

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŠPELA VODOPIVEC

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŠPELA VODOPIVEC

**VARNOST UPORABE ANORGANSKIH
ULTRAVIJOLIČNIH FILTROV V KOZMETIČNIH
IZDELKIH**

**SAFETY USAGE OF INORGANIC ULTRAVIOLET
FILTERS IN COSMETIC PRODUCTS**

UNIVERSITY STUDY PROGRAMME COSMETOLOGY

Ljubljana, 2015

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina, mag. farm.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju, doc. dr. Žigi Jakopinu, mag. farm. za prilagodljivost in čas, ki mi ga je posvetil, ter za vso pomoč in nasvete pri pisanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi svojim staršem in celotni družini, ki me že od nekdaj podpira in mi stoji ob strani. Posebna zahvala gre tudi mojemu fantu Andražu in Darji, ki sta me ves čas pisanja diplome spodbujala in me bodrila.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Žige Jakopina.

Špela Vodopivec

KAZALO

POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
UVOD.....	1
1.1 ULTRAVIJOLIČNO SEVANJE.....	2
1.1.1 POSLEDICE IZPOSTAVLJANJA UV SEVANJU	2
1.1.2 ZAŠČITA PRED UV SEVANJEM	3
1.2 KOZMETIČNI IZDELKI Z UV ZAŠČITO.....	4
1.3 UV FILTRI	5
1.3.1 ORGANSKI UV FILTRI	5
1.3.2 ANORGANSKI UV FILTRI	5
1.3.2.1 Titanov dioksid in cinkov oksid kot UV filtra v KI z UV zaščito.....	6
1.4 ZAKONODAJA NA PODROČJU KOZMETIČNIH IZDELKOV	7
1.4.1 ZAKONODAJA V EU.....	7
1.4.2 ZAKONODAJA V ZDA.....	8
NAMEN DELA.....	9
MATERIALI IN METODE	10
REZULTATI IN RAZPRAVA	11
4.1 PREGLED VSEH VZORCEV	11
4.2 ANORGANSKA UV FILTRA, KI SE POJAVLJATA V KI Z UV ZAŠČITO	16
4.2.1 TITANOV DIOKSID.....	16
4.2.2 CINKOV OKSID	17
4.3 VARNOST UPORABE ANORGANSKIH UV FILTROV V KOZMETIČNIH IZDELKIH Z UV ZAŠČITO.....	18
4.3.1 MEHANIZEM TOKSIČNOSTI ANORGANSKIH UV FILTROV	20
4.3.2 OPIS SPLOŠNIH TOKSIKOLOŠKIH TESTOV	22

4.3.3 TOKSIKOLOŠKI PROFILI	26
4.3.3.1 Titanov dioksid v mikrometrski velikosti.....	26
4.3.3.2 Titanov dioksid v nanometrski velikosti	28
4.3.3.3 Cinkov oksid v mikrometrski velikosti	31
4.3.3.4 Cinkov oksid v nanometrski velikosti	33
4.4 VREDNOTENJE VARNOSTI ANORGANSKIH UV FILTROV	37
SKLEP	40
LITERATURA	41

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam in podatki 72 KI z UV zaščito, pri katerih smo preučevali prisotnost anorganskih UV filtrov	11
Preglednica II: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo vsakodnevno in v KI, ki jih uporabljamo le občasno	13
Preglednica III: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki so namenjeni otrokom, in v KI z UV zaščito, ki so namenjeni odraslim	16
Preglednica IV: Izračun MOS-a za nanodelce ZnO-ja (21)	36

KAZALO SLIK

Slika 1: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito.....	13
Slika 2: Prisotnost TiO ₂ in ZnO v vlogi anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki so prisotni na slovenskem tržišču.....	14

KAZALO PRILOG

Priloga I: Prisotnost anorganskih UV filtrov v otroških KI za zaščito pred soncem	44
Priloga II: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI za zaščito pred soncem za odrasle	45
Priloga III: Primerjava toksikoloških lastnosti TiO ₂ in ZnO	46

POVZETEK

Pred škodljivimi učinki ultravijoličnega (UV) sevanja se poskušamo zavarovati na različne načine, med drugim tudi z uporabo kozmetičnih izdelkov (KI) z UV zaščito, katerih ključne sestavine so UV filtri. Delimo jih v dve skupini, in sicer na organske in na anorganske, pri čemer smo se podrobneje posvetili slednjim. Med anorganske UV filtre spadajo različne spojine kot sta smukec, barijev sulfat in druge, vendar sta edini dve spojini, ki se ju v kozmetiki z namenom zaščite kože pred UV sevanjem vgrajuje v izdelke, titanov dioksid (TiO_2) in cinkov oksid (ZnO). To sta sestavini, ki smo jima vsakodnevno izpostavljeni tako preko kozmetičnih, kot tudi preko farmacevtskih, prehrabnih in drugih proizvodov. V kozmetiki igrata različne vloge, vendar pa sta izdelkom najpogostejše dodani v vlogi UV filtra. Ker se dodajata številnim KI in je zato njuna uporaba preko kozmetike zelo pogosta, je pomembno, da sta tudi varni za uporabo. S tem namenom smo preučili tako splošne kot tudi toksikološke lastnosti obeh spojin, pregledali pa smo tudi 72 različnih KI z UV zaščito, ki jih lahko najdemo na slovenskem tržišču. V izdelkih smo zasledili tako TiO_2 kot tudi ZnO , čeprav se slednji v kozmetičnih izdelkih (KI) na slovenskem tržišču v vlogi anorganskega UV filtra ne bi smel pojavljati. Ugotovili smo, da je med anorganskimi UV filtri, ki se pojavljajo v skoraj tretjini KI z UV zaščito, pogostejše zastopan TiO_2 . Najpogostejše so anorganski UV filtri prisotni v izdelkih za otroke, nahajajo pa se večinoma v obliki delcev nanometrskih velikosti in pa v kombinaciji z drugimi organskimi UV filtri. Presenetila nas je ugotovitev, da so se kljub temu, da je Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov to izrecno odsvetoval, v izdelkih kjer lahko pride do inhalacijske izpostavitve, vseeno pojavljali nanodelci anorganskih UV filtrov. Glavni vzrok za toksične lastnosti anorganskih UV filtrov je njihova sposobnost povzročanja oksidativnega stresa, pri ZnO pa tudi sposobnost sproščanja cinkovih ionov. Na splošno so se anorganski UV filtri vseeno izkazali za varne sestavine, predvsem to velja za delce mikrometrskih velikosti. Zaradi nejasnosti glede dermalne absorpcije je vprašljiva le uporaba nanodelcev ZnO . Problematična je tudi uporaba nanodelcev obeh anorganskih UV filtrov v KI, ki so v obliki razpršil, saj lahko inhalacijska izpostavitve vodi do akutnega vnetja pljuč. Čeprav so se nekatere oblike anorganskih UV filtrov izkazale za možne toksične snovi, smo mnenja, da bi nas morala bolj skrbeti njihova prisotnost v drugih izdelkih (prehrana, farmacija), kjer smo jim veliko lažje sistemsko izpostavljeni.

Ključne besede: *anorganski UV filtri, kozmetični izdelki z UV zaščito, varnost uporabe*

ABSTRACT

We are trying to protect ourselves from the harmful effects of ultraviolet (UV) radiation in various ways, among them by using cosmetic products (CP) with UV protection, of which UV filters are key ingredients. UV filters are divided into two groups, namely on the organic and inorganic. Within the scope of this thesis we focused on the latter. Inorganic UV filters include various compounds, like talc and barium sulfate, but the only two ingredients used in UV protection products are titanium dioxide (TiO₂) and zinc oxide (ZnO). These are ingredients we are exposed to every day through the use of cosmetics as well as pharmaceuticals, food and other products. They play different roles in cosmetics, but are mainly used as UV filters. Because they are added to many CPs and therefore their usage through the use of cosmetics is very frequent, it is extremely important that they are safe for use. Therefore, we examined general as well as toxicological properties of both ingredients. We also examined 72 different CPs with UV protection, that are currently found on the Slovenian market. We found that both TiO₂ and ZnO are present in those products, even though the latter should not be present in the role of inorganic UV filter on the Slovenian market. We found out that among inorganic UV filters, that are present in almost the third of CPs with UV protection, TiO₂ is more common. Additionally, UV filters are most common in products for children. They are usually in the form of nanoparticles and are combined with other organic UV filters. We were surprised to find out that nanoparticles of inorganic UV filters are used in products through which inhalation exposure can occur, even though Scientific Committee on Consumer Safety explicitly advised against it. The main reason for toxicological properties of inorganic UV filters is their ability to cause oxidative stress and also the zinc oxide's ability of releasing zinc ions. However, the inorganic UV filters are generally shown to be safe ingredients, especially micrometer-sized particles. However, use of ZnO nanoparticles is questionable due to uncertainties regarding dermal absorption. The usage of nanoparticles of both inorganic UV filters in CP in the form of sprays is also questionable, as inhalation exposure can lead to acute inflammation of the lungs. Even though some forms of inorganic UV filters are shown to be potentially toxic, we believe that we should be more worried about their presence in other products (food, pharmaceuticals), where systemic exposure is more likely to occur.

Keywords: *inorganic UV filters, cosmetic products with UV protection, the safety of product usage*

SEZNAM OKRAJŠAV

CI 77891 - oznaka za titanov dioksid, ki je v vlogi pigmenta

CI 77947 - oznaka za cinkov oksid, ki je v vlogi pigmenta

DNA - deoksiribonukleinska kislina

E171 - oznaka za TiO_2 , kot dodatek v prehrani

ES - Evropski parlament in Svet

EU - Evropska unija

FDA - Zvezna agencija za hrano in zdravila

GIT - gastrointestinalni trakt

IARC - mednarodna agencija za raziskovanje raka

KI - kozmetični izdelek

LD_{50} - letalni odmerek snovi oziroma odmerek, ki pri polovici poskusnih živali povzroči smrt

LOAEL - najnižji odmerek, pri katerem se pojavijo opazni neželeni učinki

MED - minimalna energija UV sevanja, potrebna za nastanek prve opazne rdečine na koži z jasno izraženimi mejami

MOS - meja varne uporabe

NOAEL - najvišji odmerek, ki še ne povzroči opaznih škodljivih učinkov

ROS - reaktivne kisikove zvrsti

SCCS - Znanstveni odbor za varstvo potrošnikov

SED - količina sistemsko razpoložljive snovi ob predvidljivi uporabi

SPF - sončni zaščitni faktor

UV - ultravijolično (valovanje)

ZDA - Združene države Amerike

UVOD

Sonce predstavlja pomemben vir energije, ki omogoča življenje na Zemlji. Med drugim s segrevanjem ozračja, zemlje in vode ustvarja ugodno okolje za življenje, s potrebno energijo pa oskrbuje rastline in jim omogoča rast ter reprodukcijo in tako ostalim živim bitjem zagotavlja hrano. Le del te energije oziroma sevanja, ki ga sonce oddaja, doseže zemeljsko površje, saj se ga velik del na poti odbije in absorbira. Sevanje oz. elektromagnetno valovanje glede na valovno dolžino žarkov delimo na različne segmente, med katerimi je pri sončnem sevanju potrebno omeniti infrardeči, vidni in ultravijolični (UV) del spektra. Med infrardeče sevanje spadajo žarki, ki jih ne moremo videti, jih pa lahko občutimo kot toploto, to so žarki, katerih valovna dolžina sega nekje od 700 nm pa do 1 mm. Nasprotno pa lahko del elektromagnetnega spektra zaznamo tudi z očmi, temu spektru pravimo vidni spekter oziroma vidna svetloba, ki zajema žarke valovne dolžine nekje med 400 in 700 nm. Čeprav je sonce za nas nepogrešljivo, nam v zadnjem času povzroča vse več zaskrbljenosti. Vzrok za to so UV žarki, ki so krajši od žarkov vidne svetlobe ter daljši od rentgenskih žarkov in so pri ljudeh sposobni povzročiti številne zdravstvene težave, med drugim tudi kožnega raka, katerega incidenca se vsako leto znatno viša. Eden izmed razlogov, da za kožnim rakom vsako leto zboli vse več ljudi, je zagotovo ta, da se ozonska plast, ki Zemljo deloma varuje pred UV žarki, zaradi vse večje onesnaženosti ozračja nevarno tanjša in posledično do zemeljskega površja ter seveda naše kože vsakodnevno prodirajo vse večje količine nevarnih UV žarkov. Drugi razlog, ki prav tako igra pomembno vlogo pri pojavnosti kožnega raka pa je tudi ta, da se večina ljudi, zaradi želje po zagoreli polti, ki še vedno pri večini ljudi velja za lepotni ideal, vse več izpostavlja UV žarkom, tako naravnim kot tudi umetno proizvedenim (v solarijih). Zaradi pogostosti kožnega raka se je v zadnjem času vse več začelo govoriti in ozaveščati ljudi o nevarnih učinkih UV sevanja ter o možnih načinih zaščite. Mednje spadajo tudi določeni kozmetični izdelki (KI), ki vsebujejo posebne sestavine, imenovane UV filtri, ki so nas sposobne zaščititi pred nevarnimi učinki UV sevanja. UV filtri so v največjih količinah prisotni v KI, ki so namenjeni izključno zaščititi naše kože pred UV žarki, v manjših količinah pa se UV filtri že pojavljajo tudi v vsakodnevni kozmetiki, na primer v dnevnikih kremah za obraz, v balzamih za ustnice in tudi v nekaterih drugih izdelkih. Ker so varovalni KI za sončenje zelo enostavni za uporabo, so pri porabnikih zelo priljubljeni in veljajo za najpogostejše uporabljeno zaščito pred UV žarki. (1, 2, 3)

1.1 ULTRAVIJOLIČNO SEVANJE

Ultravijolično sevanje zajema žarke valovnih dolžin nekje od 100 pa do 400 nm. Glavni vir UV sevanja je Sonce, s pomočjo UV žarnic pa ga lahko proizvedemo tudi umetno. Glede na valovno dolžino žarkov UV sevanje delimo na tri območja, in sicer na UVA, UVB in UVC območje. V območje UVA sevanja spadajo dolgovalovni žarki (315–400 nm), ki jih delimo na podobmočji UVA-I (340–400 nm) in UVA-II (315–340 nm). Sposobni so prodirati globlje v kožo in povzročati hujše posledice, kot so pospešeno staranje kože ter nastanek kožnega raka, ki so vidne šele čez čas. Čeprav ozonska plast predstavlja zaščito pred UV sevanjem, pa nas ne more zaščititi pred najbolj škodljivimi UVA žarki, ki zemeljsko površje dosežejo skoraj v celoti. Drugače pa je pri preostalih UV žarkih, saj ozonska plast namreč lahko zadrži večino UVB žarkov (90%) in vse UVC žarke. UVB žarki (280–315 nm), ki imajo večjo energijo kot UVA žarki, so srednjih valovnih dolžin in prodirajo le v zgornje plasti kože, kjer lahko povzročajo hitro vidne posledice, kot so sončne opekline. Ugotavljajo, da naj bi vplivali tudi na nastanek kožnega raka. UVC žarki (100–280 nm) pa so kratkih valovnih dolžin in imajo največjo energijo. V naravi zaradi popolne absorpcije v ozonski plasti niso prisotni in zato za nas ne predstavljajo nevarnosti. Če bi jim bili izpostavljeni, pa naj bi le-ti pri ljudeh povzročali akutne poškodbe oči in rakava obolenja kože, za mikroorganizme in rastline pa naj bi bili smrtonosni. UV sevanja ne vidimo in ga tudi ne moremo čutiti, lahko pa zaznavamo posledice njegovega delovanja. (1, 4, 5)

1.1.1 POSLEDICE IZPOSTAVLJANJA UV SEVANJU

Akutne posledice UV žarkov se običajno razvijejo v roku 24 ur po izpostavitvi in se kažejo v obliki rdečin in opeklin na koži, v hujših primerih pa se lahko pojavijo tudi mehurji. Med akutne posledice spadajo tudi preobčutljivostne reakcije kože na sončno svetlobo, ki se lahko razvijejo v primeru, da smo poleg sončnim žarkom izpostavljeni tudi izdelkom, ki povzročajo preobčutljivost, to so lahko nekatera zdravila in kozmetični izdelki. Med kronične posledice sončenja pa spadajo posledice, ki so opazne šele po dolgoročnem izpostavljanju soncu. Pogosta izpostavitve UV sevanju povzroči pospešen proces staranja kože. Koža tako hitreje postane bolj suha, manj prožna in tanjša, skozi jo začnejo presegati drobne žilice, pojavljati pa se začne tudi vse več gub, ki so posledica propadanja kolagenskih in elastinskih vlaken. Na predelih kože, ki so najbolj izpostavljeni sončnim

žarkom (ramena, zgornji del hrbta, roke) se pojavijo tudi sončne pege. Izpostavljanje UV sevanju lahko negativno vpliva tudi na imunski sistem, povzroči pa lahko tudi eno najnevarnejših obolenj, to je kožni rak, ki je po podatkih Registra raka za Slovenijo, tako pri moških kot pri ženskah, na drugem mestu po pogostosti. (2)

Poleg vseh negativnih pa UV žarki nudijo tudi nekaj koristnih učinkov za naše zdravje. Izpostavljanje UV žarkom našemu telesu omogoči proizvodnjo vitamina D, ki je potreben za pravilen razvoj kosti, vendar pa je potrebna količina UV žarkov v tem primeru zelo nizka, zadostovalo naj bi že 15 min dnevne izpostavitve sončni svetlobi, pa še to ne s celotnim telesom. Z namenom povečanja količine vitamina D v telesu torej ne smemo pretiravati z izpostavitvijo sončnim žarkom, saj lahko s tem naredimo več škode kot koristi. UV žarke pa koristimo tudi za zdravljenje različnih kožnih bolezni, kot so luskavica, atopijski dermatitis in vitiligo. Pacienti se v tem primeru zdravijo s tako imenovano fototerapijo, kjer so pod zdravniškim nadzorom izpostavljeni točno določenim količinam UV sevanja. (6)

1.1.2 ZAŠČITA PRED UV SEVANJEM

Že sama koža je razvila poseben sistem, s katerim nas zavaruje pred nevarnimi učinki UV žarkov. V bazalni plasti epidermisa se nahajajo posebne celice, imenovane melanociti, ki pod vplivom UV svetlobe začnejo tvoriti pigment melanin, kar se imenuje melanogeneza. Melanin je naravni rjavi pigment, ki je sposoben učinkovito absorbirati UV žarke in nas na ta način zaščititi pred njihovimi neželenimi učinki. (7) Ker pa UV sevanje postaja vse močnejše, poleg tega pa smo mu izpostavljeni vse pogostejše, se moramo pred njim zaščititi še na drugačne načine. Najbolj učinkovito in varno je, da se sončnemu sevanju izogibamo, predvsem ko je le-to najmočnejše (čez dan od 10h do 16h), če pa to ni mogoče, pa je priporočljivo, da nosimo gosto tkana oblačila z dolgimi rokavi, pokrivala in zaščitna očala ter uporabljamo različne KI, ki nas varujejo pred UV žarki. Kadar smo UV sevanju izpostavljeni v manjših količinah, lahko uporabljamo različne KI, ki vsebujejo manjše količine UV filtrov in nas le rahlo ščitijo pred UV žarki (dnevne kreme, balzami za ustnice in drugi KI z UV zaščito). Kadar pa smo UV sevanju izpostavljeni v večjih količinah, pa je priporočljiva uporaba varovalnih KI za sončenje, ki vsebujejo veliko večje količine UV filtrov in nas učinkoviteje ščitijo pred nevarnimi učinki UV sevanja. Ti izdelki so zaradi njihove enostavne uporabe postali ena izmed najpogostejše uporabljenih zaščit pred UV

sevanjem. Pri njihovi uporabi moramo paziti le na to, da jih uporabljamo v zadostnih količinah in dovolj pogosto, da zagotovimo potrebno stopnjo zaščite. Poleg izogibanja in zaščite pred naravnim UV sevanjem, pa je pomembno, da se po nepotreben ne izpostavimo tudi umetno proizvedenemu UV sevanju (solariji). (2)

1.2 KOZMETIČNI IZDELKI Z UV ZAŠČITO

Kozmetični izdelki z UV zaščito so izdelki, ki so nas zaradi vsebnosti posebnih aktivnih sestavin, imenovanih UV filtri, sposobni zavarovati pred UV sevanjem in njegovimi škodljivimi učinki. Razdelimo jih lahko na dve skupini, in sicer v prvo lahko uvrstimo KI, pri katerih je zaščita pred UV sevanjem le postranska vloga. To so izdelki, ki so običajno namenjeni vsakodnevni uporabi, na primer kreme za obraz, stiki za ustnice, pudri, tonirane kreme in drugi izdelki. V drugo skupino pa bi lahko uvrstili KI, ki običajno vsebujejo večje količine UV filtrov in so izključno namenjeni zaščiti pred soncem (varovalni KI za sončenje). Takšne izdelke po navadi uporabljamo le občasno, in sicer takrat, ko smo UV žarkom močnejše izpostavljeni. Nahajajo se lahko v različnih oblikah, kot so kreme, losjoni, razpršila, stiki za telo, stiki za ustnice in drugo, ščititi pa nas morajo tako pred UVB kot tudi pred UVA sevanjem. Vrednost UVA zaščitnega faktorja na KI ni napisana, vseeno pa mora predstavljati vsaj eno tretjino vrednosti skupnega zaščitnega faktorja (SPF - angl. Sun Protection Factor), ki je naveden na vsakem KI z UV zaščito in zajema predvsem vpliv UVB sevanja. SPF je torej vrednost, ki jo opišemo kot razmerje med minimalnim eritemskim odmerkom na koži, zaščiteni z varovalnim KI za sončenje in minimalnim eritemskim odmerkom na nezaščiteni koži (MED – angl. Minimum Erythema Dose, slo. minimalna energija UV sevanja, potrebna za nastanek prve opazne rdečine na koži z jasno izraženimi mejami):

$$SPF = \frac{MED \text{ zavarovana koža}}{MED \text{ nezavarovana koža}}$$

Enostavneje povedano nam oznaka SPF 5 na varovalnem KI za sončenje pomeni, da se bo rdečina na koži, ki je zaščiten z ustrezno količino varovalnega KI, pojavila 5-krat kasneje, kot se pojavi na nezaščiteni koži. Na podoben način kot se izračuna vrednost SPF pa se izračuna tudi vrednost UVA zaščitnega faktorja. Opišemo ga kot razmerje med minimalnim odmerkom UVA sevanja, potrebnim za nastanek obstojne pigmentacije na zaščiteni koži in odmerkom UVA sevanja, potrebnim za nastanek obstojne pigmentacije na

nezaščiteni koži. KI, ki jih uporabljamo za zaščito pred soncem, nas morajo torej učinkovito ščititi tako pred UVB kot tudi pred UVA žarki, hkrati pa morajo biti tudi varni za naše zdravje. Varnost KI zagotovimo z vgrajevanjem varnih kozmetičnih sestavin, katerih varnost so določili z različnimi toksikološkimi testi. (8)

1.3 UV FILTRI

UV filtri so sestavine, ki jih koristimo zaradi njihove sposobnosti absorbiranja, odbijanja ali razprševanja UV žarkov. V kozmetiki jih vgrajujemo predvsem v KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo zato, da se zavarujemo pred nevarnimi učinki UV sevanja. Dovoljeni UV filtri, ki so lahko prisotni v KI na trgu Evropske unije, so zbrani v tabeli, ki se nahaja v Prilogi VI *Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta o kozmetičnih izdelkih*. Tabela vsebuje seznam 26 dovoljenih UV filtrov. Glede na izvor lahko UV filtre delimo na naravne in sintezne, glede na način delovanja jih delimo na UV absorberje in UV blokatorje, običajno pa jih delimo kar glede na njihov kemizem, in sicer na organske oziroma kemijske ter na anorganske oziroma fizikalne UV filtre. (8, 9)

1.3.1 ORGANSKI UV FILTRI

Organskim UV filtrom pravimo tudi kemijski UV filtri, saj njihovo delovanje temelji na kemijskih reakcijah. Delujejo na principu absorbiranja UV svetlobe, kar vodi v njihov prehod na višji energijski nivo oz. vzbujeno stanje, pri vrnitvi v prvotno stanje pa se odvečna absorbirana energija odda v neškodljivi obliki, največkrat v obliki toplote oz. IR sevanja. Lahko jih uporabljamo samostojno, vendar ker v večini pokrivajo le UVB področje sevanja, jih dostikrat kombiniramo tudi z anorganskimi UV filtri, da zagotovimo bolj širokospektralno zaščito. Organske UV filtre delimo na derivate *p*-aminobenzojske kisline (PABA filtri), salicilate, cinamate, benzofenone, derivate kafe in derivate dibenzoilmetana. (8)

1.3.2 ANORGANSKI UV FILTRI

Anorganskim UV filtrom pravimo tudi fizikalni UV filtri, saj njihovo delovanje temelji na fizikalnih procesih (odbijanje, sipanje...). Lahko jih delimo v dve skupini, in sicer na tiste, ki lahko UV svetlobo le odbijajo, to sta na primer barijev sulfat in smukec, ter tiste, ki

lahko poleg odbijanja, določene žarke tudi absorbirajo, to pa sta titanov dioksid (TiO_2) in cinkov oksid (ZnO), ki ju tudi uporabljamo v varovalnih pripravkih za sončenje. (8)

1.3.2.1 Titanov dioksid in cinkov oksid kot UV filtra v KI z UV zaščito

Titanov dioksid in cinkov oksid sta anorganska UV filtra, ki odbijata, sipata in v določeni meri tudi absorbirata svetlobo v širokem spektru UV sevanja. Čeprav oba veljata za širokospektralna UV filtra (ščitata tako pred UVA kot tudi UVB žarki), pa titanov dioksid ne pokriva čisto celotnega UV spektra, saj blokira le sevanje s krajšo valovno dolžino, in sicer UVB in UVA-II sevanje. V izdelke se zato z namenom, da se zagotovi širokospektralna zaščita, vgrajujeta oba UV filtra hkrati, ali pa sta kombinirana še z drugimi organskimi UV filtri, ki v večini pokrivajo UVB sevanje. Titanov dioksid in cinkov oksid pa morata biti, v primerjavi z organskimi UV filtri, v izdelke vgrajena v relativno visokih koncentracijah, da zagotovita željeno stopnjo zaščite. Posledično imajo takšni izdelki lepljivo strukturo in se po koži težje razmažejo, poleg tega pa na koži puščajo tudi belo sled, ki je posledica sipanja svetlobe obeh UV filtrov v vidnem spektru (10, 11). V izdelke za zaščito pred soncem pa so začeli vgrajevati tudi nanodelce teh dveh UV filtrov. Njihova prednost je ta, da so tako majhni, da ne sipajo vidne svetlobe in so zato transparentni. Kreme, ki jih vsebujejo, pa na koži ne puščajo belih madežev, prav tako pa so tudi manj lepljive in se po koži lažje razmažejo. (12) Izboljšano imajo tudi sposobnost zaščite pred UVB žarki, vendar pa se jim na ta račun zmanjša zaščita pred UVA-I žarki. Ker pa morajo izdelki ščititi tako pred UVA kot pred UVB žarki, pa je optimalna rešitev ta, da se v izdelke vgradi cinkov oksid v obliki delcev mikrometrskih velikosti, ki dobro pokrivajo UVA sevanje, ter titanov dioksid v obliki delcev nanometrskih velikosti, ki večinoma pokrivajo UVB sevanje. (10)

Nanodelci so drobni delci, katerih velikost je vsaj v eni dimenziji manjša od 100 nm. V zadnjih letih so se zaradi njihovih številnih koristnih učinkov začeli vse pogosteje uporabljati na številnih področjih, med drugim tudi v kozmetiki. Ker pa so nanodelci tako majhni, poleg tega pa so zaradi njihove velike specifične površine tudi veliko bolj reaktivni, so se glede njihove varnosti začeli porajati številni dvomi. Pri njihovi uporabi moramo biti torej zelo previdni, predvsem v kozmetiki, farmaciji in prehrambeni industriji. (13)

1.4 ZAKONODAJA NA PODROČJU KOZMETIČNIH IZDELKOV

Glavni namen obeh zakonodaj tako v ZDA kot tudi EU je zagotoviti potrošnikom varno uporabo KI. Čeprav obe stremita k istim ciljem, pa med njima vladajo tudi določene razlike. (14)

1.4.1 ZAKONODAJA V EU

V državah EU zakonodajo o KI ureja »Uredba Evropskega parlamenta in Sveta 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih«, ki je postala veljavna 11.7.2013. Nova uredba je nadomestila in poenostavila prej veljavno Direktivo 76/768 / ES, ki je bila sprejeta že leta 1976 in je bila v nadaljnjih letih že mnogokrat posodobljena. (14) V novo veljavni uredbi so KI glede na vrsto razdeljeni v različne skupine in v eno izmed njih spadajo tudi KI za zaščito pred soncem. V 2. členu uredbe, kjer so opredeljeni različni pojmi, lahko najdemo tudi definicijo UV filtrov, ki so ključne sestavine izdelkov za sončenje. Uredba UV filtre definira kot:

“snovi, ki so izključno ali v glavnem namenjene zaščiti kože pred določenimi ultravijoličnimi žarki z absorpcijo, odbijanjem ali razprševanjem ultravijoličnih žarkov”

Uredba vsebuje tudi 8 prilog, ki se navezujejo na varnost KI. Vsebujejo tako sezname sestavin, ki so v KI dovoljene, prepovedane ali pa so dovoljene le pod določenimi omejitvami, kot tudi opis sestave ocene varnosti KI, opis simbolov, ki so lahko prisotni na primarni ali sekundarni ovojnini ter seznam potrjenih alternativnih metod testiranja toksičnosti kozmetičnih sestavin. V prilogi VI lahko najdemo seznam vseh dovoljenih UV filtrov, ki so lahko prisotni v KI v EU, poleg pa so podane tudi njihove najvišje dovoljene koncentracije (vsebnosti). Edini dovoljeni anorganski UV filter v EU je TiO_2 , njegova najvišja dovoljena vsebnost pa znaša 25%. (9)

Vsi KI, prisotni na evropskem trgu morajo biti varni za uporabo in ne smejo škodovati zdravju ljudi, za to pa so zadolženi njihovi proizvajalci, pooblaščen zastopniki ali druge osebe, ki so odgovorne za njihov prenos na trg. Varnost posameznega KI je opredeljena v poročilu o varnosti, ki mora biti izveden za vsak KI in v sklopu katerega se opravi tudi ocena varnosti KI. Na varnost končnega izdelka vpliva varnost posameznih sestavin, ki je odvisna od kemijske strukture, načina izpostavitve in toksikoloških lastnosti. Za ugotavljanje varnosti sestavin in nadaljnjo izdelavo ocene varnosti KI se morajo torej poleg

pregleda fizikalno-kemijskih lastnosti opraviti tudi toksikološka testiranja, v sklop katerih spadajo številni testi, kjer se preverja akutna toksičnost, toksičnost ob ponavljajočih odmerkih, draženje kože in mukoznih membran, reproduktivna toksičnost, karcinogenost, mutagenost in drugo. Podrobni opisi toksikoloških testov so prisotni na uradnih straneh Znanstvenega odbora za varstvo potrošnikov (SCCS – angl. Scientific Committee on Consumer Safety), ki je zadolžen za ocene varnosti kozmetičnih sestavin v EU. (9, 15)

1.4.2 ZAKONODAJA V ZDA

Že približno 40 let pred EU pa so zakonodajo o kozmetičnih izdelkih sprejele ZDA. Leta 1938 so v veljavo prišli zakoni imenovani »Federal Food, Drug, and Cosmetic Act« (FD&C), ki so bili do danes že večkrat posodobljeni. Navezujejo pa se ne le na kozmetične proizvode, temveč tudi na zdravila in prehrano. V ZDA je za varnost in nadzor kozmetičnih sestavin, KI, živil ter zdravil zadolžen ameriški vladni Urad za prehrano in zdravila (FDA – Food And Drug Administration). Tudi zakonodaja v ZDA zahteva, da so KI, ki so prisotni na trgu, varni za uporabo, zato je pred njihovim lansiranjem na trg potrebno izdelati oceno varnosti. Te ocene so izvedene s strani neodvisnih institucij, s katerimi sodeluje tudi FDA in so nato objavljene v reviji International Journal of Toxicology in na istoimenski spletni strani. Nekateri izdelki, ki v EU spadajo med KI, so v ZDA uvrščeni med zdravila brez recepta oziroma OTC zdravila (angl. Over The Counter drugs). Mednje spadajo tudi izdelki za sončenje in pa tudi zobne paste z dodatkom fluoridov, antiperspiranti, izdelki proti prhljaju in nekateri drugi izdelki. Zakonodaja v ZDA pa se od evropske razlikuje tudi po seznamih dovoljenih in prepovedanih kozmetičnih sestavin. V ZDA je na primer med dovoljenimi anorganskimi UV filtri poleg TiO_2 naveden tudi ZnO , oba pa sta v KI lahko prisotna v izdelkih z maksimalno vsebnostjo 25%. (14, 16, 17)

NAMEN DELA

UV filtri so prisotni v vse več kozmetičnih izdelkih, saj jih najdemo ne le v KI, ki so izključno namenjeni zaščiti pred soncem, temveč tudi v drugih KI za vsakodnevno rabo, kot so balzami za ustnice, dnevne kreme za obraz, pudri in tudi drugih izdelkih. In ker izdelke z UV zaščito zelo pogosto uporabljamo, poleg tega pa si jih lahko nanašamo na celotno telo, včasih tudi po večkrat na dan in jih na koži tudi pustimo in jih ne izpiramo, je pomembno, da so ti izdelki tudi varni za uporabo. Ker pa na varnost končnega izdelka vpliva varnost posameznih sestavin, ki jih ta izdelek vsebuje, je bil naš namen preučiti varnost anorganskih UV filtrov (TiO_2 in ZnO), ki se v izdelkih za zaščito pred soncem pogosto pojavljajo.

Sprva bomo preučili splošne podatke o anorganskih UV filtrih, nato pa pregledali in med seboj primerjali zakonodajo, ki se navezuje na njihovo uporabo v kozmetičnih izdelkih v Sloveniji, Evropi in Združenih državah Amerike. Pregledali bomo tudi 72 različnih KI z UV zaščito, ki jih lahko najdemo na slovenskem trgu. S tem želimo ugotoviti, kako pogosto se v teh izdelkih pojavljajo anorganski UV filtri in kateri izmed njih (TiO_2 ali ZnO) je pogostejše zastopan. Poleg tega pa želimo odgovoriti tudi na določena druga vprašanja, ki smo si jih zastavili in so napisana spodaj. Podrobno bomo preučili tudi dostopne toksikološke podatke o anorganskih UV filtrih ter na podlagi vseh zbranih informacij in ugotovitev opredelili varnost njihove uporabe v kozmetičnih izdelkih.

Dodatna vprašanja, ki smo si jih zastavili in na katera bomo tekom diplomske naloge odgovorili, so sledeča:

- Ali so anorganski UV filtri pogostejše prisotni v KI, kjer zaščita pred UV sevanjem igra glavno vlogo, ali v vsakodnevnih KI, kjer je ta vloga le stranska?
- Ali se anorganski UV filtri v KI z UV zaščito pojavljajo predvsem samostojno ali v kombinaciji z organskimi UV filtri?
- Kako pogosto se anorganski UV filtri v KI z UV zaščito pojavljajo v nano obliki?
- Ali se nanodelci anorganskih UV filtrov pojavljajo tudi v KI, kjer bi lahko prišlo do inhalacijske ali peroralne izpostavitve?
- V katerih KI za zaščito pred soncem se anorganski UV filtri pogostejše pojavljajo, v izdelkih za otroke ali odrasle?

MATERIALI IN METODE

Izdelke smo izbrali v lekarnah, različnih drogerijah, specializiranih trgovinah in tudi na slovenskih internetnih straneh kozmetičnih ponudnikov. Izbrali smo čimbolj raznolike oblike KI z UV zaščito, tako kreme, pudre, losjone, razpršila, stike za ustnice kot tudi druge oblike. S pomočjo že obstoječe literature in internetnih baz podatkov (9) smo izmed vseh prisotnih sestavin v izbranih izdelkih razbrali, katere anorganske UV filtre vsebujejo in kateri izmed njih so v izdelkih pogostejše zastopani. Natančno smo preučili tudi vse splošne podatke in podatke o varnosti anorganskih UV filtrov. Največ informacij o obsežnih toksikoloških študijah smo pridobili na uradni strani SCCS (5, 15, 18-21).

Pri praktičnem delu smo si pomagali z opisno statistiko, ki predstavlja osnovo za skoraj vsako kvantitativno analizo podatkov, ki jih pridobimo v določeni študiji. S pomočjo opisne statistike lahko enostavno opišemo in poenostavimo velike količine pridobljenih podatkov. Za lažjo predstavbo in boljši pregled rezultatov smo podatke podali tudi v obliki diagramov in preglednic. Uporabili smo tudi program Microsoft Office Excel 2010 (Windows). (22)

REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 PREGLED VSEH VZORCEV

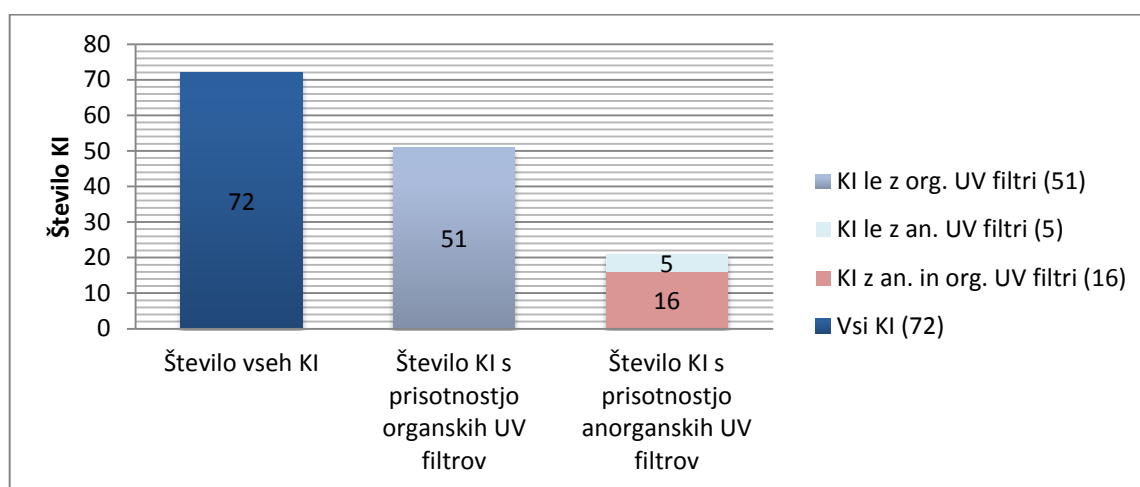
Vse zbrane KI z UV zaščito smo v Preglednici I razvrstili glede na to, komu so namenjeni (otrokom ali starejšim), glede na prisotnost organskih ter anorganskih UV filtrov ter glede na to, ali so to KI, ki so izključno namenjeni zaščiti pred UV sevanjem, ali pa so to KI za vsakodnevno uporabo, pri katerih zaščita pred UV sevanjem ne predstavlja njihove glavne vloge. Od vseh 72 izdelkov je bilo 26 izdelkov namenjenih vsakodnevni uporabi (UV zaščita igra postransko vlogo), preostalih 46 izdelkov pa občasni uporabi (UV zaščita igra glavno vlogo). Od tega jih je bilo 23 namenjenih otrokom, preostalih 49 pa odraslim.

Preglednica I: Seznam in podatki 72 KI z UV zaščito, pri katerih smo preučevali prisotnost anorganskih UV filtrov

KI z UV zaščito	SPF	Razdelitev na KI za otroke (O) in za starejše (S)	Razdelitev na KI za vsakodnevno uporabo (V) in KI, ki jih uporabljamo občasno (C)	Prisotnost organskih UV filtrov	Prisotnost anorganskih UV filtrov	Vrsta prisotnih anorganskih UV filtrov
Afrodita HYDRA Thermal ultra vlažilna krema za obraz	/	S	V	DA	NE	/
Afrodita Sun care mleko	15	S	C	DA	NE	/
Aloedermal sprej	30	S	C	DA	NE	/
Alverde Baby otroška krema	30	O	C	NE	DA	TiO ₂ (nano)
Avon Sun+ Kids Disappearing Potion otroški losjon	30	O	C	DA	NE	/
Blistex Protect Plus balzam za ustnice	30	S	V	DA	NE	/
Bottega Verde SOL bimbo otroško mleko	30	O	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Bottega Verde SOL bimbo sprej za otroke	30	O	C	DA	NE	/
Bottega Verde SOL bimbo stik za otroke	50	O	C	NE	DA	TiO ₂ (nano)
Bottega Verde SOL ibisco & argan sprej	30	S	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Bottega Verde SOL orchidea & tamanu mleko	6	S	C	DA	NE	/
Coppertone krema za obraz	30	S	C	DA	NE	/
Daylong™ baby otroška krema	30	O	C	NE	DA	*ZnO (nano), TiO ₂ (nano)
Daylong™ kids otroški losjon	30	O	C	DA	NE	/
Daylong™ regular losjon	15	S	C	DA	NE	/
Deborah BB tonirana krema za obraz	20	S	V	DA	DA	TiO ₂
Eau Thermale Avène sprej z visoko zaščito	50+	S	C	DA	NE	/
Eau Thermale Avène Sun krema	50+	S	C	NE	DA	TiO ₂ (nano)
Essence BB tonirana krema za obraz	30	S	V	DA	NE	/
Essence CC tonirana krema za obraz	30	S	V	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Eubos otroška krema za suho kožo	30	O	C	DA	NE	/
Eucerin Sun Extra leicht losjon	30	S	C	DA	NE	/
Eucerin Sun Kids otroški losjon	50+	O	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Eucerin Sun Kids sprej za otroke	50+	O	C	DA	NE	/
Eucerin Sun transparentni sprej	50	S	C	DA	NE	/
Evelin Argan & Goats Milk krema za obraz proti gubam	/	S	V	DA	NE	/
Evelin Argan Oil krema za obraz proti gubam	/	S	V	DA	NE	/
Frais Monde krema	50+	S	C	DA	DA	TiO ₂ , *ZnO

Garnier Ambre Solaire Resisto swim kids sprej za otroke	50	O	C	DA	NE	/
Garnier Ambre Solaire Baby in the shade otroška krema	50+	O	C	DA	DA	TiO ₂
Garnier Ambre Solaire Dry mist sprej	50	S	C	DA	NE	/
Garnier Ambre Solaire Kids obarvan sprej za otroke	50+	O	C	DA	NE	/
Garnier Ambre Solaire losjon	30	S	C	DA	NE	/
Garnier BB tonirana krema za obraz	15	S	V	DA	NE	/
Garnier Miracle Skin anti-age krema za obraz	20	S	V	DA	NE	/
Green line Basic vlažilna krema za obraz	/	S	V	DA	NE	/
Hawaiian Tropic Protective suho olje v spreju	10	S	C	DA	NE	/
Hawaiian Tropic Protective sprej	15	S	C	DA	NE	/
Hawaiian Tropic Silk hydration losjon za obraz	30	S	C	DA	NE	/
Johnsons dnevna krema za obraz	15	S	V	DA	NE	/
La Roche-Posay Anthelios dermo-pediatrics otroško mleko	50+	O	C	DA	DA	TiO ₂
La Roche-Posay Anthelios XL stik za ustnice	50+	S	V	DA	NE	/
La Roche-Posay Anthelios XL mleko	50+	S	C	DA	NE	/
L'Occitane Jenipapo stik za ustnice	25	S	V	DA	NE	/
Maybelline New York Affinimat tekoči puder za obraz	17	S	V	DA	NE	/
Maybelline New York Dream Fresh BB tonirana krema za obraz	30	S	V	DA	NE	/
Maybelline New York SuperStay Better Skin tekoči puder za obraz	20	S	V	DA	NE	/
Max Factor Ageless Elixire tekoči puder za obraz	15	S	V	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Max Factor Face Finity tekoči puder za obraz	20	S	V	DA	NE	/
Mustela Bebe mineral cream Special Intolerances otroška krema	50+	O	C	NE	DA	*ZnO
Mustela Solaires sprej za otroke	50+	O	C	DA	DA	TiO ₂
Nivea BB tonirana krema za obraz	10	S	V	DA	NE	/
Nivea Cellular Perfect skin krema za obraz	15	S	V	DA	NE	/
Nivea Sun Kids sprej za otroke	20	O	C	DA	NE	/
Nivea Sun protect & bronze losjon	20	S	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Nivea Sun protect & bronze sprej	30	S	C	DA	NE	/
Nivea Sun hidratantni sprej	20	S	C	DA	NE	/
Nivea negovalna krema za obraz za suho kožo	15	S	V	DA	NE	/
Nivea Q10 plus krema za obraz proti gubam	15	S	V	DA	NE	/
Nivea vlažilna krema za obraz za normalno kožo	15	S	V	DA	NE	/
Organic children Lavender otroški losjon	25	O	C	DA	DA	TiO ₂
Organic children otroški losjon brez vonja	25	O	C	DA	DA	TiO ₂
Piz Buin stik za ustnice	30	S	V	DA	NE	/
Propolaid stik za ustnice	20	S	V	DA	NE	/
Rosal balzam za ustnice	/	S	V	DA	NE	/
Sebamed Baby otroški losjon	30	O	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
Sebamed Multi protect sprej	30	S	C	DA	DA	TiO ₂ (nano),
SUN dance Kids stik za otroke	50+	O	C	DA	NE	/
SUN dance Kids ultra sensitive otroško mleko	50+	O	C	DA	DA	TiO ₂ (nano)
SUN dance Kids sprej za otroke	50	O	C	DA	NE	/
SUN dance Sensitive sprej	50	S	C	DA	NE	/
Vebix Sun mleko	30	S	C	DA	NE	/
Opombe: (*) zvezdica označuje sestavino, ki v KI, ki se prodajajo na območju Evropske unije, ne sme biti prisotna v vlogi UV filtra, sme pa se jo uporabljati v druge kozmetične namene (npr. kot pigment)						

Sprva nas je zanimalo, kako pogosto se v KI z UV zaščito pojavljajo anorganski UV filtri in ali se le-ti pojavljajo samostojno ali v kombinaciji z organskimi UV filtri. Rezultati so prikazani na Sliki 1. Ugotovili smo, da so se od 72 obravnavanih KI anorganski UV filtri pojavili v 21 KI, kar predstavlja približno 29% vseh KI. Od tega so bili anorganski UV filtri samostojno prisotni v 5 KI, kar predstavlja približno 7% vseh KI, v kombinaciji z organskimi UV filtri pa so bili prisotni v 16 KI, kar predstavlja približno 22% vseh KI. Anorganski UV filtri se torej pojavljajo v približno tretjini pregledanih kozmetičnih izdelkov z UV zaščito, od tega pa so večinoma kombinirani še z organskimi UV filtri.



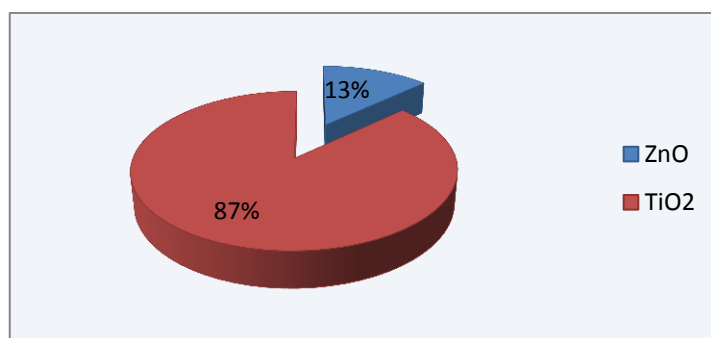
Slika 1: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito

Zanimalo nas je tudi, ali se anorganski UV filtri pogosteje pojavljajo v KI, ki so izključno namenjeni zaščiti pred soncem in jih običajno uporabljamo po potrebi le občasno, ali pa so pogostejši v KI, ki so namenjeni vsakodnevni uporabi in kjer zaščita pred soncem ne igra glavne vloge. Podatki so prikazani v Preglednici II. Ugotovili smo, da se anorganski UV filtri pogosteje pojavljajo v KI, kjer zaščita pred soncem igra glavno vlogo (v 39% teh KI), redkeje pa v KI, kjer je zaščita pred soncem le postranska vloga (v 12% teh KI).

Preglednica II: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo vsakodnevno in v KI, ki jih uporabljamo le občasno

Vrsta KI	Št. vseh KI	Št. KI, ki vsebujejo anorganske UV filtre	Delež KI, ki vsebujejo anorganske UV filtre (%)
KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo občasno	46	18	39,1 (~39)
KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo vsakodnevno	26	3	11,53 (~12)

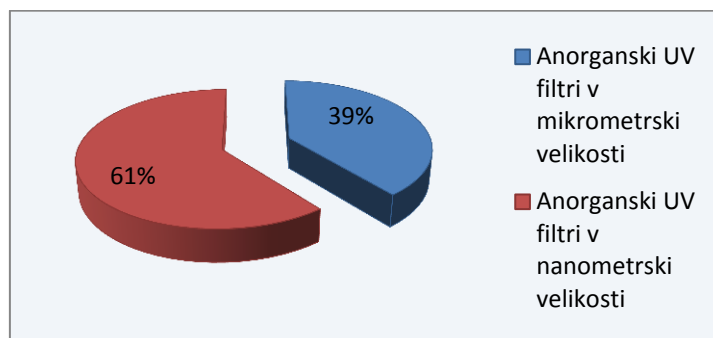
Preverili smo tudi, kateri izmed anorganskih UV filtrov se pogosteje pojavlja v KI za zaščito pred soncem (TiO_2 ali ZnO). Rezultati so prikazani na Sliki 2. V 21 KI za zaščito pred soncem, ki so vsebovali anorganske UV filtre, se je TiO_2 pojavil dvajsetkrat, ZnO pa le trikrat (dva izdelka sta vsebovala oba anorganska UV filtra). Ugotovili smo torej, da je med anorganskimi UV filtri pogosteje zastopan TiO_2 (v približno 87%), kar je tudi pričakovano, saj je edini, ki je v Sloveniji tudi dovoljen. Začudilo pa nas je, da se ZnO , čeprav v Sloveniji kot anorganski UV filter ni dovoljen, v KI vseeno pojavlja (v približno 13%) in to v količinah, iz katerih lahko zagotovo sklepamo, da v KI igra vlogo UV filtra in ne kakšne druge pomožne vloge (npr. pigmenta), ki je v Sloveniji dovoljena. Na tem področju smo opazili manjšo pomanjkljivost v zakonu, saj se lahko zgodi, da proizvajalci ali pa distributerji cinkov oksid, ki je v izdelku dodan z namenom, da nam zagotovi zaščito pred UV žarki, opredelijo kot pigment in tako zagotovijo, da se KI zakonito prodaja na slovenskem trgu. V tem primeru smo mnenja, da bi bilo potrebno točno opredeliti, kakšne so najvišje količine ZnO , ki so dovoljene za določene vloge v izdelku. Med pregledom izdelkov smo v različnih pudrih in toniranih kremah opazili, da sta se TiO_2 in ZnO pod oznakama CI 77891 in CI 77947 v manjših količinah pojavljala tudi v vlogi pigmenta. Ker v teh nekaj primerih zaradi majhne vsebnosti nista mišljena kot UV filtra, ampak imata le vlogo pigmenta, jih tudi sami nismo obravnavali tako (nismo jih šteli kot prisotne UV filtre).



Slika 2: Prisotnost TiO_2 in ZnO v vlogi anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki so prisotni na slovenskem tržišču

Ker pa so anorganski UV filtri v nanometrski velikosti transparentni in posledično KI, ki jih vsebujejo, niso lepljivi, na koži ne puščajo belih madežev in so zato uporabnikom ljubši, jih tudi proizvajalci vse pogosteje vključujejo v KI. Zanimalo nas je, kako pogosto se anorganski UV filtri v KI z UV zaščito pojavljajo v nano obliki. Rezultati so prikazani

na Sliki 3. V 72 izbranih KI, sta se anorganska UV filtra pojavila 23-krat, od tega sta bila 9-krat v mikrometrski, 14-krat pa v nanometrski velikosti. Iz rezultatov je razvidno, da se anorganski UV filtri v varovalnih KI za sončenje, pogosteje pojavljajo v nanometrski velikosti.



Slika 3: Prisotnost anorganskih UV filtrov v mikrometrski in nanometrski velikosti v KI z UV zaščito

Zanimalo nas je, ali se anorganski UV filtri v nanometrski velikosti pojavljajo tudi v izdelkih za zaščito pred soncem, ki so v obliki razpršil ali pa v obliki, ki je namenjena nanosu na ustnice (stik za ustnice). Kot smo že ugotovili, so se v 72 KI z UV zaščito anorganski UV filtri v nanometrski velikosti pojavili štirinajstkrat. Od tega pa so se, kljub temu da to ni priporočljivo, nanodelci anorganskih UV filtrov dvakrat pojavili tudi v izdelkih, ki so bili v obliki razpršila. V stikih za ustnice pa se nanodelci niso pojavili, prav tako v njih niso bili prisotni niti mikrodelci anorganskih UV filtrov.

Preverili smo tudi, ali se anorganski UV filtri pogosteje pojavljajo v otroških KI z UV zaščito ali v KI z UV zaščito, ki so namenjeni odraslim. V tem primeru smo prisotnost UV filtrov preverjali le pri izdelkih, ki so izključno namenjeni zaščiti pred soncem, saj vsakodnevne kozmetike za otroke z vsebnostjo UV filtrov nismo našli in verjetno tudi ne obstaja. Podatke smo zbrali v Prilogi I in Prilogi II, rezultate pa smo prikazali v Preglednici III. Ugotovili smo, da je od 23 otroških KI anorganske UV filtre vsebovalo 13 KI, od 49 KI, namenjenih odraslim, pa je anorganske UV filtre vsebovalo 8 KI. Iz rezultatov je razvidno, da se anorganski UV filtri pogosteje pojavljajo v otroških KI za zaščito pred soncem, in sicer so prisotni približno v polovici teh izdelkov. Pri izdelkih za zaščito pred soncem, ki so namenjeni odraslim, pa se anorganski UV filtri pojavljajo v približno 16% izdelkov.

Preglednica III: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščito, ki so namenjeni otrokom, in v KI z UV zaščito, ki so namenjeni odraslim

Vrsta KI	Število vseh KI	Število KI, ki so vsebovali anorganske UV filtre	Delež KI, ki so vsebovali anorganske UV filtre (%)
KI za otroke	23	13	56,5 (~ 57)
KI za odrasle	49	8	16,3 (~ 16)

4.2 ANORGANSKA UV FILTRA, KI SE POJAVLJATA V KI Z UV ZAŠČITO

S pregledovanjem KI z UV zaščito, ki jih najdemo na slovenskem tržišču, smo ugotovili, da se v vlogi anorganskega UV filtra v KI pojavljata tako TiO_2 kot tudi ZnO , in to v obliki delcev mikrometrskih in nanometrskih velikosti.

4.2.1 TITANOV DIOKSID

Titanov dioksid je naravno prisoten oksid titana, ki se lahko nahaja v treh različnih polimorfnih oblikah, kot rutil, anataz in brokit. Najdemo ga v nekaterih kamnitih in mineralnih peskih, iz katerih ga s pomočjo različnih postopkov izolacije tudi pridobivamo. Je droben prašek bele barve in velja za nenevarno sestavino, ki je brez vonja, nevnetljiva, kemijsko stabilna in topna le v žveplovni (VI) kislini ter v koncentriranih vodnih raztopinah vodikovega fluorida in vodikovega klorida. (23, 24)

Titanov dioksid ima številne dobre lastnosti, zaradi katerih ga že vrsto let zelo veliko uporabljamo. Izračunano je bilo, da naj bi letno na svetu porabili kar 4,6 milijonov ton titanovega dioksida, količine pa se še povečujejo. Največ titanovega dioksida, in sicer kar 80% le-tega, se porabi v proizvodnji barv, lakov, papirja in plastike. Približno 8% se ga porabi pri proizvodnji gume, keramike ter v živilski, kozmetični in v farmacevtski industriji, kjer se na deklaracijah proizvodov skriva pod oznako E171. Preostala količina titanovega dioksida pa se v večini porabi za proizvodnjo čistega titana, stekla in steklokeramike, nekaj pa se ga, zaradi njegovega fotokatalitičnega delovanja v nanometrskih velikostih, uporabi tudi pri čiščenju odpadnih voda in plinov. (25, 12, 26) Zaradi svojega izredno visokega lomnega količnika, ki omogoča dobro razprševanje svetlobe v celotnem vidnem spektru in nam daje občutek bele barve, velja za najpomembnejši in najpogostejše uporabljen beli pigment. (23) Barve, premaze in lake naredi bolj prekrivne, plastiko pa popolnoma belo in neprosojno, hkrati pa izdelke še

zaščiti pred zunanjimi vplivi. V farmaciji ga uporabljajo kot zgoščevalo ali pa ga dodajajo k filmsko obloženim tabletam, katerim daje značilno belo barvo, v prehrabeni industriji pa ga uporabljajo za posipanje slaščic, dodan je tudi žvečilnim gumijem, bonbonom, fermentiranemu mleku in pa embalaži prehrabnih izdelkov. Pomembno vlogo pigmenta pa igra tudi v kozmetiki, kjer je prisoten tako v zobnih pastah, toaletnih milih, kot tudi v dekorativni kozmetiki, kjer skupaj z drugimi pigmenti tvori različne barvne odtenke in izdelke naredi bolj prekrivne. V kozmetiki se uporablja tudi kot zgoščevalo, zaradi svoje sposobnosti razprševanja svetlobe je dodan tudi izdelkom, ki vsebujejo na svetlobo občutljive aktivne sestavine, in sicer z namenom, da izdelke naredi bolj motne in posledično tudi bolj stabilne. Prav zaradi sposobnosti sipanja in odbijanja svetlobe v kozmetiki igra še eno zelo pomembno vlogo. Nekaterim izdelkom, ki nas varujejo pred UV sevanjem, je dodan kot anorganski ultravijolični filter (UV filter), ki nas ščiti tako pred škodljivimi UVA in UVB žarki. (25-28)

V kozmetične izdelke, in sicer predvsem v izdelke z UV zaščito, so začeli vgrajevati tudi nanodelce titanovega dioksida, ki imajo poleg drugih izboljšanih lastnosti tudi boljšo sposobnost zaščite pred UVB žarki. Uporabljajo se lahko v tekstilni industriji, kozmetiki in drugod, medtem ko so v prehrani prepovedani. (12)

4.2.2 CINKOV OKSID

Cinkov oksid je trdna anorganska snov v obliki belega praška, ki velja za nenevarno sestavino, ki je nevnetljiva, brez vonja in grenkega okusa. Cinkov oksid je topen v razredčenih kislinah, v vodi in alkoholu pa ne. (29) V naravi se nahaja v obliki minerala cinkita, vendar pa ga kljub temu v večini ne pridobivamo iz narave, temveč ga proizvedemo kar sintezno. Cinkov oksid kristalizira v dveh glavnih oblikah imenovanih vrcit in sfalerit, izmed katerih je prva oblika najpogostejša in tudi najbolj stabilna. (30, 10)

Poznamo ga že dolgo časa in ga zaradi njegovih koristnih lastnosti uporabljamo na različnih področjih. V industriji se ga največ porabi pri proizvodnji gume, kateri ga dodajajo zato, da jo naredi bolj prožno in močno. Dodajajo ga tudi betonu z namenom, da ga naredi bolj vodoodpornega, uporabljajo pa ga tudi pri proizvodnji keramike in plastike. (31) Nekoč je veljal za najpomembnejši beli pigment, nato pa ga je nadomestil titanov dioksid, zaradi svoje odlične prekrivnosti. Kljub temu pa se še vedno zelo veliko uporablja v proizvodnji barv, ki so zaradi njegove vsebnosti bolj prekrivne, prožne in obstojne,

kovinam pa nudijo protikorozivno zaščito. (30, 32) Cinkov oksid veliko uporabljamo tudi v medicini in farmaciji, kjer ga med drugim kot vir cinka lahko najdemo tudi v prehranskih dopolnilih. Zelo pogosto je prisoten tudi v kozmetiki, kjer je zaradi svojega antimikotičnega in protibakterijskega delovanja nepogrešljiv v izdelkih za nego poškodovane kože, prav tako pa se pojavlja tudi v šamponih proti prhljaju, otroških pudrih in pa tudi v milih in dezodorantih, kjer preprečuje razrast bakterij in posledično tudi razvoj neprijetnega vonja. Prisoten je tudi v izdelkih za nego in preventivo dermatitisa, ki pri dojenčkih pogosto nastane pod plenico, saj lajša draženje kože, poleg tega pa na njej tvori tudi zaščitno plast, ki varuje pred direktnim stikom z urinom, blatom in pleničko, ki so tudi povzročitelji draženja. V dekorativni kozmetiki je cinkov oksid prisoten kot pigment, najpomembnejšo vlogo pa v kozmetiki igra njegova sposobnost zaščite pred celotnim spektrom UV svetlobe, zaradi katere se kot anorganski UV filter pojavlja v številnih izdelkih, ki nudijo zaščito pred UV sevanjem. (33)

Cinkov oksid ima torej v mikrometrski velikosti številne dobre lastnosti, vendar pa se te lastnosti lahko še izboljšajo, ko te delce zmanjšamo do nanometrskih velikosti. Izboljša se tako njihovo antimikotično in protibakterijsko delovanje, saj delci zaradi njihove majhne velikosti in velike specifične površine, lažje interagirajo z bakterijami in glivicami, tudi sposobnost zaščite pred UVB žarki je veliko boljša, poleg tega pa so izdelki, ki vsebujejo take delce tudi bolj transparentni in se enostavneje nanašajo na kožo. (34, 35)

4.3 VARNOST UPORABE ANORGANSKIH UV FILTROV V KOZMETIČNIH IZDELKIH Z UV ZAŠČITO

Na varnost anorganskih UV filtrov in posledično na varnost KI, ki jih vsebujejo, vplivajo fizikalno-kemijske lastnosti UV filtrov, kot so njihova velikost, oblika, struktura (različne polimorfne strukture), reaktivnost, v primeru ZnO tudi topnost delcev in drugo. Pomembne so tudi njihove toksikološke lastnosti, ki jih pridobimo s pomočjo toksikoloških testov. Na varnost pa vpliva tudi sama formulacija KI ter način izpostavitve izdelku. Anorganskim UV filtrom v KI z UV zaščito smo v večini primerov izpostavljeni dermalno. V primeru, da so le-ti prisotni v šminakah ali drugih izdelkih, ki so namenjeni nanosu na ustnice, pa smo jim lahko izpostavljeni tudi peroralno, ob uporabi sprejev, ki bi vsebovali anorganske UV filtre, pa tudi preko inhalacije. (10)

Titanov dioksid (TiO_2) in cinkov oksid (ZnO) sta anorganska UV filtra, ki sta poznana že zelo dolgo časa in se v KI vgrajujeta že več kot 50 let. V naravi se, kot smo že omenili,

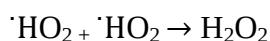
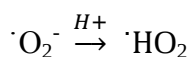
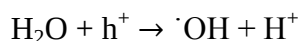
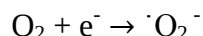
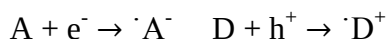
nahajata v različnih polimorfnih oblikah, od katerih sta pri TiO_2 najpogosteje uporabljeni obliki rutil in anataz, pri čemer rutil velja za najvarnejšo, anataz pa zaradi močnega fotokatalitičnega učinka za najbolj nevarno obliko. V KI se najpogosteje pojavlja rutil ter mešanica rutila in anataza. Pri ZnO pa je najpogosteje uporabljen wurtzit, ki je v primerjavi s sfaleritom tudi bolj varen za uporabo. Na splošno TiO_2 in ZnO v obliki delcev mikrometrskih velikosti veljata za inertni in varni sestavini, primerni pa sta tako za otroško kot tudi občutljivo kožo, saj ne prodirata v kožo in ne povzročata alergijskih reakcij. (10, 36, 37) Vseeno pa je cinkov oksid za razliko od titanovega dioksida, zaradi nejasnosti glede njegove fototoksičnosti in dermalne absorpcije, v državah Evropske unije in v Švici kot anorganski UV filter v KI prepovedan, še vedno pa se ga lahko uporablja v različne druge kozmetične namene (vloga pigmenta). Kot anorganski UV filter je dovoljen v Združenih državah Amerike in tudi v Avstraliji, Kanadi ter Koreji. (17) Kadar pa se ta dva UV filtra pojavita v nanometrskih velikostih in se jima lastnosti popolnoma spremenijo, pa njuna varnost postane vprašljiva. Ker so ti delci tako majhni (manjši od 100 nm), pri njih obstaja večja verjetnost za sistemsko absorpcijo. Koža sicer predstavlja dobro zaščito pred tujki iz okolja, vendar pa je pri tako majhnih delcih njena sposobnost zaščite vprašljiva. Poleg tega pa si izdelke, ki jih uporabljamo za zaščito pred soncem, velikokrat nanašamo na že poškodovano kožo (posledice izpostavljanju sončnim žarkom), ki ima oslABLJENO sposobnost zaščite. S spreminjanjem velikosti delcev pa se spreminjajo tudi njihove fizikalno-kemijske lastnosti. Delci TiO_2 in ZnO s pomanjšanjem v nanodelce postanejo veliko bolj reaktivni in posledično tudi veliko bolj nevarni v primeru sistemske izpostavitve. Bistveno bolj problematična od dermalne izpostavljenosti pa je peroralna izpostavljenost nanodelcem, pri kateri je prehod delcev v telo enostavnejši, in inhalacijska izpostavljenost, kjer lahko nanodelci pridejo globoko v spodnje dele dihal, od koder se lahko prenesejo tudi v sistemski krvni obtok in tako naprej po telesu do drugih organov. Tarčni organi, kamor se nanodelci lahko prenesejo in kjer se lahko tudi kopičijo ter povzročajo negativne učinke, so jetra, vranica, ledvica in pljuča. Naravni obrambi mehanizmi telesa te delce poskušajo odstraniti, vendar pa pri tem niso vedno najbolj učinkoviti, predvsem v primeru igličastih oziroma vlaknastih nanodelcev. Ti namreč zastajajo v pljučih in povzročajo huda vnetja, ki lahko vodijo do razvoja rakavega obolenja. Na varnost nanodelcev anorganskih UV filtrov torej vpliva tudi oblika samih delcev. (10, 13, 38, 39)

4.3.1 MEHANIZEM TOKSIČNOSTI ANORGANSKIH UV FILTROV

Glavni vzrok toksičnih učinkov anorganskih UV filtrov je njihovo povzročanje tvorbe reaktivnih kisikovih zvrsti - ROS (angl. reactive oxygen species). Telo ima sicer razvit antioksidativni obrambni mehanizem, ki preprečuje nastajanje radikalov, jih odstranjuje ali pa popravlja z njihove strani povzročeno škodo. Kadar pa je količina ROS prevelika, da bi jo telo lahko v celoti odstranilo, pa začnemo govoriti o oksidativnem stresu, ki povzroča veliko škodljivih učinkov na naše zdravje. (10, 40) Povišana raven ROS lahko v celici povzroči poškodbe na lipidih, proteinih in DNA. Vodi lahko do lipidne peroksidacije celičnih membran in membran celičnih organelov ter tako vpliva na njihovo fluidnost in permeabilnost, lahko povzroči motnje aktivnosti različnih encimov, zavira sintezo beljakovin, povzroči poškodbe DNA in drugo. Vse te poškodbe motijo normalno delovanje celice in lahko vodijo do celične smrti. Poškodbe DNA pa lahko povzročijo tudi mutacije in različna rakava obolenja. ROS lahko aktivirajo tudi imunski sistem in povzročijo nastanek vnetja, ki ima številne negativne učinke tako na staranje, kot tudi na karcinogenezo. (41) Toksični učinki, povzročeni s strani oksidativnega stresa pa so problematični predvsem pri nanodelcih anorganskih UV filtrov. Vzrok za to je namreč njihova velika reaktivnost. Manjši kot je delec, večja je njegova površina glede na volumen, posledično ima delec tudi večje število atomov na svoji površini (delec, ki je velik 1 nm, ima kar 58% vseh atomov na površini) in je tudi kemijsko bolj reaktiven. Kemijske reakcije so v primeru nanodelcev anorganskih UV filtrov nezaželene, saj vodijo do nastanka ROS. Ker so delci mikrometrskih velikosti večji od nanodelcev, je tudi njihovo razmerje med površino in volumnom manjše, na svoji površini imajo tudi manj atomov, so manj reaktivni in predstavljajo tudi manjše tveganje za nastanek oksidativnega stresa. Poleg tega pa je zaradi njihove velikosti omejena tudi njihova absorpcija v telo, ki pa še dodatno omeji možnost povzročanja negativnih učinkov na naše zdravje. (13) Oksidativni stres pa lahko nanodelci ob prisotnosti svetlobe še povečajo, saj veljajo za fotokatalizatorje, ki pod vplivom svetlobe začnejo pospešeno tvoriti radikale. Za najbolj nevarno obliko glede fototoksičnih lastnosti velja anataz. Nanodelci TiO_2 in ZnO lahko torej pod vplivom svetlobe kot tudi brez nje, povečajo oksidativni stres, ki je pod vplivom svetlobe še veliko močnejši in nevarnejši. Tudi pri mikrometrskih delcih kovinskih oksidov naj bi izpostavljenost UV svetlobi povečala sposobnost tvorbe ROS, vendar v veliko manjšem obsegu. Zaradi varnosti so nanodelci običajno prekriti z določenimi premazi, ki

zmanjšujejo fotokatalitično aktivnost. Ti premazi so sicer precej učinkoviti, vseeno pa fotokatalitične aktivnosti ne morejo popolnoma preprečiti, predvsem pri anatazni obliki TiO_2 , ki velja za najbolj fototoksično. Najučinkovitejši je premaz na osnovi silicijevega dioksida. (10, 37, 39)

Splošni mehanizem fotokatalitičnega delovanja obeh kovinskih oksidov (ZnO in TiO_2):



Po izpostavitvi UV sevanju ZnO oziroma TiO_2 preide v vzbujeno stanje, pri tem se e^- za nekaj časa prenese iz energijsko bolj ugodne orbitale v energetsko manj ugodno (višjo) orbitalo, na mestu kjer manjka e^- pa nastane elektronska vrzel, tvori se par elektron-vrzel (e^- , h^+). Nastali e^- se prenese na molekulo kisika (elektron akceptorsko molekulo), kar pripelje do nastanka radikala superoksidnega aniona, h^+ pa se prenese na molekulo vode (elektron donorsko molekulo) in nastane hidroksilni radikal. Radikal superoksidnega aniona se v kislem okolju protonira do hidroperoksi radikala, iz dveh hidroperoksi radikalov pa nastane vodikov peroksid, ki prav tako spada med ROS. (42)

ZnO pa lahko poleg proizvodnje ROS deluje še na drugačen toksični način, in sicer s sproščanjem cinkovih ionov (Zn^{2+}) ob raztapljanju. Ta način je tudi bolj nevaren in povzroča večjo škodo od ROS. Tudi ta mehanizem je bolj problematičen pri nanodelcih, ki se lahko zaradi njihove manjše velikosti in velike specifične površine hitreje raztapljajo in sproščajo ione kot pa delci mikrometrskih velikosti. Nanodelci ZnO vstopijo v celico preko endocitoze in se nato preko nastalih veziklov združijo z zgodnjimi endosomi. ZnO nanodelci se zaradi nizkega pH v endosomih raztopijo in nato prehajajo v citosol. Zaradi večje koncentracije Zn^{2+} ionov v citosolu le-ti nato prehajajo v mitohondrij. Zaradi visoke koncentracije Zn^{2+} pride do propada mitohondrijske membrane, kar pa vodi v apoptozo celice. (43) Na toksičnost anorganskih UV filtrov torej bistveno bolj od višine

izpostavljenega odmerka, vplivajo same lastnosti delcev, kot so njihova velikost, oblika ter površina.

4.3.2 OPIS SPLOŠNIH TOKSIKOLOŠKIH TESTOV

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost se nanaša na škodljive učinke, ki se pojavijo po enkratni izpostavitvi določeni substanci oziroma ob večkratni izpostavitvi isti substanci v enem dnevu. Glede na način izpostavitve poznamo tri različne vrste akutne toksičnosti, in sicer peroralno, dermalno in inhalacijsko akutno toksičnost. S testi akutne toksičnosti dobimo vrednost smrtnega odmerka z oznako LD50, ki je izražen v mg substance/kg telesne teže in predstavlja odmerek substance, ki pri polovici testirane populacije povzroči smrt. Ta vrednost nam omogoča, da snovi glede na njihovo varnost razdelimo v različne skupine, ki nam nato pomagajo hitreje določiti kakšno tveganje za naše zdravje, predstavlja izpostavitve določeni substanci. Alternativne *in vitro* metode za testiranje akutne toksičnosti še ne obstajajo. (15)

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Ta toksičnost se navezuje na škodljive učinke (razen na reproduktivne, genotoksične in karcinogene učinke), ki nastanejo kot posledica ponavljajoče izpostavitve substanci. Tudi tukaj poznamo glede na vrsto izpostavitve različne vrste toksičnosti (peroralna, dermalna in inhalacijska), ki jih testiramo z različno dolgimi študijami. Običajno študije trajajo 28 dni ali 90 dni (subkronične študije), lahko pa tudi 2 leti (kronične študije). S temi študijami pridobimo vrednost NOAEL (angl. no observed adverse effect level), ki predstavlja najvišjo količino, oziroma koncentracijo substance, ki še ne povzroči škodljivih učinkov. To vrednost potrebujemo za izračun MOS-a (angl. margin of safety), tako imenovane meje varne uporabe snovi. Tudi v tem primeru še ne poznamo alternativne metode testiranja, ki bi nadomestila testiranja na živalih. (15)

Draženje in korozivnost

Draženje kože je definirana kot obnovljiva poškodba kože, ki je posledica dermalne izpostavitve določeni substanci. Draženje se kaže predvsem v nastanku pordele in srbeče kože, kar pa lahko vodi tudi do otekanja in vnetja. Za testiranje draženja kože že poznamo več alternativnih *in vitro* metod, ki temeljijo na uporabi kožnih nadomestkov (EpiSkin™, Modified Epiderm™ Skin Irritation Test, SkinEthic™ Reconstructed Human Epidermis). S

korozivnostjo kože pa označujemo nepopravljive poškodbe na koži, ki prav tako nastanejo kot posledica dermalne izpostavitve substanci. Značilne korozivne reakcije na koži so razjede. Poznamo 5 alternativnih *in vitro* metod za testiranje korozivnosti (TER test, EpiSkin™, EpiDerm™, SkinEthic™ in EST-1000). Poleg testiranja draženja in korozivnosti na koži pa se testiranje izvaja tudi na mukozni membrani. Tudi tukaj draženje predstavlja reverzibilno, korozija pa ireverzibilno poškodbo, razlika je le v tem, da je v tem primeru točno določeno, v kolikšnem času se mora reverzibilna poškodba popraviti (21 dni). Za tovrstno testiranje še ne obstajajo popolnoma validirane alternativne *in vitro* metode, ki bi nadomeščale klasični Draize-ov *in vivo* test draženja, ki se ga 21 dni izvaja na zajčjih očesih. Obstaja le test, ki se izvaja na izoliranem govejem ali kokošjem očesu in je primeren le za ugotavljanje močnih iritantov oziroma močnih korozivnih snovi. (15)

Preobčutljivostne reakcije

Alergen je substanca, ki je po stiku s kožo sposobna povzročiti alergijski odziv, oziroma preobčutljivostno reakcijo, ki se v večini kaže v obliki močnega srbenja in izpuščajev. Poznamo tri uveljavljene *in vivo* metode, s katerimi ugotavljamo, ali je določena snov alergen. Te metode so maksimizacijski test na morskih prašičkih, Buehlerjev test in pa test na lokalnih limfnih vozlih miši. Poznamo tudi kožne teste (angl. patch test), pri katerih potencialne alergene preko obliža naneseemo na kožo prostovoljcev in čez čas opazuje morebitne nastale znake preobčutljivosti. Ker to testiranje predstavlja tveganje za nastanek dolgotrajne ali pa celo stalne preobčutljivosti, se glede izvajanja tovrstnih testiranj v raziskovalne namene pojavljajo etične dileme. Pogosteje se te testi uporabljajo za odkrivanje alergijskega kontaktnega dermatitisa pri ljudeh. (15)

Reprodukтивna toksičnost

Snov je reprodukтивno toksična, če s kateregakoli vidika negativno vpliva na razmnoževanje sesalcev. Pri študijah reprodukтивne toksičnosti se opazuje ne le vpliv na sposobnost razmnoževanja, temveč tudi prisotnost kakršnih koli nedednih, škodljivih učinkov na potomcih (smrt, zastoj v rasti in drugo). Najpogostejši *in vivo* študiji na tem področju sta dvogeneracijska študija in pa študija teratogenosti (toksičen vpliv na zarodek), uveljavljenih alternativnih *in vitro* metod pa zaenkrat še ni. (15)

Mutagenost in genotoksičnost

O mutagenosti govorimo, kadar ima določena substanca sposobnost povzročiti trajne, prenosljive spremembe v količini ali strukturi genskega materiala. Te spremembe se lahko navezujejo na posamezen gen, genski segment, zaporedje genov ali pa na celotne kromosome. Poleg preverjanja mutagenosti pa se tukaj opravlja še preverjanje klastogenosti (povzročanje ali povečanje števila zlomov kromosomov, kar lahko vodi v to, da se določeni deli kromosoma izbrišejo, dodajo ali preuredijo) in pa aneuploidije (sprememba v številu kromosomov v celici). Genotoksičnost pa je širši pojem, ki zajema spremembe na DNA verigi, za katere ni nujno, da vodijo v mutagenost. Poznamo dve validirani metodi preverjanja genskih mutacij, in sicer test povratnih mutacij bakterij in pa *in vitro* test mutacij na sesalskih celicah. Za testiranje klastogenosti in aneuploidije pa poznamo *in vitro* mikronukleusni test in *in vitro* test kromosomskih aberacij. (15)

Karcinogenost

Snovi, ki so sposobne sprožiti nastanek tako benignih kot tudi malignih tumorjev oziroma so sposobne le povečati pogostost ali pa pospešiti hitrost njihovega nastanka, so snovi, ki imajo karcinogeno oziroma rakotvorno delovanje. Te snovi delimo na genotoksične in pa negenotoksične karcinogene, odvisno na kakšen način delujejo. Prvi povzročijo karcinogene učinke preko interakcij z DNK in povzročanjem genskih mutacij, drugi pa z drugačnimi mehanizmi, ki niso povezani z DNK, na primer preko hormonov. Alternativne *in vitro* metode za testiranje karcinogenosti še ne poznamo. (15)

Fotoinducirana toksičnost

Kadar določena snov pod vplivom svetlobe začne povzročati toksične učinke, govorimo o fotoinducirani toksičnosti. Govorimo lahko o fotoiritaciji (pod vplivom svetlobe pride do draženja kože), fotosenzibilizaciji (pod vplivom svetlobe pride do reakcij preobčutljivosti) ali pa tudi o foto-mutagenosti (pod vplivom svetlobe pride do mutagenih učinkov) in pa fotoklastogenosti (pod vplivom svetlobe pride do zlomov kromosomov). Za testiranje fotoiritacije poznamo validiran *in vitro* test, imenovan 3T3 nevtralni rdeči test fototoksičnosti, za testiranje fotosenzibilizacije pa še ne poznamo alternativnega *in vitro* testa. Testiranje fotomutagenosti in fotoklastogenosti se izvaja na enak način, kot se izvajajo splošne študije mutagenosti in klastogenosti, le da je v tem primeru potrebno testirane substance še dodatno izpostaviti svetlobi. Te študije naj bi bile sicer primerne, vendar še niso uradno validirane. (15)

Dermalna absorpcija

Običajno se pri testiranju varnosti kozmetičnih izdelkov opravlja testiranje dermalne absorpcije, lahko pa so potrebna tudi testiranja peroralne (v primeru, da lahko pri do zaužitja izdelka) in pa inhalacijske absorpcije (v primeru inhalacijske izpostavljenosti izdelku). Če se določena snov dermalno absorbira, pomeni, da se preko rožene plasti prenese do živih celic kože in naprej do krvnega oziroma limfnega obtoka. Na dermalno absorpcijo lahko vpliva veliko dejavnikov, kot so lipofilnost substance, struktura rožene plasti, količina in čas izpostavitve substanci ter drugo. Za testiranje dermalne absorpcije uporabljamo že dobro uveljavljeno *in vitro* metodo s Franzovo difuzijsko celico, kjer absorpcijo testiramo na človeški ali pa tudi na prašičji koži. Podatek o dermalni absorpciji je nujno potreben za izračun MOS, ki nam pripomore pri izdelovanju ocene o varnosti. (15)

Ob izračunu MOS-a dobimo vrednost, ki nam pove, ali je določena sestavina ob predvideni uporabi za nas varna. MOS izračunamo tako, da vrednost NOAEL delimo z vrednostjo SED (angl. systemic exposure dose, slo. vrednost snovi, ki postane sistemsko razpoložljiva). SED izračunamo tako, da upoštevamo podatke o dnevno aplicirani količini izdelka na kilogram telesne teže (23), podatke o koncentraciji sestavine v izdelku ter podatke o obsegu dermalne absorpcije (DAp). Če upoštevamo NOAEL, pridobljen iz študij na živalih, moramo pri izračunu MOS-a upoštevati dva varnostna faktorja, ki imata skupno vrednost 100 (vsak ima vrednost 10, kar vodi do izračuna $10 \times 10 = 100$) in zato je ob koncu izračuna najnižja varna vrednost prav tako 100. Prvi varnostni faktor upošteva razlike v toksikokinetiki in toksikodinamiki med različnimi vrstami, drugi pa razlike znotraj iste vrste. (15)

Formula za izračun MOS-a:
$$MoS = \frac{NO(A)EL}{SED}$$

Formul za izračun SED-a:
$$SED = A \text{ (mg/kg tt/dan)} \times C \text{ (\%)} \times DAp \text{ (\%)}$$

4.3.3 TOKSIKOLOŠKI PROFILI

Da bi ugotovili, ali sta TiO_2 in ZnO varna za uporabo v kozmetičnih izdelkih, ki jih uporabljamo za zaščito pred soncem, smo poleg osnovnih lastnosti obeh anorganskih UV filtrov pregledali tudi podatke o njuni varnosti. Natančno smo preučili poročila o opravljenih toksikoloških testih obeh UV filtrov, tako v mikrometrskih kot tudi nanometrskih velikostih. V študijah so poleg samih delcev anorganskih UV filtrov uporabili tudi enake delce prekrite s filmom, katerega glavni namen je zmanjšati fotokatalitični učinek delcev, poleg tega pa naj bi imel še druge koristne lastnosti. (19, 20)

4.3.3.1 Titanov dioksid v mikrometrski velikosti

Akutna peroralna in dermalna toksičnost

S študijami akutne peroralne toksičnosti na podganah so ugotovili, da je TiO_2 nizko akutno toksičen, saj kljub uporabljenim visokim koncentracijam niso opazili smrtnih primerov. LD50 pri podganah ob peroralni izpostavitvi znaša več kot 10.000 mg/kg tt. Glede akutne dermalne toksičnosti pa smo našli podatke le za delce TiO_2 nanometrskih velikosti. Tudi tukaj so študije opravili na podganah, katerim so na kožo za 24 ur nanесли odmere 2.000 mg/kg tt in vzpostavili okluzijo. Dan kasneje so živali izkazovale različne klinične znake, kot je ataksija, vroč predel nanosa, hipokinezija in krvave solze. Omenjeni znaki so dva dni po nanosu izginili, do smrti živali pa ni prišlo. Nanodelci TiO_2 so se izkazali za nizko akutno dermalno toksične. Glede na to, da že nanodelci TiO_2 niso predstavljali velike nevarnosti ob dermalni izpostavitvi, lahko sklepamo, da tudi mikrodelci TiO_2 za nas niso nevarni. (19, 44)

Subkronična peroralna toksičnost

Študijo so opravili na podganah in miših, ki so bile preko hrane izpostavljene različnim količinam TiO_2 . Opazili niso nobenih smrtnih primerov in tudi nobenih drugih s študijo povezanih sprememb na živalih. TiO_2 so opredelili kot subkronično peroralno nizko toksičnega. (19)

Kronična dermalna toksičnost

Pri testiranju kronične dermalne toksičnosti so podgane za 24 mesecev izpostavili različnim količinam prahu TiO_2 . Pri živalih, ki so dobivale najvišjo odmero, so opazili

nastanek bazalnoceličnega karcinoma, ki pa je bil najverjetneje posledica samega draženja delcev in ne njihovega karcinogenega delovanja. (19)

Draženje kože in mukoznih membran ter preobčutljivostne reakcije

Opravili so kar nekaj študij draženja kože tako na živalih kot tudi na ljudeh. V obeh primerih so le pri nekaterih posameznikih opazili rahle znake draženja v obliki rahle rdečice ali otekline, ki pa so čez čas izginili. Titanov dioksid so po končanih študijah razglasili kot substanco, ki je nedražilna oziroma rahlo dražilna za kožo. Testiranje draženja mukoznih membran pa so opravili na zajčkah, katerim so za določen čas v oko aplicirali različne količine TiO_2 in čez čas opazovali spremembe. V nekaterih primerih so opazili rahle znake draženja ali pa le-teh sploh ni bilo. Le v enem primeru, pri katerem so uporabili TiO_2 brez premaza, se je le-ta izkazal kot zmerno dražilen. Titanov dioksid so zato razglasili kot nedražilnega oziroma zelo malo dražilnega za oko. Opravili pa so tudi veliko različnih študij preobčutljivosti tako na živalih kot tudi na ljudeh, vendar pa se TiO_2 v nobeni ni izkazal kot alergen oziroma povzročitelj preobčutljivostnih reakcij. (19)

Reproduktivna toksičnost, karcinogenost in mutagenost

Opravili so številne teste reproduktivne toksičnosti, karcinogenosti in mutagenosti. Tako *in vitro* test embriotoksičnosti kot tudi dolgoročne študije karcinogenosti na podganah in miših so podale negativen rezultat. Tudi pri testiranju mutagenosti so večinoma zaznali negativne rezultate, razen pri inhalacijskih študijah na podganah, kjer so uporabili TiO_2 brez premaza. Po končanih študijah so zaključili, da TiO_2 ni reproduktivno toksičen in karcinogen, a lahko v primeru inhalacijske izpostavitve poveča pojavnost tumorjev na pljučih. (19)

Fotomutagenost, fotopreobčutljivost in fotodraženje

Opravili so številne teste fotomutagenosti in fotoklastogenosti ter *in vivo* študije fotopreobčutljivosti in fotodraženja na zajcih in morskih prašičkih. Vse študije so večinoma podale negativen rezultat. (19)

Toksikokinetika

S številnimi študijami *in vivo*, *ex vivo*, večinoma pa *in vitro* so ugotovili, da TiO_2 ne prodira skozi kožo. Običajno se je TiO_2 zadržal v površinskem delu rožene plasti, v nekaterih primerih pa je prišel tudi globlje, vendar le v začetne dele foliklov. Avtorji so v tem primeru opozorili na to, da so mešički tudi obdani z roženo plastjo, zato tukaj ni šlo za

pravo penetracijo aktivne sestavine v dermis. Preverjali so tudi absorpcijo skozi pljuča, vendar so ugotovili, da se delci večji od 0,5 mikrometrov ne morejo absorbirati, zato ostanejo na površini epitelija, od koder jih odstranijo makrofagi. Ker smo kozmetiki kljub temu, da le-ta ni namenjena zaužitju, ob uporabi izdelkov za ustnice v manjši količini lahko izpostavljeni tudi peroralno, so izvedli tudi testiranje absorpcije skozi GIT. S študijami na podganah so ugotovili, da se TiO_2 v primeru zaužitja lahko absorbira skozi GIT in prenese do drugih tkiv v telesu, vendar to naj ne bi predstavljalo tveganja za naše zdravje, saj se TiO_2 v telesu ne metabolizira in se iz njega z urinom in blatom izloči v nespremenjeni obliki, ki je inertna in nenevarna. Upoštevati pa moramo tudi to, da so bile v študiji absorpcije preko GIT uporabljene relativno velike količine TiO_2 in da je ob normalni izpostavljenosti, pri kateri so količine veliko manjše, obseg absorpcije vprašljiv. (19, 45)

SCCS je na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da TiO_2 ob predvideni uporabi KI ne predstavlja nobenega tveganja za naše zdravje, določil je tudi maksimalno dovoljeno vsebnost TiO_2 v kozmetičnih izdelkih (KI), ki znaša 25%. Ker se TiO_2 ne absorbira skozi kožo, zanj tudi niso računali meje varne uporabe. Glede premazov s katerimi so določeni delci TiO_2 prevlečeni, pa so dodali, da so to običajno snovi, ki se že uporabljajo kot sestavine kozmetičnih izdelkov in če so varne kot samostojne sestavine, potem so varne tudi v kombinaciji s TiO_2 . (19)

4.3.3.2 Titanov dioksid v nanometrski velikosti

Akutna peroralna, dermalna in inhalacijska toksičnost

Študije akutne peroralne toksičnosti so izvajali na podganah in miših, pri katerih niso opazili nobenih znakov toksičnosti, prav tako tudi ni bilo zabeleženih nobenih smrti. Le v eni študiji so pri nekaterih podganah opazili znake driske, v drugi študiji pa so le pri nekaj primerih opazili rahlo zmanjšanje telesne teže. Določili so, da je LD_{50} višji od 2.150 mg/kg tt/dan in da so nanodelci TiO_2 netoksični oziroma zelo nizko akutno peroralno toksični. Podatke o akutni dermalni toksičnosti smo opisali že pri dermalni toksičnosti mikrodolcev TiO_2 , o akutni inhalacijski toksičnosti pa nismo našli nobenih konkretnih podatkov, zato smo pregledali le dostopno, na snov navezujočo se literaturo. Podatki so pokazali, da lahko inhalacija nanodelcev TiO_2 privede do precejšnjih vnetnih odzivov, ter do hipertrofije in hiperplazije epitelija v pljučih. (20)

Subkronična toksičnost

Le dve od štirih opravljenih študij sta bili relevantni. Pri testiranju, kjer so bile živali peroralno izpostavljene nanodelcem TiO₂ so ugotovili, da LOAEL znaša 5 mg/kg tt/dan. (20)

Draženje kože in mukoznih membran ter preobčutljivostne reakcije

Opravili so kar nekaj študij draženja kože, vendar ker so bile določene študije irelevantne, se je SCCS navezal le na nekaj uspešnih študij in iz skupih informacij določil, da nanodelci TiO₂ rahlo oz. ne dražijo kože. Opravili so tudi kar nekaj študij draženja mukoznih membran na zajčjih očesih. Nekatere študije so pokazale, da nanodelci TiO₂ rahlo dražijo, pri drugih pa so ugotovili, da zmerno dražijo oko, vendar v nekaterih primerih ni bilo popolnoma jasno ali so bili uporabljeni delci res nanometrskih velikosti. Iz omejenih podatkov so določili, da nanodelci TiO₂ nizko dražijo mukozno membrano. Izvedli pa so tudi dva maksimizacijska testa na morskih prašičkih, ki nista pokazala nobenih znakov preobčutljivosti in en Buehlerjev test, pri katerem se je na treh od desetih živali (morski prašički) na tretirani koži pojavila rdečica in pri eni od desetih živali oteklina. Ker so dokazali, da TiO₂ ne prehaja skozi kožo, so rezultati Buehlerjevega testa dvomljivi. Iz rezultatov so določili, da nanodelci TiO₂ ne povzročajo preobčutljivostnih reakcij oz. jih lahko povzročajo le v milejši obliki. (20)

Inhalacijska toksičnost

Ugotovili so, da ponavljajoča inhalacijska izpostavljenost nanodelcem TiO₂ povzroča akutna vnetja pljuč, katerih obseg je odvisen od odmerka in časa izpostavitve. Na podlagi teh ugotovitev SCCS ne priporoča uporabe nanodelcev TiO₂ v izdelkih, pri katerih bi lahko prišlo do inhalacijske izpostavljenosti. (20)

Mutagenost, genotoksičnost in karcinogenost

Izvedli so številne *in vivo* in *in vitro* študije, ki so podale nasprotujoče si rezultate. Nanodelce TiO₂ so razglasili za možne genotoksične in mutagene substance. Glede karcinogenosti pa je mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) leta 2010 podala mnenje, da obstaja premalo dokazov, da bi nanodelce TiO₂ lahko razglasili kot rakotvorne za človeka. Kljub temu pa so potrdili, da lahko povzročijo nastanek raka pri živalih, zato so TiO₂ uvrstili v skupino 2B rakotvornih snovi, kamor spadajo možno rakotvorne snovi za ljudi. Glede na to, da so nanodelci TiO₂ ob inhalacijski izpostavitvi izkazovali karcinogene

učinke, je SCCS priporočil, da se le-teh v izdelkih, pri katerih lahko pride do inhalacijske izpostavitve, ne uporablja. (20, 47)

Reproduktivna toksičnost

Čeprav so ugotovili, da lahko absorbirani nanodelci TiO_2 preko placente preidejo do tkiva zarodka pa še ni bilo dokazano, da lahko povzročijo reproduktivne in razvojne napake, zato so na tem področju potrebne še nadaljnje študije. Zaenkrat velja, da ob izpostavitvi nanodelcem TiO_2 obstaja možnost nastanka reproduktivnih in razvojnih napak. (20, 47)

Fototoksičnost

Čeprav v opravljenih študijah TiO_2 ni izkazoval fototoksičnih lastnosti, moramo biti na ta učinek še posebej pozorni in ga še dodatno raziskati, saj nanodelci TiO_2 veljajo za fotokatalizatorje, ki lahko začnejo pod vplivom UV svetlobe pospešeno tvoriti radikale. (20)

Toksikokinetika

V zvezi z dermalno absorpcijo nanodelcev TiO_2 so opravili že veliko študij, ki so pokazale, da nanodelci TiO_2 tako skozi zdravo kot tudi skozi opečeno kožo ne penetrirajo do živih celic (46). V večini študij so nanodelci TiO_2 lahko prišli le do zunanjega sloja rožene plasti, nekatere študije pa so pokazale, da lahko pridejo tudi do lasnih foliklov in žlez znojnic ter tam ostanejo tudi do nekaj dni. Obstaja možnost, da bi tam pod vplivom svetlobe zaradi svojih fotokatalitičnih lastnosti lahko povzročali oksidativni stres in posledične škodljive učinke. Uporaba nanodelcev TiO_2 z zelo visokim fotokatalitičnim učinkom zato v KI ni priporočljiva oz. morajo biti le-ti premazani z učinkovitim premazom, ki fotokatalitični učinek zmanjšuje. Ker ta učinek nanodelcev v koži še ni povsem raziskan, bodo na tem področju potrebne dodatne raziskave. Popolnoma jasno pa tudi še ni, ali pride do dermalne absorpcije v primeru dolgoročne izpostavitve in v primeru prisotnih vreznin na koži. Absorpcija nanodelcev TiO_2 pa je možna pri inhalacijski izpostavitvi. Preko pljuč se namreč lahko prenesejo v sistemski krvni obtok, v manjši meri pa se preko živčnih končičev v nosni votlini lahko prenesejo tudi v senzorično živčevje in živčni sistem. Nanodelci TiO_2 se lahko absorbirajo tudi skozi GIT, vendar pa je obseg absorpcije v tem primeru vprašljiv. Po absorpciji se nanodelci TiO_2 prenesejo po telesu do različnih organov, in sicer predvsem do jeter. Ugotovili so, da lahko prehajajo tudi placento in krvno-možgansko pregrado. V študijah, pri katerih so proučevali distribucijo teh delcev, so uporabljali zelo visoke doze, s katerimi se v življenju običajno ne srečamo,

zato so na tem področju potrebne še dodatne raziskave. Prav tako pa bodo potrebne še številne raziskave glede metabolizma nanodelcev TiO_2 , saj je glede na to, da na to temo nismo našli nobene primerne literature, verjetno ta stvar še dokaj neraziskana. Absorbirani nanodelci TiO_2 se iz telesa izločajo z urinom in blatom. Čeprav se tudi večje količine teh delcev lahko iz telesa izločijo relativno hitro, vseeno obstaja možnost, da se določena količina teh delcev ne izloči in se predvsem ob ponavljajoči izpostavljenosti začne nalagati nekje v telesu, najverjetneje v jetrih. (20, 47)

4.3.3.3 Cinkov oksid v mikrometrski velikosti

Akutna peroralna in dermalna toksičnost

Pri testiranju akutne peroralne toksičnosti ZnO na podganah niso opazili nobenih znakov toksičnosti. Določili so, da je $\text{LD}_{50} > 5.000 \text{ mg/kg tt}$ in zaključili z ugotovitvijo, da ZnO ni akutno peroralno toksičen. Tudi pri testiranju akutne dermalne toksičnosti niso opazili nobenih znakov toksičnosti, zabeležili niso tudi nobenih smrtnih primerov. Pri dermalni izpostavitvi znaša $\text{LD}_{50} > 2.000 \text{ mg/kg tt}$. (18)

Subkronična toksičnost

S testiranjem na podganah in miših so določili, da NOAEL pri podganah znaša $53,5 \text{ mg Zn}^{2+}/\text{kg tt}$, pri miših pa $104 \text{ mg Zn}^{2+}/\text{kg tt}$, kar za ljudi ob upoštevanju varnostnega faktorja znaša $1,04 \text{ mg/kg tt}$, oziroma bolj varna vrednost $0,53 \text{ mg/kg tt}$. Iz razpoložljivih podatkov, ki so jih pridobili z različnimi študijami na ljudeh, so določili vrednost NOAEL $0,5 \text{ mg/kg/tt}$ na dan, kar se ujema tudi s podatki, pridobljenimi iz študij na živalih. V določenih študijah so sicer nekateri testiranci opazili manjše negativne stranske učinke, kot so glavobol, slabost, bruhanje in drugo. (18)

Draženje kože in mukozne membrane ter preobčutljivostne reakcije

V različnih študijah draženja kože na miših, zajcih in morskih prašičkih se je ZnO izkazal kot nedražilen za kožo. Prav tako pa se je izkazal kot nedražilen za mukozne membrane, saj so le pri nekaterih testiranih zajcih opazili rahle znake draženja, ki so kmalu izginili. Pri testiranjih preobčutljivosti pa so se le pri manjšem številu testiranih živalih pojavili znaki preobčutljivostnih reakcij tipa I. Kožne teste preobčutljivosti so opravili tudi na prostovoljcih, pri katerih so bili vsi rezultati testov negativni. Glede na evropske kriterije so ZnO razglasili za substanco, ki ne povzroča preobčutljivostnih reakcij. (18)

Reproduktivna toksičnost

V sklopu testiranja reproduktivne toksičnosti so opravili testiranje teratogenosti, pri katerem so bile živali v času parjenja in kasneje v času brejosti peroralno izpostavljene različnim količinam cinka. Nikjer niso opazili nobenih znakov teratogenosti, zato ZnO velja za neteratogenega. S študijami so dobili različne vrednosti NOAEL, med katerimi so najvišjo vrednost (100 mg/kg tt/dan) dobili pri testiranju teratogenosti na podganah. (18)

Genotoksičnost in mutagenost

Iz omejenih podatkov, za katere niti ni povsem jasno, ali se navezujejo prav na mikroniziran cinkov oksid, je SCCS določil, da obstaja možnost, da cinkov oksid lahko povzroči mutageno in/ali genotoksično aktivnost (genske mutacije, kromosomske aberacije). (18)

Fototoksičnost, fotosenzitizacija in fotomutagenost

Z *in vitro* testi na mišjih fibroblastih in z okluzivnimi »patch« testih na ljudeh so ugotovili, da ZnO ni fototoksičen in pod vplivom svetlobe ne povzroča draženja kože. Prav tako pa so z več fotoalergijskimi testi na prostovoljcih ugotovili, da ZnO po aplikaciji na kožo pod vplivom svetlobe ne povzroča alergijskih reakcij pri ljudeh. Pri *in vitro* testiranju fotomutagenosti na bakterijskih se ZnO ni izkazal kot fotomutagen, nasprotno pa so testiranja na sesalskih celicah potrdila njegovo fotomutagenost. Zaradi nasprotujočih si rezultatov in pomanjkanja informacij glede fotomutagenosti ZnO bodo v prihodnosti na tem področju potrebne še dodatne raziskave, do takrat pa so ZnO opredelili kot možen fotomutagen. (18)

Toksikokinetika

Mikronizirani delci ZnO se lahko absorbirajo preko GIT, v primeru raztapljanja pa tudi preko kože. Glede absorpcije ZnO preko pljuč pa nismo zasledili nobenih koristnih informacij. Pri *in vivo* testiranjih dermalne absorpcije na prostovoljcih niso opazili znatne absorpcije, nasprotno pa so jo opazili pri *in vitro* testiranjih na človeški in prašičji koži. Absorpcija je bila v obeh primerih zelo nizka, v prvem primeru je sistemsko razpoložljivo postalo 0,34%, v drugem primeru pa prav tako manj kot 1% uporabljenega odmerka. Testiranje peroralne absorpcije so izvedli tako za nanodelce kot tudi za delce mikrometrskih velikosti. Ugotovili so, da se oboji absorbirajo skozi GIT in da so pred absorpcijo po vsej verjetnosti v raztopljeni, ionski obliki. Manjši delež ZnO je lahko raztopljen že v KI, ker pa se ZnO topi v razredčenih kislinah, pa lahko predvidevamo, da

se njegov raztopljen delež poveča, ko vstopi v želodec, kjer prevladuje kisel pH. Študije toksikokinetike so pokazale podobnosti med nanodelci in mikroniziranimi delci ZnO v načinu absorpcije, distribucije in izločanja iz telesa, vendar pa je obseg teh procesov pri mikroniziranih delcih znatno manjši kot pri nanodelcih. Po absorpciji se tako nanodelci kot tudi mikronizirani delci ZnO prenesejo do različnih organov, kot so jetra, vranica in pljuča, čez čas pa se v večini z blatom, delno pa tudi z urinom izločijo iz telesa. Ker je cink naravno prisoten v prehrani ljudi in živali, je naš in organizem ostalih sesalcev že navajen regulirati njegovo količino v telesu, in sicer s procesi absorpcije in izločanja. Vseeno pa glede njegovega metabolizma še ni veliko znanega. Ugotovljena vrednost NOAEL-a znaša 50 mg/kg tt/dan. (18)

Po končanih študijah je SCCS odločil, da je za ustrezno oceno varnosti uporabe mikroniziranega ZnO v izdelkih z UV zaščito potrebnih več informacij, kot jih je na razpolago sedaj. Veliko podatkov, ki so jih pridobili do danes, je nepopolnih ali pa so bili pridobljeni z metodami, ki so že precej zastarele in ne izpolnjujejo sodobnih zahtev. Prav tako premalo vemo o dermalni absorpciji, absorpciji preko pljuč, metabolizmu in tudi o fotomutagenosti. (18)

4.3.3.4 Cinkov oksid v nanometrski velikosti

Akutna peroralna toksičnost

V različnih študijah akutne peroralne toksičnosti so pri določenih testiranih živalih opazili spremembe v njihovi telesni teži, v nekaterih primerih je prišlo tudi do smrti. Ugotovili so, da po peroralni izpostavitvi nanodelcem ZnO pri živalih pride do sistemske absorpcije, ki se kaže v toksičnih učinkih na različnih organih, na primer na jetrih in vranici. (21)

Dermalna toksičnost pri ponavljajoči izpostavljenosti (28 dni)

Pri študiji sicer niso opazili nobenih nevarnih toksičnih znakov, a so opazili, da se je količina kolagena v koži in repu podgan zmanjšala. Možen vzrok za to je proizvodnja reaktivnih kisikovih zvrsti induciranih s strani nanodelcev, ki bi potencialno lahko povzročile poškodbe kolagena. (21)

Draženje kože in mukoznih membran ter preobčutljivostne reakcije

Študijo draženja kože so opravili na morskih prašičkih. Le pri eni živali so po treh dneh opazili rahlo rdečico na koži, drugače pa niso opazili nobenih znakov sistemske toksičnosti in drugih nenormalnih sprememb na koži, ki bi bile posledica izpostavitve nanodelcem

ZnO. Nanodelci ZnO torej veljajo za rahlo oziroma nedražilne za kožo, ugotovili pa so tudi, da zmerno dražijo mukozno membrano. Opravili so tudi nekaj testov preobčutljivosti na živalih in prostovoljcih. Čeprav je bilo pri testih prisotnih nekaj pomanjkljivosti in nejasnosti, je SCCS vseeno zaključil, da nanodelci ZnO na koži ne povzročajo preobčutljivostnih reakcij. (21)

Fototoksičnost in fotosenzitizacija

Testov fototoksičnosti in fotosenzitizacije za nanodelce ZnO niso opravili, za mikronizirane delce ZnO pa so ugotovili, da niso fototoksični in pod vplivom svetlobe ne povzročajo preobčutljivostnih reakcij. Vendar lahko glede na to, da nanodelci že brez prisotnosti svetlobe kožo rahlo dražijo, predvidevamo, da bi pod vplivom svetlobe lahko povzročili še večje draženje, saj sodijo med fotokatalizatorje. Poleg tega pa so ugotovili, da pri nanodelcih ZnO obstaja možnost dermalne absorpcije. Delci, ki so bili izpostavljeni UV svetlobi, lahko torej po absorpciji zaradi fotokatalitičnega delovanja povzročajo negativne učinke tako v koži, kot tudi drugod po telesu. (21)

Inhalacijska toksičnost

V študiji na podganah so ugotovili, da inhalacijska izpostavljenost nanodelcem ZnO lahko povzroči nastanek vnetnih reakcij v pljučih, katerih obseg je odvisen od velikosti odmerka. V nosu in v pljučih testiranih živalih so opazili tudi nekrozo. Pri testiranju inhalacijske toksičnosti na prostovoljcih, ki so bili dve uri izpostavljeni zraku, ki je vseboval $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ cinkovega oksida, niso opazili nobenih znakov akutne toksičnosti. Študije so zaključili s priporočilom, da se nanodelce ZnO naj ne vključuje v kozmetične izdelke, ki so v obliki razpršil. (21)

Mutagenost, genotoksičnost in fotomutagenost

S številnimi testi so pridobili različne podatke, tako podatke, ki so kazali na to, da nanodelci ZnO lahko povzročajo poškodbe na dednem materialu, kot tudi podatke, ki so temu nasprotovali. Z *in vitro* testi na bakterijskih celicah so pridobili negativne, z *in vitro* testi na človeških celicah pa pozitivne rezultate. Ker še ni popolnoma jasno, ali so *in vitro* bakterijski testi za testiranje nanodelcev sploh primerni, se na te rezultate ne moremo zanašati. Na podlagi skopih informacij torej ni mogoče trditi, ali nanodelci ZnO za nas predstavljajo mutageno, genotoksično ali fotomutageno tveganje, vseeno pa jih moramo obravnavati kot potencialno možne snovi, ki bi lahko poškodovale naš dedni material. Tveganje je zaradi nizke oz. ničelne sistemske absorpcije majhno. (21, 47)

Toksikokinetika

Nanodelci ZnO se lahko v manjši meri absorbirajo tako skozi GIT, pljuča kot tudi skozi kožo. Peroralno absorpcijo nanodelcev ZnO smo opisali že pri peroralni absorpciji ZnO v mikronizirani obliki. Absorpcija skozi GIT je pri nanodelcih ZnO večja kot pri nanodelcih TiO₂, česar vzrok je najverjetneje njihova sposobnost raztapljanja v GIT (48). Glede absorpcije skozi pljuča pa nismo našli veliko informacij, zasledili smo le, da se ZnO preko pljuč sicer lahko absorbira v telo, vendar da večjo težavo od absorpcije, predstavlja že sama prisotnost ZnO v pljučih, saj povzroča vnetja in druge neželene učinke. Glede preverjanja dermalne absorpcije pa smo našli podatke tako o *in vitro* kot tudi *in vivo* študijah. V nobeni od teh študij niso pridobili dokazov, ki bi potrdili, da se prav nanodelci ZnO lahko absorbirajo skozi kožo. V študijah, pri katerih so uporabili nanodelce ZnO, prisotnosti cinka niso opazili drugje kot v roženi plasti. Ko so uporabili cinkove ione, pa je prišlo do absorpcije, prisotnost cinka so namreč opazili tudi v globljih plasteh kože, v *in vitro* študijah pa tudi v receptorski tekočini. Zaenkrat podatki kažejo na to, da je absorpcija skozi kožo mogoča le v primeru cinkovih ionov, ki se lahko z raztapljanjem sprostijo iz ZnO. Konkretno absorpcija samih nanodelcev ZnO še ni bila dokazana. Tako pri zdravi kot tudi od sonca poškodovani koži so nanodelci ZnO namreč prišli le do zgornjih delov rožene plasti (48). Procesi absorpcije, distribucije in izločanja nanodelcev ZnO potekajo na podoben način kot pri mikroniziranih delcih ZnO, razlika je le v obsegu teh procesov, ki so pri nanodelcih obsežnejši. Nanodelci se po absorpciji prenesejo do drugih organov v telesu, predvsem do pljuč, jeter in ledvic, kjer se lahko tudi akumulirajo in povzročajo neželene učinke. O metabolizmu ZnO še ni veliko znanega, o izločanju pa vemo, da se v večini izloča z blatom, v manjši meri pa tudi z urinom. (21, 49)

Meja varne uporabe

Čeprav ni dokazov, ki bi zagotovili, da se prav nanodelci ZnO zagotovo absorbirajo v kožo, je SCCS vseeno opravil izračun MOS, ki je prikazan v Preglednici IV. Naredili so dva izračuna, in sicer za KI za zaščito pred soncem, ki so namenjeni nanosu na celotno telo, in tudi za izdelke, ki so namenjeni le nanosu na ustnice. Slednjim smo izpostavljeni v zelo majhnem obsegu, saj jih uporabljamo zelo redko in v majhnih količinah. Pri računanju so upoštevali podatke, kot je povprečna količina KI za zaščito pred soncem, ki si ga običajno nanesemo na telo (podatek je naveden v Smernicah za preizkušanje KI, ki jih je izdal SCCS), maksimalno dovoljeno vrednost nanodelcev ZnO v KI, vrednost absorpcije,

povprečno telesno težo in NOAEL. Slednjega so za KI, ki so namenjeni nanosu na ustnice in smo jim lahko izpostavljeni peroralno, pridobili iz 10-dnevne peroralne študije na prostovoljcih. Da so pridobili vrednost NOAEL za KI, ki so namenjeni nanosu na celotno telo in smo jim izpostavljeni dermalno, pa so prvo vrednost NOAEL delili še s faktorjem 5. (15, 21)

Preglednica IV: Izračun MOS-a za nanodelce ZnO-ja (21)

	KI za celotno telo (dermalna absorpcija)	KI za ustnice (peroralna absorpcija)
Količina nanešenega izdelka na dan	18.000 mg	54 mg
Maksimalna dovoljena koncentracija ZnO	25%	25%
Obseg absorpcije	0,03%	Upoštevamo, da celotna uporabljena količina postane sistemsko razpoložljiva
Količina sistemsko razpoložljive snovi na dan	$(18000 \text{ mg} \times 25\%/100 \times 0,03\%/100)$ 1,35 mg	$(54 \text{ mg} \times 25\%/100)$ 13,5mg
Povprečna telesna teža	60 kg	60 kg
Količina sistemsko razpoložljive snovi na kg tt/dan	$(1,35 \text{ mg}/60 \text{ kg})$ 0,0225 mg/kg tt/dan	$(13,5 \text{ mg}/60 \text{ kg})$ 0,225 mg/kg tt/dan
NOAEL na dan	10 mg Zn^{2+} /dan	50 mg Zn^{2+} /dan
NOAEL na kg tt/dan	$(10 \text{ mg}/60 \text{ kg})$ Brez upoštevanja varnostnega faktorja: 0.166 mg/kg tt/dan Z upoštevanjem varnostnega faktorja: 1,66 mg/kg tt/dan	$(50 \text{ mg}/60 \text{ kg})$ Brez upoštevanja varnostnega faktorja: 0.83 mg/kg tt/dan Z upoštevanjem varnostnega faktorja: 8,3 mg/kg tt/dan
MOS	74	37

Za izdelke, ki se nanašajo na kožo celega telesa, so pridobili vrednost MOS = 74, za izdelke, ki se nanašajo le na ustnice, pa so pridobili skoraj pol manjšo vrednost MOS = 37. Obe vrednosti sta večji od minimalne vrednosti (MOS = 10), ki še zagotavlja varno uporabo in zato se uporaba nanodelcev ZnO v obeh primerih uporabe smatra kot varna. Običajno mora biti vrednost MOS, da zagotavlja varno uporabo, večja od vrednosti 100. Ker so v izračunu uporabili NOAEL, pridobljen iz študij na ljudeh, so v izračunu MOS upoštevali le en varnostni faktor, ki opisuje razlike v toksikokinetiki in toksikodinamiki

znotraj iste vrste in zato je v tem primeru varna vrednost MOS enaka vrednosti 10. V izračunu se podatek o dnevni aplicirani količina izdelka navezuje na KI, ki so izključno namenjeni zaščiti pred soncem in jih uporabljamo bolj poredko, zato se moramo zavedati, da bi se izračun MOS za KI z UV zaščito, ki jih uporabljamo vsakodnevno, močno razlikoval. Vrednosti MOS bi bile veliko nižje in posledično bi bila varnost uporabe vprašljiva, predvsem pri KI, ki so namenjeni nanosu na ustnice. (21)

Na podlagi razpoložljivih podatkov je SCCS zaključil, da je uporaba nanodelcev ZnO v kozmetičnih izdelkih za zaščito pred soncem v vsebnostih do 25% varna. Seveda to velja le za izdelke namenjene nanosu na kožo. Uporaba nanodelcev v KI, pri katerih bi lahko prišlo do inhalacijske izpostavitve, je namreč močno odsvetovana. Vprašljiva pa je tudi uporaba nanodelcev cinkovega oksida v kozmetiki, ki jo uporabljamo vsakodnevno. SCCS je še dodal, da je veliko podatkov o varnosti nanodelcev ZnO nepopolnih in da jih je bilo veliko pridobljenih z različnimi študijami, ki za raziskovanje nanodelcev niso najbolj primerne in da bo ob morebitnih novih ugotovitvah potrebno opraviti novo oceno varnosti. (21)

4.4 VREDNOTENJE VARNOSTI ANORGANSKIH UV FILTROV

TiO₂ in ZnO se lahko torej nahajata tako v mikro kot tudi nano obliki. V Prilogi 3 smo predstavili njune lastnosti, povezane z varnostjo, in jih med seboj primerjali. Ker so podatki večinoma pomanjkljivi, bodo na tem področju potrebne še številne študije, ki nam bodo omogočile boljše razumevanje varnosti uporabe anorganskih UV filtrov v varovalnih KI za sončenje. Vseeno smo na podlagi razpoložljivih informacij ovrednotili njihovo varnost.

Za najvarnejšo obliko anorganskega UV filtra uporabljenega v KI za zaščito pred soncem so se izkazali mikrodenci TiO₂. Titanov dioksid v mikrometrski velikosti namreč ni oz. je le nizko akutno, subkronično in kronično toksičen. Pri kronični dermalni izpostavitvi večjim količinam prahu TiO₂ je pri živalih sicer prišlo do razvoja bazalnoceličnega karcinoma, vendar to po vsej verjetnosti ni posledica karcinogenega delovanja TiO₂, temveč le posledica konstantnega draženja delcev. Mikrodenci TiO₂ se tudi niso izkazali za reproduktivno toksične, karcinogene in fotomutagene, prav tako pa tudi naj ne bi povzročali fotopreobčutljivostnih reakcij in fotodraženja. Pri testiranju mutagenosti se je TiO₂ izkazal za mutagenega le pri inhalacijski študiji, kjer so uporabili delce brez fotokatalitičnega premaza. Kar je pri KI najpomembnejše, pa je dejstvo, da TiO₂ ne povzroča

preobčutljivostnih reakcij, prav tako pa tudi ne povzroča draženja oz. v redkih primerih le rahlo draži kožo in mukozne membrane. Njegova absorpcija je možna le pri peroralni izpostavitvi, ki pri kozmetiki ne igra pomembne vloge. Četudi bi na kakršen koli možen način prišlo do absorpcije mikrodelcev TiO_2 , naj to ne bi predstavljalo nevarnosti za naše zdravje, saj velja, da se mikrodelci TiO_2 v telesu ne metabolizirajo in se iz njega izločijo v nespremenjeni obliki z blatom in urinom.

S stališča varnosti smo na drugo mesto uvrstili mikrodelce ZnO , ki prav tako kot mikrodelci TiO_2 niso oz. so le nizko akutno in subkronično toksični. Prav tako tudi niso reproduktivno toksični in ne povzročajo draženja kože ter mukoznih membran, ne povzročajo niti preobčutljivostnih reakcij, fotopreobčutljivostnih reakcij in fotodraženja. Pojavil pa se je sum, da lahko mikrodelci TiO_2 delujejo genotoksično, mutageno in fotomutageno ter da se poleg absorpcije skozi GIT, lahko absorbirajo tudi skozi kožo, vendar pa so v vseh primerih podatki nepopolni in bodo na teh področjih potrebne še dodatne raziskovalne študije. Po absorpciji naj bi se delci po telesu prenesli do organov in se čez čas izločili z urinom in blatom. Glede njihovega metabolizma še ni veliko znanega. Kljub temu da obstaja možnost dermalne absorpcije ZnO , ki velja za možno genotoksično in mutageno snov, smo mnenja, da bi bili preko kozmetičnih izdelkov tej sestavini izpostavljeni v tako majhnih količinah, če sploh kakšnih, da to ne bi predstavljalo prevelikega tveganja za naše zdravje. Predvsem pa smo takega mnenja zato, ker vemo da se ZnO kot vir cinka uporablja tudi kot prehransko dopolnilo, pri katerem smo mu pri zaužitju izpostavljeni v veliko večjih količinah.

Na tretje mesto smo uvrstili nanodelce TiO_2 , ki so se izkazali za nizko akutno in subkronično toksične (razen v primeru inhalacijske izpostavitve). Prav tako ne povzročajo draženja kože in mukoznih membran ter preobčutljivostnih reakcij oz. naj bi jih povzročali le v blažjih oblikah. Čeprav so testi fototoksičnosti dali negativne rezultate, je to potrebno še dodatno raziskati, saj nanodelci TiO_2 veljajo za fotokatalizatorje, ki pod vplivom svetlobe pospešeno začnejo tvoriti reaktivne kisikove zvrsti, ki vodijo v nastanek oksidativnega stresa v telesu. Zaenkrat se fotokatalitičnemu učinku izogibamo s posebnimi premazi, ki jih nanašamo na delce. Nanodelci TiO_2 so problematični predvsem pri inhalacijski izpostavitvi, saj povzročajo huda akutna vnetja pljuč in zato njihovo vgrajevanje v KI, kjer bi lahko prišlo do inhalacije, ni priporočljivo. Nanodelci TiO_2 so tudi možne mutagene, genotoksične, karcinogene in reproduktivno toksične substance, ki

so posledica tvorbe nevarnih reaktivnih kisikovih zvrsti. Zaenkrat velja, da naj bi se absorbirali skozi GIT in pljuča, vendar mislimo, da bi bilo potrebno dermalno absorpcijo še dodatno raziskati, predvsem v primeru dolgotrajne izpostavitve (uporaba vsakodnevnih KI) in huje poškodovane kože (vreznine in druge poškodbe). V primeru rahlo poškodovane kože s strani sončnega sevanja pa je bilo že dokazano, da se nanodelci TiO_2 in tudi ZnO ne absorbirajo in prav tako kot pri zdravi koži pridejo le do zgornjih delov rožene plasti. Dodatne študije so potrebne tudi na področju metabolizma nanodelcev TiO_2 . Kljub številnim toksičnim učinkom nanodelcev TiO_2 , ki sicer niso popolnoma potrjeni, pa smo mnenja, da so ob upoštevanju priporočil glede njihove uporabe (da jih ne uporabljamo na poškodovani koži, da jih ne vgrajujemo v različne oblike KI, kjer bi lahko prišlo do inhalacijske izpostavitve) varni za naše zdravje. Takšnega mnenja smo predvsem zato, ker do njihove sistemske izpostavitve preko KI naj ne bi prišlo oz. bi izjemoma lahko prišlo v zelo majhnih količinah. KI namreč niso namenjeni zaužitju, medtem ko v izdelke, pri katerih bi lahko prišlo do inhalacijske izpostavitve, ni priporočena vgradnja nanodelcev, zato smo jim lahko izpostavljeni le dermalno, kjer pa absorpcija še ni bila dokazana.

Nanodelce ZnO smo uvrstili na četrto mesto s stališča varnosti. Na našo odločitev je vplivala predvsem njihova boljša sposobnost absorpcije. Absorbirajo se lahko tako skozi GIT in pljuča, v primeru njihovega raztapljanja pa tudi preko kože, ki pri KI predstavlja glavno mesto izpostavitve. Poleg tega pa lahko nanodelci ZnO delujejo toksično na dva možna načina, in sicer preko tvorbe ROS in sproščanja cinkovih ionov. Za nanodelce ZnO smo ugotovili, da ne povzročajo preobčutljivostnih reakcij ter draženja kože in mukoznih membran, spadajo pa med možne mutagene, genotoksične in fotomutagene substance. Prav tako smo malo skeptični glede negativnih rezultatov pri testiranjih fototoksičnosti in fotopreobčutljivostnih reakcij in smo mnenja, da bi bilo potrebno zaradi fotokatalitičnega učinka delcev to še dodatno raziskati. Tudi pri nanodelcih ZnO se je izkazalo, da je inhalacijska izpostavitve najnevarnejša, saj vodi do akutnih vnetnih reakcij na pljučih. Posledično tudi za nanodelce ZnO velja, da jih ni priporočljivo vgrajevati v KI, pri katerih lahko pride do inhalacijske izpostavitve. Čeprav so nanodelci ZnO v Ameriki, Avstraliji Kanadi in Koreji že dovoljeni kot UV filtri v KI, smo vseeno mnenja, da bi bilo potrebno določena vprašanja glede njihove varnosti še dodatno raziskati. Tako kot pri TiO_2 bi se tudi pri ZnO morali posvetiti njihovi dermalni absorpciji.

SKLEP

Tekom preučevanja varnosti uporabe anorganskih UV filtrov v KI z UV zaščitnim faktorjem smo ugotovili naslednje:

- Anorganski UV filtri se pojavljajo v približno tretjini KI z UV zaščito, od tega so večinoma kombinirani še z organskimi UV filtri. Pogostejše so zastopani v KI, kjer zaščita pred soncem igra glavno vlogo (v 39% teh KI), redkeje pa v KI, kjer je zaščita pred soncem le stranska vloga (v 12% teh KI).
- Anorganski UV filtri se pogostejše pojavljajo v KI z UV zaščito, ki so namenjeni otrokom (približno v 50% KI), redkeje pa v izdelkih, ki so namenjeni odraslim (približno v 16% KI).
- Med anorganskimi UV filtri v KI je najpogostejše zastopan TiO_2 , v manjši meri pa tudi ZnO , čeprav le-ta v Sloveniji ni dovoljen. Dobavitelji kozmetičnih izdelkov ZnO , ki je v izdelke dodan z namenom, da nam zagotovi zaščito pred UV žarki, opredelijo kot pigment in tako zagotovijo, da se KI zakonito prodaja na slovenskem trgu. Na tem področju smo opazili manjšo pomanjklivost v zakonu, ki bi jo lahko rešili z bolj konkretnimi predpisi glede vgrajevanja določenih sestavin v KI.
- Anorganski UV filtri se večinoma pojavljajo v nanometrski velikosti. Kljub temu da je to izrecno odsvetovano, se nanodelci pojavljajo tudi v KI, kjer lahko pride do inhalacijske izpostavitve. V izdelkih, ki so namenjeni nanosu na ustnice, se anorganski UV filtri tako v nano kot tudi mikro velikosti niso pojavili.
- ZnO se je v primerjavi s TiO_2 izkazal za bolj toksičnega tako v mikrometrski kot tudi nanometrski velikosti. Na splošno pa so se nanodelci obeh anorganskih UV filtrov izkazali za bolj toksične od delcev mikrometrskih velikosti.
- Anorganski UV filtri kljub nekaterim izraženim toksičnim učinkom, zaradi njihove zelo nizke oziroma ničelne systemske absorpcije ob dermalni izpostavitvi ne predstavljajo visokega tveganja za naše zdravje. Bolj bi nas moral skrbeti njihov vnos v telo preko drugih virov, na primer preko živilskih in farmacevtskih izdelkov, kjer lahko do systemske izpostavljenosti pride v bistveno večjih količinah.
- Veliko podatkov o varnosti anorganskih UV filtrov je zaenkrat še nepopolnih, zato bodo potrebne še številne dodatne študije. Ob morebitnih novih ugotovitvah pa bo potrebno izdelati nove ocene varnosti.

LITERATURA

1. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Svetloba>. Dostopano: 29.4.2015
2. <http://www.opus-biro.si/uploads/podobe/Nevarnost%20son%C4%8Denja-06-2012%5b2%5d.pdf>. Dostopano: 29.4.2015
3. <http://en.wikipedia.org/wiki/Light>. Dostopano: 29.4.2015.
4. http://sl.wikipedia.org/wiki/Ultravijoli%C4%8Dno_valovanje. Dostopano: 29.4.2015
5. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/glossary/tuv/uv-radiation.htm. Dostopano: 29.4.2015
6. <http://www.inis.si/index.php?id=305#.VTjEdyHtmkp>. Dostopano: 29.4.2015
7. <http://en.wikipedia.org/wiki/Melanin>. Dostopano: 29.4.2015
8. Kumperščak Duh M: Uporaba in vrednotenje varovalnih kozmetičnih izdelkov za zaščito pred soncem. Farm. vestn. 2008; 138-142
9. Uredba (ES) št.1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih. Uradni list Evropske unije
10. Smijs T. G, Pavel S: Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. Nanotechnology, Science and Applications 2011; 4: 95-112
11. http://www.smartskinicare.com/skinprotection/sunblocks/sunblock_titanium-dioxide.html. Dostopano: 22.1.2015
12. <http://www.nanopartikel.info/en/nanoinfo/materials/titanium-dioxide>. Dostopano: 7.1.2015
13. http://www.kemijskovaren.si/files/nano_knjiga.pdf. Dostopano: 27.4.2015
14. Kingham R, Beirne L. E: Cosmetics Regulation in the United States and the European Union: Different Pathways to the Same Result. UPDATE Food and Drug Law, Regulation and Education 2011; 37-40
15. Scientific Committee on Consumer Safety: The SCCS'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetics Substances and Their Safety Evaluation 8 th Revision. SCCS/1501/12, December 2012
16. <http://innovationsgesellschaft.ch/en/zinc-oxide-in-cosmetic-products-and-sunscreens-the-confusion-goes-on/>. Dostopano: 29.4.2015

17. Vernon J, Nwaogu T. A: Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products. RPA August 2004; 1-142
18. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers: Opinion on Zinc oxide. SCCNFP/0649/03, June 2003
19. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers: Concerning Titanium Dioxide. SCCNFP/0005/98, October 2000
20. Scientific Committee on Consumer Safety: Opinion on Titanium dioxide (nano form). SCCS/1516/13, April 2014
21. Scientific Committee on Consumer Safety: Opinion on Zinc oxide (nano form). SCCS/1489/12, December 2012
22. <http://www.socialresearchmethods.net/kb/statdesc.php>. Dostopano: 4.5.2015
23. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Rutil>. Dostopano: 7.1.2015
24. <http://www.cefic.org/Documents/Industry%20sectors/TDMA/About-TiO2-full-version-July-2013.pdf>. Dostopano: 7.1.2015
25. http://en.wikipedia.org/wiki/Titanium_dioxide#Production. Dostopano: 7.1.2015
26. http://www.cinkarna.si/si/files/default/novice/tovarne_tio2_v_evropi.pdf. Dostopano: 14.1.2015
27. <http://www.cefic.org/Documents/Industry%20sectors/tdma-uses-and-properties.pdf>. Dostopano: 7.1.2015
28. Rowe R. C, Sheskey P. J, Quinn M. E: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition. Pharmaceutical Press 2009; 189-196
29. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/zinc_oxide#section=Odor. Dostopano: 16.1.2015
30. http://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_oxide#Production. Dostopano: 16.1.2015
31. http://www.zinc.org/info/zinc_oxide_applications. Dostopano: 16.1.2015
32. http://www.zinc.org/info/zinc_oxide_production_technology. Dostopano: 16.1.2015
33. <http://www.buzzle.com/articles/zinc-oxide-uses.html>. Dostopano: 17.1.2015
34. Singh P, Nanda A: Antimicrobial and antifungal potential of zinc oxide nanoparticles in comparison to conventional zinc oxide particles. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2013, 5(11); 457-463
35. Kocbek P, Teskač K, Kreft M. E, Kristl J: Does Continuous Exposure to ZnO and TiO₂ NPs Cause any Changes in Keratinocytes?. Scientia Pharmaceutica 2010; 78:577

36. <http://www.crodapersonalcare.com/home.aspx?s=157&r=265&p=2046>. Dostopano: 21.1.2015
37. <http://www.koboproductsinc.com/Downloads/Kobo-Non-NanoTiO2-EU.pdf>. Dostopano: 21.1.2015
38. <http://www.ewg.org/2014sunscreens/nanoparticles-in-sunscreens/>. Dostopano: 21.1.2015
39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423755/>. Dostopano: 2.3.2015.
40. Osredkar J: Oksidativni stres. Zdravstveni Vestnik 2012; 81: 393-406
41. Sharma P, Jha A. B, Dubey R. S, Pessarakli M: Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. Journal of Botany 2012; 26
42. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus N. H. M, Ann L. C, Bakhori S. K. M, Hasan H., Mohamad D: Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism. Nano-micro letters 2015
43. Kao Y-Y, Chen Y-C, Cheng T-J, Chiung Y-M, Liu P-S: Zinc Oxide Nanoparticles Interfere With Zinc Ion Homeostasis to Cause Cytotoxicity. Toxicological Sciences 125(2) 2012; 462-472
44. <http://www.cristal.com/products-and-services/ultrafine-and-specialty-tio2/Pages/uf-tio2-specific-information.aspx>. Dostopano: 26.2.2015
45. Shi H., Magaye R, Castranova V, Zhao J: Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Particle and Fibre Toxicology 2013, 10:15
46. Monteiro-Riviere N. A, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman A. O, Riviere J. E: Safety Evaluation of Sunscreen Formulations Containing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in UVB Sunburned Skin: An In Vitro and In Vivo Study. Toxicological Sciences 123(1) 2011; 264-280
47. Jomini S, Labille S, Baudaa P, Pagnout C: Modifications of the bacterial reverse mutation test reveals mutagenicity of TiO₂ nanoparticles and by products from a sunscreen TiO₂-based nanocomposite. Elsevier Toxicology Letters 2012; 54-61
48. Cho W-S, Kang B-C, Lee J. K, Jeong J, Che J-H, Seok S. H: Coparitive absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. Particle and Fibre Toxicology 2013; 1-9
49. U.S. Environmental Protection Agency: Toxicological Review of Zinc and Compounds. EPA/635/R-05/002, July 2005

PRILOGE

Priloga I: Prisotnost anorganskih UV filtrov v otroških KI za zaščito pred soncem

	KI za zaščito pred soncem	SPF	Prisotnost anorganskih UV filtrov	Delež KI, ki vsebujejo anorganske UV filtre (%)
Izdelki za zaščito pred soncem namenjeni otrokom	Alverde Baby otroška krema	30	DA	Število vseh izdelkov: 23 Število izdelkov, ki vsebujejo anorganske UV filtre: 13 Delež KI (%), ki vsebujejo anorganske UV filtre: 56,5% (~57%)
	Avon Sun+ Kids Disappearing Potion otroški losjon	30	NE	
	Bottega Verde SOL bimbo otroško mleko	30	DA	
	Bottega Verde SOL bimbo sprej za otroke	30	NE	
	Bottega Verde SOL bimbo stik za otroke	50	DA	
	Daylong™ baby otroška krema	30	DA	
	Daylong™ kids otroški losjon	30	NE	
	Eubos otroška krema za suho kožo	30	NE	
	Eucerin Sun Kids otroški losjon	50+	DA	
	Eucerin Sun Kids sprej za otroke	50+	NE	
	Garnier Ambre Solaire Resisto swim kids sprej za otroke	50	NE	
	Garnier Ambre Solaire Baby in the shade otroška krema	50+	DA	
	Garnier Ambre Solaire Kids obarvan sprej za otroke	50+	NE	
	La Roche-Posay Anthelios dermo-pediatrics otroško mleko	50+	DA	
	Mustela Bebe mineral cream Special Intolerances otroška krema	50+	DA	
	Mustela Solaires sprej za otroke	50+	DA	
	Nivea Sun Kids sprej za otroke	20	NE	
	Organic children Lavender otroški losjon	25	DA	
	Organic children otroški losjon brez vonja	25	DA	
	Sebamed Baby otroški losjon	30	DA	
	SUN dance Kids stik za otroke	50+	NE	
	SUN dance Kids ultra sensitive otroško mleko	50+	DA	
	SUN dance Kids sprej za otroke	50	NE	

Priloga II: Prisotnost anorganskih UV filtrov v KI za zaščito pred soncem za odrasle

	KI za zaščito pred soncem	SPF	Prisotnost anorganskih UV filtrov	Delež KI, ki vsebujejo anorganske UV filtre (%)
Izdelki za zaščito pred soncem namenjeni starejšim	Afrodita HYDRA Thermal ultra vlažilna krema za obraz	/	NE	Število vseh izdelkov: 49 Število izdelkov, ki vsebujejo anorganske UV filtre: 8 Delež KI (%), ki vsebujejo anorganske UV filtre: 16,3% (~16%)
	Aloedermal sprej	30	NE	
	Afrodita Sun care mleko	15	NE	
	Blistex Protect Plus balzam za ustnice	30	NE	
	Bottega Verde SOL ibisco & argan sprej	30	DA	
	Bottega Verde SOL orchidea & tamanu mleko	6	NE	
	Coppertone krema za obraz	30	NE	
	Daylong™ regular losjon	15	NE	
	Deborah BB tonirana krema za obraz	20	DA	
	Eau Thermale Avène sprej z visoko zaščito	50+	NE	
	Eau Thermale Avène Sun krema	50+	DA	
	Essence BB tonirana krema za obraz	30	NE	
	Essence CC tonirana krema za obraz	30	DA	
	Eucerin Sun Extra leicht losjon	30	NE	
	Eucerin Sun transparentni sprej	50	NE	
	Evelin Argan & Goats Milk krema za obraz proti gubam	/	NE	
	Evelin Argan Oil krema za obraz proti gubam	/	NE	
	Frais Monde krema	50+	DA	
	Garnier Ambre Solaire Dry mist sprej	50	NE	
	Garnier Ambre Solaire losjon	30	NE	
	Garnier BB tonirana krema za obraz	15	NE	
	Garnier Miracle Skin anti-age krema za obraz	20	NE	
	Green line Basic vlažilna krema za obraz	/	NE	
	Hawaiian Tropic Protective suho olje v spreju	10	NE	
	Hawaiian Tropic Protective sprej	15	NE	
	Hawaiian Tropic Silk hydration losjon za obraz	30	NE	
	Johnsons dnevna krema za obraz	15	NE	
	La Roche-Posay Anthelios XL stik za ustnice	50+	NE	
	La Roche-Posay Anthelios XL mleko	50+	NE	
	L'Occitane Jenipapo stik za ustnice	25	NE	
	Maybelline New York Affinimat tekoči puder za obraz	17	NE	
	Maybelline New York Dream Fresh BB tonirana krema za obraz	30	NE	
	Maybelline New York SuperStay Better Skin tekoči puder za obraz	20	NE	
	Max Factor Ageless Elixire tekoči puder za obraz	15	DA	
	Max Factor Face Finity tekoči puder za obraz	20	NE	
	Nivea BB tonirana krema za obraz	10	NE	
	Nivea Cellular Perfect skin krema za obraz	15	NE	
	Nivea Sun protect & bronze losjon	20	DA	
	Nivea Sun protect & bronze sprej	30	NE	
	Nivea Sun hidratantni sprej	20	NE	
	Nivea negovalna krema za obraz za suho kožo	15	NE	
	Nivea Q10 plus krema za obraz proti gubam	15	NE	
	Nivea vlažilna krema za obraz za normalno kožo	15	NE	
	Piz Buin stik za ustnice	30	NE	
	Propolaid stik za ustnice	20	NE	
	Rosal balzam za ustnice	/	NE	
	Sebamed Multi protect sprej	30	DA	
	SUN dance Sensitive sprej	50	NE	
	Vebix Sun mleko	30	NE	

Priloga III: Primerjava toksikoloških lastnosti TiO₂ in ZnO

VRSTA TOKSIČNOSTI	TiO ₂ (mikro)	TiO ₂ (nano)	ZnO (mikro)	ZnO (nano)
AKUTNA PERORALNA T.	nizko toksičen	ni oz. je zelo nizko toksičen	ni akutno toksičen, pri živalih znaša LD50 > 5000 mg/kg tt	toksični učinki na različnih organih (jetra, vranica)
AKUTNA DERMALNA T.	* verjetno nizko akutno toksičen)	nizko akutno toksičen	ni akutno toksičen, pri živalih znaša LD50 > 2000 mg/kg tt	/
AKUTNA INHALACIJSKA T.	/	/ (navezovanje na inhalacijsko toksičnost)	/	/
SUBKRONIČNA T.	* nizko toksičen	* LOAEL za živali znaša 5mg/kg tt/dan	* NOAEL pri ljudeh znaša 0,5 mg/kg/tt na dan	* ni hudih znakov, količina kolagena v koži in repu podgan se je zmanjšala
KRONIČNA DERMALNA T.	* možen nastanek bazalnoceličnega karcinoma	/	/	/
DRAŽENJE KOŽE	ne draži oz. rahlo draži	rahlo oz. ne draži	ne draži	rahlo oz. ne draži
DRAŽENJE MUKOZNE MEMBRANE	ne draži oz. zelo rahlo draži	nizko draži	ne draži	zmerno draži
PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE	ne povzroča	ne povzročajo oz. jih povzročajo v milejši obliki	ne povzroča	ne povzroča
REPRODUKTIVNA T.	ni toksičen	obstaja možnost nastanka reproduktivnih in razvojnih napak	ni teratogen	/
INHALACIJSKA T.	/	akutna vnetja pljuč, hipertrofija in hiperplazija epitelija	/	vnetne reakcije v pljučih, nekroza v nosu in pljučih
KARCINOGENOST	ni znakov	možna rakotvorna snov	/	/
MUTAGENOST IN GENOTOKSIČNOST	* poveča pojavnost tumorjev na pljučih zaradi draženja	* možna genotoksična in mutagena susbstanca	* možna genotoksična in mutagena susbstanca	* možna genotoksična in mutagena susbstanca
FOTOMUTAGENOST, FOTOPREOBČUTLJIVOST, FOTODRAŽENJE	ni znakov	* ni bilo opaženih znakov fototoksičnosti, potrebne so še raziskave	* možen fotomutagen , ni fototoksičen, ne povzroča fotopreobčutljivostnih reakcij	/ (navezovanje na mikrododelce)
DERMALNA ABSORPCIJA	* naj se ne bi absorbiral (obstaja možnost prehoda do zgornjih delov rožene plasti in začetnih delov foliklov)	* naj se ne bi absorbirali (obstaja možnost prehoda do zgornjih delov rožene plasti ter začetnih delov foliklov in žlez znojnic)	* obstaja možnost dermalne absorpcije, vendar v zelo majhnih količinah	* obstaja možnost dermalne absorpcije, vendar v zelo majhnih količinah (verjetno v obliki cinkovih ionov)

ABSORPCIJA SKOZI PLJUČA	delci večji od 0,5 µm ostanejo na površini epitelijske dihalne poti	absorpcija preko nosne votline in pljuč	/	* možna absorpcija prek pljuč
ABSORPCIJA SKOZI GIT	* možna absorpcija	* absorpcija skozi GIT	* absorpcija skozi GIT (verjetno v obliki ionov)	* absorpcija skozi GIT (verjetno v obliki ionov)
TOKSIKOKINETIKA	* - možna absorpcija skozi GIT - distribucija po telesu - se ne metabolizira - izločanje preko urina in blata	* - absorpcija skozi pljuča in GIT - distribucija po telesu - prehajanje skozi placento in možgansko bariero - kopičenje v jetrih - metabolizem še ni raziskan - izločanje preko urina in blata - možnost zastajanja v telesu	* - absorpcija skozi kožo in GIT - distribucija po telesu, do jeter, vranice in pljuč - metabolizem še ni raziskan - izločanje preko blata, delno preko urina	* - absorpcija je možna skozi GIT, pljuča in tudi skozi kožo - distribucija po telesu predvsem do pljuč, jeter in ledvic - izločanje preko blata, delno preko urina
MOS	/	/	/	Varen za uporabo KI za celotno telo: MOS = 74 KI za ustnice: MOS = 37
Opombe: znak (*) označuje, da so podatki nepopolni in da je potrebno stvari še dodatno raziskati, znak (/) označuje da nismo našli nobenih podatkov na določeno temo, odebeljena pisava (abc) pa označuje podatke, ki so pomembni za našo varnost				