena, etilparabena in propilparabena. Iz te preglednice je lepo razvidno kako z naraščajočo alkilno verigo pada topnost parabenov v vodi (3).

Preglednica XIX: Fizikalno-kemijske lastnosti metilparabena, etilparabena in propilparabena

<b>Lastnost</b>	<b>Metilparaben</b>	<b>Vir</b>	<b>Etilparaben</b>	<b>Vir</b>	<b>Propilparaben</b>	<b>Vir</b>
<b>Tališče [°C]</b>	131	(3)	116	(40)	96 – 97	(39)
<b>Vrelišče [°C]</b>	270 -280	(3)	297-298	(40)	/	/
<b>Vonj</b>	Brez	(11)	Brez	(3)	Šibek vonj ali brez	(39)
<b>Okus</b>	Rahlo pekoč	(11)	Brez	(3)	Brez	(3)
<b>Topnost v alkoholu in etru</b>	Dobro topen	(3)	Dobro topen	(3)	Topen	(3)
<b>Topnost v acetonu</b>	Dobro topen	(3)	Topen	(3)	Topen	(3)
<b>Topnost v vodi</b>	Delno topen	(3)	Slabo topen	(3)	Ni topen ali zelo slabo topen	(3)

Uporaba in izpostavljenost: Parabene uporabljamo že več kot 50 let v kozmetiki, farmaciji in živilski industriji, kjer imajo vlogo konzervansa. So pa lahko tudi naravno prisotni v nekaterih vrstah sadja in zelenjave. Npr. metilparaben je naravno prisoten v robidnicah (11), borovnicah, jagodah, olivah in korenju (10). Z uporabo kozmetičnih izdelkov smo parabenom najpogosteje izpostavljeni preko kože, lahko pa prihajajo tudi v stik s sluznicami (11). Metilparaben je najpogosteje uporabljen paraben v kozmetiki, farmaciji in živilski industriji. Drugi najpogosteje uporabljen paraben pa je propilparaben (12). Do enake ugotovitve smo prišli tudi mi z našo raziskavo. Pri raziskavah dermalne absorpcije na podganah so ugotovili, da se parabeni hitro absorbirajo in izločijo z urinom. Vendar pa obstaja razlika v dermalni absorpciji in metabolizmu parabenov med podgano in človekom, zato je ekstrapolacija rezultatov problematična. Obstaja verjetnost, da se parabeni ne hidrolizirajo do para-hidroksibenzojske kisline v celoti in prihaja do sistemske



izpostavljenosti nemetaboliziranim parabenom. SCCS zato za dermalno absorpcijo upošteva vrednost 3,7 %, ki so jo dobili na podlagi treh *in vitro* študij (13). Po mnenju Znanstvenega odbora za kozmetične in neprehrambene izdelke (SCCNFP) je potrebno za oceno izpostavljenosti konzervansom predpostaviti, da je izbrani konzervans prisoten v vsej kozmetiki, ki jo povprečni potrošnik dnevno uporablja (41). Po mnenju SCCS pa naj bi povprečen potrošnik uporabil 17,4 g kozmetike na dan (1). V skladu z Uredbo Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih lahko parabene v kozmetičnih izdelkih uporabljamo do najvišje koncentracije 0,4 % (kot kislina) glede na končni izdelek (9). SCCS je mnenja, da sta metilparaben in etilparaben v takšni koncentraciji varna za uporabo, medtem ko sta propilparaben in butilparaben varna za uporabo, če vsota njunih koncentracij ne preseže 0,19 % (15).

#### Akutna toksičnost:

- Metilparaben: Kozmetični izdelki so večinoma namenjeni nanašanju na kožo, zato smo metilparabenu izpostavljeni v glavnem preko nje. Za oceno varnosti uporabe metilparabena je potrebno poznati njegovo akutno dermalno toksičnost. Akutno toksičnost metilparabena po nanosu na kožo so določali na podlagi testa s kozmetičnim izdelkom za oblikovanje pričeske z 0,2 % metilparabena. 2 ml izdelka za oblikovanje pričeske na kg telesne teže so za 24 ur pod okluzijo (pokrito, da izdelek ne more izhlapeti) nanесли na nepoškodovano kožo 6 albino zajcev (3 samice in 3 samci). Osebe so nato opazovali 14 dni, vendar niso opazili nobenih toksičnih učinkov (11). Naredili so tudi test z izdelkom s področja dekorativne kozmetike za oči z 0,2 % metilparabena in 0,1 % propilparabena. Odmerek, ki pri polovici testnih živali povzroči smrt ( $LD_{50}$ ) pri nanosu na kožo, je bil višji od 2 g/kg telesne teže (3). Raziskave na živalih so pokazale, da je metilparaben praktično akutno netoksičen pri peroralnem in parenteralnem vnosu (11). Akutno toksičen je le pri visokih odmerkih (42). V enem izmed testov akutne peroralne toksičnosti so podgane izpostavili 15 g izdelka z 0,2 ali 0,8 % metilparabena na kg telesne teže. Smrtnih žrtev ni bilo (3). Vrednosti  $LD_{50}$  pri različnih vrstah živali in različnem načinu vnosa metilparabena so prikazane v preglednici XX (11).

Preglednica XX: LD50 vrednosti za metilparaben (11)

Vrsta živali	Način vnosa	LD <sub>50</sub> [mg/kg telesne teže]
Miš	Subkutan	333
Miš	Subkutan	125
Miš	Subkutan	1200
Miš	Intraperitonealen	960
Miš	Peroralen	>8000
Podgana	Intraperitonealen	960
Podgana	Peroralen	2100

- Propilparaben: Akutna peroralna toksičnost pri oceni varnosti uporabe propilparabena v kozmetičnih izdelkih ni tako bistvena, saj kozmetični izdelki niso namenjeni uživanju. Zato smo raziskavo o akutni peroralni toksičnosti dodali zgolj za primerjavo. V testu akutne peroralne toksičnosti so podgane izpostavili izdelkom z 0,2 % ali 0,3 % propilparabena. Po izpostavitvi 15 g izdelka na kilogram telesne teže ni poginila nobena izmed testiranih živali. Kot že prej omenjeno, so v sklopu akutne dermalne toksičnosti naredili tudi test z izdelkom s področja dekorativne kozmetike za oči z 0,2 % metilparabena in 0,1 % propilparabena. LD<sub>50</sub> pri nanosu na kožo je bil višji od 2 g/kg telesne teže (3).

- Etilparaben: V testu akutne peroralne toksičnosti etilparabena so podgane izpostavili 20 % raztopini etilparabena v propilenglikolu. 5 podgan so izpostavili 4,64 g te raztopine na kg telesne teže, pri čemer so tri podgane poginile. 5 podgan pa so izpostavili 2,15 g/kg telesne teže, pri čemer ni poginila nobena podgana. LD<sub>50</sub> pri peroralnem vnosu so ocenili na 4300 mg/kg telesne teže. V drugem testu akutne peroralne toksičnosti so 5 podgan izpostavili 15 g izdelka z 0,2 % etilparabena na kg telesne teže. To ni povzročilo smrti katere od testiranih živali (3).

Do akutne toksičnosti parabenov pride le pri visokih odmerkih in sicer pride do zaviranja centralnega živčnega sistema, ataksije in paralize. Simptomi so pri vseh parabenih podobni, zato sklepamo, da so povezani s prosto para-hidoksibenzojsko kislino. Okrevanje po nesmrtnih odmerkih je hitro (14). Iz zgoraj navedenega lahko razberemo, da so opisani parabeni praktično akutno netoksični po nanosu na kožo. Iz tega lahko zaključimo, da je iz vidika akutne toksičnosti uporaba metilparabena, etilparabena in propilparabena v kozmetičnih izdelkih varna.

Toksičnost po ponovljivem odmerku: Kozmetične izdelke večinoma nanašamo dlje časa, zato je toksičnost po ponovljivem odmerku zelo pomemben parameter v kozmetiki.

- Metilparaben: Raziskavi narejeni na podganah in psih kažeta na nizko toksičnost metilparabena po ponovljivem odmerku. V študiji narejeni na podganah so izmerili NOAEL 5500 mg/kg/dan (11). Znanstveni komite za hrano (SCF) je na osnovi številnih raziskav subkronične in kronične toksičnosti, ki so bile narejene na različnih živalskih vrstah (podgane, psi, miši) zaključil, da NOAEL vrednost za metilparaben znaša 1000 mg/kg telesne teže/dan (14). Na osnovi številnih raziskav akutne toksičnosti, subakutne toksičnosti in kronične toksičnosti na različnih vrstah živali (miši, psi, podgane) velja metilparaben za ne mutagenega, ne rakotvornega, ne teratogenega (3, 11).

- Propilparaben: V raziskavi kronične peroralne toksičnosti propilparabena so 24 podgan (samcev in samic) izpostavili prehrani z 0 ali 2 % ali 8 % propilparabena za 96 tednov. V prehrani z 2 % propilparabena ni prišlo pri podganah do nobenih toksičnih učinkov. V prehrani z 8 % propilparabena je prišlo do zmanjšane pridobivanja telesne teže, vendar le v začetku raziskave (3). Po mnenju SCCS imajo vse raziskave toksičnosti po ponovljivem odmerku preveč pomanjkljivosti, zato njihovi rezultati ne predstavljajo zanesljive NOAEL vrednosti za propilparaben. Kot nadomestilo NOAEL, dokler le ta ne bo določen, predlagajo odmerek, pri kateri ne opazimo učinkov (NOEL) 2 mg/kg telesne teže/dan za izračun MoS vrednosti (15). Na osnovi številnih raziskav na različnih vrstah živali (miši, psi, podgane) velja propilparaben za ne mutagenega, ne rakotvornega, ne teratogenega (3).

- Etilparaben: V testu kronične peroralne toksičnosti etilparabena so 24 podgan za 12 tednov izpostavili prehrani z 0 ali 2 % ali 8 % etilparabena. Pri prehrani z 2 % etilparabena ni prišlo do nobenih toksičnih učinkov, medtem ko je pri prehrani z 8 % etilparabena prišlo do zmanjšane gibalne aktivnosti, manjše hitrosti rasti, nekaj podgan pa je celo poginilo v prvem tednu (3). SCF je na osnovi številnih raziskav subkronične in kronične toksičnosti, ki so bile narejene na različnih živalskih vrstah (podgane, psi, miši) zaključil, da NOAEL vrednost tudi za etilparaben znaša 1000 mg/kg telesne teže/dan (14).

Endokrino delovanje: Naredili so številne teste, kjer so preverjali estrogenski učinek parabenov, tako *in vivo* (uterotropni test) kot *in vitro* (test z reporterskim genom). Vsi testirani parabeni so aktivirali estrogenski receptor pri precej višji molarni koncentraciji

kot estrogen ( $10^{-11}$  M). Metilparaben je aktiviral estrogenske receptorje pri molarni koncentraciji  $10^{-4}$ , ki je najvišja med parabeni. Etilparaben je aktiviral estrogenske receptorje pri molarni koncentraciji  $10^{-5}$  M. Propilparaben pa je aktiviral estrogenske receptorje pri molarni koncentraciji  $10^{-6}$  M, ki je bila nižja kot pri metilparabenu in etilparabenu, vendar višja kot pri butilparabenu (3). Estrogena aktivnost parabenov narašča z dolžino alkilne verige. Metilparaben, ki je paraben z najkrajšo alkilno verigo, ima tako najšibkejše estrogeno delovanje v primerjavi z ostalimi parabeni (14).

V *in vivo* testu so podganje samice peroralno ali s subkutanimi injekcijami izpostavili različnim koncentracijam metilparabena. Tudi pri najvišji koncentraciji 800 mg/kg/dan metilparaben ni povzročil nobenega neželenega učinka. V drugih *in vivo* testih na podganjih in mišjih samicah pa so metilparaben, etilparaben in propilparaben zvišali teže maternic podganjih in mišjih samic, zaradi česar so potrdili njihovo estrogeno aktivnost (3).

Testirali so tudi sposobnost kompetitivne vezave parabenov na človeške estrogenske receptorje  $\alpha$  in estrogenske receptorje  $\beta$ . Vezave metilparabena sicer niso zaznali. Sposobnost vezave ostalih parabenov pa je naraščala z naraščajočo dolžino alkilne verige. Potrdili so, da parabeni spadajo med potencialne endokrine motilce (3). Naredili so tudi test v katerem so preverjali spodobnost vezave metilparabena in propilparabena na rekombinantni androgeni receptor. Od obeh preučevanih parabenov je le propilparaben izkazal afiniteto za vezavo (3).

#### Vpliv na razmnoževanje:

- Metilparaben: Testirali so *in vivo* vpliv metilparabena na izločanje spolnih hormonov. Podganje samce so izpostavili 103 in 1030 mg/kg/dan. Metilparaben ni povzročil nobenih neželenih učinkov (14). V *in vivo* testu so 64 podganjih samcev vsaj 56 dni hranili z 0, 100, 1000 ali 10000 ppm metilparabena v hrani. Zaključili so, da tudi pri najvišji koncentraciji metilparabena ni opazne reproduktivne toksičnosti pri podganjih samcih. Vendar je zaradi številnih pomanjkljivosti te raziskave SCCP leta 2006 podal mnenje, da te raziskave ne upošteva kot veljavne (42).

- Propilparaben: Raziskavo reproduktivne toksičnosti propilparabena so izvedli na 32 podganjih samcih, ki so jih za 4 tedne izpostavili 0, 10, 100 in 1000 mg/kg telesne teže/dan

propilparabena v prehrani. Pri 10 mg/kg telesne teže/dan je imel propilparaben le minimalen učinek, pri 100 mg/kg telesne teže/dan je propilparaben povzročil zmanjšano število spermijev, zmanjšano dnevno nastajanje sperme, zmanjšan nivo serumskega testosterona. Rezultati te raziskave niso v jasni povezavi z odmerkom (14).

- Etilparaben: Testirali so vpliv etilparabena na izločanje spolnih hormonov. Podganje samce so izpostavili 103 in 1030 mg/kg/dan. Etilparaben ni povzročil nobenih neželenih učinkov (14).

V testu spermicidne aktivnosti parabenov so pomešali 0,2 ml človeške sperme in 1,0 ml parabenov v različnih koncentracijah. Metilparaben je pri najnižji dodani koncentraciji (6,0 mg/ml) uničil vse spermije. Ker je to dosegel pri najnižji dodani koncentraciji, sklepajo, da bi bilo njegovo spermicidno delovanje lahko uspešno že pri nižji dodani koncentraciji. Etilparaben je pri dodanih 8 mg/ml uničil vse spermije. Propilparaben pa je uničil vse spermije pri dodanih 3 mg/ml (3).

#### Draženje in preobčutljivost:

- Metilparaben: Draženje kože so testirali po Draize postopku. Na obrito kožo devetih zajcev so nanесли nerazredčen metilparabena in ga pustili pod okluzijo 24 ur. Metilparaben je povzročil blago draženje kože. Številni testi so bili izvedeni po Draize postopku na zajcih z različnimi formulacijami, ki so vsebovale od 0,2 do 0,8 % metilparabena. Pri teh testih ni prišlo do draženja kože ali pa je prišlo do blagega draženja kože. V raziskavah narejenih na ljudeh je prišlo do draženja kože le pri visokih koncentracijah metilparabena, pri majhnem odstotku ljudi pa je povzročil alergijsko reakcijo. (3). Metilparaben ni dražil oči morskih prašičkov in zajcev, ko so jim ga v obliki izotonične raztopine s koncentracijo 0,1 – 0,2 % nanесли v oči. Pri koncentraciji 0,2 % je pri zajcih povzročil prehodno hiperemijo veznice (11). Opravili so tudi test draženja oči na ljudeh. V oči več kot 100 ljudi so večkrat dnevno vnesli 0,10 ali 0,30 % vodno raztopino metilparabena. Do draženja oči ni prišlo (3).

- Propilparaben: Draženje kože so testirali na pobritih hrbtih albino zajcev. Za 48 ur so jim na obrito kožo nanесли hidrofilno mazilo z 10 % propilparabena. Do draženja kože ni prišlo. Testirali so tudi izdelke z 0,3 % vsebnostjo propilparabena. 4 dni so jih vsak dan nanесли na obrito kožo albino zajcev. Izdelek je na koži zajcev povzročil minimalno

draženje. Propilparaben v raziskavah narejenih na morskih prašičkih ni povzročal preobčutljivosti. V testih narejenih na ljudeh je propilparaben povzročil draženje kože le pri visokih koncentracijah, pri nekaterih ljudeh pa je povzročil tudi alergijsko reakcijo in dermatitis (3).

- Etilparaben: Test draženja kože etilparabena so naredili po Draize postopku. Naredili so ga na devetih zajcih s 100 % etilparabenom in 10% raztopini etilparabena v vodi. V obeh primerih ni bilo znakov draženja kože. Testirali so tudi izdelke z 0,2 % vsebnostjo etilparabena. Kot testne živali so uporabili zajce. Etilparaben je povzročil minimalno do srednje draženje kože. V testih narejenih na ljudeh je etilparaben dražil kožo le pri visokih koncentracijah, pri manjšem deležu testiranih ljudi pa je izzval alergijsko reakcijo in dermatitis. V sklopu testiranja draženja oči so 100 % etilparaben in 10 % vodno raztopino etilparabena vnesli v oči 6 albino zajcev. 100 % etilparaben je povzročal blago draženje oči, medtem ko 10 % vodna raztopina etilparabena oči zajcev ni dražila. Etilparaben v raziskavah narejenih na morskih prašičkih ni povzročal preobčutljivosti (3).

Biokemični parametri: Metilparaben in propilparaben sta sposobna zvišati aktivnost encima dihidrofolat reduktaze. Najverjetneje povzročita konformacijske spremembe v encimu, kar poveča njegovo afiniteto do dihidrofolata (3). Metilparaben se lahko veže na goveji serumski albumin. To sposobnost imajo tudi etilparaben, propilparaben in butilparaben. Z daljšanjem alkilne verige, ki je primarno mesto vezave na albumin, pa sposobnost vezave albumina narašča. Paraben, ki je vezan na albumin, nima protiglivične aktivnosti (3). Metilparaben je sposoben preprečiti razgradnjo riboflavina pod vplivom svetlobe, zavira lipolizo in peptidno proteolizo. Etilparaben zavira peptidno proteolizo in lipolizo bolje kot metilparaben. Parabeni so sposobni aktivirati tudi tripsin, peroksidazo in dehidrogenazo (11).

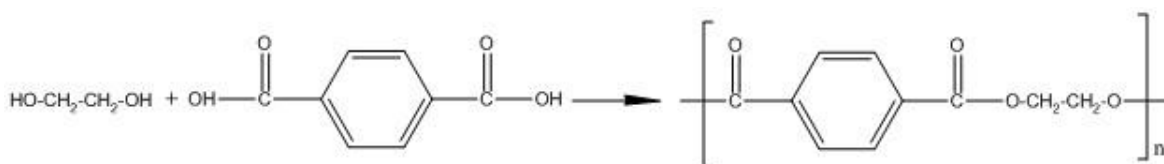
Hemotoksičnost: Naredili so *in vitro* test, kjer so preverjali vpliv metilparabena na človeške in zajčje eritrocite. Metilparaben, ki je bil dodan v koncentraciji 0,25 %, ni izzval hemolize. Propilparaben, ki je bil dodan v koncentraciji 0,05 %, prav tako ni izzval hemolize. In tudi etilparaben, ki je bil dodan v koncentraciji 0,17 %, ni izzval hemolize. V drugem testu je metilparaben znižal biosintezo RNA in DNA v kulturi zarodnih fibroblastov miši (3).

Fototoksičnost: V *in vitro* testu so preučili vpliv metilparabena na fotohemolizo človeških eritrocitov v suspenziji. Pri tem ni prišlo do opazne hemolize. Raziskave narejene na ljudeh so pokazale, da metilparaben in propilparaben nista fototoksična. Testi so bili narejeni za propilparaben in metilparaben posamezno ter za njuno kombinacijo (11).

Draženje in preobčutljivostne reakcije pri ljudeh: Pri nanosu parabenov na kožo lahko le ti povzročijo kontaktni dermatitis pri nekaterih ljudeh. V številnih primerih pa so povzročili kontaktno občutljivost, katere mehanizem nastanka je neznan. Pri nekaterih posameznikih je prišlo do dermatitisa pri nanosu parabenov na poškodovano kožo pod obližem, medtem ko pri nanosu izdelkov s parabeni na nepoškodovano zdravo kožo istih testirancev ni prišlo do dermatitisa. Ti posamezniki nimajo težav z jemanjem zdravil, ki vsebujejo parabene, peroralno ali z injekcijo. To je eden izmed pojavov, ki jim pravimo “paradoks parabenov” (11).

## 8.2. Polietilen tereftalat

Fizikalno-kemijske lastnosti: PET je poliester, ki nastane pri polikondenzaciji tereftalne kisline z etilenglikolom ali etilenoksidom (43). Slednji je za uporabo v kozmetičnih izdelkih prepovedan (9). Nastane lahko tudi pri polikondenzaciji dimetiltereftalata z etilenglikolom (43). Zgradba in osnovni gradniki polietilen tereftalata so prikazani na sliki 8.



Slika 8: Osnovni gradniki in kemijska struktura polietilen tereftalata (44)

Pri sobni temperaturi je v trdnem agregatnem stanju, bel ali sivo bele barve ter brez vonja (43). V vodi ni topen (45). Je dobro kemijsko stabilen, odporen je na baze, kisline, maščobe in olja. Odporen je tudi na visoke temperature (43), temperaturo tališča pa ima pri 265 °C (46). Kadar je v obliki enoslojnega filma, je transparenten in zadrži obliko. Skrb v zvezi z varnostjo povzroča izluževanje različnih snovi in kontaminantov iz plastenk iz PET. V različnih testih so tako preučevali izluževanje snovi iz plastenk v pijače. Snovi, ki so jih identificirali v tekočinah iz plastenk, so tereftalna kislina, dimetiltereftalat, acetaldehid, antimon, etilen glikol (43).

Uporaba in izpostavljenost: PET najpogosteje uporabljamo za izdelavo prozornih plastenk za pijače in embalaže za živila. Pogosto pa ga uporabljamo tudi za izdelavo prozorne plastične embalaže za kozmetične izdelke (20), za implantante v medicini (43), kot sestavino lakov za nohte. PET je bil najpogosteje prisoten ftalat v kozmetičnih izdelkih (prisoten v 5 % izdelkov), ki smo jih pregledali v sklopu te raziskave. S kozmetičnimi izdelki smo mu izpostavljeni predvsem ob uporabi lahov za nohte. Ob nanosu in odstranjevanju smo tako lahko PET izpostavljeni tudi preko kože. Delavci v tovarnah, kjer PET izdelujejo ali uporabljajo, pa so mu izpostavljeni tudi preko vdihavanja (46).

Akutna toksičnost: Podgane so izpostavili enemu odmerku (10000 mg/kg) PET v obliki praška ali ekstraktov PET, kar ni povzročilo nobenih neželenih učinkov (43). Akutna toksičnost PET po peroralni aplikaciji naj bi bila višja od 10000 mg/kg telesne teže. V *in vivo* testih so živali kratkotrajno izpostavili PET preko vdihavanja ali peroralnega vnosa. Pri tem ni prišlo do neželenih učinkov (45).

Toksičnost po ponovljivem odmerku: V testu toksičnosti po ponovljivem odmerku so podgane za 1 mesec izpostavili ekstraktu vina, ki je bilo več mesecev v stiku s PET. V tem testu ni prišlo do nobenih neželenih učinkov pri podganah. V 3 mesečnem testu so podgane izpostavili 5 do 400 mg PET tehnične kakovosti na kg telesne teže in 5 do 100 mg čistega PET na kg telesne teže. Do neželenih učinkov ni prišlo, prav tako ni bilo sprememb v telesni teži in vedenju (43) Testi opravljeni na živalih so pokazali, da PET ni mutagen, rakotvoren ter ne vpliva na razvoj in reprodukcijo (45). Test mutagenosti so izvedli tudi za nehlapne snovi, ki se izlužujejo iz plastenk. Tudi te snovi niso delovale mutageno (43). Za snovi, ki se izlužujejo iz plastenk iz PET obstaja sum, da imajo estrogeni učinek oz. so sposobne vplivati na reprodukcijo (20).

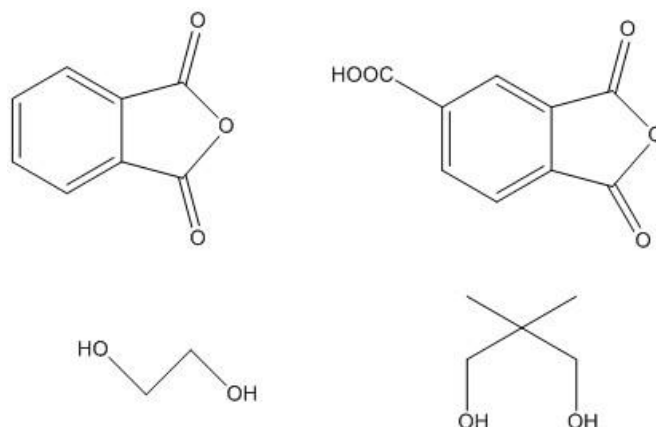
Draženje in preobčutljivost: Testi izvedeni na ljudeh so pokazali, da PET ne draži kože ali povzroča preobčutljivosti, vendar blago draži oči. Če pridejo njegovi delci v stik z očmi, povzročijo mehansko draženje (45).

### **8.3. Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov**

Fizikalno-kemijske lastnosti: Sintetični kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov (PTG kopolimer) nastaja s kondenzacijo 4 različnih monomerov. Ti monomeri so anhidrid ftalne kisline, anhidrid trimelitinske kisline,



etilenglikol in neopentilglikol (47). Pri tem gre za zmes spojin, ki lahko med sintezo zaostajajo. Zaradi tega je lahko ta polimer, če ni ustrezno čist, problematičen (43). Anhidrid ftalne kisline je nizko molekularna spojina (48) in ima molekulsko formulo  $C_8H_4O_3$  (47). Uporabljamo ga za številne industrijske namene (48). Anhidrid trimelitinske kisline ima molekulsko formulo  $C_9H_4O_5$ , etilen glikol ima molekulsko formulo  $C_2H_6O_2$ , neopentil glikol pa  $C_5H_{12}O_2$ . Kemijske strukture vseh 4 monomerov so prikazane na sliki 9 (47).



Slika 9: Kemijske strukture anhidrida ftalne kisline (levo zgoraj), anhidrida trimelitinske kisline (desno zgoraj), etilen glikola (levo spodaj) in neopentilglikola (desno spodaj) (47)

Uporaba in izpostavljenost: V kozmetiki ga že dolga leta uporabljamo kot sestavino v lakih za nohte, kjer tvori film (47, 54). V sklopu naše raziskave je bil prisoten pri 15 % pregledanih lakov za nohte. Sistemska izpostavljenost PTG kopolimeru in njegovim monomerom, ki lahko zaostajajo pri sintezi, se lahko poveča pri uporabi odstranjevalcev lakov za nohte, ki povečajo prehajanje snovi skozi kožo. V lakih za nohte predstavlja alternativo za toluensulfonamid formaldehidno smolo (48). PTG kopolimer v nevodnih raztopinah poveča viskoznost in deluje kot utrjevalec za smole. Uporabljamo ga pri proizvodnji farmacevtskih izdelkov, insekticidov in barvil (47).

Akutna toksičnost: Podatkov o akutni toksičnosti PTG kopolimera nismo zasledili. So pa na voljo podatki o akutni toksičnosti njegovih monomerov, ki lahko pri sintezi zaostajajo in smo jim zaradi tega preko kozmetičnih izdelkov izpostavljeni, zato smo podali njihove rezultate. V testih akutne peroralne toksičnosti pri podganah so monomeri dosegli naslednje vrednosti LD50: anhidrid ftalne kisline 1530 mg/kg (49), anhidrid trimelitinske

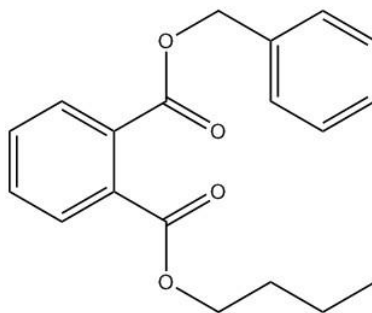
kislina 2730 mg/kg (50), etilen glikol 400-10020 mg/kg (51) ter neopentil glikol 3200 mg/kg telesne teže (52).

Toksičnost po ponovljivem odmerku: Tudi podatkov o toksičnosti po ponovljivem odmerku za sam PTG kopolimer nismo zasledili, zato smo podali podatke o njegovih monomerih. Na podlagi številnih raziskav na živalih so prišli do naslednjih ugotovitev. Anhidrid ftalne kisline in etilen glikol nista rakotvorna (49, 51). Prav tako ni dokaza o mutagenosti anhidrida ftalne kisline, etilen glikola in neopentil glikola (49, 51, 52). Anhidrid trimelitinske kisline in etilen glikol sta teratogena in toksična za razvoj (50, 51), medtem ko neopentil glikol ni teratogen (52). Oba omenjena anhidrida nista reproduktivno toksična (49, 50).

Preobčutljivostne reakcije: Za anhidrid ftalne kisline in anhidrid trimelitinske kisline je dokazano, da povzročata draženje dihalnih poti in alergijo, ki jo uravnava specifična protitelesa (imunoglobulin E) (47). Ob vdihavanju hlapov anhidrida ftalne kisline lahko pride do preobčutljivostnega pnevmonitisa. Anhidrid ftalne kisline je alergen, ki lahko povzroči koprivnico in kontaktni dermatitis. Zabeleženih je že več primerov, ko je PTG kopolimer v lakih za nohte povzročil alergijski kontaktni dermatitis (48, 53, 54). V večini primerov je povzročil dermatitis v okolici oči, po glavi, vratu ali prstih na rokah (47, 48), ki je trajal od 3 mesecev do 1 leta (54).

#### 8.4. Benzilbutilftalat

Fizikalno-kemijske lastnosti: Benzilbutilftalat (BBP) je ester ftalne kisline z molekulsko formulo  $C_{19}H_{20}O_4$  in molekulsko maso 312,36 g/mol (55). Njegova strukturna formula je prikazana na sliki 10.



Slika 10: Kemijska struktura benzilbutilftalata (19)

Nastaja pri reakciji benzil alkohola z monobutilnim estrom ftalne kisline ob prisotnosti kislinskega katalizatorja (56). Pri sobni temperaturi je v tekočem agregatnem stanju in ima blag vonj. Tališče ima pri - 35 °C, vrelišče pa med 370 °C. Pri 25 °C znaša njegova topnost v vodi 2,69 mg/L (57). BBP se v prebavnem traktu hidrolizira do mono-n-butilftalata in monobenzilftalata. Ta metabolita se nato nadalje metabolizirata in izločita z urinom (58).

Uporaba in izpostavljenost: BBP je mehčalo (58) in ga uporabljamo pri izdelavi vinilnih rokavic, izdelkov iz polivinil klorida, umetnega usnja, prometnih stožcev, avtomobilskih delov (59). Njegovo prisotnost so zaznali tudi v hišnem prahu (60), vodi in nekateri hrani (58). BBP smo izpostavljeni preko kože in preko peroralnega vnosa (61). Glede na Uredbo 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih je BBP prepovedan za uporabo v kozmetičnih izdelkih in je naveden v prilogi II (seznam snovi, prepovedanih v kozmetičnih izdelkih). Mi pa smo ga kljub temu zasledili navedenega med sestavinami enega izmed pregledanih lakov za nohte. Lake za nohte ponavadi odstranjujemo s precej agresivnimi sredstvi (npr. aceton), ki razdražijo kožo in povečajo absorpcijo snovi skozi kožo. Na ta način se lahko poveča sistemska izpostavljenost BBP, ki je prisotnen v laku za nohte. V primeru, da BBP v kozmetični izdelek ni dodan namenoma in je v njem kljub temu prisoten v sledih, ga ni potrebo navesti kot sestavino (9). V raziskavi, ki jo je izvedel Greenpeace leta 2005, so preverjali prisotnost ftalatov v parfumih in toaletnih vodah. V 9 od 36 preverjenih izdelkov so odkrili sledi BBP v koncentraciji od 0,1 do 110 mg/kg (24).

Akutna toksičnost: V raziskavi na podganah so določili, da je akutna toksičnost BBP nizka. LD50 pri oralnem vnosu pa naj bi znašal 2-20 g/kg telesne teže (61).

Toksičnost po ponovljivem odmerku: V študiji narejeni na podganah, kjer so preučevali vpliv peroralno vnesenega BBP na velikost jeter, so določili NOAEL 159 mg/kg/dan ter LOAEL 470 mg/kg/dan (59). Jetra so bila tarčni organ pri raziskavah toksičnosti po ponovljivem odmerku pri podganah (24). V Uredbi 1272/2008 Evropskega parlamenta in Sveta je za BBP navedeno, da je zelo strupen za vodne organizme in zelo strupen za vodne organizme z dolgotrajnim učinkom ter da lahko škoduje plodnosti ali nerojenemu otroku (27). BBP se je izkazal za teratogenega v testih na brejih podganah. Povzročil je manjšo živorodnost podganjih mladičev in večjo pogostost volčjega žrela ter skeletnih malformacij. Pri moških potomcih je povzročil tudi nepravilnosti v razvoju reproduktivnih organov (večja pojavnost hipospadije in ne spuščeni mod) ter zakasnelo puberteto, kar

kaže na to, da je endokrini motilec. Zakasnelo dobo spolnega dozorevanja je povzročil tudi pri podganjih potomkah. V testu na podganah, ki so jih med brejestjo izpostavili mono-n-butilftalatu (metabolitu BBP), se je le-ta izkazal za teratogenega, saj je povečal prisotnost malformacij pri zarodkih in povečal njihovo smrtnost. Pri moških potomcih pa je povzročil še zmanjšano težo mod, zmanjšano anogenitalno razdaljo in pogostejšo prisotnost nespuščenih mod. BBP je vplival tudi na breje samice podgan in sicer tako, da je znižal nivo progesterona ter znižal teže njihovih maternic in jajčnikov (60). Glavna skrb povezana z BBP je njegov vpliv na reprodukcijo. NOAEL določen na podlagi vpliva na reprodukcijo znaša 50 mg/kg/dan (24). Pri odraslih podganjih samicah je izpostavljenost BBP vplivala na njihova jetra ter povzročila večjo pogostost mononuklearne celične levkemije (60). V raziskavi na humanih limfocitih in mukoznih celicah je BBP deloval genotoksično (62). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je leta 1999 zaradi majhnega števila raziskav na živalih in pomanjkanja dokazov zaključila, da BBP-ja ne more klasificirati kot rakotvornega za človeka (58).

Draženje in preobčutljivost: V raziskavah na zajcih so preverili ali BBP draži oči in kožo ter povzroča preobčutljivost. Vendar do draženja in preobčutljivosti ni prišlo. Prav tako BBP ni dražil kože ali povzročal preobčutljivosti v raziskavah, ki so jih naredili na ljudeh (61).

Tveganje za zdravje ljudi: Pri delavcih, ki so delali 5 ali več let v obratih, kjer so izdelovali polivinil klorid, so opazili, da obstaja večje tveganje za nastanek multiplega mieloma. Pri delavkah pa so opazili tudi povišano število splavov (61). V eni izmed raziskav so povezali višjo koncentracijo BBP v hišnem prahu s pogostejšo prisotnostjo alergijskih simptomov (60).

### **8.5. Ocena varnosti uporabe parabenov in ftalatov v kozmetičnih izdelkih**

V vseh 160 pregledanih kozmetičnih izdelkih je bilo prisotnih 5 različnih parabenov in 8 različnih ftalatov. Na podlagi dostopne literature in osnovnih toksikoloških parametrov smo ocenili varnost uporabe treh najpogosteje prisotnih parabenov in dveh ftalatov v pregledanih izdelkih. Izpostavili pa smo tudi ftalat, ki se ne sme uporabljati v kozmetičnih izdelkih, ki pa se je v enem izmed pregledanih izdelkov kljub temu pojavil. V preglednici XXI je primerjava akutne toksičnosti najpogosteje prisotnih parabenov.

Preglednica XXI: Akutna toksičnost najpogosteje prisotnih parabenov

Paraben	Vrsta živali	Vnos	LD <sub>50</sub> [mg/kg tt]
Metilparaben	Podgana	Peroralno	2100
		Dermalno	>2000
Etilparaben	Podgana	Peroralno	4300
Propilparaben	Podgana	Dermalno	>2000

Iz zgornje preglednice je razvidno, da imajo vsi parabeni relativno visoke vrednosti LD<sub>50</sub>, kar pomeni, da so nizko akutno toksični. Simptomi so pri vseh parabenih podobni in sicer povzročijo zaviranje centralnega živčnega sistema, ataksijo in paralizo. V primeru, da odmerek ni smrten, je okrevanje zelo hitro. Z vidika akutne toksičnosti so vsi navedeni parabeni varni za uporabo, saj je koncentracija parabenov, ki je dovoljena v kozmetičnih izdelkih, precej nizka. Za oceno varnosti kozmetičnih izdelkov je bolj pomembna toksičnost sestavin po ponovljivem odmerku, saj kozmetični izdelki načeloma niso namenjeni enkratni uporabi. Da lahko ocenimo varnost sestavine, moramo poznati vrednost NOAEL, preko katere nato lahko izračunamo vrednost MoS. V preglednici XXII so podane vrednosti NOAEL, SED in MoS za metilparaben, etilparaben in propilparaben. Izračuni MoS so navedeni v prilogi I in so narejeni na osnovi mnenj SCCS (1, 13).

Preglednica XXII: NOAEL, SED in MoS vrednosti najpogosteje prisotnih parabenov

Paraben	NO(A)EL [mg/kg tt/dan]	SED [mg/kg tt/dan]	MoS
Metilparaben	1000 mg/kg tt/dan	0,043	23299,16
Etilparaben	1000 mg/kg tt/dan	0,043	23299,16
Propilparaben	2 mg/kg tt/dan	0,043	46,5

Metilparaben in etilparaben imata zelo visok MoS in sta varna za uporabo v kozmetičnih izdelkih do maksimalne dovoljene koncentracije 0,4 % glede na končni izdelek. Za propilparaben še niso določili zanesljivega NOAEL, zato smo za izračun uporabili NOEL 2 mg/kg tt/dan. MoS vrednost za propilparaben je nižja kot 100, kar pomeni, da le ta ni varen za uporabo v kozmetičnih izdelkih, če se uporablja do maksimalne dovoljene koncentracije (0,4 % glede na končni izdelek). SCCS je zato podal mnenje, da je uporaba propilparabena v kozmetičnih izdelkih varna za uporabo, če se ga uporablja do maksimalne koncentracije 0,19 % glede na končni izdelek. Vsi trije opisani parabeni dražijo kožo le pri visokih koncentracijah in lahko sprožijo alergijsko reakcijo pri redkih posameznikih. Estrogeno delovanje parabenov pa narašča z dolžino alkilne verige. Na osnovi vseh teh

podatkov lahko zaključimo, da je metilparaben, ki je bil tudi najpogosteje prisoten paraben v pregledanih izdelkih (prisoten v 19,4 % vseh pregledanih izdelkov), najvarnejši izmed parabenov. Najmanj varen izmed najpogosteje prisotnih parabenov v kozmetičnih izdelkih pa je propilparaben, ki je po samem protimikrobnem delovanju učinkovitejši od metilparabena. 33 kozmetičnih izdelkov od vseh pregledanih je imelo prisotne parabene, 24 od teh je vsebovalo zmes parabenov, 9 pa le posamezen paraben. Na podlagi tega lahko sklepamo, da želijo proizvajalci kozmetičnih izdelkov najti kompromis med varnostjo in učinkovitostjo parabenov kot konzervansov. Parabeni so bili najpogosteje prisotni v kremah in losjonih za odrasle (v 80 % pregledanih izdelkih te skupine).

Parabeni se pojavljajo tudi v izdelkih za otroke, zato smo na podlagi literaturnih virov preverili tudi varnost uporabe parabenov v izdelkih namenjenih njim. Prisotni so bili v 25 % pregledanih krem in losjonov za otroke ter v 10 % mil in gelov za prhanje za otroke. Zdrava koža novorojencev in odraslih ima podobno strukturo. Primerljiva je tudi dermalna absorpcija. Koža novorojencev in dojenčkov je na predelih, ki so večino časa pod plenico, lahko razdražena. SCCS je mnenja, da kozmetični izdelki namenjeni otrokom, ki vsebujejo parabene, ne predstavljajo nevarnosti pri njihovi uporabi in je v izračunu MoS že upoštevana razlika med otroško in odraslo kožo. Izjema so le kozmetični izdelki, ki se po uporabi ne odstranijo in so namenjeni uporabi pod pleničko, saj zaradi še ne v celoti razvitega metabolnega sistema in potencialno poškodovane kože na tem območju, lahko predstavljajo tveganje za otroke mlajše od 6 mesecev (18). Pregledani izdelki, ki so namenjeni uporabi pod pleničko, parabenov niso vsebovali. Da parabeni v tej skupini kozmetičnih izdelkov niso bili prisotni, se nam zdi ustrezno. Na podlagi zgoraj opisanega uporabo parabenov v tej skupini ne ocenjujemo kot varno.

Na podlagi dostopne literature in osnovnih toksikoloških parametrov smo ocenili tudi varnost uporabe dveh najpogosteje prisotnih ftalatov v pregledanih izdelkih. 8,8 % izdelkov izmed vseh preverjenih je vsebovalo ftalate. Slednji so bili prisotni le v lakih za nohte. Ocenili smo tudi varnost izpostavitve BBP, ki je v kozmetičnih izdelkih prepovedan pa je bil kljub temu prisoten v enem izmed pregledanih izdelkov. V preglednici XXIII je primerjava akutne toksičnosti najpogosteje prisotnih ftalatov in BBP.

Preglednica XXIII: Akutna toksičnost nekaterih ftalatov

<b>Ftalat</b>	<b>Vrsta živali</b>	<b>Vnos</b>	<b>LD<sub>50</sub>[mg/kg tt]</b>
Polietilen tereftalat	Podgana	Oralen	>10000
Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov	Podgana	Oralen	Anhidrid ftalne kisline: 1530 Anhidrid trimelitinske kisline: 2730 Etilenglikol: 400 - 10020 Neopentilglikol: 3200
Benzilbutilftalat	Podgana	Oralen	2000 – 20000

Podatkov o LD<sub>50</sub> za kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov nismo zasledili v dostopni literaturi, zato smo podali vrednosti LD<sub>50</sub> za njegove monomere. Kot lahko razberemo iz preglednice zgoraj, so tudi ftalati nizko akutno toksični. Ocenjujemo, da je najpogosteje prisoten ftalat PET (prisoten je bil pri 40 % pregledanih lakih za nohte) tudi najbolj varen za uporabo. Ne povzroča preobčutljivosti, ne draži kože in ni rakotvoren. Edino skrb glede varnosti njegove uporabe povzroča morebitno estrogeno delovanje snovi, ki se iz njega izlužujejo. Kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov pa v nasprotju s PET povzroča alergijski kontaktni dermatitis pri nekaterih posameznikih. Kar lahko pojasni redkejšo prisotnost PTG kopolimera (prisoten pri 15 % pregledanih lakih za nohte) v primerjavi s PET v pregledanih lakih za nohte. Na varnost uporabe PTG kopolimera vplivajo njegovi monomeri, ki lahko pri sintezi zaostajajo. Le ti lahko delujejo alergeno, teratogeno in razvojno toksično, zato je za varnost uporabe PTG kopolimera zelo pomembna njegova čistost. Ftalati so prisotni povsod, v hrani, vodi, embalaži ter medicinskih pripomočkih in to v precej večjih količinah, kot smo jim izpostavljeni preko kozmetičnih izdelkov. Zato se nam uporaba v kozmetični industriji ne zdi tako problematična. Izmed podrobneje predstavljenih ftalatov je najmanj varen benzilbutilftalat.

Benzilbutilftalat je nizko akutno toksičen, kože ne draži in ne povzroča preobčutljivosti. Ker pa je reproduktivno toksičen in teratogen, je v kozmetičnih izdelkih prepovedan (24). Uporaba BBP v kozmetičnih izdelkih vsekakor ni varna. Lahko se pojavlja v kozmetičnih izdelkih v sledovih, kadar ni dodan namerno. V tem primeru ga proizvajalcem ni potrebno navesti med sestavinami (9). Zato smo na osnovi mnenja SCCS o ftalatih in njihovega izračuna MoS za BBP (24) izračunali MoS za BBP s pomočjo Greenpeace-ove raziskave o prisotnosti ftalatov v parfumi. Pri izračunu smo uporabili maksimalno koncentracijo, ki so jo zasledili v parfumi (0,011 %) (25). Predpostavili smo, da se BBP nahaja v sledovih v

vseh kozmetičnih izdelkih in smo zato uporabili vrednost celokupne izpostavitve kozmetičnim izdelkom 17,4 g/dan, kot jo predlaga SCCS v navodilih za testiranje kozmetičnih sestavin (1). NO(A)EL vrednost BBP znaša 50 mg/kg telesne teže na dan, vrednost SED pa 0,0016 mg/kg telesne teže/dan. Na podlagi teh dveh vrednosti smo izračunali vrednost MoS, ki znaša 31250. Na podlagi izračunanega MoS lahko sklepamo, da benzilbutilftalat ne predstavlja nevarnosti, če se v kozmetičnih izdelkih nahaja le v sledovih. Izpostavljenost ljudi BBP preko kozmetičnih izdelkov je precej nizka v primerjavi z drugimi viri ftalatov (hrana, voda, hišni prah..) (24).

Lak za nohte Depend French Manicure Nailpolish White je eden izmed naključno pregledanih lakov za nohte z naslednjo sestavo (navedeno z INCI imeni, kot na ovojnici kozmetičnega izdelka): Butyl Acetate, Toluene, Nitrocellulose, Isopropyl Alcohol, **Butyl Benzyl Phthalate**, Ethyl Acetate, Tosylamide/Formaldehyde Resin, Polyester Resin, Methoxyisopropyl Acetate, Phthalic Anhydride/Benzoic Acid/ Trimethylolpropane Copolymer, CI 77891, Camphor, Steralkonium Hectorite, Silica, Lecithin. Fotografiji njegove embalaže sta priloženi v prilogi II. Kot lahko vidimo, vsebuje ta izdelek prepovedano sestavino benzilbutilftalat. Izdelek, za katerega smo ugotovili, da vsebuje prepovedano sestavino, ni varen za uporabo. Kozmetični izdelki, ki vsebujejo butilbenzilftalat se ne smejo prodajati končnemu potrošniku že 8 let (od 22. 11. 2006 dalje), kot je navedeno v evropski direktivi 2005/80/ES (32), ki pa jo je kasneje zamenjala Uredba Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih v kateri je BBP prav tako naveden med snovmi prepovedanimi za uporabo v kozmetičnih izdelkih (9). Prisotnost BBP v kozmetičnem izdelku smo javili Zdravstvenemu inšpektoratu Republike Slovenije, ki izvaja nadzor nad kozmetičnimi izdelki. Dobili smo odgovor, da so opravili inšpekcijski pregled ter umaknili iz prometa omenjen kozmetični izdelek. Dodali so tudi, da bodo postopek nadaljevali pri dobavitelju/distributerju tega kozmetičnega proizvoda.

Skrb vzbujajoča je prisotnost takega izdelka na slovenskem tržišču, saj povprečen potrošnik BBP ne bi prepoznal kot prepovedanega in bi izdelek kupil in uporabil. Da bi se v nadalje izognili takšnim primerom, svetujemo, da se poostri nadzor tako s strani distributerja, kot s strani Zdravstvenega inšpektorata.



## SKLEP

- Med 160 pregledanimi izdelki jih 113 (70,6 %) ni vsebovalo nobene izmed preverjenih substanc. V pregledanih izdelkih je bilo prisotnih 5 različnih parabenov in 8 različnih ftalatov.
- Potrdili smo hipotezo, da se med parabeni najpogosteje pojavlja metilparaben in sicer je bil prisoten pri 19,4 % pregledanih izdelkov. Drugi najpogosteje prisoten paraben je bil propilparaben pri 15 % pregledanih izdelkov.
- Ftalati so bili navedeni kot sestavine le pri lakih za nohte. V tej skupini kozmetičnih izdelkov smo njihovo prisotnost pričakovali in smo lahko potrdili hipotezo o njihovi prisotnosti. In sicer je 14 od 20 pregledanih lakov za nohte vsebovalo ftalate. Najpogosteje zastopan ftalat je PET, ki je prisoten pri 40 % lakov za nohte. Sledita mu kopolimer anhidrida ftalne kisline, anhidrida trimelitinske kisline in glikolov ter kopolimer adipinske kisline, fumarne kisline, ftalne kisline in triciklodekan dimetanola, ki sta prisotna pri 15 % pregledanih izdelkov.
- V dvajsetih pregledanih parfumskih in toaletnih vodah med sestavinami ni navedenih ftalatov. Ovrgli smo hipotezo o prisotnosti dietilftalata, saj le-ta ni bil naveden med sestavinami pregledanih izdelkov. V enem izdelku je bil prisoten metilparaben.
- V kozmetičnih izdelkih za dekoracijo oči (20 pregledanih izdelkov) sta bila najpogosteje prisotna propilparaben (pri 35 % izdelkov) in metilparaben (pri 25 % izdelkov). V trinajstih izdelkih ni bilo prisotnih ne parabenov in ne ftalatov. Zaradi tega smo ovrgli hipotezo, da v tej vrsti izdelkov ne bo parabenov in ne ftalatov.
- Med 20 pregledanimi dezodoranti in antiperspiranti je vseboval metilparaben le en izdelek. Zelo redko uporabo parabenov v dezodorantih in antiperspirantih smo pričakovali. Zato smo lahko potrdili tudi to hipotezo.
- V otroških milih in gelih za prhanje (20 pregledanih izdelkov) sta le dva izdelka vsebovala parabene in sicer metilparaben. V milih in gelih za prhanje za odrasle pa sta se med 20 pregledanimi izdelki le v enem nahajala metilparaben in etilparaben. Pričakovali smo pogostejšo prisotnost parabenov. Redko uporabo parabenov v tej vrsti izdelkov predpisujemo reklamnim razlogom.
- Izmed pregledanih skupin izdelkov so bili parabeni najpogosteje prisotni v kremah in losjonih za odrasle. Med 20 pregledanimi kremami in losjoni za odrasle je bil metilparaben prisoten pri 80 %, propilparaben pa pri 65 % izdelkov. 4 izdelki (20

% pregledanih izdelkov) niso vsebovali nobene izmed preverjanih substanc. V otroških kremah in losjonih (20 pregledanih izdelkov) je bil metilparaben prisoten pri 25 %, propilparaben pa pri 15 % izdelkov. 15 izdelkov ni vsebovalo ne parabenov in ne ftalatov. Hipotezo o pogostejši prisotnosti parabenov v izdelkih za odrasle kot v izdelkih za otroke smo potrdili. Potrdili smo tudi hipotezo o redki prisotnosti parabenov v izdelkih za uporabo pod pleničko.

- Medtem ko so parabeni še vedno pogosto v uporabi v kozmetičnih izdelkih pa uporaba ftalatov upada (prisotni so bili le v pregledanih lakih za nohte).
- Ocenili smo, da je med parabeni najbolj varen za uporabo metilparaben, ki je bil tudi najbolj pogosto prisoten paraben v pregledanih izdelkih. Med vsemi parabeni ima najmanjše estrogeno delovanje.
- Izmed treh najpogosteje prisotnih parabenov v pregledanih kozmetičnih izdelkih smo za najmanj varnega za uporabo ocenili propilparaben. Le-ta je bil v pregledanih kozmetičnih izdelkih drugi najpogosteje prisoten paraben.
- Ocenili smo, da je med prisotnimi ftalati v pregledanih kozmetičnih izdelkih, najbolj varen za uporabo PET. Le-ta je bil prisoten v 5 % pregledanih izdelkov.
- Za uporabo v kozmetičnih izdelkih ni varen v kozmetičnih izdelkih prepovedan benzilbutilftalat, ki je bil prisoten v enem izmed pregledanih izdelkov (lak za nohte Depend French Manicure Nailpolish White). Je teratogen in toksičen za reprodukcijo. V primeru, da ni dodan namerno in je prisoten le v sledih, ne predstavlja nevarnosti za zdravje uporabnika.

## LITERATURA

1. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) The SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and their Safety Evaluation, 8th Revision, SCCS/1501/12, 11 December 2012
2. Coster S in Larebeke N: Endocrine–Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health* 2012; 1-52.
3. Andersen F A: Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. *International Journal of Toxicology* 2008; 27: 1-82.
4. Štiblar Martinčič D, Cör A, Cvetko E, Marš T, Legan M: Anatomija, histologija, fiziologija, 2. izdaja, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2008: 23-28.
5. Zorc-Pleskovič R, Petrovič D, Milutinovič-Živin A: Histologija: učbenik in navodila za vaje, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 2011: 43-47.
6. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N: Skin Barrier Function: Morphological Basis and Regulatory Mechanisms. *J Clin Med* 2011; 4: 36-45.
7. Barel A O, Paye M, Maibach H I: Handbook of Cosmetic Science and Technology, 4. Edition, CRC Press, Boca Raton, 2014: 3-17, 106-107 in 131-155.
8. Benson H A E, Namjoshi S: Proteins and Peptides: Strategies for Delivery to and Across the Skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 97: 3591-3610.
9. Uredba (ES) št.1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih
10. Kirchof M G, Gannes G C: The Health Controversies of Parabens. *Skin Therapy Letter* 2013; 18: 1-6.
11. Soni M G, Taylor S L, Greenberg N A, Burdock G A: Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology* 2002; 40: 1335–1373.
12. Crinnion W J: Toxic Effects of the Easily Avoidable Phthalates and Parabens. *Alternative Medicine Review* 2010; 15: 190-196.
13. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Opinion on Parabens, SCCS/1348/10, 14 December 2010

14. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens, SCCP/0873/05, 28 Januar 2005
15. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Opinion on Parabens Updated request for a scientific opinion on propyl- and butylparaben, SCCS/1514/13, 3 May 2013
16. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Extended Opinion on Parabens, underarm cosmetics and breast cancer, SCCP/0874/05, 28 January 2005
17. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Opinion on Parabens, SCCP/1183/08, 24 June 2008
18. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Clarification on Opinion SCCS/1348/10 in the light of the Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for children under three years of age, SCCS/1446/11, 10 October 2011
19. Hubinger J C: A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. Journal of Cosmetic Science 2010; 61: 457-465.
20. Sax L: Polyethylene Terephthalate May Yield Endocrine Disruptors. Environmental Health Perspectives 2010; 118: 445-448.
21. European Council for Plasticisers and Intermediates (ECPI): [http://www.plasticisers.org/en\\_GB/plasticisers/not-all-phthalates-are-the-same](http://www.plasticisers.org/en_GB/plasticisers/not-all-phthalates-are-the-same) (dostop 25. 7. 2014)
22. Jeng H A: Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. Frontiers in public health 2014; 2: 1-12.
23. Hubinger J C in Havery D C: Analysis of consumer cosmetic products for phthalate esters. Journal of Cosmetic Science 2006; 57: 127-137.
24. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Opinion on phthalates in cosmetic products, SCCP/1016/06, 21 March 2007
25. An investigation of chemicals in 36 eaux de toilette and eaux de parfum. Greenpeace International Report 2005; toxics: 1-16.
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov/cosmetics/productsingredients/ingredients/ucm128250.htm> (dostop 11.6. 2014)
27. Uredba (ES) št.1272/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o razvrščanju, označevanju in pakiranju snovi ter zmesi, o spremembi in

razveljavitvi direktiv 67/548/EGS in 1999/45/ES ter spremembi Uredbe (ES) št. 1907/2006

28. European Commission:

[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm)

(dostop 27. 7. 2014)

29. Schug T T, Janesick A, Blumberg B, Heindel J J: Endocrine Disrupting Chemicals and Disease Suscetibility. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011; 127: 204–215.

30. Bergman Å, Heindel J J, Jobling S, Kidd K A, Zoeller R T: State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals -2012. Inter-Organization Programme for the Sound Management Of Chemicals. 2012; 261

31. European Commission:

[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/index_en.htm)

(dostop 27. 7. 2014)

32. Commision Directive 2005/80/EC of 21 November 2005 amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes II and III thereto tp tehcnical progress.

33. The National center fot Biotechnology Information (NCBI) Pubchem Compound:

[http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=7456&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=7456&loc=ec_rcs)

(dostop 10. 6. 2014)

34. <http://www.goddesshuntress.com/2010/03/22/get-to-know-your-ingredients-methylparaben/> (dostop 10. 6. 2014)

35. The National center fot Biotechnology Information (NCBI) Pubchem Compound:

[http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=7175&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=7175&loc=ec_rcs)

(dostop 10. 6. 2014)

36. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/fluka/phr1010?lang=en&region=SI>

(dostop 10. 6. 2014)

37. The National center fot Biotechnology Information (NCBI) Pubchem Compound:

[http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=8434&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=8434&loc=ec_rcs)

(dostop 11. 6. 2014)

38. <http://hplc1.sweb.cz/Preservatives/Figures/ethylparaben.PNG> (dostop 11. 6. 2014)

39. National Institutes of Health (NIH) Toxnet Toxicology Data Network:

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~iZIUeg:3> (dostop 11. 6.

2014)

40. National Institutes of Health (NIH) Toxnet Toxicology Data Network: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~l2rMWS:1> (dostop 11. 6. 2014)
41. SCCNFP (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers) The SCCNFP'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 5<sup>th</sup> revision, SCCNFP/0690/03, 20 October 2003
42. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) Opinion on Parabens, SCCP/1017/06, 10 October 2006
43. Sheftel V O: Indirect Food Additives and Polymers Migration and Toxicology, CRC Press LLC, Boca Raton, 2000: 1132-1135.
44. [http://www.conaplat.com.ar/pet/what\\_is\\_pet.htm](http://www.conaplat.com.ar/pet/what_is_pet.htm) (dostop 10. 7. 2014)
45. DAK Americas: <http://www.dakamericas.com/us-en/pdfs/dk0003.pdf> (dostop 12. 7. 2014)
46. National Institutes of Health (NIH) Toxnet Toxicology Data Network: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~K0gtBW:1> (dostop 12. 7. 2014)
47. Quartier S, Garmyn M, Becart S, Goossens A: Allergic contact dermatitis to copolymers in cosmetics – case report and review of the literature. Contact Dermatitis 2006; 55: 257-267.
48. Gach J E, Stone N M, Finch T M: A series of four cases allergic contact dermatitis to phthalic anhydride/trimellitic anhydride/glycols copolymer in nail varnish. Contact Dermatitis 2005; 53: 63-64.
49. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/85449.pdf> (dostop 12. 7. 2014)
50. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/TLANA.pdf> (dostop 12. 7. 2014)
51. WHO (The World Health Organisation) Library Cataloguing-in-Publication Data. Ethylene glycol : human health aspects. (Concise international chemical assessment document ; 45).
52. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/126307.pdf> (dostop 12. 7. 2014)

53. Moffitt D L, Sansom J E: Allergic contact dermatitis from phthalic anhydride/trimellitic anhydride/glycols copolymer in nail varnish. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 236.
54. Nassif A S, Le Coz C J, Collet E: A rare nail polish allergen: phthalic anhydride, trimellitic anhydride and glycols copolymer. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 172–173.
55. The National center for Biotechnology Information (NCBI) Pubchem Compound: [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2347&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2347&loc=ec_rcs) (dostop 15. 7. 2014)
56. WHO (The World Health Organisation) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 29; May, 1982.
57. National Institutes of Health (NIH) Toxnet Toxicology Data Network: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~ivzb6N:1> (dostop 15. 7. 2014)
58. WHO (The World Health Organisation) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic to Humans, vol. 73 Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances; 29 September 1999.
59. Benson R: Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalates esters – dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2009; 53: 90-101.
60. Toxicity and Exposure Assessment for Children's Health (TEACH): [http://www.epa.gov/teach/chem\\_summ/phthalates\\_summary.pdf](http://www.epa.gov/teach/chem_summ/phthalates_summary.pdf) (dostop 15. 7. 2014)
61. NTP (National Toxicology Program) CERHR (Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP); March, 2003.
62. Orsi D, Gagliardi L, Porra R, Berri S, Chimenti P, Granese A, Carpani I, Tonelli D: A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for

phthalates determination in nail cosmetics. *Analytica Chimica Acta* 2006; 555: 238-241.



## **PRILOGA**

### **Priloga I: Izračun vrednosti MoS**

Narejeni na osnovi SCCS (glej vir 1, 13):

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

$$\text{SED} = \frac{\frac{\text{DAp}}{100} \times \frac{c}{100} \times F}{60 \text{ kg}}$$

DAp [%] – dermalna absorpcija

c[%] – dovoljena koncentracija v končnem izdelku

F [mg/dan] – izpostavljenost

#### **Metilparaben in etilparaben**

NOAEL = 1000 mg/kg tt/dan

F = 17,4 g/dan (celokupna izpostavljenost kozmetičnim izdelkom, ki jih povprečen potrošnik uporablja dnevno)

DAp = 3,7 %

c = 0,4 %

$$\text{SED} = \frac{\frac{3,7}{100} \times \frac{0,4}{100} \times 17400 \text{ mg/dan}}{60 \text{ kg}} = 0,043 \text{ mg/kg tt/dan}$$

$$\text{MoS} = \frac{1000 \text{ mg/kg tt/dan}}{0,043 \text{ mg/kg tt/dan}} = 23299,16$$

#### **Propilparaben**

NOEL = 2 mg/kg tt/dan

F = 17,4 g/dan

DAp = 3,7 %

c = 0,4 %

$$\text{SED} = \frac{\frac{3,7}{100} \times \frac{0,4}{100} \times 17400 \text{ mg/dan}}{60 \text{ kg}} = 0,043 \text{ mg/kg tt/dan}$$

$$\text{MoS} = \frac{2 \text{ mg/kg tt/dan}}{0,043 \text{ mg/kg tt/dan}} = 46,5$$

#### **Benzilbutilftalat**

NOEL = 50 mg/kg tt/dan

F = 17,4 g/dan

DA p = 5 %

c = 0,011 %

$$SED = \frac{\frac{5}{100} \times \frac{0,011}{100} \times 17400 \text{ mg/dan}}{60 \text{ kg}} = 0,0016 \text{ mg/kg tt/dan}$$

$$MoS = \frac{50 \text{ mg/kg tt/dan}}{0,0016 \text{ mg/kg tt/dan}} = 31250$$

**Priloga II:** Fotografiji Laka za nohte Depend French Manicure Nailpolish White

