

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 5

Beograd, 2018.

ČASOPIS SAVEZA  
FARMACEUTSKIH  
UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

BEZBEDNOST KOZMETIČKIH PROIZVODA

5/2018

SADRŽAJ – CONTENTS

Reč gostujućeg urednika

Stručni radovi – Professional papers

- **Snežana Savić, Jelica Paunović** **911**  
Bezbednost kozmetičkih proizvoda u svetlu evropskih propisa:  
Kozmetička uredba 1223/2009  
Safety of cosmetic products in the light of European legislation:  
Cosmetic Regulation (EC) No 1223/2009
- **Milica Lukić** **934**  
Konzervansi, sredstva za bojenje i UV filteri u kozmetičkim proizvodima:  
aspekti bezbedne primene  
Preservatives, colorants and UV filters in cosmetic products: Safety aspects
- **Danina Krajišnik, Ljiljana Đekić** **949**  
Mikrobiološka bezbednost kozmetičkih proizvoda i potencijalni rizici za potrošače  
Microbiological safety of cosmetic products and potential risks for consumers
- **Danijela Đukić-Ćosić, Biljana Antonijević** **971**  
Zašto je potrebna toksikološka procena rizika za kozmetički proizvod?  
Why is there a need for cosmetics safety risk assessment?
- **Dragana Vasiljević, Lidija Bojović** **990**  
Organski i prirodni kozmetički proizvodi – koliko su zaista bezbedni?  
Organic and natural cosmetic products - how safe are they?



## *Bezbednost kozmetičkih proizvoda*

*Imajući u vidu da se kozmetički proizvodi (KP) koriste tokom celog života, tj. da prema procenama Evropskog udruženja kozmetičke industrije (Cosmetic Europe) prosečni korisnik /pacijent primenjuje između pet i šest KP svakoga dana, a da u sastav KP ulazi veliki broj aktivnih i pomoćnih kozmetičkih sastojaka, od kojih neki potencijalno mogu imati štetne/neželjene efekte, jasna je potreba za sveobuhvatnom i harmonizovanom procenom njihove bezbednosti, odnosno ispitivanjem kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti KP, a u cilju unapređenja i očuvanja humanog zdravlja, što jeste i osnovni postulat trenutno važeće kozmetičke regulative u Evropskoj uniji (EU). Kozmetička uredba EC 1223/2009, čije se transponovanje u nacionalnu regulativu Republike Srbije očekuje u predstojećem periodu, donosi niz novih zahteva u pogledu potreba i metodologije procene kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti KP, i, između ostalog, farmaceuta prepoznaje kao ključnog zdravstvenog profesionalca (kvalifikovanu osobu), koji, u skladu sa elementima stečenog prethodnog obrazovanja, poseduje osnov za unapređenje znanja i veština neophodnih za sprovođenje procene bezbednosti KP i/ili pripremu i tumačenje informaciji o KP, što konačno vodi ka pravilnom savetovanju korisnika/pacijenata KP, koji s pravom očekuju da u apoteci dobiju kvalitetan, efikasan i bezbedan KP. Stoga se u ovom broju Arhiva za farmaciju daje prikaz suštinskih definicija, poglavlja i članova Kozmetičke uredbe EC 1223/2009 koji se odnose na pravilno kategorisanje proizvoda, notifikaciju KP na evropskom tržištu, adekvatan izbor kozmetičkih sastojaka (tumačenje informacija iz Aneksa/Priloga uredbe), odgovarajuće deklarisanje KP, način prikupljanja informacija i pripremanje Dosijea sa informacijama o KP (engl. Product Information File (PIF)), način sprovođenja procene bezbednosti KP (mikrobiološki kvalitet, toksikološka procena, testovi kompatibilnosti sa kožom, alternativne metode za procenu bezbednosti koji su zamena za testove na životinjama), odnosno metodologiju pripreme Izveštaja o bezbednosti KP. Čitaoci će imati priliku da saznaju koji se uslovi propisuju za bezbednu izradu/proizvodnju KP, kako je moguće ispuniti specifikovane zahteve u pogledu mikrobiološkog kvaliteta KP (rokovi trajanja/upotrebe KP) i obezbediti pouzdane podatke o mikrobiološkom kvalitetu polaznih materijala (sirovina i ambalaže), te kako da se dobijene informacije dokumentuju u Izveštaju o bezbednosti KP. Prezentovaće se informacije o načinu toksikološke procene na osnovu podataka toksikoloških ispitivanja in vivo, in silico, i posebno in vitro budući da kozmetička EU regulativa zabranjuje toksikološka ispitivanja na životinjama. Dodatno, kako sve veći broj korisnika koristi ili želi da koristi prirodne i/ili organske KP, smatrajući ih „zelenijim” i bezbednijim u odnosu na konvencionalne KP, nameće se potreba za pravilnim informisanjem kako farmaceuta, tako i korisnika, o osobinama formulacija prirodnih i/ili organskih KP, podesnih kozmetičkih sastojaka, načinu procene i sertifikovanja ovih KP, pravilnom tumačenju deklarisanih sertifikata i realnom bezbednosnom profilu prirodne i organske kozmetike, u odnosu na ostale KP, što se može pročitati u aktuelnom broju Arhiva za farmaciju.*

*Prof. dr Snežana Savić*

*Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju*

*Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet*

# **Bezbednost kozmetičkih proizvoda u svetlu evropskih propisa: Kozmetička uredba 1223/2009**

**Snežana Savić<sup>1\*</sup>, Jelica Paunović<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Galenika a.d., Batajnički drum bb, 11000 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Prof. dr Snežana Savić, e-mail: snezana.savic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Nakon nekoliko ekscenčnih situacija u kozmetičkoj industriji koje su se završile smrtnim ishodom, javila se potreba za pravnim regulisanjem kozmetičke proizvodnje. Jula 1976. na snagu je stupila Kozmetička direktiva 76/768/EEZ, čiji je cilj bio da se definišu bezbednosni kriterijumi kojima se moraju prilagoditi kozmetički proizvodi i propišu pravila za njihovo obeležavanje i pakovanje. Osnovni tekst Direktive vremenom je proširivan, donošenjem sedam amandmana/dopuna i velikog broja adaptacija, što je stvorilo konfuziju. Stoga je 30.11.2009. donet novi zakonski propis, koji je na jednom mestu objedinio sve dotadašnje izmene i dopune: Kozmetička uredba Evropske komisije (EC) 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima (engl. *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products*).

Ideja vodilja za donošenje novog pravnog okvira je bila pojednostavljivanje procedura i ujednačavanje terminologije, što bi omogućilo nesmetan promet dobara kroz jedinstveno tržište Evropske unije (EU). Osnovni cilj Kozmetičke uredbe 1223/2009 je da osigura da kozmetički proizvod bude kvalitetan, efikasan i bezbedan u uslovima normalne i razumno predvidive upotrebe.

Najznačajnije promene predstavljene u okviru Uredbe 1223/2009 su: pojačani bezbednosni zahtevi za kozmetičke proizvode; uvođenje pojma „odgovorne osobe”; centralizovana evidencija svih kozmetičkih proizvoda stavljenih na tržište EU; uvođenje izveštavanja o ozbiljnim neželjenim efektima; nova pravila za upotrebu nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima.

Jedna od glavnih obaveza odgovorne osobe je izrada Dosijea sa informacijama o kozmetičkom proizvodu. On predstavlja prateći dokument za svaki kozmetički proizvod koji je dostupan na tržištu.

**Ključne reči:** Uredba EC 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima. Odgovorna osoba. Dosije sa informacijama o kozmetičkom proizvodu. Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda. Procena bezbednosti kozmetičkog proizvoda. Kozmetovigilanca.

---

## Uvod

U kontekstu ustanovljenja pravila/zahteva sa kojima treba da budu usklađeni svi kozmetički proizvodi (KP) koji se već nalaze ili treba da se nađu na tržištu Evropske unije (EU) da se obezbede nesmetano funkcionisanje tržišta i visoki nivo zaštite humanog zdravlja 30.11.2009. doneta je Uredba Evropske komisije (engl. *European Commission* (EC)) 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima koju su usvojili Evropski parlament i Savet Evrope – Kozmetička uredba EC 1223/2009 (engl. *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009*), a koja je u potpunosti, sa svim svojim odredbama, stupila na snagu 10.07.2013. godine (1). Trenutno, kao i niz godina unazad, u Republici Srbiji (RS) se pod ingerencijom Ministarstva zdravlja RS, (Sektor za sanitarni nadzor i javno zdravlje, a koji se bavi procenom predmeta opšte upotrebe, u koje spadaju i kozmetički proizvodi (kozmetička sredstva)), sprovode aktivnosti vezane za donošenje novih zakonskih propisa koji će se odnositi na područje kozmetičkih proizvoda, i u visokoj meri biti usaglašeni sa propisima EU. Podsećanja radi, u RS za područje procene KP, tj. kozmetičkih sredstava, i dalje važi regulativa usvajana tokom 20. veka, u vreme Socijalističke Federativne Republike Jugoslavije (SFRJ):

1. *Pravilnik o uslovima u pogledu zdravstvene ispravnosti predmeta opšte upotrebe, koji se mogu stavljati u promet* (Službeni list SFRJ 26/83) (*Pravilnik*) (2).
2. *Pravilnik o metodama za određivanje pH vrednosti, količine toksičnih metala i nemetala u sredstvima za održavanje lične higijene, negu i ulepšavanje lica i tela i o metodama utvrđivanja mikrobiološke ispravnosti tih sredstava* (Službeni list SFRJ 46/83) (2).

Poslednji zakonski propis (usvojen 2011), koji se delom odnosi i na KP, jeste Zakon o zdravstvenoj ispravnosti predmeta opšte upotrebe (Sl. glas. RS 92/2011), iza

kojeg nije usledilo donošenje odgovarajućih podzakonskih propisa (pravilnici) koji bi bliže uredili područje KP u RS (2).

Cilj ovog stručnog rada je da se farmaceutska struka, kao i drugi stručnjaci koji rade u oblasti KP bliže upoznaju sa zahtevima Kozmetičke uredbe EC 1223/2009, posebno onim koji se odnose na bezbednost KP.

## 1. Od Kozmetičke direktive 76/768/EEZ do Uredbe EC 1223/2009

Rad na kozmetičkoj regulativi u EU, otpočeo je sedamdesetih godina prošlog veka kada se dogodilo nekoliko tragedija koje su uključivale slučajno prisustvo heksahlorofena (dezinfekciono sredstvo), u proizvodima za bebe, što je dovelo do značajnog broja smrtnih slučajeva. U to vreme ovaj dezinficijens bio je široko korišćen u KP za odrasle, sapunima i drugim sredstvima za čišćenje lica, a 1972. godine, u Francuskoj, usled incidenta u proizvodnji, heksahlorofen se našao u talku, što je dovelo do trovanja i tragične smrti znatnog broja korisnika (3).

Posledično, u julu 1976. EU (tada Evropska ekonomska zajednica (EEZ)) donosi Kozmetičku direktivu 76/768/EEZ. Cilj je bio da se **definišu kriterijumi za bezbednost KP** i propišu pravila za njihovo obeležavanje i pakovanje. Direktiva je sadržala 15 članova i 9 Aneksa (lista/priloga) i na nju je podneto 47 amandmana (dopuna). Veliki broj amandmana je stvarao konfuziju i različite interpretacije od strane država članica. Tako je, 30.11.2009. usvojena Uredba Evropske komisije (EC) 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, koja je u potpunosti stupila na snagu 10.07.2013 (3).

## 2. Uredba EC 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima – Kozmetička uredba 1223/2009

Kozmetička uredba 1223/2009 sadrži 40 članova i 10 aneksa (1) i predstavlja glavni regulatorni okvir za finalne KP, koji se stavljaju na tržište EU. Olakšava rad svim uključenim stranama u ovom sektoru i povećava nivo bezbednosti KP (4). Već u prvom članu naglašava se ključna uloga ovog zakonskog propisa, tako da **član 1.** glasi: *Ovom Uredbom se utvrđuju pravila koja mora ispuniti svaki kozmetički proizvod koji se stavlja na tržište kako bi se osiguralo funkcionisanje zajedničkog tržišta i visok nivo zaštite zdravlja ljudi* (1).

Najznačajnije promene predstavljene u okviru Kozmetičke uredbe 1223/2009 su:

- Pojačani bezbednosni zahtevi za KP - naime, proizvođači moraju poštovati specifične zahteve u pripremi **Izveštaja o bezbednosti kozmetičkog proizvoda** pre stavljanja proizvoda na tržište (Aneks I/Prilog I Uredbe).
- Uvođenje pojma „odgovorne osobe” (engl. *Responsible person* (RP)) - samo KP za koje je pravno ili fizičko lice unutar EU naznačeno kao „odgovorna

osoba” mogu se staviti na tržište EU. Uredba 1223/2009 omogućava preciznu identifikaciju odgovorne osobe i jasno navodi njene obaveze.

- Centralizovana evidencija/notifikacija svih KP koji se stavljaju na tržište EU - proizvođači moraju da prijave svoje proizvode preko portala za prijavljivanje/notifikaciju KP EU (engl. *Cosmetic Product Notification Portal, CPNP*).
- Uvođenje izveštavanja o ozbiljnim neželjenim efektima - odgovorna osoba (RP) ima obavezu da obavesti nacionalne vlasti o ozbiljnim neželjenim efektima, ako su nastali upotrebom određenih KP. Vlasti će takođe prikupljati informacije od korisnika, zdravstvenih radnika i drugih profesionalaca, a u obavezi su da informacije o neželjenom efektu KP dele sa drugim zemljama članicama EU.
- Uvode se nova pravila za upotrebu nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima - boje, konzervansi i UV-filtiri, uključujući one koji su nanomaterijali, moraju biti eksplicitno odobreni. Proizvodi koji sadrže druge nanomaterijale, koji nisu drugačije ograničeni Kozmetičkom uredbom 1223/2009 o KP, biće predmet potpune procene bezbednosti na nivou EU, ako Komisija (EC) ima razloga za zabrinutost. Nanomaterijali moraju biti označeni na spisku sastojaka rečju (sufiksom) „*nano*” u zagradi, koja sledi iza naziva supstance, npr. *Titanium dioxide(nano)* (1, 4-6).

## **2. 1. Definicije u Kozmetičkoj uredbi 1223/2009**

Kozmetička uredba 1223/2009 u **članu 2.** daje definiciju KP u kojoj se opisuju mesto i svrha primene KP, što je od velikog značaja za kategorizaciju određenog proizvoda kao kozmetičkog i ima tesnu vezu sa aspektom bezbednosti proizvoda.

U **članu 2.** se navodi: ***Kozmetički proizvod*** je bilo koja supstanca ili smeša supstanci namenjena da dođe u kontakt sa spoljašnjim delovima ljudskog tela (*epidermis, kosa, nokti, usne i spoljašnji genitalni organi*) ili sa zubima i sluzokožom usne duplje, u cilju isključivo ili primarno čišćenja, parfemisanja, menjanja izgleda, zaštite, održavanja u dobrom stanju ili korekcije mirisa tela (1).

Iz prethodnog je jasno da je KP supstanca ili smeša supstanci. Na primer, predmet, čak i ako se stavlja na kožu radi postizanja kozmetičkog efekta, nije kozmetički proizvod. Ali, supstanca ili smeša supstanci koje se oslobađaju iz predmeta jesu kozmetički proizvod (npr. losion u kozmetičkim vlažnim maramicama) (4).

U nastavku **člana 2. (stav 2)** jasno piše da „*supstanca ili smeša supstanci namenjena za gutanje, udisanje, ubrizgavanje ili implantaciju u ljudsko telo ne smatra*

se kozmetičkim proizvodom”. Na ovaj način se naglašava koji proizvodi (lekovi, medicinska sredstva) ne mogu biti KP.

Uredba, nadalje, definiše pojmove *proizvođač, distributer, uvoznik*, i, sa aspekta bezbednosti KP, veoma važne termine vezane za pojavu neželjenih efekata, na sledeći način (1, 4, 6):

1. *Neželjeni efekat* označava štetnu reakciju po ljudsko zdravlje koja se može pripisati uobičajenoj ili razumno predvidivoj upotrebi kozmetičkog proizvoda.
2. *Ozbiljan neželjeni efekat* podrazumeva neželjeni efekat koji kao rezultat ima privremenu ili trajnu funkcionalnu onesposobljenost, invaliditet, hospitalizaciju, kongenitalne anomalije ili direktne vitalne rizike ili smrt.

## 2. 2. *Odgovorna osoba*

Ključni princip Uredbe je da je fizičko ili pravno lice koje KP plasira i čini dostupnim na tržištu, odgovorno za taj proizvod i naziva se „*odgovorna osoba*” (*engl. Responsible Person, RP*). Odgovornost te osobe ili kompanije (najčešće proizvođač ili uvoznik, **član 4**) je da osiguraju da je proizvod bezbedan i da ispunjava zahteve Kozmetičke uredbe 1223/2009 (4).

Da bi se KP našao na tržištu, **potrebno je da je bezbedan za ljudsko zdravlje i da je sprovedena procena bezbednosti od strane kompetentnih autoriteta**. Sve ove zahteve osigurava odgovorna osoba (4), u skladu sa sledećim navodima (**članovi 3. i 10**) (1):

*Kozmetički proizvod dostupan na tržištu mora biti bezbedan za zdravlje ljudi kada se koristi pod uobičajenim ili razumno predvidivim uslovima upotrebe (...)*

*Kako bi se pokazalo da je kozmetički proizvod u skladu sa članom 3., odgovorna osoba će, pre plasiranja kozmetičkog proizvoda na tržište, osigurati **da kozmetički proizvod prođe procenu bezbednosti na osnovu relevantnih informacija***

Ukoliko postoji bilo kakvo pitanje/nedoumica vezano za bezbednost KP, njegovo pakovanje ili obeležavanje, odgovorna osoba je ta koja se smatra odgovornom i kojoj će pitanja/nedoumice biti upućene. Ukoliko se ustanovi da proizvod nije u potpunosti u skladu sa Kozmetičkom uredbom 1223/2009 i odgovarajućim vodičima, odgovorna osoba će biti kažnjena. Korektivne mere i kazne zavise od ozbiljnosti prekršaja i srazmerne su riziku koji je prekršaj stvorio ka krajnjem korisniku/potrošaču. **Neppravilnosti pri obeležavanju se vrlo jednostavno otklanjaju, dok je u slučaju propusta pri proceni bezbednosti, predviđena i zatvorska kazna (4).**

U zavisnosti da li se proizvod proizvodi ili uvozi u EU, odgovorna osoba može da bude proizvođač ili uvoznik. Proizvođač sa poslovnim sedištem u EU je odgovorna osoba za KP koji se proizvodi u okviru EU. Ukoliko je poslovno sedište proizvođača izvan EU, dužan je da pismeno imenuje odgovornu osobu sa sedištem u EU, koja to mora prihvatiti pismenim putem. Uvoznik je odgovorna osoba za KP koje uvozi i stavlja na tržište EU (1, 4-6).

Ime, ili registrovano ime odgovorne osobe, kao i adresa (**član 19, tačka 1(a)**) moraju biti naznačeni na primarnom (unutrašnjem) i sekundarnom (spoljašnjem) pakovanju KP. Mogu se koristiti i skraćenice imena koje omogućavaju jasnu identifikaciju te osobe. Takođe, može se naznačiti više adresa, ali se mora istaći ona na kojoj je dostupan **Dosije sa informacijama o proizvodu** (engl. *Product information file (PIF)*) (1, 7, 8).

Ključna obaveza odgovorne osobe je da osigura da svaki KP dostupan na tržištu EU bude u skladu sa zahtevima navedenim u sledećim članovima Kozmetičke uredbe 1223/2009: **član 3. Bezbednost; član 8. Dobra proizvođačka praksa** (engl. *Good Manufacturing Practice (GMP)*); **član 10. Procena bezbednosti; član 11. Dokument/Dosije sa informacijama o kozmetičkom proizvodu; član 12. Uzorkovanje i analiza; član 13. Prijava/notifikacija; član 14. Ograničenja za supstance navedene u Aneksima/Prilozima; član 15. Supstance klasifikovane kao CMR (kancerogene, mutagene i supstance toksične po reprodukciju); član 16. Nanomaterijali; član 17. Tragovi zabranjenih supstanci; član 18. Ispitivanja na životinjama; član 19 (tačke 1,2 5). Obeležavanje; član 20. Tvrdnje o proizvodima (kozmetičke tvrdnje); član 21. Pristup informacijama od javnog značaja; član 23. Ozbiljni neželjeni efekti; član 24. Podaci o supstancama** (1, 9).

Obaveza odgovorne osobe je i da preduzme korektivne mere, povuče sa tržišta ili vrati od korisnika KP koji je prethodno bio dostupan na tržištu, a ima razloga za sumnju da nije u skladu sa Kozmetičkom uredbom 1223/2009 (1, 9).

Distributer, takođe, može biti odgovorna osoba ukoliko stavlja KP pod svojim imenom/zaštitnim znakom na tržište ili izvrši izmene na proizvodu koje mogu uticati na njegovu usklađenost sa Kozmetičkom uredbom 1223/2009. Prema **članu 6**, distributer je dužan da proveri usklađenost proizvoda sa **članom 19** (*obeležavanje kozmetičkog proizvoda*). Takođe, ukoliko posumnja u usklađenost proizvoda sa zahtevima Kozmetičke uredbe 1223/2009, ne sme ga učiniti dostupnim, a već dostupne proizvode treba da povuče sa tržišta. U obavezi je da uslovima skladištenja i transporta ne naruši usklađenost proizvoda sa zahtevima Kozmetičke uredbe 1223/2009 (1).

### ***2. 3. Dobra proizvođačka praksa***

KP koji se stavljaju na tržište EU prema Kozmetičkoj uredbi 1223/2009 treba da budu proizvedeni u uslovima koji su usklađeni sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse, odnosno kozmetičkog GMP-a (cGMP). Izbor cGMP-a je u načelu dobrovoljan, ali Uredba 1223/2009 daje podsticaj za praćenje evropskog standarda ISO 22716:2007. Ako proizvod prati ovaj standard, koji je od strane EU prepoznat kao standard usklađen sa zahtevima cGMP-a, implicitna je pretpostavka o usklađenosti sa zahtevima Uredbe vezanim za GMP. Ako se, međutim, prati drugi standard, od odgovorne osobe se može zahtevati da pokaže da taj standard definiše jednak ili viši nivo zahteva od ISO 22716:2007 (1, 4).

U smislu dokaza, ili elementa neophodne dokumentacije, nije neophodno pribaviti spoljnu, zvaničnu sertifikaciju o usklađenosti sa standardom cGMP. Dovoljno je da odgovorna osoba uključi u informacije o proizvodu izveštaj/izjavu o usklađenosti proizvodnje sa zahtevima cGMP-a. Međutim, formalna cGMP sertifikacija može olakšati inspeksijski rad nadležnim telima i smanjiti nivo detaljnosti dokaza i dokumentacije kojom se očekuje da odgovorna osoba potkrepi svoje izjave vezane za GMP. Poštovanje zahteva cGMP treba da garantuje visok kvalitet, prvenstveno mikrobiološki kvalitet KP, što je predmet procene bezbednosti datog KP, i neizostavno je u vezi sa potencijalnim rizikom po zdravlje korisnika KP (1, 4).

### ***2. 4. Procena bezbednosti i Dosije sa informacijama/podacima o proizvodu***

**Član 10.** svojim stavovima/zahtevima odražava strategiju evropskog zakonodavca da dopuni prethodne obimne zakonske odredbe o supstancama (pozitivne i negativne liste) sa većom odgovornošću proizvođača za svaki pojedinačni proizvod i njegove sastojke (1, 7, 8). Deo **člana 10** glasi:

*1. (...) odgovorna osoba pre stavljanja kozmetičkog proizvoda na tržište treba da osigura da kozmetički proizvod prođe procenu bezbednosti na osnovu relevantnih informacija (...)*

Procena bezbednosti predstavlja glavni element Dosijea sa informacijama o proizvodu. Ona je sastavni deo ekspertskog izveštaja sačinjenog od nekoliko delova (modula) koji mogu biti skladišteni u različitim bazama podataka. Izveštaj, minimalno, mora sadržati informacije naznačene u naslovima Aneksa/Priloga I Kozmetičke uredbe 1223/2009 (1, 4, 7).

Odgovorna osoba je dužna da osigura da se pri proceni bezbednosti u obzir uzimaju predviđena upotreba proizvoda i predviđena sistemska izloženost pojedinim sastojcima u konačnoj formulaciji. Takođe, obezbeđuje da se izveštaj sa podacima o proceni bezbednosti redovno ažurira dodatnim relevantnim podacima prikupljenim nakon plasiranja proizvoda na tržište (1, 9).

Procenu bezbednosti KP potrebno je da izvrši lice koje poseduje diplomu ili drugi dokaz formalne kvalifikacije dodeljene po završetku univerzitetskog kursa teorijskih i praktičnih studija farmacije, toksikologije, medicine ili neke druge srodne discipline. Nije neophodno da bude sa sedištem u EU. Preporučljivo je da pored formalne kvalifikacije, procenitelj ima i praktično iskustvo u ovoj oblasti da bi procena bila što adekvatnije urađena (1, 4).

Odgovorna osoba treba da (1, 9):

- izradi **Dosije sa informacijama/podacima o proizvodu** (PIF) za svaki KP koji je dostupan na tržištu i omogući uvid u isti kontrolnim nadležnim telima;
- osigura da kvalifikovani procenitelj vrši procenu bezbednosti;
- da čuva i redovno ažurira dokument sa informacijama o proizvodu u skladu sa novim relevantnim podacima;
- omogući pristup specifičnim delovima dokumenta sa informacijama o proizvodu zainteresovanim članovima javnosti (1, 4) - prema **članu 21. (Pristup informacijama od javnog značaja)**; treba da osigura pristup kvalitativnom i kvantitativnom sastavu proizvoda; u slučaju parfema i aromatičnih smeša da dostavi kodni broj i ime dobavljača, kao i informaciju o postojećim podacima o neželjenim i ozbiljnim neželjenim efektima koji su posledica upotrebe KP.

Uredba zahteva da se PIF čuva u elektronskoj ili nekoj drugoj (npr. papirnoj) formi, tako da je lako dostupan na uvid kompetentnim nadležnim telima država članica EU. PIF je potrebno pisati na jeziku koji je lako razumljiv kontroloru koji treba da proverava dokumentaciju (1).

PIF je dostupan u jednoj državi članici EU. Sve informacije sadržane u dosijeu su intelektualna svojina odgovorne osobe i, na zahtev, lako su dostupne kompetentnim nadležnim telima. U slučaju upućivanja odgovornoj osobi opravdanog zahteva od strane druge države članice, takvo pitanje se prosleđuje nadležnim telima države u kojoj se PIF čuva, koji kad obave konsultacije sa odgovornom osobom u svojoj državi, odgovor prosleđuju nadležnim telima države koja je napravila upit (1, 4-7).

**Član 11.** Kozmetičke uredbe 1223/2009 jasno definiše informacije koje PIF treba da sadrži, kako sledi (1):

2. PIF treba da sadrži sledeće informacije i podatke, koje treba ažurirati prema potrebi:

- (a) opis kozmetičkog proizvoda koji omogućava da se Dosije sa informacijama o proizvodu jasno poveže sa kozmetičkim proizvodom;
- (b) izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda (Tabela I);
- (c) opis metode proizvodnje i izjavu o usklađenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom;
- (d) dokaz efekta za koji se tvrdi da kozmetički proizvod ostvaruje, tamo gde je to opravdano prirodom ili efektom kozmetičkog proizvoda;
- (e) podatke o bilo kakvim ispitivanjima na životinjama koje je izvršio proizvođač, njegovi zastupnici ili dobavljači u vezi sa razvojem ili procenom bezbednosti kozmetičkog proizvoda ili njegovih sastojaka, uključujući bilo koje ispitivanje na životinjama izvršeno kako bi se ispunili zakonski ili regulatorni zahtevi trećih zemalja.

**Tabela I** Delovi i poglavlja Izveštaja o bezbednosti KP (1)

**Table I** Parts and chapters of Cosmetic product safety data report (1)

### **Deo A**

#### **INFORMACIJE O BEZBEDNOSTI KOZMETIČKOG PROIZVODA**

- Kvalitativni i kvantitativni sastav KP
- Fizičko-hemijske osobine i stabilnost
- Mikrobiološki kvalitet
- Tragovi nečistoća, informacije o pakovnom materijalu
  - ekspertske izveštaje sačinjen od nekoliko modula - Aneks I/Prilog I
- Uobičajena i razumno predvidiva upotreba KP
- Izloženost KP
- Izloženost sastojcima KP
- Toksikološki profil supstanci
- Neželjeni i ozbiljni neželjeni efekti
- Informacije o KP

### **Deo B**

#### **PROCENA BEZBEDNOSTI KOZMETIČKOG PROIZVODA**

- Zaključak procene
- Upozorenje na deklaraciji i uputstvo za upotrebu
- Obrazloženje
- Preporuke procenitelja i odobravanje dela B

Iz prethodnog je jasno da PIF mora biti lako dostupan sve vreme dok se proizvod nalazi na tržištu. Međutim, Kozmetička uredba 1223/2009 predviđa i čuvanje ovog dokumenta 10 godina nakon datuma kada je poslednja serija proizvoda plasirana na tržište (1, 8, 9).

## **2. 5. Prijava proizvoda**

Kozmetička uredba 1223/2009 zamenila je sve nacionalne propise i uvela centralizovanu bazu podataka za prijavu (notifikaciju) proizvoda koja se zove Portal za prijavu kozmetičkih proizvoda (*engl. Cosmetic Products Notification Portal, CPNP*) (1).

**Član 13.** Uredbe 1223/2009 jasno definiše podatke koje je potrebno da odgovorna osoba dostavi CPNP-u pri prijavi proizvoda: kategorija i ime KP; ime/naziv i adresa odgovorne osobe; država porekla za uvezene proizvode; država članica u kojoj se proizvod stavlja na tržište; spisak supstanci koje su prisutne u obliku nanomaterijala. Njihov opis vrši se u skladu sa tačkom 2 preambule Aneksa/Priloga II do IV; ime i CAS (*engl. Chemical Abstracts Service*) broj za supstance koje su označene kao kancerogene, mutagene ili toksične po reprodukciju (CMR); okvirna formulacija - prema **članu 2.(s)** („*formulacija kojom se navodi kategorija ili funkcija sastojaka i njihova najveća koncentracija u kozmetičkom proizvodu, ili kojom se pružaju odgovarajući kvantitativni i kvalitativni podaci*”). Nakon plasiranja proizvoda na tržište, odgovorna osoba prilaže originalnu deklaraciju i fotografiju odgovarajućeg pakovanja kada za to postoje uslovi. Informacije o okvirnoj formulaciji namenjene su isključivo za upotrebu od strane *Centra za nadzor nad otrovima*, tako da se mogu preduzeti brze i odgovarajuće mere lečenja u slučaju trovanja. Ostali podaci su namenjeni za upotrebu jedino od strane nadležnih državnih tela (1, 8, 9).

Distributer koji stavlja na tržište jedne zemlje proizvod koji je već dostupan na tržištu druge zemlje i na vlastitu inicijativu prevede deklaraciju, da bi bila u skladu sa nacionalnim propisima, dužan je da u elektronskom obliku dostavi Evropskoj komisiji sledeće podatke: kategoriju kozmetičkog proizvoda, njegovo ime u zemlji iz koje se izvozi i ime u zemlji u koju se uvozi; ime države članice u kojoj se proizvod stavlja na tržište; vlastito ime i adresu; ime i adresu odgovorne osobe (1, 4).

## **2. 6. Sastav kozmetičkog proizvoda**

Uredba 1223/2009 o KP ne nameće standarde formula koje bi predstavljale okvir za formulacije kojih bi proizvođači morali da se pridržavaju. Izbor bezbednih supstanci/sastojaka i nivo njihove upotrebe, primarno je, odgovornost „odgovorne osobe” (1, 4, 7-9).

Za neke grupe supstanci zakonodavac je ipak shvatio da je potrebno stvoriti harmonizovano ograničenje u pogledu njihove upotrebe kako bi se, uslovno rečeno, garantovala bezbednost KP. Iz tog razloga, koncipirane su liste sastojaka sa posebnim statusom (Aneksi/Prilozi II do VI), kao tehnički, i veoma koristan dodatak u okviru Kozmetičke uredbe 1223/2009 (1, 4), čiji je spisak i opis dat u Tabeli II.

**Tabela II** Pregled sadržaja Kozmetičke uredbe 1223/2009 (4)

**Table II** Overview of the EC Regulation 1223/2009 on cosmetic products (4)

POGLAVLJE	NASLOV	ČLAN
<b>I</b>	Područje primene, definicije	1- 2
<b>II</b>	Bezbednost, odgovornost, slobodan protok	3- 9
<b>III</b>	Procena bezbednosti, dokumentacija s podacima o proizvodu, notifikacija	10- 13
<b>IV</b>	Ograničenja za određene supstance	14- 17
<b>V</b>	Ispitivanja na životinjama	18
<b>VI</b>	Informacije za korisnike	19- 21
<b>VII</b>	Nadzor nad tržištem	22- 24
<b>VIII</b>	Neispunjavanje obaveza, zaštitna klauzula	25- 28
<b>IX</b>	Administrativna saradnja	29- 30
<b>X</b>	Mere za implementaciju, završne odredbe	31- 40
<b>Aneks/Prilog I</b>	Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda	
<b>Aneks/Prilog II</b>	Lista/popis supstanci zabranjenih za upotrebu u kozmetičkim proizvodima	
<b>Aneks/Prilog III</b>	Lista/popis supstanci koje kozmetički proizvod ne sme da sadrži osim uz navedena ograničenja	
<b>Aneks/Prilog IV</b>	Lista/popis dozvoljenih boja u kozmetičkim proizvodima	
<b>Aneks/Prilog V</b>	Lista/popis dozvoljenih konzervanasa u kozmetičkim proizvodima	
<b>Aneks/Prilog VI</b>	Lista/popis dozvoljenih UV filtera u kozmetičkim proizvodima	
<b>Aneks/Prilog VII</b>	Oznake/simboli koje se upotrebljavaju na pakovanjima/ kontejnerima kozmetičkih proizvoda	
<b>Aneks/Prilog VIII</b>	Lista/popis validiranih alternativnih metoda kao zamena za testove na životinjama	
<b>Aneks/Prilog IX</b>	Popis verzija Kozmetičke direktive 76/768/EEZ i svih njenih dopuna	
<b>Aneks/Prilog X</b>	Uporedna tabela propisa u Kozmetičkoj direktivi 76/768/EEZ i Uredbi 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima	

Da bi se olakšala identifikacija supstanci u svim Prilozima, koriste se sledeći deskriptori: međunarodni nezaštićeni naziv (*engl. International Nonproprietary Name, INN*); CAS (*engl. Chemical Abstract Service*) broj; EINECS (*engl. The European Inventory of Existing Commercial Substances*) broj; ime iz Međunarodnog rečnika kozmetičkih sastojaka (*engl. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)*) (**član 33**).

Prema **članu 17**, nenamerno prisustvo malih količina zabranjenih supstanci, kao posledica tragova nečistoća u prirodnim i sintetskim sastojcima, ili usled proizvodnog postupka i skladištenja, a što je tehnički neizbežno, u dobroj proizvođačkoj praksi, dozvoljeno je pod uslovom da ne utiče na bezbednost gotovog proizvoda (1, 4).

Aneksi/Prilozi se uglavnom ažuriraju jednom godišnje, ali, ukoliko se javi realni problem ili sumnja u bezbednost KP, ažuriranje se može vršiti i češće. Nadležnim telima Evropske komisije se dostavljaju dokumenta o sastojku (kompletni toksikološki podaci), bilo da se želi dodati novi sastojak na pozitivnu listu ili se želi modifikovati restriktivni status već postojeće supstance. Evropska komisija dokumentaciju prosleđuje Naučnom komitetu za bezbednost potrošača (*engl. Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS*). Kada dobije odgovor od njih, Komisija priprema, najpre, nacrt izmena, a potom i amandman, koji se objavljuje u Službenom glasniku Evropske unije (*engl. Official Journal of the European Union*) i time se menja status date supstance (1, 4).

U slučaju sumnje na ozbiljan zdravstveni rizik, država članica može istog časa zabraniti proizvod. Dužna je da o tome, kao i o razlozima zabrane obavesti ostale države članice i Evropsku komisiju koja će proceniti opravdanost ovakve odluke (**član 27**) (1).

#### Član 27.

1. (...) ako nadležno telo utvrdi ili opravdano sumnja da kozmetički proizvod ili proizvodi dostupni na tržištu predstavljaju ili bi mogli predstavljati ozbiljan rizik za zdravlje ljudi, preduzima sve primerene privremene mere kako bi osiguralo povlačenje tog ili tih proizvoda sa tržišta, njihov povratak od potrošača ili drugačije ograničavanje njihove dostupnosti na tržištu.

Dve grupe supstanci imaju dodatne regulatorne zahteve, suštinski važne za bezbednost konačnog KP (1):

- prema **članu 15**, supstance klasifikovane kao CMR (kancerogene, mutagene i reproduktivno toksične) su zabranjene za upotrebu u KP. Izuzeci se mogu odobriti na osnovu određenih uslova (nepostojanje odgovarajuće alternative, dokazana bezbednost za određene društvene grupe, usaglašenost sa zakonima o hrani);
- prema **članu 16**, posebno se razmatraju KP koji sadrže nanomaterijale.

## ***Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima***

U **članu 2.** (1k) Uredba 1223/2009 definiše „*nanomaterijal*” kao nerastvorljiv ili bioodrživ materijal sa jednom ili više spoljnih dimenzija ili sa unutrašnjom strukturom na skali od 1 do 100 nm (1).

Za KP koji sadrže nanomaterijale potrebno je da odgovorna osoba o tome obavesti Portal za prijavu kozmetičkih proizvoda (CPNP), šest meseci pre stavljanja proizvoda na tržište. Podaci koji se dostavljaju su sledeći:

- hemijski naziv (IUPAC) nanomaterijala kao i druge karakteristike definisane tačkom 2 preambule i Aneksima II do VI (INN ime, CAS, EINECS i XAN broj i naziv iz rečnika uobičajenih imena sastojaka);
- specifikacija nanomaterijala - veličina čestica, fizičko- hemijska svojstva;
- procena količine nanomaterijala koja se namerava staviti na tržište u toku jedne godine;
- toksikološki profil nanomaterijala;
- podaci o bezbednosti nanomaterijala, s obzirom na vrstu KP i način upotrebe;
- razumno predvidivi uslovi izloženosti (1, 4).

U slučaju da Komisija ima konkretne sumnje po pitanju bezbednosti nanomaterijala, ona će bez odlaganja zahtevati od *SCCS-a* da dostavi svoje mišljenje o bezbednosti nanomaterijala za upotrebu u KP. Ova informacija treba da se učini javnom. Komisija na godišnjem nivou iznosi Evropskom parlamentu i Savetu podatke o upotrebi nanomaterijala u KP, uključujući i one koji se koriste kao boje, UV filteri i konzervansi (4).

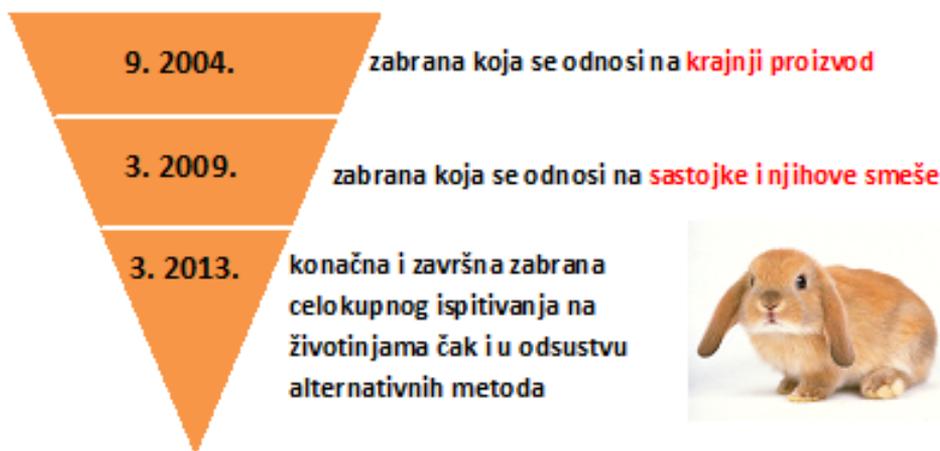
Odredbe **člana 16.** ne primenjuju se na nanomaterijale koji se koriste kao boje, UV filteri ili konzervansi. Nanomaterijali moraju biti označeni prema **članu 19 stav 1(g)** na spisku sastojaka rečju „nano” u zagradi iza naziva sastojka.

### ***2. 7. Ispitivanja KP i kozmetičkih sastojaka na životinjama***

Uredba u **članu 18.** jasno zabranjuje ispitivanja na životinjama. Zabranjuje se stavljanje na tržište KP čija je konačna formulacija u cilju ispunjavanja zahteva Kozmetičke uredbe 1223/2009 ispitivana na životinjama (Slika 1). Takođe, zabranjuje se i stavljanje KP koji sadrži sastojke ili kombinacije sastojaka koji su ispitivani na životinjama. U izuzetnim slučajevima može se odstupiti od ovih zabrana i dobiti dozvola da se neka ispitivanja izvrše na životinjama. U tom slučaju, država članica podnosi zahtev Komisiji za odstupanje od propisa, koja nakon konsultacija sa *SCCS-om*, odobrava odstupanje putem obrazložene odluke. Inače, ovo odstupanje odobrava se samo u dva slučaja (1, 10):

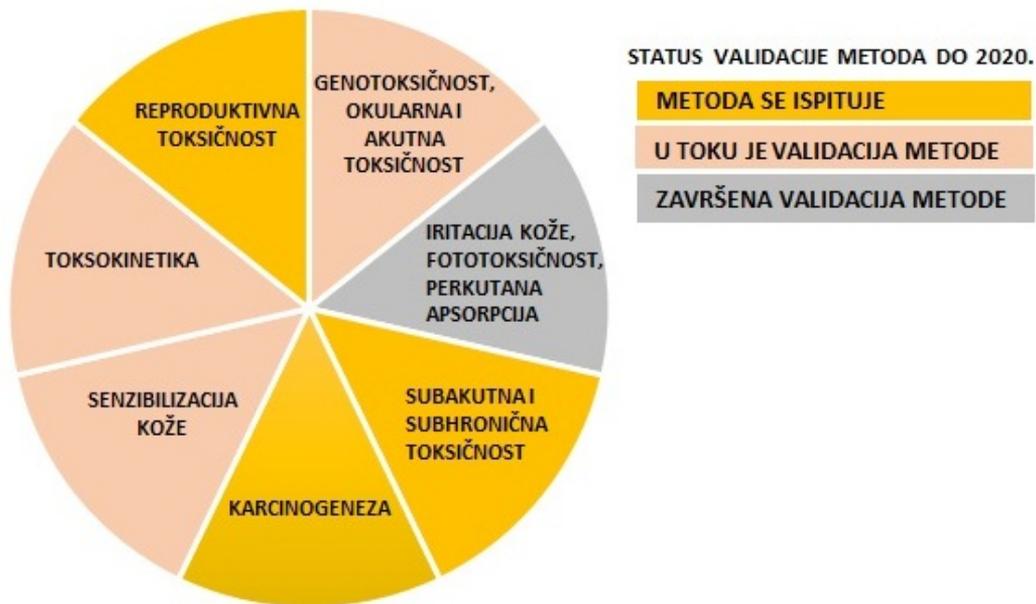
1. Ako je sastojak u širokoj upotrebi i ne može se zameniti drugim koji vrši sličnu funkciju.
2. Ako se dokaže postojanje posebnog rizika po zdravlje ljudi, pa je potreba za ispitivanjem na životinjama opravdana.

Alternativne metode ispitivanjima na životinjama su *in vitro* testovi koji se sprovode primenom validiranih ćelijskih kultura, zamena za humana tkiva (npr. rekonstruisani humani epidermis za procenu iritacionog potencijala kozmetičkih sastojaka ili finalnih KP...). Razvoj pouzdanih alternativnih metoda predstavlja veliki naučni izazov. Potrebno je da alternativna metoda pouzdano predviđa kompleksne reakcije celog organizma na potencijalno štetan efekat stranih supstanci. Zamena pojedinačnog eksperimenta na životinjama obično zahteva kombinaciju nekoliko alternativnih *in vitro* metoda (1, 4, 10).



**Slika 1. Ključni datumi zabrane ispitivanja kozmetičkih proizvoda na životinjama (10)**  
**Figure 1. Key dates for banned animal testing of cosmetic products (10)**

Uprkos značajnom napretku, alternativne metode koje bi zamenile ispitivanja na životinjama za procenu određenih aspekata bezbednosti (toksičnost ponovljenih doza, reproduktivna toksičnost i toksokinetika) još uvek nisu prihvaćene (Slika 2). Dok se alternativnim metodama ispitivanja ne budu pokrile sve toksikološke krajnje tačke, kozmetička industrija je ograničena u mogućnostima da uvodi nove sastojke, postojeće upotrebljava u nove svrhe ili odgovori na nova pitanja u vezi sa bezbednošću postojećih sastojaka (10).



Slika 2. - Status validacije alternativnih metoda kao zamena za testove na životinjama do 2020. (10)

Figure 2. Validation status of alternative methods as replacement for animal testing: projections until 2020 (10)

Treba napomenuti da su u **članu 18.** date i definicije gotovog KP, kao i prototipa kozmetičkog proizvoda (1).

Član 18.(3) glasi (1):

- (a) „gotov kozmetički proizvod“ predstavlja kozmetički proizvod u konačnoj formulaciji koji se kao takav stavlja na tržište i čini dostupnim krajnjem korisniku, ili njegov prototip;
- (b) „prototip“ označava prvi model ili formulaciju koja još nije serijski proizvedena i od koje se gotovi kozmetički proizvod umnožava ili konačno razvija.

### 2.8. Podaci za potrošače i obeležavanje KP

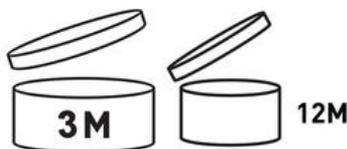
Kozmetička uredba 1223/2009 zahteva da svi KP budu obeleženi na adekvatan način. Na ovaj način korisnik je informisan o sastavu, roku upotrebe nakon prvog otvaranja proizvoda (engl. *Period after opening (PAO)*), minimalnom roku

trajanja/upotrebe KP, kozmetičkim efektima, načinu upotrebe, posebnim bezbednosnim rizicima (deklariše se prisustvo alergena, odsustvo pojedinih sastojaka vezano za određenu grupu korisnika itd). U nastavku teksta dat je pregled obaveznih podataka i obeležja/simbola koji se utiskuju na pakovanje KP (1, 4):

- I. **Ime (registrovano) odgovorne osobe** - mogu se koristiti skraćenice ako omogućavaju jasnu identifikaciju odgovorne osobe ili može biti navedeno više adresa, ali mora biti istaknuta ona na kojoj je PIF (najčešće je podvučena).
- II. **Nominalni sadržaj u trenutku pakovanja**, maseno ili zapreminski (izuzetak: pakovanja koja sadrže < 5 g ili ml, besplatni uzorci, jednostozna pakovanja, proizvodi kod kojih ovaj podatak nije relevantan (npr. kuglice za kupanje).
- III. **Datum do koga će KP pod odgovarajućim uslovima čuvanja nastaviti da ispunjava svoju prvobitnu funkciju (minimalni rok trajanja).**
  1. **Rok trajanja kraći od 30 meseci** - može da se obeleži na dva načina: „*upotrebljivo do*” određenog datuma (npr. *datum/mesec/godina* ili *mesec/godina*) ili simbolom peščanika (Slika 3), sa navođenjem datuma isteka roka (npr. *datum/mesec/godina* ili *mesec/godina*);



a)



b)



c)

Slika 3. Simboli koji se utiskuju na pakovanje KP: a) minimalni rok trajanja; b) period nakon prvog otvaranja KP; c) simbol koji ukazuje na dodatne informacije o KP u umetnutom uputstvu (1)

Figure 3. Symbols which should appear on cosmetic product packaging:

- a) minimum durability;
- b) period after opening (PAO);
- c) refer to insert symbol (1)

**2. Rok trajanja KP duži od 30 meseci** – na proizvodu se označava PAO (u toku koga proizvod zadržava svoju prvobitnu funkciju i može se bezbedno koristiti nakon prvog otvaranja); označava se simbolom otvorene kutijice sa naznačenim brojem meseci (npr. 3M, 6M, 12M koji su utisnuti unutar ili pored simbola kutijice); ovaj zahtev se ne primenjuje za proizvode za jednokratnu upotrebu, za koje ne postoji rizik od kvarenja i proizvode koji se ne otvaraju u cilju primene. Kod KP koji imaju oznaku za PAO, rok upotrebe može, ali i ne mora biti obeležen.

**IV. Posebne mere predostrožnosti koje treba poštovati tokom upotrebe.**

**V. Serijski broj proizvoda** - kod malih kontejnera gde iz praktičnih razloga nije moguća oznaka serijskog broja, obavezno je da bude naveden na pakovanju.

**VI. Namena (uputstvo za upotrebu) KP.**

**VII. Spisak sastojaka**, na sledeći način:

- Ispred spiska sastojaka mora stajati reč „sastojci”: (engl. *Ingredients*).
- Spisak sastojaka može biti naznačen samo na pakovanju.
- Nečistoće u polaznim sirovinama/materijalima i pomoćni tehnički materijali koji nisu prisutni u finalnom kozmetičkom proizvodu se ne smatraju sastojcima.
- Parfemi i aromatična jedinjenja se naznačavaju izrazima „parfem” ili „aroma”. Dodatni zahtevi za obeležavanjem se nalaze u odeljku „ostalo”, Aneksu/Prilogu III (26 potencijalnih alergena za koje se zahteva obavezno obeležavanje u okviru popisa kozmetičkih sastojaka).
- Redosled navoda sastojaka u popisu odgovara opadajućem udelu mase sastojka u KP, uključujući i one sastojke zastupljene sa 1%; sastojci sa udelom manjim od 1% se mogu navoditi bilo kojim redom.
- Sastojci prisutni u obliku nanomaterijala moraju biti jasno navedeni. Nakon imena sastojka, navodi se reč „nano” u zagradi - ( nano ).
- Boje mogu biti navedene bilo kojim redom, nakon drugih kozmetičkih sastojaka. Za dekorativne KP, mogu biti navedene pod uslovom da se dodaju reči „mogu sadržati” ili simbol "+/-". Gde je primenjivo, može se koristiti nomenklatura prema Kolor indeksu (engl. *Color Index, CI*), što predstavlja oznaku CI i šestocifreni broj koji ima ta boja.
- Prema članu 33. Uredbe, imena sastojaka se navode zajedničkim imenom sastojka, odnosno kao INCI imena, koja su objavljena u Međunarodnom rečniku

kozmetičkih sastojaka. U odsustvu zajedničkog imena, može se koristiti naziv prema opšte prihvaćenoj nomenklaturi.

Kod proizvoda na kojima je iz praktičnih razloga nemoguće navesti popis sastojaka i mere predostrožnosti, potrebno je dati informacije na priloženom papiru/kartici tako da se na ambalaži navodi simbol otvorene knjige (Slika 3c), uz naznaku skraćene informacije koja upućuje korisnika gde može dobiti dodatne informacije (1, 4).

Jezik na kome treba pisati informacije navedene u članu 19, određuje se zakonom države u kojoj se proizvod plasira na tržište krajnjem kupcu (1).

Kozmetička uredba 1223/2009 definiše dve vrste ambalaže/pakovanja za KP (1, 4):

- kontejner (primarna ili unutrašnja ambalaža) koji dolazi u direktni kontakt sa proizvodom;
- pakovanje (sekundarna ili spoljašnja ambalaža) je namenjena da sadrži jedan ili više kontejnera.

## ***2. 9. Tvrdnje na kozmetičkom proizvodu***

**Član 20.** Uredbe daje u stavu jedan osvrt na potrebu uređivanja područja iznošenja određenih tvrdnji ili navoda koji su vezani za aspekte efikasnosti i/ili bezbednosti KP i glasi (1):

*1. Prilikom obeležavanja, stavljanja na tržište i reklamiranja kozmetičkih proizvoda nije dozvoljeno koristiti tekst, imena, robne žigove, slike i druge oznake kojima se tim proizvodima pripisuju obeležja ili funkcije koje nemaju.*

Izbor KP zauzima značajno mesto u životu savremenog pojedinca i najčešće se vrši na osnovu različitih kozmetičkih tvrdnji koje krajnjeg korisnika informišu o karakteristikama i kvalitetu proizvoda. Kako je ovo jedan od osnovnih načina diferencijacije između KP, jasno je zašto se javila potreba da se ovo polje dodatno pravno uredi. Tako je jula 2013. objavljena Uredba 655/2013 o kozmetičkim tvrdnjama, koja donosi zajedničke kriterijume o proceni opravdanosti kozmetičkih tvrdnji. Glavni cilj ove Uredbe je da osigura visok nivo zaštite krajnjeg korisnika od obmanjujućih tvrdnji, a ujedno poveća kompetitivnost i inovativnost (1, 11-13).

Uredba 655/2013 se primenjuje na tvrdnje u obliku teksta, imena, slika i različitih znakova koji eksplicitno ili implicitno upućuju na karakteristike i funkcije proizvoda u toku obeležavanja, plasmana na tržište ili reklamiranja. Cilj ove uredbe nije da jasno definiše i odredi tvrdnje o KP koje se mogu koristiti. Odgovorna osoba je ta koja je

zadužena da osigura da način iznošenja tvrdnji bude u skladu sa Aneksom/Prilogom Uredbe 655/2013. Aneks daje šest zajedničkih kriterijuma za opravdanost tvrdnji koje se koriste u vezi sa KP (1, 11-14):

- 1. Usaglašenost sa zakonodavstvom**
- 2. Istinitost**
- 3. Dokazni materijal**
- 4. Poštenje**
- 5. Pravednost**
- 6. Donošenje odluka na osnovu informacija.**

Tvrdnje o kozmetičkim proizvodima mogu se potkrepiti različitim vrstama dokaznog materijala prema Aneksu II Uredbe 655/2013 (11-14):

- eksperimentalne studije;
- testovi opažanja (percepcije) krajnjeg korisnika;
- objavljeni (literaturni) podaci.

Proizvođači moraju odlučiti koju metodu će koristiti za potkrepljivanje svojih tvrdnji i voditi računa da je odabrana metoda dovoljna i adekvatna. Studije bi trebalo da budu relevantne, pouzdane i ponovljive. Tvrdnje o proizvodima kod kojih izostanak aktivnosti može imati za posledicu problem sa bezbednošću proizvoda zahtevaju visok nivo potkrepljivanja i najčešće je za potvrdu tvrdnji potrebna kombinacija različitih metoda (11-15).

## **2. 10. Kozmetovigilanca**

U kontekstu pojačanih zahteva u pogledu dostizanja i ispitivanja bezbednosti KP Kozmetička uredba EC 1223/2009 zahteva da proizvodi budu „*bezbedni/sigurni*”, ali to ne znači i pristup „*nultog rizika*”. Čak i nakon svih procena bezbednosti, mali procenat korisnika će neizbežno doživeti neželjene efekte prilikom upotrebe proizvoda. Takvi proizvodi se i dalje smatraju bezbednim ako je stopa/priroda neželjenih efekata u prihvatljivim granicama (1, 16-19).

Neželjeni efekti nakon uobičajene upotrebe KP su uglavnom lokalnog karaktera (svrab, crvenilo, iritacija, alergijska reakcija kože), prolazni i uspešno otklonjeni od strane korisnika (pacijenata) bez medicinske intervencije. Vrlo retko može doći do ozbiljnijih neželjenih efekata, ali to ne mora nužno da znači da su proizvodi nebezbedni. Zabrinutost raste ukoliko vrsta ili učestalost reakcija stvaraju bezbednosni signal (1, 15, 17). Odgovorna osoba i distributer su u obavezi da ozbiljne neželjene efekte, bez odlaganja, prijave nadležnim telima države članice u kojoj su se dogodili, a zatim nadležna tela dalje obaveštavaju nadležna tela ostalih država članica. U slučaju kada

krajnji korisnik prijavi ozbiljne neželjene efekte nadležnim telima jedne države, oni tu informaciju dalje prosleđuju odgovornoj osobi i nadležnim telima ostalih država članica (1, 16, 18). Nadalje, član 24. Kozmetičke uredbe 1223/2009 ističe sledeće (1):

*U slučaju ozbiljne sumnje u pogledu bezbednosti bilo koje supstance prisutne u kozmetičkim proizvodima, nadležno telo države članice u kojoj je proizvod koji sadrži takvu supstancu dostupan na tržištu može zatražiti od odgovorne osobe da dostavi popis svih kozmetičkih proizvoda za koje je odgovoran i koji sadrže tu supstancu. U tom je popisu potrebno navesti koncentraciju te supstance u kozmetičkim proizvodima.*

Usvojeni postmarketinški sistemi kozmetovigilance razlikuju se od zemlje do zemlje, posebno u pogledu zahteva upitnika za beleženje neželjenih reakcija (obavezno ili opciono), profesionalne kategorije ovlašćene za prikupljanje i izveštavanje o slučajevima (npr. dermatolozi, farmaceuti, stomatolozi). Različita su i regulatorna tela koja su zadužena za sistem vigilance (npr. Agencija za bezbednost hrane, Agencija za zaštitu životne sredine, Agencija za zaštitu potrošača i javnog zdravlja...) (1, 16, 18).

## **Zaključak**

Kozmetička uredba 1223/2009 je stupila na snagu 10. jula 2013. u cilju da se pojednostave procesi i ujednače termini/izrazi, zasnovana na tri osnovna postulata: **kvalitetan, efikasan i bezbedan KP.**

Između ostalog, Kozmetička uredba 1223/2009 je uvela pojam „odgovorne osobe”, koja je odgovorna za svaki KP koji se stavlja u promet na tržište EU. Odgovorna je za proizvodnju kvalitetnog, efikasnog i bezbednog KP u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom, koji ne sadrži zabranjene kozmetičke sastojke ili prisustvo određenih supstanci pod uslovima koji nisu dozvoljeni, adekvatno obeležavanje (deklarisanje) proizvoda i ispravno navođenje dokazanih kozmetičkih tvrdnji.

Velika odgovornost odgovorne osobe jeste izrada Dosijea sa informacijama o KP (PIF), za svaki proizvod koji je učinjen dostupnim na tržištu. Radi se o veoma kompleksnoj dokumentaciji, koja sadrži nekoliko tematskih celina, od kojih se posebno izdvaja deo o proceni bezbednosti kozmetičkog proizvoda. Dokument sa procenom bezbednosti kozmetičkog proizvoda (Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda) je, takođe, sastavljen iz nekoliko delova (modula) i zahteva prikaz velikog broja podataka koji se tiču sastava proizvoda, opisa fizičko-hemijskih svojstava i toksikoloških profila sastojaka, odnosno gotovog proizvoda, načina upotrebe, a zatim i procenu bezbednosti na osnovu prethodno iznetih činjenica/podataka. Pored potvrde bezbednosti, PIF sadrži

podatke o proizvodnoj praksi koja je primenjena, potkrepljujuće dokaze za navedene tvrdnje na proizvodu, kao i navode potencijalnih testova na životinjama.

Podrazumeva se da KP ne sme biti šteten za ljudsko zdravlje i da mora ostvariti kozmetičke efekte, kao što je tvrdnjama obećano. Kozmetička uredba EC 1223/2009 predstavlja unapređen, ali ne i kompletan zakonski okvir, jer će raznolikost KP uvek postavljati nove izazove.

## Literatura

1. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 Nov 2009 on cosmetic products (consolidated version of 25/12/2017 available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20171225>).
2. Lukić D. Uporedni prikaz propisa o kozmetičkim proizvodima u Srbiji i Evropskoj uniji. Specijalistički rad, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, 2016.
3. Brennan C. Understanding the EU Cosmetic Regulation and attaining compliance. Dostupno na: [www.intertek.com/eu-cosmetic-regulation-and-attaining-compliance/](http://www.intertek.com/eu-cosmetic-regulation-and-attaining-compliance/) (poslednji pristup 01. 11. 2018).
4. Renner G. Legislation of cosmetics in the EU, Key Features of Regulation 1223/2009/EU. Dostupan na: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/6214/7643/4067/Key\\_features\\_of\\_the\\_CPR.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/6214/7643/4067/Key_features_of_the_CPR.pdf) (poslednji pristup 01. 11. 2018).
5. <http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation> (poslednji pristup 01. 11. 2018).
6. Mildau G, Huber B. *The New EC Cosmetics Regulation 1223/2009 - Contents and First Explanations. SOFW Journal 2010 (3): 40- 53.*
7. Cosmetic Europe. Guideline on the Product Information File (PIF) Requirement. Dostupan na: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/2214/7945/7676/Updated\\_Cosmetics\\_Europe\\_PIF\\_Guidelines\\_-\\_2015\\_-\\_Update.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/2214/7945/7676/Updated_Cosmetics_Europe_PIF_Guidelines_-_2015_-_Update.pdf) (poslednji pristup 01. 11. 2018).
8. Allayrangué M. How to create your cosmetic Product Information File. Dostupno na: <https://www.ecomundo.eu/en/blog/product-information-file-cosmetics-guide> (poslednji pristup 01.11. 2018).
9. *Health Products Regulatory Authority. Guide to Cosmetic Products for Responsible Persons. Dostupan na: www.hpra.ie* (poslednji pristup 01. 11. 2018).
10. Cosmetic Europe. Non Animal Approaches to Safety Assessment of Cosmetic Products. Dostupno na: <https://www.cosmeticseurope.eu/library/5> (poslednji pristup 01. 11. 2018.).
11. Commission Regulation (EU) No 655/2013. Dostupna na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:en:PDF> (poslednji pristup 01. 11. 2018).

12. Technical Document on Cosmetic Claims (version of 3 July 2017). Dostupan na: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/24847/attachments/1/translations/en/renditions/native> (poslednji pristup 28. 12. 2018).
13. Bumberger E, Burkhard A, Keck-Wilhelm A, Huber B, Ibel M. Explanations on the EU Claim Regulation 655/2013. SOFW Journal 2016 (11): 38- 42.
14. Cosmetic Europe. Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products. Dostupan na: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/4214/6407/6830/Guidelines\\_for\\_the\\_Evaluation\\_of\\_the\\_Efficacy\\_of\\_Cosmetic\\_Products\\_-\\_2008.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/4214/6407/6830/Guidelines_for_the_Evaluation_of_the_Efficacy_of_Cosmetic_Products_-_2008.pdf) (poslednji pristup 24. 9. 2017 ).
15. Denić D, Lukić M, Vuleta G, Savić S. Efekti anti-age kozmetičkih proizvoda – dokazivanje tvrdnji. Arh. Farm. 2017; 67: 14-25.
16. Mirković I, Vuleta G, Savić S. Kozmetovigilanca– uspostavljanje sistema praćenja neželjenih efekata kozmetičkih proizvoda. Arh. farm. 2013; 63: 375- 86.
17. The SCCS Notes on Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, The 10th revision, October 2018. Dostupan na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_24.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_24.pdf) (poslednji pristup 08. 11. 2018).
18. Cosmetic Europe. Guideline on the Management of Undesirable Effects and Reporting of Serious Undesirable Effects in the European Union. Dostupan na: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/5114/9518/5052/Undesirable\\_Effects\\_and\\_Reporting\\_in\\_EU\\_-\\_March\\_2016.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/5114/9518/5052/Undesirable_Effects_and_Reporting_in_EU_-_March_2016.pdf) (poslednji pristup 01. 11. 2018.).
19. Ashfaq Sabine. ISO 29621: Risk assessment and identification of microbiologically low-risk products in cosmetics. Dostupan na: <https://www.ecomundo.eu/en/blog/iso-29621-cosmetics-microbiology> (poslednji pristup 01. 11. 2018).

# Safety of cosmetic products in the light of European legislation: Cosmetic Regulation (EC) No 1223/2009

Snežana Savić<sup>1\*</sup>, Jelica Paunović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia.

<sup>2</sup> Galenika a.d., Batajnički drum bb, 11000 Beograd, Srbija

\*Corresponding author: Prof. Snežana Savić, e-mail: snezana.savic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## *Summary*

After several accidental situations in the cosmetics industry which led to fatal outcomes, there appeared a need to regulate cosmetics manufacturing. On July 1976 Cosmetic Directive 76/768/EEC came into force with the aim to define the safety criteria to which cosmetic products must conform and to prescribe rules for their labelling and packaging. The Directive has been widened by seven amendments and numerous technical adaptations that led to some confusion. On 30 November 2009 the new document came into force that consolidated all additions and changes: *Regulation (EC) No 1223/2009 Of The European Parliament And Of The Council of 30 November 2009 on cosmetic products*, known as *Cosmetic Regulation*

The main driver for new legal framework has been simplification of procedures and the streamlining of terminology, achieving an unobstructed traffic of cosmetic products across the EU market. The main aim of The Regulation 1223/2009 is to ensure that a cosmetic product is of high-quality, efficient and safe for human health under normal or reasonably foreseeable conditions of use.

The most significant changes introduced by the Cosmetics Regulation 1223/2009 include: strengthened safety requirements for cosmetic products; introduction of the notion of „responsible person”; centralised notification of all cosmetic products placed on the EU market; introduction of the reporting of serious undesirable effects (SUE); new rules for the use of nanomaterials in cosmetic product.

One of the most important duty of the responsible person is preparing a Product Information File (PIF). It is a mandatory document for each cosmetic product that is placed on the market in the Europe Union.

**Key words:** Regulation (EC) No 1223/2009 on Cosmetic Product; Responsible Person; Product Information File (PIF); Cosmetic product safety report; Cosmetic product safety assessment; Cosmetovigilance

---

# **Konzervansi, sredstva za bojenje i UV filteri u kozmetičkim proizvodima: aspekti bezbedne primene**

**Milica Lukić**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija

Milica Lukić, e-mail: mlukic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Konzervansi, sredstva za bojenje i UV filteri su važne grupe sastojaka kozmetičkih proizvoda, bez kojih se ovi proizvodi danas ne mogu zamisliti. Zbog činjenice da su ovi sastojci u žiži interesovanja korisnika, kao supstance koje imaju potencijal da izazovu štetan efekat, u ovom radu su bliže definisani i objašnjeni aspekti bezbedne primene sastojaka kozmetičkih proizvoda iz ovih grupa. Ovi sastojci imaju poseban značaj kada se govori o bezbednosti i regulatorna tela konstantno rade na unapređenju zakonskih propisa u cilju njihove bezbedne primene. Upotreba navedenih sastojaka u kozmetičkim proizvodima je na nivou EU zakonski regulisana zahtevima koji se navode u Uredbi EC 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima i njenim Prilozima. U radu su prikazani podaci o bezbednosti konzervanasa, sredstava za bojenje i UV filtera iz važećeg zakonskog propisa EU, pomenute Uredbe, uz osvrt na druge značajne propise i savremenu naučnu literaturu koja se bavi ovim pitanjima.

**Ključne reči:** konzervansi, sredstva za bojenje, UV filteri, bezbedna primena, Uredba 1223/2009

---

## Bezbednost kozmetičkih proizvoda

Pored velikog izbora raznovrsnih kozmetičkih proizvoda potrošačima su danas, zahvaljujući savremenim tehnologijama, sredstvima informisanja i društvenim mrežama, dostupne brojne informacije o kozmetičkim proizvodima i njihovim sastojcima. Informacije koje na ovaj način stižu do potrošača govore kako o efikasnosti, kvalitetu i bezbednosti kozmetičkih proizvoda, tako i o njihovim potencijalno štetnim efektima i neretko su ti podaci oprečni. Često su to samo delimično preneti rezultati savremenih studija, pogrešno i/ili nestručno interpretirana postojeća saznanja, i iz ugla stručnjaka plasirane informacije mogu biti potpuno netačne i beznačajne. Ipak, sve ove informacije imaju veliki značaj sa aspekta prosečnog potrošača i mogu kreirati savremene trendove koji se odnose na kozmetičke proizvode i pojedine sastojke. Tako su, određene grupe sastojaka kozmetičkih proizvoda, kao što su konzervansi, UV filteri i sredstva za bojenje u žiži interesovanja korisnika, kao supstance koje imaju potencijal da izazovu štetan efekat.

Činjenicu da se kozmetički proizvodi koriste u velikim količinama na dnevnom nivou, potkrepljuju podaci nekih studija. Studija sprovedena u SAD, pokazala je da žene prosečno koriste 12, a muškarci 7 kozmetičkih proizvoda u toku dana, dok je pokazano da u Francuskoj žene koriste 16, a muškarci 8 proizvoda u proseku, dnevno (1). Ovakvi statistički podaci nedvosmisleno ukazuju na značaj ispitivanja bezbednosti primene kozmetičkih proizvoda.

Da bi se kozmetički proizvod našao na tržištu Evropske unije, mora da bude usklađen sa zahtevima koji se navode u Uredbi Evropske komisije 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima (2). U članu 3. ove Uredbe navodi se da kozmetički proizvod dostupan na tržištu mora biti bezbedan za ljudsko zdravlje kada se koristi pod normalnim i razumno predvidivim uslovima, a njegova bezbednost mora biti procenjena pre stavljanja u promet (2). Procena bezbednosti odvija se na dva nivoa. Prvi nivo odnosi se na rad Naučne komisije za zaštitu bezbednosti potrošača (engl. *Scientific Committee on Consumer Products – SCCP*) koja ima kao osnovni zadatak izdavanje mišljenja o bezbednoj primeni kozmetičkih sastojaka. U skladu sa njihovim procenama i mišljenjima, vrše se izmene u Uredbi EC 1223/2009. Drugi nivo odnosi se na proizvođače kozmetičkih proizvoda. U skladu sa članom 10. Uredbe EC 1223/2009, odgovorna osoba pre stavljanja proizvoda na tržište, da bi pokazala da on ispunjava zahteve iz člana 3, mora da obezbediti procenu bezbednosti proizvoda, kao i to da je Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda pripremljen u skladu sa Prilogom I.

Još jedan veoma značajan izvor podataka, kada se govori o bezbednosti sastojaka kozmetičkih proizvoda su izveštaji programa CIR (engl. *Cosmetic Ingredient Review*). CIR je neprofitni program osnovan od strane udruženja proizvođača kozmetičkih proizvoda, koji je ustanovljen u SAD, sa ciljem procene bezbednosti sastojaka

proizvoda za negu tela i objavljivanja rezultata ovih istraživanja (kao recenzirane naučne literature). Premda CIR nema regulatorni status, njegovi podaci diktiraju aktivnosti u kozmetičkoj industriji u SAD, kao i u zemljama, čija se regulativa oslanja na američku (3). SCCS i CIR, na globalnom nivou predstavljaju najvažnije autoritete, kada je reč o bezbednosti kozmetičkih sastojaka.

### **Zabrane i ograničenja za određene kozmetičke sastojke**

Poglavlje IV (Ograničenja za određene supstance) Uredbe EC 1223/2009 odnosi se na supstance čija je upotreba u kozmetičkim proizvodima ograničena, odnosno, nije dozvoljena ili jeste, pod uslovima koji su definisani ovim propisom. Tako se u članu 14. navodi da: „ne dovodeći u pitanje član 3, kozmetički proizvod ne sme da sadrži: zabranjene supstance (iz Priloga II), supstance čija je upotreba ograničena (supstance koje se ne koriste u skladu sa ograničenjima koja su za njih navedena u Prilogu III), sredstva za bojenje (osim onih iz Priloga IV, pod uslovima navedenim za njih, osim za proizvode za bojenje kose), konzervanse (osim onih iz Priloga V, pod uslovima navedenim za njih) i UV filtere (osim onih iz Priloga VI pod uslovima koji su za njih navedeni)”. Uredba EC 1223/2009 još definiše prisustvo karcinogenih, mutagenih i reproduktivno toksičnih supstanci, kao i nanomaterijala.

### **Konzervansi**

Konzervansi su veoma značajna grupa sastojaka kozmetičkih proizvoda o kojoj se može govoriti sa mnogo različitih aspekata. Ovaj rad ima za cilj da objasni one aspekte koji su značajni za bezbednost kozmetičkih proizvoda, a tiču se prisustva konzervanasa u njima. Sa tim ciljem će u ovom poglavlju biti prikazani podaci iz odgovarajućih propisa i stručne literature koji se odnose na pitanje bezbednosti konzervanasa.

Obezbeđenje kvaliteta kozmetičkog proizvoda podrazumeva proizvodnju u skladu sa principima dobre proizvođačke prakse (DPP), kojom se mogućnost mikrobiološke kontaminacije svodi na minimum. Na ovaj se način do krajnjeg korisnika plasira kozmetički proizvod zadovoljavajućeg mikrobiološkog kvaliteta (4). Ipak, kako u toku upotrebe može doći do kontaminacije kozmetičkog proizvoda, posebno kada on predstavlja pogodnu sredinu za razvoj mikroorganizama, u formulaciji kozmetičkog proizvoda neophodno je prisustvo antimikrobnih supstanci – konzervanasa. Mikrobiološka kontaminacija može predstavljati rizik za zdravlje potrošača, i iako retki, zvanično jesu zabeleženi slučajevi bakterijskih infekcija kod korisnika koje su bile izazvane kozmetičkim proizvodima (5). Sa aspekta učestalosti pojavljivanja, daleko je značajnija činjenica, da usled mikrobiološke kontaminacije može doći do promena fizičko-hemijskih karakteristika proizvoda, pa i nastanka toksičnih supstanci, što je sve zajedno neprihvatljivo sa marketinškog aspekta svakog kozmetičkog proizvoda. Bez obzira na to što se sprovode sve mere koje imaju za cilj postizanje i očuvanje

mikrobiološkog kvaliteta (implementacija principa DPP, sprovođenje mera kontrole kvaliteta i upotreba konzervanasa), i dalje se na tržištu javljaju mikrobiološki neispravni proizvodi. Prema podacima sakupljenim preko Brzog sistema uzbunjivanja (RAPEX) Evropske komisije, u periodu od 2008. do 2014. god, 62 kozmetička proizvoda su bila povučena sa tržišta zbog mikrobiološke kontaminacije (6).

Konzervisanje kozmetičkih proizvoda u Republici Srbiji regulisano je postojećim Pravilnikom (7), ali će u radu biti razmatrani samo zahtevi Uredbe EC 1223/2009.

Već je pomenuto, da se u okviru člana 14. Uredbe EC 1223/2009 govori o konzervansima i prema definiciji iz ovog propisa konzervansi su supstance koje su isključivo ili prvenstveno namenjene sprečavanju razvoja mikroorganizama u kozmetičkom proizvodu. Sa tom namenom mogu se koristiti samo supstance pobrojane u Prilogu V i to isključivo pod uslovima koji su za njih navedeni u ovom prilogu. U Prilogu V navode se maksimalne dozvoljene koncentracije, kao i drugi uslovi (vrste kozmetičkih proizvoda u kojima se supstanca sme koristiti i delovi tela na koje se proizvod koji sadrži supstancu sme koristiti) i posebne napomene. Na listi Priloga V se nalazi 57 navoda, a kako se pod jednim navodom nalaze i kiselina i njene soli, ili više estara, broj dozvoljenih konzervanasa je nešto veći od broja koji se navodi u prilogu.

Upotreba konzervanasa, odnosno kozmetičkih proizvoda koji ih sadrže, može da izazove neželjene efekte kod potrošača. Ovi neželjeni efekti mogu da se jave pri prvom kontaktu sa supstancom ili nakon višegodišnje upotrebe proizvoda koji je sadrže (8). Pitanje bezbednosti konzervanasa uglavnom se vezivalo za činjenicu da su oni, posle parfema (mirisnih sastojaka), druga najveća grupa potencijalnih alergena u kozmetičkim proizvodima (8). Prevalenca alergijskih reakcija na konzervanse je poslednjih 20 godina prilično stabilna i sa aspekta bezbednosti, u kontekstu pojave alergija, najveći značaj ima ispravno obeležavanje kozmetičkih proizvoda. Na ovaj način se sprečava pojava alergijskih reakcija kod potrošača koji ima poznatu alergiju na određenu supstancu, na taj način što neće koristiti proizvod za koji zna da sadrži alergen. Ipak, danas je jedan od najvažnijih aspekata bezbedne primene konzervanasa vezan za pitanje potencijalne karcinogenosti, odnosno rizika vezanih za reproduktivnu toksičnost određenih grupa ovih sastojaka, među kojima se ističu parabeni (9). Upravo na primeru ove grupe konzervanasa se može, možda i najbolje, objasniti kompleksnost razmatranja bezbednosti primene određenih sastojaka u kozmetičkim proizvodima.

Upotreba alkil estara p-hidroksibenzojeve kiseline (parabena) kao konzervanasa je veoma rasprostranjena (kozmetički proizvodi, lekovi, hrana) i duga, što je dovelo do njihovog prisustva, u količinama koje su merljive, kako u vodenoj životnoj sredini, tako i u nekim humanim tkivima, mleku, urinu i krvi čoveka (10-12). Tokom višedecenijskih istraživanja, za većinu najčešće korišćenih parabena, pojavljivali su se podaci koji su ukazivali na postojanje estrogene aktivnosti ovih supstanci, zbog čega postoji opravdana zabrinutost za njihov uticaj na humano reproduktivno zdravlje i ulogu u razvoju

endokrinih karcinoma (13). Nakon brojnih istraživanja, pokazana je slaba, do veoma slaba, estrogena aktivnost, koja je 1.000 do 20.000 puta slabija od aktivnosti prirodnih estrogena, za različite parabene, i još uvek nije utvrđeno postojanje puteva kojima bi ona dovela do neželjenih (estrogenih) efekata (14).

Ipak, pitanje opšte prisutnosti ovih sastojaka ima daleko veći značaj kada se razmatra bezbednost njihove primene u različitim proizvodima opšte namene. Koncentracije estara parabena, detektovane u tkivima, ukazuju na to da se ove supstance mogu akumulirati u humanim tkivima posle ponovljenog izlaganja u toku dužeg vremenskog perioda. Do sada najopsežniju studiju o potencijalnim izvorima parabena u humanim tkivima sprovedli su Barr i saradnici i njihova istraživanja upućuju na to da je dermalna izloženost estrima parabena značajnija za njihovo prisustvo u humanim tkivima od oralne (10). Veoma je važno naglasiti da se iz ovih podataka, koji iako su veoma sistematično i temeljno sakupljeni i obrađeni, a odnose se na izvore parabena, ne mogu donositi zaključci o uzrocima razvoja karcinoma, odnosno ovakvi podaci ne bi se smeli neadekvatno interpretirati i dovoditi u vezu sa potpuno drugim aspektom koji se odnosi na mehanizme nastanka karcinoma.

Konačno, iako ne postoje podaci, koji ukazuju na direktne toksične efekte estara parabena iz kozmetičkih proizvoda, na humani organizam, kada se oni primene na kožu, podaci dobijeni iz brojnih studija ukazuju na potrebu da se upotreba ovih supstanci, generalno smanji. Prilozi Uredbe EC 1223/2009, kao i sama Uredba, menjaju se u skladu sa savremenim saznanjima i do danas je bilo čak 8 izmena u Prilogu V.

Tako su najznačajnije izmene vezane za Prilog V amandmani, koji su zabranili upotrebu izopropil-, izobutil-, fenil-, benzil- i pentilparabena, a smanjili maksimalne, do tada dozvoljene, koncentracije metil- i etilparabena i njihovih soli na maksimalnu koncentraciju do 0,4%, kao kiselina pojedinačno, odnosno do 0,8% za smešu estara (15). Dodatno, odredba EC br. 358/2014 od aprila 2014 je smanjila upotrebu butil- i propilparabena i njihovih soli do 0,14% kao pojedinačni sastojak ili do 0,8% za smešu navedenih sastojaka. U Danskoj je 2011. god. zabranjena upotreba butil- i propilparabena u svim proizvodima koji su namenjeni deci mlađoj od 3 godine. Ovo je pokrenulo ponovna razmatranja o bezbednosti parabena, ali je rezultat mišljenja SCCS po ovom pitanju doveo do zabrane upotrebe butil- i propilparabena samo u proizvodima koji se zadržavaju na koži, a namenjeni su primeni na području pod pelenama kod dece mlađe od 3 godine (16). Po pitanju bezbednosti parabena očekuje se finalno mišljenje CIR-a. Njegov poslednji nacrt, koji ne sadrži diskusiju i zaključke, već postojeće podatke i razmatranja ekspertskeg panela CIR, u saglasnosti je sa postojećom evropskom regulativom (17).

Bez obzira na opšte stavove autoriteta, po pitanju bezbednosti parabena, danas je njihova upotreba, uprkos nepostojanju apsolutnih dokaza o njihovoj toksičnosti, ali

zbog želje potrošača da proizvodi koje oni koriste budu bez parabena, svedena na minimum.

Pored parabena u istoj grupi (alkohola i fenola), koji se koriste kao konzervansi i nalaze se u Prilogu V, su i mnogi drugi, npr. triklozan, hlوروبutanol, hlорокрезол, hlороксифенол, феноксипропанол, феноксиетанол, a uvode se i novi; benzil alkohol je 2013. godine uvršten na ovu listu (18). Kada se pogledaju izmene u Prilogu V vidi se da je najveći broj izmena bio vezan za ovu grupu konzervanasa. Tako je, amandmanom iz 2014. ograničena upotreba triklozana – maksimalno 0,2% u vodama za ispiranje usta, i 0,3% u pastama za zube, sapunima za ruke i telo i puderima za lice (15).

Još jedna grupa konzervanasa, koja neretko privlači pažnju javnosti i potrošača, su formaldehid i njegovi donori, odnosno one supstance čiji je mehanizam delovanja u direktnoj vezi sa oslobađanjem formaldehida iz njih. Formaldehid i paraformaldehid se koriste kao konzervansi u koncentraciji do 0,1%, u proizvodima koji se primenjuju u kozmetičkim proizvodima za održavanje oralne higijene (ne smeju se koristiti u aerosol proizvodima), i do 0,2% u ostalim proizvodima (2). Neki od predstavnika grupe konzervanasa, koji su donori formaldehida su: imidazolidinil urea, diazolidinil urea, kvaternijum-15, DMDM hidantoin, bronopol, heksetidin i metenamin (2). Formaldehid je, prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje karcinoma u 1. grupi, tj. grupi humanih karcinogena jer ima dovoljno dokaza da kod ljudi izaziva karcinom, što je zasnovano na tome da inhalacija formaldehida može da dovede do nazofaringealnog karcinoma kod ljudi i do karcinoma skvamoznih ćelija nazalnih prolaza kod pacova. Ovaj efekat vezan je isključivo za inhalaciju i ograničen na lokalni efekat nakon inhalacije (19). Ovo je razlog da se formaldehid ne sme naći u kozmetičkom proizvodu ukoliko postoji mogućnost njegove inhalacije. Dodatno, Uredbom EC 1223/2009 definisano je da, ako u završnom proizvodu, koji sadrži formaldehid i supstance koje ga oslobađaju, koncentracija formaldehida prelazi 0,05%, na proizvodu mora biti obeleženo „sadrži formaldehid”.

Usled potrebe da se nađe zamena za one konzervanse, koje korisnici ne žele u proizvodima, u veću primenu ušli su konzervansi iz Priloga V, koji se do tada nisu često koristili. Ovo je opet otvorilo pitanje alergijskih reakcija za neke grupe (npr. izotiazolinoni). Tako je 2016. god. zabranjena upotreba metilizotiazolinona (MIT) u proizvodima koji se zadržavaju na koži, a nakon toga je i njegova maksimalna koncentracija u proizvodima koji se ispiraju smanjena na 0,0015%, a koncentracija smeše MIT i hlormetilizotiazolinona (HMIT) u proizvodima koji se spiraju ograničena je na maksimalnih 0,0015 %, i to u smeši čiji odnos mora da bude 3:1 HMIT: MIT (20-21).

Evropski zakonodavci kontinuirano ažuriraju upotrebu konzervanasa u kozmetičkim proizvodima, upravo kroz izmene u Prilogu V Uredbe. Ipak, treba pomenuti i činjenicu da postoji direktna veza između antimikrobnog efekta

konzervanasa i njihove sposobnosti da izazovu toksične efekte, što može objasniti zašto su najefikasniji konzervansi oni sa najvećim toksičnim potencijalom (8). Takođe, značajna je i činjenica da se sa ciljem smanjivanja rizika od pojave neželjenih efekata, koncentracije konzervanasa smanjuju, a ove niske koncentracije predstavljaju najveći faktor rizika za pojavu rezistencije. Naravno, među supstancama iz Priloga V nalaze se i one sa veoma dobrim bezbednosnim profilima, kao što su organske kiseline i aromatični alkoholi.

## Sredstva za bojenje

Kao i sa konzervansima, gotovo je nemoguće razmatrati samo postojanje nekih grupa kozmetičkih proizvoda bez prisustva sredstava za bojenje. Ova sredstva se mogu podeliti u dve velike grupe: boje i pigmente, gde su boje supstance koje se rastvaraju u podlozi (proizvodu) dok su pigmenti nerastvorni, odnosno suspendovani u podlozi. Da bi dekorativni kozmetički proizvod ostvario svoju namenu, a to je direktno bojenje dlaka i usana (trajno bojenje) i bojenje dekorativnih premaza koji se nanose na kapke, lice, nokte, usne i druge delove tela, prisustvo ovih supstanci se podrazumeva. Takođe, sredstva za bojenje se veoma često nalaze u proizvodima za negu i održavanje higijene tela, kako bi se postigle određene senzorne osobine (psihomarketing).

U našoj zemlji, prisustvo sredstava za bojenje u kozmetičkim proizvodima definisano je članovima 110 i 111 Pravilnika (7). Ovde se navodi da se kao sredstva za bojenje mogu koristiti boje navedene u Listi III, i nadalje različiti uslovi koje treba da ispunje ova sredstva u zavisnosti od kategorije (7).

Uredba EC 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima definiše sredstva za bojenje (engl. *colorants*), a da bi se izbegle nedoumice naglašeno je da lista dozvoljenih sredstava za bojenje sadržana u Prilogu IV objedinjuje one supstance koje su boje, kao posledica apsorpcije i refleksije svetlosti, a ne kao posledica fotoluminescencije, interferencije i hemijskih reakcija (2). Dakle, Prilog IV predstavlja listu sredstava za bojenje u kojoj se trenutno nalazi 153 navoda a, to je kao i kod konzervanasa, nešto veći broj samih sredstava za bojenje koji se smeju koristiti u kozmetičkim proizvodima. Ova lista sadrži, pored hemijskog i imena iz rečnika uobičajenih imena sastojaka, CAS i EC broj, boju supstance, i podatke o maksimalnoj dozvoljenoj koncentraciji, vrsti proizvoda, delu tela i ostale napomene, ako postoje. Kada je reč o bojama za kosu, odnosno supstancama koje ulaze u sastav oksidativnih boja za kosu, one se nalaze u Prilogu III ove Uredba i čak 114 supstanci iz ovog priloga su boje za kosu. Takođe, u Prilogu II (lista zabranjenih supstanci) nalazi se 181 supstanca koje su se nekada koristile kao sredstva za bojenje.

Kada je reč o najznačajnijim neželjenim efektima koji se vezuju za ovu grupu sastojaka, opet su to potencijalne alergijske reakcije, pre svega kontaktni alergijski dermatitis, ali i fototoksične i fotoalergijske reakcije (22). Supstanca koja je čest

sastojak boja za kosu i veoma značajan alergen je parafenilendiamin (PPD). Za PPD se u mišljenju SCCS navodi da je ekstremno senzibilišuće sredstvo i da kod korisnika postoji rizik od pojave alergija, ali da nema dovoljno dokaza za druge toksične efekte (23). Ukoliko proizvod sadrži PPD ili njegove soli, zahteva se njegovo odgovarajuće obeležavanje, neki od zahteva su da na samom proizvodu stoji da boja za kosu može da izazove ozbiljne alergijske reakcije, kao i da prisustvo PPD bude vidno obeleženo (2).

Najznačajnije izmene u Prilogu IV desile su se u dokumentu koji je prethodio Uredbi EC 1223/2009, odnosno u Kozmetičkoj Direktivi 76/768/EEC, kada su 2002. godine 64 boje za kosu prešle u Prilog III i nekoliko boja u Prilog II. Izmene su vezane za tada aktuelna istraživanja, kojima se primena boja za kosu dovodila u vezu sa karcinomom mokraćne bešike. Iz tog razloga, kao i zbog velikog značaja profesionalne izloženosti bojama za kosu (frizeri), SCCS, tada SCCP (engl. *Scientific Committee on Cosmetic Products*), sačinio je dokument „Strategija za procenu boja za kosu SCCS”, na osnovu koga su nadalje sprovedene akcije, a koje su rezultovale amandmanima, pomenutim iz 2002. godine, pa 2004, 2008. i 2012. godine, u tadašnjoj Kozmetičkoj direktivi, a zatim 2013. godine i u Uredbi EC 1223/2009 (17, 24).

Takođe, u radu CIR-a velika pažnja poklanja se bojama za kosu i ekspertski panel CIR-a prepoznaje da mnoge boje za kosu sadrže supstance koje mogu izazvati iritaciju, alergijsku reakciju ili oba, i naglašavaju značaj obeležavanja proizvoda koji ih sadrže, kao i potrebu da se naglasi zabrinutost u vezi sa potencijalnim neželjenim efektima (25). I SCCS i CIR prate eksperimentalna i klinička istraživanja vezana za boje za kosu, ali je velika pažnja posvećena epidemiološkim studijama, koje predstavljaju osnov za konačno povlačenje nekih boja za kosu iz upotrebe. Reevaluacija pitanja bezbednosti boja za kosu sprovedena na osnovu novih istraživanja u periodu od 2007 do 2010. godine, nije pokazala posledičnu vezu između boja za kosu i karcinoma, kao ni drugih krajnjih ozbiljnih neželjenih efekata (26).

U Uredbi EC 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, u poglavlju koje se odnosi na obeležavanje kozmetičkog proizvoda, navodi se da sredstva za bojenje, osim onih koja su namenjena za bojenje kose, mogu biti navedena u popisu sastojaka u bilo kom redosledu posle ostalih sastojaka, a da se, kada je moguće koristi CI (engl. *Colour Index*) nomenklatura za njihovo obeležavanje (npr. CI 16035, CI 77266, CI 77891).

## **UV filteri**

Štetni efekti UV zračenja na kožu se manifestuju kao akutne i hronične promene na koži, koje mogu biti umerene (estetske), od opekotina preko svih karakteristika fotoostarele kože, i letalne (karcinomi) (27). Danas je opšte prihvaćeno da je glavni faktor rizika za karcinom kože izlaganje sunčevoj svetlosti ili UV zračenju (28). Da bi se smanjili efekti prekomernog izlaganja UV zračenju, sve zdravstvene asocijacije (državne i međunarodne) preporučuju ili zahtevaju upotrebu proizvoda za zaštitu od

sunca (engl. *sunscreen products*), zbog čega se oni danas globalno primenjuju (29). Pored primene u proizvodima za zaštitu kože od sunca, UV filteri su danas inkorporirani u različite kozmetičke proizvode koji se svakodnevno koriste (30).

Poslednjih decenija, pojavila su se mnoga istraživanja koja su dovela do pitanja vezanih za bezbednost primene UV filtera. Tako se smatra da oni mogu biti toksični usled: penetracije kroz kožu i potencijalnog izazivanja štetnih efekata (organizam im može biti sistemski izložen sa nepoznatim posledicama), mogućnosti da se ponašaju kao endokrini ometači i mogućnosti da izazovu kontaktne i fotokontaktne alergije (31-32).

Ova zapažanja su usmerila istraživače u pravcu ispitivanja dermalne resorpcije UV filtera, ali mnogi od ovih eksperimenata sprovedeni su pod uslovima koji se značajno razlikuju od realnih uslova primene i stvarnog ponašanja potrošača, što je najznačajnije za realnu procenu ekspozicije (33). Pokazano je da rastvorljivi organski UV filteri penetriraju u količini između 0,1% i 5%, dok nerastvorljivi filteri (kao titan-dioksid i metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol) ne prolaze kroz kožu i smatra se da nema potencijalnog rizika od sistemske toksičnosti (34). Savremene procene margine bezbednosti za sistemsku izloženost novih supstanci su takve da samo supstance sa bezbednim toksikološkim profilom mogu da se nađu u primeni. Ono što se dovodi u pitanje su procene za starije supstance (supstance koje su dugo u upotrebi i čija bezbednosna procena nije savremena), posebno za bezbednosni nivo za endokrine ometače za one supstance za koje je ovo ometanje pokazano na životinjskim modelima (28). Uprkos brojnim istraživanjima, ne postoje indikacije za endokrino ometanje od strane UV filtera, nakon njihove primene kod ljudi, bilo seksualnih bilo tireoidnih hormona (35).

Lokalno primenjeni proizvodi mogu izazvati različite reakcije na koži i sa povećanom upotrebom proizvoda sa UV filterima, rastvorljivi UV filteri su postali češći uzročnici fotoalergijskih i kontaktnih alergijskih reakcija (28). Učestalost ovih reakcija je retka i ravnomerno distribuirana između fotoalergija i kontaktnih alergija.

Još jedan značajan aspekt bezbednosti vezan za UV filtere jeste činjenica da oni posle primene na koži, direktno i/ili indirektno ulaze u vodenu životnu sredinu i mora se razmotriti mogućnost i stepen njihove bioakumulacije u životnoj sredini i potencijalnih štetnih posledica (36). Najnovija ispitivanja, pokazala su da benzofenoni prisutni u vodenoj životnoj sredini imaju štetni efekat na živi svet u vodenoj sredini (37).

Što se tiče regulatornog aspekta, upotreba UV filtera u različitim delovima sveta regulisana je od strane odgovornih autoriteta. Pre svega u EU, SAD i Japanu, postoje pozitivne liste UV filtera čija je upotreba u proizvodima za zaštitu kože od sunca dozvoljena i da bi se našle na ovim listama supstance moraju da prođu pojačanu toksikološku procenu. Evropski pristup je vodeći i najveći broj drugih tržišta prihvatio je koncept i set pravila koji se primenjuje na ove supstance u EU. Uredba EC 1223/2009

o kozmetičkim proizvodima u Prilogu VI navodi listu UV filtera čija je upotreba u kozmetičkim proizvodima dozvoljena (2). Trenutno Prilog VI broji 28 UV filtera i navodi specifične granične koncentracije za svaki od njih, sa upozorenjima koja se moraju navesti pri obeležavanju proizvoda koji ih sadrže.

Kao što je već navedeno, podaci o potencijalnim toksičnim efektima su takvi da se bezbednost većine odobrenih UV filtera na tržištu EU ne dovodi u pitanje. Ipak, predmet trenutnih i budućih polemika i istraživanja, kada je reč o bezbednosti UV filtera su nano čestice. Najveći broj izmena u Prilogu VI vezan je upravo za pitanje primene nano materijala. Tako su, na osnovu mišljenja SCCS 2014. godine odobrene za upotrebu nano čestice tris-bifenil triazina (38). Veoma značajna izmena bila je odobravanje primene cink-oksida kao UV filtera u EU (ZnO se prvi put našao na ovoj listi), a ovim amandmanom je ujedno odobrena i upotreba cink-oksida u nano obliku (maksimalne koncentracije oba oblika ZnO su do 25%, a ne sme se koristiti u proizvodima gde pri aplikaciji može doći do njegove inhalacije, odnosno izloženosti pluća krajnjeg korisnika ovim česticama) (39). Premda je titan-dioksid UV filter odobren za upotrebu kao neorganski UV filter, danas je odobrena i primena titan-dioksida u nano obliku pod istim uslovima, čak i istim limitima koncentracije, kao i za cink-oksid (40). Metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (MBBT) (nano) je još jedan nano oblik UV filtera, čija je upotreba nedavno odobrena (41). Od 2013. god. samo je upotreba 3-benziliden kamfora zabranjena u kozmetičkim proizvodima, i on je iz Priloga VI prešao u Prilog II (42). Što se tiče benzofenona, svega 3 su odobrena za primenu u EU, a 2017. god. je maksimalna dozvoljena koncentracija benzofenona-3 smanjena sa 10% na 6%, zbog dokaza da je ova supstaca kontaktni alergen i da može dovesti do fotoalergijskih reakcija (43).

U SAD, proizvodi za zaštitu kože od sunca su lekovi, koji se mogu kupiti bez lekarskog recepta, pa je pitanje bezbednosti i efikasnosti ovih proizvoda regulisano od strane njihove Agencije za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration – FDA*). Dokumenti koji regulišu ovu oblast su Inovacioni aktovi iz 2011. i 2014. godine i oni se odnose na obeležavanje i ispitivanje efikasnosti i bezbednosti ovih proizvoda (44). U SAD je dozvoljena upotreba 16 organskih i 2 neorganska filtera, koja se navode sa maksimalnim dozvoljenim koncentracijama u zvaničnom dokumentu FDA – 21 CFR part 352 (45).

UV filteri su veoma zahtevni sastojci kozmetičkih proizvoda, kako sa tehnološkog tako i sa toksikološkog stanovišta, zbor toga se veliki naponi ulažu u razvoj novih supstanci iz ove grupe, kao i u tehnološke modifikacije postojećih (najznačajnije: oblaganje čestica, inkapsuliranje u nosače).

Primena proizvoda za zaštitu od sunca treba da bude fokusirana na periode intenzivnog izlaganja suncu (odmor, sunčanje, boravak u prirodi). Zbog kontaktnih

alergija i potencijalne akumulacije, sveprisutnu upotrebu ovih supstanci u svakodnevnim proizvodima, u budućnosti, treba razmotriti.

## **Zaključak**

Kozmetički proizvodi, kao i druga sredstva u opštoj upotrebi, doprinose izloženosti kože različitim supstancama – njihovim sastojcima. Grupe sastojaka koje su obrađene u ovom radu imaju poseban značaj kada je u pitanju bezbednosni aspekt kozmetičkih proizvoda. Iz prikazanog je očigledno da odabir konzervanasa, sredstava za bojenje i UV filtera i njihova primena u kozmetičkim proizvodima nije stvar slobodne volje proizvođača već je pod kontrolom odgovarajućih regulatornih tela. Primena sastojaka iz ovih grupa regulisana je postojanjem lista dozvoljenih konzervanasa, sredstava za bojenje i UV filtera, u kojima se preciziraju uslovi njihove primene (vrste kozmetičkih proizvoda, mesto primene, maksimalne dozvoljene koncentracije, mere opreza i način obeležavanja).

U skladu sa savremenim stručnim i naučnim podacima, ove liste se ažuriraju i konstantno unapređuju sa ciljem povećanja bezbedne primene kozmetičkih proizvoda, a time i zdravlja ljudi, kao i očuvanja životne sredine savremenog društva.

## **Literatura**

1. Ficheux AS, Wesolek N, Chevillotte G, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: Frequency data. *Food Chem Toxicol.* 2015;78:159–69.
2. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Off. J. Eur. Union L* 2009, 342/59.
3. Boyer I, Bergfeld W, Heldreth B, Fiume M, Gill L. The Cosmetic Ingredient Review Program—Expert Safety Assessments of Cosmetic Ingredients in an Open Forum. *Int J Tox.* 2017;36(Supplement 2):5S-13S.
4. Siegert W. Microbiological Quality Management for the production of cosmetics and detergents. *SOFW-J.* 2012;38:1–9.
5. Stewart SE, Parker MD, Amzquita A, Pitt TL. Microbiological risk assessment for personal care products. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38(6):634-45.
6. Neza E, Centini M. Microbiologically contaminated and over-preserved cosmetic products according rapex 2008–2014. *Cosmetics.* 2016;3(3):1-11.
7. Pravilnik o uslovima u pogledu zdravstvene ispravnosti predmeta opšte upotrebe koji se mogu stavljati u promet, Službeni list SFRJ, br. 26/83, 61/84, 56/86, 50/89 i 18/91.

8. Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Liden C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermat.* 2014;70:219–26.
9. Brausch JM, Rand GM. A review of personal care products in the aquatic environment: environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere.* 2011;82:1518–32.
10. Barr L, Metaxas G, Harbach CAJ, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Appl Toxicol.* 2012;32:219–32.
11. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, Mascher H, Mascher D, Vökt C, Birchler M, Lichtensteiger W. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlorpesticides, PBDEs and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere.* 2010;81:1171–83.
12. Frederiksen H, Jorgensen N, Andersson AM. Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Exp Sci Environ Epidemiol.* 2011;21:262–71.
13. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol.* 2008;28:561–78.
14. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [Internet]. Human health tier II assessment for parabens. Department of Health; National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Australia). 2016. [cited 2018Sept2]. Available from: [https://www.nicnas.gov.au/chemicalinformation/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment\\_id=1714#recommendation](https://www.nicnas.gov.au/chemicalinformation/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=1714#recommendation).
15. European Commission (Ed.) Commission Regulation (EU) No 358/2014 of 9 April 2014 Amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; 358/2014; European Commission: Brussels, Belgium, 2014.
16. European Commission (Ed.) Commission Regulation (EU) No 1004/2014 of 18 September 2014 Amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; 1004/2014; European Commission: Brussels, Belgium, 2014.
17. Cosmetic Ingredient Review [Internet]. Safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics. p.1-213. April 2017. [cited 2018 July 12]. Available from: <https://www.cir-safety.org/panelbook/safety-assessment-parabens-used-cosmetics>.
18. European Commission (Ed.) Commission Regulation (EU) No 344/2013 of 4 April 2013 Amending Annexes II, III, V and VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; 344; European Commission: Brussels, Belgium, 2013.
19. Reingruber H, Pontel LB. Formaldehyde metabolism and its impact on human health. *Curr Opin Toxicol.* 2018;9:28-34.
20. European Commission (Ed.) Commission Regulation (EU) 2016/1198 of 22 July 2016. Amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; 2016/1198; European Commission: Brussels, Belgium, 2016.

21. European Commission (Ed.) Commission Regulation (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 Amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; 2017/1224; European Commission: Brussels, Belgium, 2017.
22. Żukiewicz-Sobczak W, Adamczuk P, Wróblewska P, Zwoliński J, Chmielewska-Badora J, Krasowska E, Galińska EM, Cholewa G, Piątek J, Koźlik J. Allergy to selected cosmetic ingredients. *Postep Derm Alergol.* 2013;XXX(5):307–10.
23. SCCP Opinion on p-Phenylenediaminen Adopted by the SCCP during the 9th plenary meeting of 10 October 2006; Marcoux D, Couture-Trudel PM, Riboulet-Delmas G, et al. Sensitization to paraphenylenediamine from a street temporary tattoo. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 498-502.
24. The Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumer [Internet]. Assessment strategies for hair dyes safety. Adopted by the SCCNFP during the 22nd Plenary meeting of 17 December 2002. [cited 2018 July 20]. Available from: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/13188/attachments/1/translations>.
25. Bergfeld WF, Belsito DV, Marks JG Jr, Andersen FA. Safety of ingredients used in cosmetics. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(1):125-32.
26. Andersen FA: Annual Review of Cosmetic Ingredient Safety Assessments: 2007-2010. *Inter J Tox.* 2011;30(Supplement 2):73S-127S.
27. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, McKenna GJ, Baden HP, Halperin Pontén J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(10):124–8.
28. Lodén M, Beitner H, Gonzalez H, Edström DW, Akerström U, Austad J, Buraczewska-Norin I, Matsson M, Wulf HC. Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):255-62.
29. Cozzi AC, Perugini P, Gourion-Arsiquaud S. Comparative behavior between sunscreens based on free or encapsulated UV filters in term of skin penetration, retention and photo-stability. *Eur J Pharm Sci.* 2018;3(121):309-18.
30. Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: III. Ultraviolet filters. *Contact Dermatitis.* 2014;71(3):162-9.
31. Gonzalez H. Percutaneous absorption with emphasis on sunscreens. *Photochem Photobiol Sci.* 2010;9:482–8.
32. Pascoe D, Moreau L, Sasseville D. Emergent and unusual allergens in cosmetics. *Dermatitis* 2010;21:127–37.
33. Hojerová J, Peráčková Z, Beránková M. Margin of safety for two UV filters estimated by in vitro permeation studies mimicking consumer habits: Effects of skin shaving and sunscreen reapplication. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:66-78.
34. Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO<sub>2</sub> particles. *Toxicol Sci.* 2010;115:156–66.

35. Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: a critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol.* 2010;40(Suppl. 3):1–30.
36. Li W, Ma Y, Guo C, Hu W, Liu K, Wang Y, Zhu T. Occurrence and behavior of four of the most used sunscreen UV filters in a wastewater reclamation plant. *Water Res.* 2007;41(15):3506-12.
37. Wu M, Li J, Xu G, Ma L, Li Jj, Li Js, Tang J. Pollution patterns and underlying relationships of benzophenone-type UV-filters in wastewater treatment plants and their receiving surface water. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;152:98-103.
38. Commission Regulation (EU) No 866/2014 of 8 August 2014 amending Annexes III, V and VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2014.
39. Commission Regulation (EU) 2016/621 of 21 April 2016 amending Annex VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2016.
40. Commission Regulation (EU) 2016/1143 of 13 July 2016 amending Annex VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2016.
41. Commission Regulation (EU) 2018/885 of 20 June 2018 amending Annex VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2018.
42. Commission Regulation (EU) 2015/1298 of 28 July 2015 amending Annexes II and VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2015.
43. Commission Regulation (EU) 2017/238 of 10 February 2017 amending Annex VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. European Commission: Brussels, Belgium, 2017.
44. Pirotta G. An overview of sunscreen regulations in the world. *H&PC Today.* 2015;10(4):17-22.
45. Code of Federal Regulations [Internet]. 21 CFR part 352: Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use. 2011-04-01. [cited 2018 Sept 18]. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2011-title21-vol5/xml/CFR-2011-title21-vol5-part352.xml>

# **Preservatives, colorants and UV filters in cosmetic products: Safety aspects**

**Milica Lukić**

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, University of Belgrade –  
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia

Milica Lukić, e-mail: mlukic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Preservatives, colourants and UV filters are important groups of cosmetic product ingredients and without them many of these products could not exist. Regarding the fact that these substances are in the focus of consumers' interest, as substances which are toxic, in this paper their safety aspects are more precisely defined and explained. These substances are of special importance when safety of cosmetics is discussed and regulatory bodies work on the constant improvement of their safety use. The use of those substances in EU is regulated under Regulation EC No 1223/2009 for cosmetic products and Annexes listed in the Regulation. In this work information related to safety of preservatives, colourants and UV filters from the EU regulation in force, mentioned Regulation EC No 1223/2009, with the consideration of other important regulations and latest scientific literature on this topic are presented.

**Key words:** preservatives, colourants, UV filters, safety, Regulation EC 1223/2009

---

# Mikrobiološka bezbednost kozmetičkih proizvoda i potencijalni rizici za potrošače

Danina Krajišnik\*, Ljiljana Đekić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Danina Krajišnik, e-mail: danina.krajsnik@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Kratak sadržaj

Važeći evropski regulatorni okvir u oblasti kozmetičkih proizvoda zahteva od proizvođača da obezbede procenu mikrobiološkog kvaliteta (engl. microbial limits test) i ispitivanje efikasnosti konzervansa (test izazivanja/izazova, engl. challenge test), kao i da se podaci o mikrobiološkoj stabilnosti dokumentuju u izveštaju o bezbednosti. Tokom razvoja kozmetičkog proizvoda neophodno je razmotriti rizik od mikrobiološke kontaminacije pri izboru polaznih sirovina i pakovanja, proizvodnog postupka, kao i uslova čuvanja i upotrebe. Odstupanje mikrobiološkog kvaliteta kozmetičkog proizvoda od proizvođačke specifikacije predstavlja rizik po potrošače, a naročito ukoliko se primenjuju u predelu oka, na sluzokožama ili su namenjeni specifičnim grupama potrošača (deca mlađa od 3 godine, starije i imunokompromitovane osobe).

**Ključne reči:** kozmetički proizvodi, procena mikrobiološkog kvaliteta, test izazivanja/izazova, izveštaj o bezbednosti, rizici od mikrobiološke kontaminacije

---

## Uvod

Milioni potrošača svakodnevno upotrebljavaju više različitih kozmetičkih proizvoda, u prvom redu, proizvode za čišćenje i negu kože i kose, kao i proizvode za ulepšavanje. Kozmetički proizvodi se primenjuju direktno na kosu, nokte, kožu (uključujući i područja oko očiju, nosa, urogenitalnog trakta), kao i eventualno oštećenu kožu (npr. posle brijanja), ili na oralnu sluzokožu. Premisa propisa u Evropskoj uniji i šire je da kozmetički proizvodi moraju biti bezbedni za korisnike kada se upotrebljavaju na uobičajeni način koji je prosečnom korisniku jasan (1). Ključan aspekt bezbednosti kozmetičkih proizvoda je da njihov mikrobiološki kvalitet i stabilnost moraju biti takvi da ne predstavljaju potencijalni rizik po zdravlje korisnika tokom celokupnog životnog ciklusa proizvoda. Mada kozmetički proizvodi nisu sterilni, ne smeju da budu kontaminirani patogenim mikroorganizmima, a sadržaj nepatogenih (saprofitnih) mikroorganizama mora biti na odgovarajućem (niskom) nivou. Proliferacija mikroorganizama u gotovom kozmetičkom proizvodu, kao i nastajanje njihovih metaboličkih proizvoda i endotoksina, predstavlja visok rizik za bezbednost potrošača i zahteva intervenciju regulatornih tela, u smislu povlačenja kontaminiranog proizvoda sa tržišta, što ima za posledicu narušavanje reputacije proizvođača i smanjenje očekivanog profita (2-4). Većina regulatornih tela prepoznaje kao potencijalno ugrožavajuće po zdravlje korisnika kozmetičkih proizvoda i zahteva odsustvo vrsta: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Candida albicans*, kao i *Aspergillus brasiliensis* (Ph. Eur.), a negde još i *Bacillus cereus*, zbog oftalmoloških infekcija. Neke potrošačke grupe (deca, naročito novorođenčad, stare osobe i one sa oslabljenim imunskim sistemom) su sklonije infekcijama oportunističkim patogenima (5). Ipak, Naučni komitet za bezbednost korisnika/potrošača (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCP) u Vodiču za ispitivanje kozmetičkih sastojaka i procenu njihove bezbednosti<sup>1</sup> (Notes of Guidance for the testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation) navodi da čak i kozmetički proizvodi namenjeni deci mlađoj od 3 godine, kao i proizvodi za područje oko oka i za primenu na sluzokožama, mogu da budu kontaminirani saprofitnim mikroorganizmima do 200 CFU po g ili ml proizvoda (6). Prema podacima EU RAPEX (the Rapid Alert System for non-food consumer products) (7), za period od 2009. do 2014, najčešći kontaminanti kozmetičkih proizvoda (uglavnom proizvoda za čišćenje/pranje kože i kozmetičkih kremova i losiona) koji su bili razlog za njihovo povlačenje iz prometa, bili su: *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter gergoviae* i *Klebsiella pneumoniae*. To su primarno oportunistički patogeni mikroorganizmi i retko ugrožavaju zdrave korisnike, međutim kod novorođenčadi i imunokompromitovanih osoba (usled dijabetesa, kancera, HIV infekcije) moguće su ozbiljne infekcije (8, 9). *S. aureus* je sastavni deo fiziološke

---

<sup>1</sup> U nastavku rada biće označen kao SCCP Vodič

mikrobiote, ali i najčešći uzrok purulentnih infekcija kože, uključujući bulozni impetigo kod novorođenčadi (engl. *staphylococcal scalded skin syndrome*, SSSS) (10, 11). *P. aeruginosa*, *Serratia liquefaciens* i *Candida parapsilosis*, detektovani su u kozmetičkim kremovima za negu kože lica i tela. Ovi oportunistički patogeni su potencijalni izazivači iritacije kože i infekcija, naročito kada je epitel oštećen ili kod imunokompromitovanih pacijenata (12). Losioni, šamponi i kozmetički proizvodi dekorativne kozmetike za oko često su kontaminirani rodnom *Pseudomonas* (uglavnom, *P. aeruginosa* i *P. putida*) koji izazivaju infekcije oka i oštećenje rožnjače (13). Kozmetički proizvodi za kupanje i dekorativna kozmetika mogu da sadrže: *S. marcescens*, *Citrobacter freundii*, *P. putida*, *Enterobacter spp.* ili *Klebsiella spp.* (13). Kozmetički proizvodi mogu biti kontaminirani i vrstama *Bacillus anthracis* i *Clostridium tetani* (10). Senke za oči i maskare mogu biti kontaminirane *Staphylococcus spp.*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*, kao i *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Neisseria spp.* (13), sa rizikom za razvoj infekcije oka (14). Najčešće gljivice u kremovima za ruke i losionima su *C. albicans*, *A. niger* i *A. fumigatus* kao i *Penicilium spp.*, a u velikom broju su prisutne i u maskarama i senkama za oči. Gljivice su, pored ostalog, uzročnici infekcija kose i noktiju (11). Endotoksini i metaboliti mikroorganizama mogu izazvati iritaciju i alergijske reakcije kože (12).

### **Izvori mikrobiološke kontaminacije kozmetičkih proizvoda**

Posledica proliferacije mikroorganizama u kozmetičkim proizvodima je i degradacija sastojaka i narušavanje organoleptičkih karakteristika proizvoda koje se manifestuje kao vidljivo prisustvo mikroorganizama i/ili pojava neprijatnog mirisa, promena pH, teksture, viskoziteta ili boje, obezbojavanje, razrušavanje emulzionih sistema (11, 15-17). Na Slici 1 ilustrovane su značajne promene izgleda kozmetičkog proizvoda usled proliferacije mikroorganizama. Dva pakovanja krema za negu kože oko očiju, od kojih jedan koji sadrži konvencionalne konzervanse (levo), a drugi je bez konzervansa (desno), kontaminirani su sporama *A. brasiliensis* ( $1 \times 10^6$  spora) i inkubirani u toku 14 dana. Kod proizvoda bez adekvatne mikrobiološke zaštite uočena je pojava vidljive proliferacije plesni nakon 8 dana i vidljive promene u izgledu proizvoda nakon 14 dana, što predstavlja značajan rizik za sigurnost potročaša (2).



Uporedni prikaz dva pakovanja krema za područje oko očiju: sa konzervansom (levo) i bez konzervansa (desno). Kod krema sa konzervansom nije vidljiv razvoj plesni, dok je kod uzorka bez konzervansa došlo do značajnog razvoja plesni i promene njegovog izgleda.

**Slika 1. Promene u kozmetičkom proizvodu usled proliferacije mikroorganizama (prilagodeno iz <http://www.youtube.com/watch?v=UPjoOQDyQMo/>).**

**Figure 1. Changes in the cosmetic product due to proliferation of microorganisms (adapted from <http://www.youtube.com/watch?v=UPjoOQDyQMo/>).**

Rizik od kontaminacije kozmetičkog proizvoda prisutan je tokom proizvodnje i upotrebe. Mikrobiološka kontaminacija može da potiče od sirovina, proizvodnih postrojenja, skladištenja i transporta, naročito pod neodgovarajućim uslovima. Rizik za mikrobiološku kontaminaciju mora se razmotriti u svim aspektima razvoja kozmetičke formulacije uključujući izbor sastojaka i njihovih količina, naročito konzervisanje, dizajn proizvodnog postupka i izbor procesnih parametara, vrstu pakovanja, definisanje uslova čuvanja i upotrebe (2).

Uzimajući u obzir sastav i polazne supstance, većina kozmetičkih proizvoda je podložna mikrobiološkoj kontaminaciji, naročito formulacije koje sadrže surfaktante i vodu u značajnom procentu. Voda i sirovine životinjskog, biljnog i mineralnog porekla *per se* spadaju u glavne izvore bakterijske kontaminacije. Sa smanjenjem udela vode, smanjuje se brzina proliferacije i metabolička aktivnost mikroorganizama. Proizvodi sa sadržajem alkohola iznad 20%, dezodoransi, antiperspiransi i proizvodi u hermetički zatvorenim pakovanjima (npr. aerosoli) nisu pogodni za razvoj mikroorganizama (11, 18, 19).

Za prevenciju razvoja mikroorganizama neophodno je konzervisanje proizvoda. Konzervansi bi trebalo da štite proizvod od gram pozitivnih i gram negativnih bakterija i eukariotskih gljivica (20). Uglavnom se upotrebljavaju u niskim koncentracijama (<

1%), a pri izboru neophodno je razmotriti rastvorljivost u vodi i kompatibilnost sa ostalim sastojcima formulacije (21). Biljni ekstrakti, ugljeni hidrati, proteini, masne kiseline, aminokiseline, neki emulgatori, lipidi, gume i vitamini, predstavljaju hranljivu podlogu za mikroorganizme. S druge strane, polisorbati, lecitin, derivati celuloze, želatina, su inaktivatori konzervanasa. Bentonit, kalamina, karbonati, silicijum dioksid, cink oksid, talk i neki pigmenti, su adsorbensi konzervanasa, dok propilenglikol, EDTA, antioksidansi, etanol, pentilenglikol, etarska ulja, potenciraju antimikrobnu aktivnost nekih konzervanasa. Izbor konzervansa zavisi i od namene proizvoda, formulacionih parametara koji mogu uticati na aktivnost i efikasnost konzervansa kao što su pH, aktivnost vode, i klimatskog područja kojem pripada tržište na koje će biti plasiran (22). Efikasnost konzervansa u formulaciji se potvrđuje izvođenjem testa izazivanja tokom razvoja proizvoda gde se razmatra stopa uništavanja mikroorganizama nakon direktne inokulacije gotovog proizvoda i relevantnih sirovina velikim brojem izabranih indikatorskih mikroorganizama (23-27).

Pakovanje takođe može da utiče na podložnost kozmetičkog proizvoda za kontaminaciju (28). Npr. proizvod u primarnom pakovanju/kontejneru sa pumpicom zahteva manje konzervansa od krema u kozmetičkoj kutiji sa širokim otvorom, gde će potrošač dodirivati proizvod prstima prilikom svake primene. Odgovarajuće konzervisanje i pakovanja koja adekvatno štite sadržaj od kontaminacije (tuba, kontejner sa pumpicom ili uskim otvorom) povećavaju mogućnost da se nivo kontaminacije zadrži na prihvatljivom nivou tokom celokupnog perioda čuvanja i upotrebe proizvoda (28). Još u toku razvoja proizvoda neophodno je da se proceni kompatibilnost formulacije sa pakovanjem, rok upotrebe, efikasnost konzervansa i dr.

Mikroorganizmi prisutni u proizvodnim postrojenjima su obično u većoj meri rezistentni na biocide u odnosu na referentne laboratorijske sojeve. U sistemima za prečišćavanje vode i opremi koja nije prikladna, brzo se razvija biofilm koji često sadrži Gram negativne bakterije kao što je *B. cepacia*, koja je vrlo prilagodljiva i razvija rezistenciju na konzervanse (2).

Tokom skladištenja i transporta, naročito u toplijim i vlažnim predelima/razdobljima godine ili pod neodgovarajućim uslovima čuvanja, prisutan je visok rizik za proliferaciju mikroorganizama, posebno u zemljama koje ne primenjuju odgovarajuće standarde u proizvodnji kozmetičkih proizvoda (29-31). Tamalli i sar. (2015) (17) utvrdili su da su kozmetički proizvodi za područje oko oči u većoj meri kontaminirani bakterijama nego gljivicama. Kontaminacija kod ispitivanih proizvoda sa tržišta Jordana bila je posledica neodgovarajućih uslova u proizvodnom postupku (proizvođači ne primenjuju GMP standarde), loše higijene, kontaminacije polaznih materijala i podložnost sastojaka kontaminaciji. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Penicillium spp.*, *A. fumigatus* i *C. albicans* bili su prisutni u maskarama, olovkama za usne i oči, u različitom stepenu. Birteksöz i sar.

(2013) (32) su u ispitivanju 93 proizvoda (šamponi, gelovi za tuširanje, antiperspiransi, proizvodi za negu kože beba, za zaštitu kože od sunca, dezodoransi i dr.) sa turskog tržišta, tokom 2013. godine, izolovali kontaminante iz većine (79) ispitivanih proizvoda, detektovali su brojne oportunističke patogene uključujući *B. cepacia*, *S. aureus* i *P. aeruginosa*, a u nekim proizvodima (hidrantni kremovi za negu kože lica) i kvasnice i plesni.

Potrošači većinu kozmetičkih proizvoda čuvaju u kupatilu, gde su temperatura i vlaga povišene, što pogoduje razvoju mikroorganizama (12). U studiji Okeke i Lamikanra (2001) (16) ispitivan je mikrobiološki kvalitet kremova i emulzija za negu kože sa tržišta zemalja u razvoju u tropskim predelima. Najčešće izolovani bili su *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* i *Bacillus spp.* Razlog je neadekvatna efikasnost konzervansa ili kontaminacija od strane potrošača tokom korišćenja. Takođe, prilikom korišćenja kozmetički proizvod je izložen sekundarnoj kontaminaciji. Rizik je srazmeran načinu na koji korisnik upotrebljava proizvod, uslovima pod kojima ga čuva, vrsti i veličini pakovanja, dužini trajanja upotrebe i broju korisnika koji koriste jedan proizvod (33). Npr. losioni i kremovi u kutijama sa širokim otvorom su podložni sekundarnoj kontaminaciji (obično *P. aeruginosa* i *S. aureus*) (34), uglavnom preko ruku korisnika. Bolju zaštitu pružaju kontejneri sa uskim otvorom, poželjno, iz kojih se sadržaj istiskuje. Campana i sar., (2006) (35) ispitivali su kontaminaciju u 91 proizvodu sa tržišta (23 emulzije tipa u/v) i 68 proizvoda za pranje kose i kože na bazi sintetskih deterdženata) iz tri kategorije (nekorišćeni, tokom upotrebe (posle 14 dana) i po završetku korišćenja). U svim slučajevima kontaminacija je postojala nakon završetka korišćenja proizvoda. Samo u jednom slučaju (šampon) utvrđena je kod proizvoda i tokom upotrebe. Takođe, ispitivana je i potvrđena dugoročna efikasnost sistema konzervansa koji su korišćeni u dva proizvoda, pa je pretpostavljeno da je kontaminacija verovatno potekla od ruku korisnika. Broj aerobnih mezofilnih bakterija u 55 ispitivanih proizvoda iz 19 različitih kategorija (koje je koristila jedna osoba, više osoba ili im je istekao rok trajanja) bio je ispod nivoa osetljivosti metode  $1,3 \times 10^7$  CFU/g ili ml. *Staphylococcus spp.* detektovan je u 11 (20%) ispitivanih proizvoda i *P. aeruginosa* u jednom uzorku. *C. albicans* nije detektovana, a *Aspergillus spp.* i *Penicillium spp.* od  $0,5 \times 10^1$  do  $1,5 \times 10^1$  CFU/g ili ml su detektovani kod 4 proizvoda. Nivo mikrobiološke kontaminacije kozmetičkih proizvoda bio je viši kod uzoraka koji je koristio veći broj osoba, u odnosu na one koje je upotrebljavala samo jedna osoba. Kozmetički proizvodi sa isteklim rokom trajanja bili su kontaminirani u najvećoj meri. Ravita i sar., (2009) (36) ispitivali su mikrobiološku kontaminaciju 96 proizvoda sakupljenih od potrošača u SAD. Kod 55% proizvoda za oči i lice i 77% maskara broj mikroorganizama je premašivao 500 CFU/g ( $P < 0,1814$  i  $P < 0,024$ ). Najzastupljeniji bili su: *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, i kvasnice. Među

kontaminiranim proizvodima, 88% bili su konzervisani uobičajenim konzervansima, kao što su: parabeni, sorbinska kiselina, benzojeva kiselina, benzil alkohol, fenoksietanol, benzalkonijum hlorid, triklozan, hlorfenezin, dehidrosirćetna kiselina, hlorheksidin diglukonat.

EU Uredbom 1223/2009 zahteva se da proizvođač mora da navede informacije o mikrobiološkoj stabilnosti u *Izveštaju o bezbednosti kozmetičkog proizvoda* (poglavlje III/član11/stav 2/b) koji je deo Dosijea o kozmetičkom proizvodu (Product Information File, PIF – Part A). Deo A PIF-a sadrži podatke potrebne da se jasno identifikuje i kvantifikuje kozmetički proizvod, dokazane opasnosti, kao i rizike koje kozmetički proizvod može predstavljati po zdravlje ljudi, uključujući mikrobiološki kvalitet. Zahtevi koji su ovde navedeni u pogledu mikrobiološkog kvaliteta su: *Mikrobiološki kvalitet: Mikrobiološke specifikacije za supstance ili mešavine i kozmetičke proizvode. Naročita pažnja treba da bude usmerena na kozmetičke proizvode za primenu oko očiju, na sluzokožu, oštećenu kožu, kao i proizvode koji su namenjeni starijim osobama i imunokompromitovanim osobama.* Na osnovu podataka o fizičko-hemijskoj i mikrobiološkoj stabilnosti kozmetičkog proizvoda pod određenim uslovima skladištenja i ostalih informacija o kozmetičkom proizvodu koje se navode u delu A, u delu B ovog izveštaja donosi se zaključak o bezbednosti od strane *kvalifikovanog procenitelja bezbednosti* sa obrazloženjem i konstatuju eventualna upozorenja i uputstva za upotrebu koje bi trebalo naznačiti na etiketi proizvoda (1).

Ključni preduslov za bezbednost i kvalitet kozmetičkog proizvoda je da se njegova proizvodnja odvija u skladu sa Smernicama dobre proizvođačke prakse (Good manufacturing practice, GMP). Član 8. Uredbe 1223/2009 zahteva usklađenost proizvodnje kozmetičkog proizvoda sa relevantnim GMP smernicama/standardom (37). Uredba 1223/2009 ne zahteva dobijanje sertifikata, već se samo očekuje usklađenost. Izjava o usaglašenosti sa GMP zahtevima je deo PIF dokumenta. U članu 22. Uredbe 1223/2009 od država članica EU se eksplicitno zahteva nadzor usklađenosti sa principima GMP zahteva (1).

Smernice GMP koje su direktno povezane sa obezbeđenjem mikrobiološkog kvaliteta proizvoda, odnose se na kontrolu kvaliteta polaznih sirovina (naročito onih prirodnog porekla, za proizvode za oči) i pakovnog materijala pre korišćenja u proizvodnji, kontinuiranu kontrolu kvaliteta vode, korišćenje prethodno validiranih sistema konzervanasa, efikasno čišćenje prostorija (površina i prečišćavanje vazduha) i opreme validiranim postupcima, higijenu osoblja koje je uključeno u postupak proizvodnje (uz odgovarajuću obuku), kontrolu kvaliteta gotovog proizvoda i uslove skladištenja polaznih materijala i gotovog proizvoda (2). Sistem konzervansa se validira tokom razvoja proizvoda obično izvođenjem testa izazivanja ili drugog pogodnog ispitivanja (5).

Iako nije moguće isključiti sve rizike i proizvesti kozmetički proizvod apsolutno bezbedan po korisnika, neophodno je sprovesti niz GMP principa sa ciljem da se rizici svedu na najmanju moguću meru. Kompanije koje se bave proizvodnjom kozmetičkih proizvoda tradicionalno sprovode internu obuku novih mikrobiologa, kako bi se upoznali sa specifičnim rizicima u pogledu mikrobiološkog kvaliteta, koji su svojstveni tom proizvođaču.

Generalno, ozbiljni incidenti vezani za bezbednost kozmetičkih proizvoda su retki, naročito od uvođenja jasnih regulatornih zahteva, uključujući usaglašenost proizvodnje sa GMP. Pre uvođenja ovih propisa infekcije putem kozmetičkih proizvoda, uglavnom gram negativnim mikroorganizmima, javljale su se češće (5). Poslednjih godina, retke infekcije ovog porekla javile su se uglavnom kod hospitalizovanih osoba (38).

### **Ispitivanje mikrobiološkog kvaliteta kozmetičkog proizvoda**

Prema Vodiču za pripremu izveštaja o bezbednosti kozmetičkog proizvoda (Guidelines on Annex I to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products)(39) u delu 3.3. *Mikrobiološki kvalitet* navodi se da je cilj ovog dela Izveštaja o bezbednosti kozmetičkih proizvoda da odrede prihvatljive mikrobiološke specifikacije sirovina (supstanci ili smeše) i gotovog proizvoda sa mikrobiološkog stanovišta. U skladu sa Aneksom I Uredbe 1223/2009 (1), posebna pažnja posvećuje se mikrobiološkim specifikacijama kozmetičkih proizvoda namenjenih za primenu na osetljivim delovima tela i kod specifičnih populacija. Pored toga, informacije o mikrobiološkom kvalitetu su od suštinskog značaja za potvrdu efikasnosti konzervisanja i potvrdu naznačenog minimalnog roka trajanja kozmetičkog proizvoda koji se čuva pod odgovarajućim uslovima, kao i perioda nakon otvaranja (engl. *Period After Opening*, PAO) u smislu sigurnosti. Mikrobiološke specifikacije sirovina (supstanci ili smeše) i kozmetičkog proizvoda treba da budu deo procene bezbednosti. Posebnu pažnju treba posvetiti mikrobiološkim specifikacijama kozmetičkih proizvoda namenjenih za upotrebu oko očiju, na mukoznim membranama uopšte, na oštećenoj koži (npr. proizvodi za negu kože pogodni za primenu kod atopične ili iritirane kože), dece mlađe od 3 godine, kod starijih ljudi ili osoba sa kompromitovanim imunološkim odgovorom. Glavni parametri za mikrobiološki kvalitet su izvorni nivo kontaminacije i mogućnost rasta mikroorganizama. Posebnu pažnju treba obratiti na sirovine (supstance i smeše) koje su najpodložnije rastu mikroorganizama (npr. mešavine na bazi vode, sirovine bogate proteinima, sirovine biljnog ili životinjskog porekla), dok sirovine kao što su npr. organski rastvarači nisu pogodne za razvoj mikroorganizama. U delu koji se odnosi na mikrobiološki kvalitet finalnog kozmetičkog proizvoda navodi se da se prema riziku za podložnost mikrobiološkoj kontaminaciji razlikuju tri kategorije proizvoda:

(1) Proizvodi sa malim rizikom za mikrobiološku kontaminaciju (npr. proizvodi koji sadrže > 20% alkohola, proizvodi na bazi organskih solvenasa, proizvodi visoke/niske pH vrednosti, za koje nisu neophodni ni test izazova/procena efikasnosti konzervisanja niti testiranje mikrobiološkog kvaliteta. Međutim, potrebno je naučno opravdanje.

(2) Proizvodi za jednokratnu upotrebu i proizvodi koji ne moraju da se otvaraju (npr. za koje pakovanje dozvoljava primenu proizvoda bez dolaska u kontakt sa vazduhom), dovoljan je samo test mikrobiološkog kvaliteta finalnog proizvoda. Međutim, potrebno je naučno opravdanje.

(3) Svi ostali proizvodi, za koje su neophodni i procena mikrobiološkog kvaliteta i procena efikasnosti konzervisanja (*challenge test*).

Prema Vodiču SCCP (6) u smislu postavljenih granica za kontrolu mikrobiološkog kvaliteta kozmetičkih proizvoda razlikuju se dve kategorije proizvoda:

- *Kategorija 1*: Proizvodi specifično namenjeni deci mlađoj od 3 godine, za primenu u predelu oka i na mukoznim membranama
- *Kategorija 2*: Ostali proizvodi.

Da bi se obezbedio kvalitet proizvoda i sigurnost za potrošača, potrebno je izvršiti rutinsku mikrobiološku analizu svake serije gotovog proizvoda koji dolazi na tržište. U nekim opravdanim slučajevima (npr. sadržaj alkohola > 20%), testiranje finalnih proizvoda nije neophodno (4). Ispitani parametri, kriterijumi i metode koje se koriste, kao i dobijeni rezultati po seriji treba da budu navedeni u ispravno podnesenim izveštajima i dodati u TIF (engl. *Technical Information File*) (6).

Opšta uputstva za izvođenje ispitivanja mikrobiološkog kvaliteta kozmetičkog proizvoda, uključujući zahteve za kvalitet prostorija i uređaja za izvođenje ispitivanja, pripremu reagenasa i medijuma za kultivisanje, uzorkovanje i tumačenje rezultata mogu se naći u vodiču ISO 21148 (40). Mikrobiološko ispitivanje se generalno izvodi korišćenjem metoda kultivisanja sa odgovarajućim standardnim medijumima i dodatnim obogaćenim medijumima. Odgovarajući standardi za testiranje definišu parametre kao što su: medijum za kultivisanje, količina uzorka koja se ispituje, razblaživanja rastvora, itd.

Tokom ispitivanja mikrobiološkog kvaliteta nekog proizvoda sprovode se kvantitativne procedure (izražavanje rezultata: broj mikroorganizama po ispitivanoj količini uzorka) i kvalitativne procedure (izražavanje rezultata: mikroorganizmi prisutni ili odsutni u određenoj količini proizvoda). Za proizvode sa zanemarljivom količinom mikroorganizama rezultat je obično <10 CFU/g ili odsustvo mikroorganizama po 1 g proizvoda (CFU / g = broj kolonija po gramu proizvoda). Sprovođenje ispitivanja u različitim fazama tokom procesa proizvodnje može pružiti važne informacije o mestu ili vremenu mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko dođe do razvoja mikroorganizama,

uvek ih je potrebno identifikovati jer određivanje vrste bakterije, kvasnice ili plesni do nivoa roda ili vrste može ukazati na izvor kontaminacije (19).

Metode za brojanje kolonija i uputstva za ispitivanje specifičnih mikroorganizama date su u navedenim vodičima:

- Aerobne mezofilne bakterije (kvasnice i plesni takođe detektabilne) (41);
- Specificirani i nespecificirani mikroorganizmi (42);
- Kvasnice i plesni (43);
- *C. albicans* (44);
- *E. coli* (45);
- *P. aeruginosa* (46);
- *S. aureus* (47).

### Mikrobiološki standardi i granične vrednosti

Preciziranje mikrobiološke specifikacije je obaveza proizvođača, iako još uvek ne postoji jedinstveni zahtev za granične vrednosti mikrobiološke kontaminacije. Zbog toga od pomoći mogu biti npr. ISO 17516 (48), farmakopeje, vodiči različitih kozmetičkih udruženja i sl. (Tabela I).

**Tabela I**    Zahtevi za mikrobiološki kvalitet kozmetičkih proizvoda

**Table I**    Microbiological requirements of cosmetic products

	Broj mikroorganizama (CFU/g ili CFU/ml)	Specifikovani mikroorganizmi
ISO 17516 (48)	Deca mlađa od 3 godine, proizvodi za primenu u predelu oka, mukozne membrane: $\leq 100$ Ostali proizvodi: $\leq 1000$	Odsustvo po 1 g ili ml: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Escherichia coli</i>
SCCS Vodič (6)	Deca mlađa od 3 godine, proizvodi za primenu u predelu oka, mukozne membrane: $\leq 100$ (Kategorija 1) Ostali proizvodi: (Kategorija 2): $\leq 1000$	Odsustvo po 1 g ili ml: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Escherichia coli</i>
Farmakopejski testovi (52, 53)	Preparati za primenu na koži: TAMC ( <i>Total Aerobic Microbial Count</i> ): $\leq 100$ TYMC ( <i>Total Combined Yeast and Mould Count</i> ): $\leq 10$	Preparati za primenu na koži Odsustvo po 1 g ili ml: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Preporuka je da se pored navedenih, u zavisnosti od sirovina i proizvodnih procesa koriste i drugi mikroorganizmi. Rezultati ispitivanja mikrobiološkog kvaliteta moraju biti sagledani uzimajući u obzir sve aspekte kozmetičkog proizvoda (sastav proizvoda, način primene, vrsta pakovanja, itd.), pošto svi ovi faktori mogu promovisati ili usporiti rast mikroorganizama (19).

## **Procena efikasnosti konzervisanja**

Efikasnost konzervisanja treba da bude eksperimentalno procenjena u toku razvoja kozmetičkog proizvoda kako bi se obezbedila mikrobiološka stabilnost proizvoda u toku čuvanja i primene. Test je obavezan za sve kozmetičke proizvode koji su pri normalnim uslovima čuvanja i primene podložni razvoju mikroorganizama i predstavljaju rizik za infekciju potrošača.

Provera mikrobiološke stabilnosti izvodi se pomoću *Testa izazivanja* - „Challenge test“-a (sinonimi „Testing for efficacy of antimicrobial preservation“ i „Assessment of antimicrobial protection“) (6,19). Ispitivanje antimikrobne efikasnosti konzervanasa po prvi put je uvedeno u 18. izdanje Američke farmakopeje (1970. godine) i bilo je predviđeno za procenu efikasnosti konzervanasa u slučaju kontaminacije proizvoda u toku procesa proizvodnje. Primenom principa Dobre proizvođačke prakse u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji smanjena je mogućnost ovakve kontaminacije proizvoda, a svrha ispitivanja je procena efikasnosti konzervisanja odnosno smanjenje kontaminacije proizvoda u toku čuvanja i upotrebe (49, 50).

EU Uredba 1223/2009 u okviru Aneksa I navodi da je neophodno priložiti rezultate testa izazivanja u cilju potvrde mikrobiološke stabilnosti proizvoda, ali ne navodi postupak njegovog izvođenja. Preporuke za izvođenje testa izazivanja na kozmetičkim proizvodima (zasnovane na odgovarajućim testovima u izdanjima Evropske i Američke farmakopeje iz 2014. godine) navode se u SCCP Vodiču (6).

Test se sastoji od veštačke kontaminacije finalnog proizvoda, nakon koje sledi procena da li je nivo smanjenja obezbedio mikrobiološke granice za proizvode kategorije 1 i 2.

Mikroorganizmi koji se koriste u testu izazivanja mogu se izdati iz zvaničnih srodnih kolekcija iz bilo koje države u EU da bi se obezbedila obnovljivost testa i to su: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* i *A. brasiliensis*.

Dobro je poznato da se konzistentnost ispitivanja ovim testom više oslanja na sposobnost korišćenih mikroorganizama da kontaminiraju određeni kozmetički proizvod nego na taksonomski status mikroorganizama, njihove početne koncentracije ili uslove inkubacije i upotrebljene medijume. Mikroorganizmi sa sposobnošću kontaminacije određenih vrsta kozmetičkih proizvoda su najbolji kandidati za upotrebu u testu izazivanja. Mikrobicidna aktivnost konzervansa ili bilo kojeg drugog sastojka u

gotovom kozmetičkom proizvodu mora biti isključena u testu izazivanja razređivanjem, filtriranjem, dodatkom neutralizatora ili na neki drugi način. Eksperimentalne performanse mikrobioloških kontrola i testova izazivanja moraju biti sprovedene/nadgledane i potvrđene od strane mikrobiologa.

Odgovorna osoba mora da garantuje efikasnost konzervisanja svojih proizvoda na osnovu eksperimentalnog izvođenja testa izazivanja. Međutim, pošto trenutno nije dostupan zakonski ili univerzalni metod izvođenja ovog testa, odgovorna osoba odlučuje o detaljima testa koji će se koristiti (6).

Test pruža dokaze da je sistem konzervisanja efikasan i predstavlja standardnu metodu ispitivanja mikrobiološke stabilnosti tokom perioda čuvanja i upotrebe kozmetičkog proizvoda (19). Rezultati ovog testa su obavezni deo Izveštaja o bezbednosti kozmetičkog proizvoda (prema EU Uredbi 1223/2009), a uz dodatne neophodne podatke (koji se odnose na upotrebljene konzervanse, fizičku stabilnost proizvoda, ambalažu, način primene, iskustva sa sličnim proizvodima, itd.) predstavljaju važan deo procesa određivanja PAO.

Kao što je navedeno, EU Uredba 1223/2009 i SCCP Vodič (6) ne daju preporuke za konkretan test kojim se može ispitati efikasnost očuvanja mikrobiološke čistoće kozmetičkog proizvoda (efikasnost konzervisanja). U kozmetičkoj industriji se za izvođenje testa izazivanja uobičajeno koriste sledeći testovi (50, 51):

**1. Farmakopejski testovi**

a. Ph. Eur. 9.0 - 5.1.3 „*Efficacy of Antimicrobial Preservation*” (52)

b. USP 40 (51) „*Antimicrobial Effectiveness Testing*” (53)

**2. ISO standard:**

ISO 11930 „*Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product*” (23)

**3. Specifični vodiči:**

3.1 *The Personal Care Products Council*<sup>2</sup> vodiči (24-27, 54)

a. *M-3 Method for Preservation Efficacy Testing of Water-Miscible Personal Care Products* (sin. CTFA M-3)

b. *M-4 Method for Preservation Efficacy Testing of Eye Area Personal Care Products* (sin. CTFA M-4)

c. *M-5 Methods for Preservation Efficacy Testing of Nonwoven Substrate Personal Care Products* (sin. CTFA M-5)

d. *M-6 A Method for Preservation Efficacy Testing of Atypical Personal Care Products* (sin. CTFA M-6)

---

<sup>2</sup> *The Personal Care Products Council*- (bivša Cosmetics, Toiletries, and Fragrance Association, CTFA)

e. *M-7 A Rapid Method for Preservation Testing of Water-Miscible Personal Care Products* (sin. CTFA M-7)

3.2 ASEAN<sup>3</sup> vodič:

a. *Preservative efficacy test for cosmetic product, Document N° ACM MAL 08* (55)

4. *In-house* test protokoli (56):

a. Schülke KoKo test „*Determination of the Preserving Effect of Chemical Preservatives in Cosmetic Formulations*”

b. Schülke FeuTuKo test „*Method to Determine the Preserving Effect of Chemical Preservatives in Wet Tissues*”

5. Ostali testovi izazivanja:

Metoda D-vrednosti; Test mešane kulture (50, 57); Metoda za ispitivanje senki za oči u prahu (58) i dr.

Prema Ph. Eur. 9.0 (52), *Test na efikasnost konzervisanja* se sastoji od „izazivanja” preparata, kad god je to moguće, u finalnoj ambalaži, propisanim inokulumom podesnim mikroorganizmima, čuvanja inokulisanog preparata na propisanoj temperaturi, uzimanja uzoraka iz pakovanja u određenim vremenskim intervalima i brojanja mikroorganizama koji su otkriveni u uzorcima. Antimikrobna svojstva preparata su adekvatna ukoliko u uslovima testiranja, postoji značajan pad ili ne postoji porast broja mikroorganizama u inokulisanom preparatu posle propisanog vremenskog perioda i na propisanim temperaturama.

Za ispitivanje proizvoda koji se rastvaraju ili se mešaju sa vodom kao što su šamponi, losioni, kremovi i sl. uobičajeno se koriste farmakopejske metode, KoKo test, CTFA-3, CTFA-4 ili ASEAN testovi. ISO standard 11930 (23) pruža sveobuhvatni pristup ispitivanju antimikrobne zaštite kozmetičkog proizvoda i koristi se često kao referentni test. Izvođenje testa nije neophodno za kozmetičke proizvode kod kojih je utvrđen mali rizik od mikrobiološke kontaminacije u skladu sa ISO standardom 29621 (4). Primeri su proizvodi za jednokratnu upotrebu, proizvodi sa pH vrednošću  $\leq 3$  i  $\geq 10$ , proizvodi sa visokim sadržajem alkohola (više od 20%), proizvodi koji se pune pri temperaturi  $\geq 65$  °C, proizvodi u jednodoznom pakovanju ili pakovanju koje se ne može otvoriti, itd.

U Tabeli II dat je uporedni prikaz mikroorganizama koji se koriste u različitim testovima izazivanja.

---

<sup>3</sup> Asocijacija nacija jugoistočne Azije (*Association of Southeast Asian Nations*)

**Tabela II** Mikroorganizmi koji se koriste u testu izazivanja (prilagođeno iz referenci 51-53)

**Table II** Microorganisms used for challenge testing (adapted from the references 51-53)

	SCCS	Ph. Eur.	USP <51>	ISO 11930	CTFA M-3	CTFA M-4	ASEAN	KoKo
<b>Bakterije</b>								
<i>Acinetobacter species</i>						≥ 1		
<i>Bacillus subtilis</i>								
<i>Burkholderia cepacia</i>					≥ 1	≥ 1		
<i>Enterobacter aerogenes</i>							+	
<i>Enterobacter cloacae</i>					≥ 1	≥ 2		
<i>Enterobacter gergoviae</i>					≥ 1	≥ 2		+
<i>Escherichia coli</i>		(+)	+	+	≥ 1			+
<i>Flavobacterium species</i>						≥ 1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					≥ 1	≥ 2		+
<i>Kocuria rhizophila</i>								+
<i>Proteus species</i>						≥ 2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	≥ 1	+	+	+
<i>Pseudomonas fluorescens</i>					≥ 1	≥ 1		+
<i>Pseudomonas putida</i>					≥ 1	≥ 1		+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	≥ 1	≥ 1	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>					≥ 1	≥ 1		
<b>Gljivice</b>								
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	(+)	≥ 1	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>						≥ 1		
<i>Aspergillus brasiliensis</i>		+	+	+	≥ 1	≥ 1	+	+
<i>Penicillium luteum</i>						≥ 1		
<i>Penicillium pinophilum</i>								+
<i>Penicillium species</i>					≥ 1			+
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>		(+)						
<b>Specifični mikroorganizmi za koje je poznato da mogu kontaminirati kozmetički proizvod</b>	+	(+)			(+)	(+)		+
<b>Legenda</b>	+	<b>obavezna upotreba</b>						
	(+)	<b>opciono</b>						
	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 1	<b>najmanje jedna od ovih grupa</b>	
	≥ 2	<b>najmanje dve od ovih grupa</b>						

Prema farmakopejskim (Ph. Eur. i USP) testovima, standard ISO 11930 i ASEAN vodiču koriste se samo patogeni mikroorganizmi što samo delimično odgovara preporuci SCCS (2016) prema kojoj treba koristiti i dodatne mikroorganizme za koje je poznato da mogu kontaminirati kozmetičke proizvode. Takođe, prema navodima Ph. Eur. „koriste se pojedinačni sojevi i naznačeni mikroorganizmi se dopunjavaju, ako je to pogodno, sa drugim sojevima ili vrstama koje mogu da predstavljaju verovatne kontaminante preparata” (52).

Prema CTFA smernicama, metode ispitivanja razlikuju se između proizvoda koji se primenjuju oko oka i drugih kozmetičkih proizvoda. Poznato je da je ispitivanje kozmetičkih proizvoda za područje oko oka izuzetno važno kako bi se osigurala sigurnost potrošača. Oči su uobičajeno podložne infekciji vrstama kao što su *Pseudomonas spp.* koje se mogu naći u kozmetičkim proizvodima koji nisu pravilno čuvani. Tako je prema smernici CTFA-4 preporuka da se testiranje izvodi sa više vrsta mikroorganizama i da se opciono izvrši i reinokulacija uz inkubaciju u dužem vremenskom periodu (do 3 nedelje nakon reinokulacije). Smernice CTFA obuhvataju u svojim listama tipične mikroorganizme koji kontaminiraju proizvode; oni se mogu testirati umesto ili uz patogene vrste (51, 54).

Schülke KoKo test je posebno prilagođen proceni efikasnosti konzervisanja kozmetičkih proizvoda. Spektar bakterija sadrži tipične mikroorganizme koji kontaminiraju proizvod, pored patogenih mikroorganizama, koji se navode u SCCP Vodiču. Inokulacijom spektra mešovityh mikroorganizama, moguć je simbiotski rast kao u prirodnim uslovima. Da bi se obezbedila detekcija bakterija i gljivica, testovi se sprovode na tripton soja agaru, kao i na *Sabouraud* dekstroznom agaru. Pogrešna procena efikasnosti konzervansa inhibicijom rasta jednog mikroorganizma rastom drugih mikroorganizama nije moguća, jer rast mikroorganizama znači da uzorak nije dovoljno konzervisan (59).

Schülke FeuTuKo test je posebno osmišljen za ispitivanje efikasnosti konzervisanja vlažnih maramica. Po sprovođenju ispitivanja prema navedenom testu, uzorak se može smatrati dobro očuvanim, ukoliko prođe vremenski period od tri nedelje u predviđenim laboratorijskim uslovima bez uočavanja rasta mikroorganizama. Višegodišnje iskustvo u primeni ovog testa, prema navodima proizvođača (Schülke & Mayr GmbH, Nemačka) (56) potvrđuje mikrobiološku stabilnost od 30 meseci.

Kriterijumi prihvatljivosti, u smislu smanjenja broja mikroorganizama tokom vremena, su različiti prema vrsti preparata u odnosu na nameravani stepen zaštite (Tabela III).

**Tabela III** Kriterijumi prihvatljivosti testa izazivanja (prilagođeno iz reference 51)**Table III** Criteria of acceptance for challenge testing (adapted from the reference 51)

Kriterijumi		Vrste	Logaritamska redukcija							
			2 d	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d	42 d	
Ph. Eur.	A	Bakterije	≥2	≥3	-	-	NI	-	-	
	B		-	-	≥3	-	NI	-	-	
USP <51>			-	-	≥2	-	NI	-	-	
CTFA M-3			-	≥2	NI	NI	NI	-	-	
CTFA M-4			-	≥3	CR	CR	CR*	-	-	
ASEAN			-	≥3	NI	NI	NI	-	-	
KoKo	A		-	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	B		-	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	
ISO 11930	A		-	≥3	NI	-	NI	-	-	
	B		-	-	≥3	-	NI	-	-	
Ph. Eur.	A	Gljivice	-	-	≥2	-	NI	-	-	
	B		-	-	≥1	-	NI	-	-	
USP <51>			-	-	NI	-	NI	-	-	
CTFA M-3			-	≥1	NI	NI	NI	-	-	
CTFA M-4			-	≥1	CR	CR	CR	-	-	
ASEAN			-	NI	NI	NI	≥1	-	-	
KoKo	A		-	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	
	B		-	≥2	≥2	≥2	≥2	≥2	≥2	
ISO 11930	A		Kvasnice	-	≥1	NI	-	NI	-	-
	B			-	-	≥1	-	NI	-	-
ISO 11930	A	Plesni	-	-	≥0	-	≥1	-	-	
	B		-	-	≥0	-	NI	-	-	
Legenda		-	Ne izvodi se							
		NI	Nema porasta							
		CR	Kontinuirana redukcija							
		CR*	Kontinuirana redukcija, ispod granice detekcije							

Ukoliko se uporede protokoli, Evropska farmakopeja daje najstrože kriterijume dok su ISO procedure najprilagođenije kozmetičkoj industriji; test mešane kulture je koristan u istraživanju i razvoju proizvoda i njegova prednost je ekonomičnost (57).

## Zaključak

Uredbom EC 1223/2009 zahteva se od proizvođača da obezbede procenu mikrobiološkog kvaliteta (engl. *Microbial limits test*) i ispitivanje efikasnosti konzervansa (test izazivanja/izazova, engl. *Challenge test*), kao i da se podaci o mikrobiološkoj stabilnosti dokumentuju u Izveštaju o bezbednosti (deo PIF-a). Proizvođač ili odgovorna osoba imaju relativno visok stepen slobode da vrše izbor metoda, vrste i stepena ispitivanja kozmetičkog proizvoda. Mikrobiološka ispitivanja moraju biti zasnovana na odgovarajućoj analizi rizika za dati kozmetički proizvod, pri čemu su od najvećeg značaja sledeći faktori: i) namena/deo tela na koji će se primenjivati kozmetički proizvod (koža, kosa, predeo oko oka, sluzokoža); ii) potrošači kojima je kozmetički proizvod namenjen (odrasli, deca, deca mlađa od 3 godine, osobe sa oslabljenim imunskim sistemom); iii) potencijalna patogenost detektovanih mikroorganizama; iv) potencijalne promene kozmetičkog proizvoda tokom upotrebe. Pored opštih faktora, rizik od mikrobiološke kontaminacije zavisi i od individualnih karakteristika kozmetičkih proizvoda. Uslovi proizvodnje, karakteristike pakovanja i moguće preporuke/uputstvo za upotrebu kozmetičkog proizvoda takođe mogu imati značaj. Generalno, procena potencijalnih mikrobioloških rizika za određene kozmetičke proizvode vrši se uvek od slučaja do slučaja. Standardi ISO 29621, ISO 21148, ISO 17516 i ISO 11930 koji se odnose na mikrobiološki kvalitet kozmetičkih proizvoda imaju veliki praktični značaj. Od uvođenja jasnih regulatornih zahteva, uključujući usaglašenost proizvodnje sa GMP zahtevima, izbegnuta je pojava ozbiljnih incidenata vezanih za bezbednost kozmetičkih proizvoda. Poslednjih godina, retke infekcije ovog porekla javile su se uglavnom kod hospitalizovanih i imunokompromitovanih osoba, novorođenčadi i dece do 3 godine starosti.

## Literatura

1. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 Nov 2009 on cosmetic products (consolidated version of 01/08/2018 available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20180801>).
2. Geis PA, Krowka JF. The microbiology of personal care and cosmetic products. [Internet] SIMB NEWS 2013 Nov/Dec;63(6):197-201. [cited 2018 Sep 19]. Available from: <http://www.simbhq.org/docs/simbnews/SNND2013.pdf>
3. Microbiological Guidelines – Section 12: establishing microbial quality of cosmetic products. CTFA (Cosmetics, Toiletry, and Fragrance Association), 2007.

4. International Standard ISO 29621. Cosmetics – Microbiology – Guidelines for the risk assessment and identification of microbiologically low-risk products. ISO (International Organization for Standardization), 2010.
5. Stewart SE, Parker MD, Amézquita A, Pitt TL. Microbiological risk assessment for personal care products. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38:634-45.
6. The SCCP Notes of Guidance for the testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation. [Internet] SCCS/1564/15 Revised version of 25 April 2016 [cited 2018 Sep 19]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_190.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf)
7. Rapid Alert System for dangerous non-food products. [Internet] European Commission [cited 2018 Sep 19]. Available from: [https://ec.europa.eu/consumers/consumers\\_safety/safety\\_products/rapex/alerts/?event=main.listNotifications](https://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/alerts/?event=main.listNotifications)
8. Alvarez-Lerma F, Maull E, Terradas R, Segura C, Planells I, Coll P *et al.* Moisturizing body milk as a reservoir of *Burkholderia cepacia*: outbreak of nosocomial infection in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12(1):R10.
9. Madani TA, Alsaedi S, James L, Eldeek BS, Jiman-Fatani AA, Alawi MM *et al.* *Serratia marcescens*-contaminated baby shampoo causing an outbreak among newborns at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *J Hosp Infect.* 2011 May; 78(1):16-9.
10. Duggal SD, Bharara T, Jena PP, Kumar A, Sharma A, Gur R *et al.* Staphylococcal bullous impetigo in a neonate. *World J Clin Cases.* 2016;4(7):191-4.
11. Skowron K, Jakubiec A, Budzyńska A, Kaczmarek A, Grudlewska K, Reśliński A *et al.* Gospodarek-Komkowska E. Microbiological purity assessment of cosmetics after their expiry date. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(2):191-7.
12. Budecka A, Kunicka-Styczyńska A. Microbiological contaminants in cosmetics – isolation and characterization. *Biotechnol Food Sci.* 2014;78(1):15-23.
13. Rashed N, Nagma Z, Kamal KD, Luthfun NN. Safe usage of cosmetics in Bangladesh: a quality perspective based on microbiological attributes. *J Biol Res (Thessalon).* 2015;22(1):10.
14. Hugbo PG, Onyekweli AO, Igwe I. Microbial contamination and preservative capacity of some brands of cosmetic creams. *Trop J Pharm Res.* 2003 Dec;2(2):229-34.
15. Orus P, Leranzo S. Current Trends in Cosmetic Microbiology. *Int J Microbiol.* 2005;8(2):77-9.
16. Okeke IN, Lamikanra A. Bacteriological quality of skin-moisturizing creams and lotions distributed in a tropical developing country. *J Appl Microbiol.* 2001;91(5):922-8.
17. Tamalli M, Gamal MAB, Alghazal MA. Microbiological Quality Assessment of Some Brands of Cosmetics Eye Preparations Sold in Libyan Markets. *Int J Sci Res (IJSR).* 2015;4(10):1349-55.
18. Albanese J. The Control and Examination of the Microbial Content of Processing Water used in Cosmetic Preparations. *New York Society of Cosmetic Chemists* 2016 Mar;22(3).
19. Fellenberg B. Microbiological quality of cosmetics – Legal requirements, test methods and risk assessment. *Demands and legal requirements. Euro Cosmetics* 2016;11/12:36-9.

20. Geis PA. Preservation strategies. In: Geis PA, editor. *Cosmetic microbiology*, 2nd ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 163-80.
21. Steinberg DC. *Preservatives for cosmetics*. Carol Stream (IL): Allured Books, 2012.
22. McAteer F. Preservative effectiveness testing. *Demonstrating Cosmetic Contamination Control*. MicrobiologyResearch Associates, Inc., New England Chapter – Society Cosmetic Chemists, Annual Scientific Seminar, October 06, 2016.
23. International Standard ISO 11930. *Cosmetics-Microbiology – Evaluation of the Antimicrobial Protection of a Cosmetic Product*. ISO (International Organization for Standardization), 2012.
24. Krowka JF, Bailey JE, eds. CTFA M-3 – A Method for Preservation Testing of Water-Miscible Personal Care Products. In: *CTFA Microbiology Guidelines* (Washington, DC; Personal Care Products Council), 2007.
25. Krowka JF, Bailey JE, eds. CTFA M-4 – Method for Preservation Testing of Eye Area Cosmetics. In: *CTFA Microbiology Guidelines* (Washington, DC; Personal Care Products Council), 2007.
26. Krowka JF, Bailey JE, eds. CTFA M-5 – Methods for Preservation Testing of Nonwoven Substrate Personal Care Products. In: *CTFA Microbiology Guidelines*. (Washington, DC; Personal Care Products Council), 2007.
27. Krowka JF, Bailey JE, eds. CTFA M-6 – A Method for Preservation Testing of Atypical Personal Care Products. In: *CTFA Microbiology Guidelines* (Washington, DC; Personal Care Products Council), 2007.
28. Brannan DK, Dille JC. Type of closure prevents microbial contamination of cosmetics during consumer use. *Appl Environ Microbiol*. 1990;56(5):1476-9.
29. Abu Shaqra QM, Al-Groom RM. Microbiological quality of hair and skin care cosmetics manufactured in Jordan. *Int Biodeterior Biodegradation*. 2012;69:69-72.
30. Gamal MAB, Abo Azza MM, Al Gayeed AOA, Sawan MS. Microbiological Quality Assessment of Some Brands of Cosmetic Creams Sold Within Alkhoms City, Libya. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2015;14(2):60-5.
31. Siegert W. Evaluation of the microbiological safety of finished cosmetic products. *Euro Cosmetics* 2010;18:16-9.
32. Birteksöz TA, Tüysüz M, Ötük G. Investigation of preservative efficacy and microbiological content of some cosmetics found on the market. *Pakistan J Pharm Sci*. 2013;26(1):153-7.
33. Obrębska K, Matejczyk M, Szczygła A. Skażenia mikrobiologiczne surowców i produktów kosmetycznych [Microbiological contamination of raw materials and cosmetic products]. *Post Microbiol*. 2008;47(1):65-71 (in Polish).
34. Gopalkrishna BK, Philip AS, Sushreema, Shenoy S. Bacteriological profile of skin-moisturizing creams and lotions during use. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(4):863-4.
35. Campana R, Scesa C, Patrone V, Vittoria E, Baffone W. Microbiological study of cosmetic products during their use by consumers: health risk and efficacy of preservative systems. *Lett Appl Microbiol*. 2006;43(3):301-6.

36. Ravita TD, Tanner RS, Ahearn DG, Arms EL, Crockett PW. Post-consumer use efficacies of preservatives in personal care and topical drug products: relationship to preservative category. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2009;36(1):35-8.
37. International Standard ISO 22716. *Cosmetics – Good Manufacturing Practices (GMP) – Guidelines on Good Manufacturing Practices.* ISO (International Organization for Standardization), 2007.
38. Pitt TL, McClure J, Parker MD, Amezcua A, McClure PJ. *Bacillus cereus* in personal care products: risk to consumers. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):165-74.
39. Guidelines on Annex I to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products, 2013 (available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D0674&from=EN>).
40. International Standard ISO 21148. *Cosmetics – Microbiology – General instructions for microbiological examination.* ISO (International Organization for Standardization), 2017.
41. International Standard ISO 21149. *Cosmetics-Microbiology-Enumeration and detection of aerobic mesophilic bacteria.* ISO (International Organization for Standardization), 2017.
42. International Standard ISO 18415. *Cosmetics – Microbiology – Detection of specified and non-specified microorganisms.* ISO (International Organization for Standardization), 2017.
43. International Standard ISO 16212. *Cosmetics – Microbiology – Enumeration of yeast and mould.* ISO (International Organization for Standardization), 2017.
44. International Standard ISO 18416. *Cosmetics – Microbiology – Detection of Candida albicans.* ISO (International Organization for Standardization), 2015.
45. International Standard ISO 21150. *Cosmetics – Microbiology – Detection of Escherichia coli.* ISO (International Organization for Standardization), 2015.
46. International Standard ISO 22717. *Cosmetics – Microbiology – Detection of Pseudomonas aeruginosa.* ISO (International Organization for Standardization), 2015.
47. International Standard ISO 22718. *Cosmetics – Microbiology – Detection of Staphylococcus aureus.* ISO (International Organization for Standardization), 2015.
48. International Standard ISO 17516. *Cosmetics – Microbiology – Microbiological limits.* ISO (International Organization for Standardization), 2014.
49. Sutton SV, Porter D. Development of the antimicrobial effectiveness test as USP Chapter <51>. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2002;56(6):300-11.
50. Sutton SVW. Antimicrobial preservative efficacy and microbial content testing. In: Geis PA, editor. *Cosmetic microbiology*, 2nd ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 111-45.
51. Siegert W. Comparison of microbial challenge testing methods for cosmetics, *H&PC Today* 2013; 8(2):32-9.
52. *European Pharmacopoeia ninth Edition*, Strasbourg: Council of Europe, 2017.
53. *The United States Pharmacopoeia 40, The National Formulary 35.* Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2017.
54. PCPC (formerly CTFA) Test Methods for Cosmetics [Internet] Microchem Laboratory Available from: <http://microchemlab.com/test/pcpc-formerly-ctfa-test-methods-cosmetics>.

55. Preservative efficacy test for cosmetic product [Internet] Document N° ACM MAL 08 [cited 2018 Sep 19]. Available from: <http://www.asean.org/uploads/archive/MRA-Cosmetic/Doc-6.pdf>.
56. Life cycle of a wet wipe [Internet] Schülke & Mayr GmbH [cited 2018 Sep 19]. Available from: <http://www.wet-wipe-preservation.com/wet-wipe-preservation/en/Knowledge/Microbiologically-Safety-Testing.php>.
57. Challenge Testing for Cosmetics [Internet] QACS Ltd. [cited 2018 Sep 19]. Available from: <http://www.qacslab.com/challenge-testing-cosmetics.php>.
58. Souza MR, Ohara MT. The preservative efficacy testing method for powdered eye shadows. *J Cosmet Sci.* 2003;54(4):411-20.
59. Applicability of the schülke KoKo test for the Evaluation of the Microbiological Safety of Finished Cosmetic Products [Internet] Schülke & Mayr GmbH [cited 2018 Sep 19]. Available from: <https://www.ulprospector.com/documents/1027432.pdf?bs=2518&b=113444&st=20&r=na&ind=personalcare>.

# **Microbiological safety of cosmetic products and potential risks for consumers**

**Danina Krajišnik\*, Ljiljana Đekić**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

\*Corresponding author: Danina Krajišnik, e-mail: danina.krajsnik@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

The European regulatory framework in the field of cosmetic products requires of manufacturers to provide an assessment of microbial limits tests and results of preservation challenge test, as well as microbiological stability data which should be documented in the cosmetic product safety report. During the development of a cosmetic product, it is necessary to consider the risk of microbiological contamination in the selection of starting cosmetic ingredients and packaging, manufacturing process, alongside with conditions of storage and use. The deviation of the microbiological quality of the cosmetic product from the manufacturer's specification presents a risk for consumers, especially if it is used around the eyes, on mucous membranes in general, on damaged skin or it is intended for use in specific groups of consumers (children under the age of 3, elderly people and immunocompromised persons).

**Key words:** cosmetic products, microbiological quality assessment, challenge test, safety report, risks of microbiological contamination

---

# **Zašto je potrebna toksikološka procena rizika za kozmetički proizvod?**

**Danijela Đukić-Ćosić, Biljana Antonijević**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Centar za toksikološku procenu rizika, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Autor za korespondenciju: Dr sc. Danijela Đukić-Ćosić, vanredni profesor  
Tel: 0113951248, e-mail: danijela.djukic.cosic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Imajući u vidu da se kozmetički proizvodi primenjuju tokom celog života a da mogu sadržati potencijalno štetne i toksične supstance, važeća regulativa EU u ovoj oblasti (Uredba (EC) 1223/2009) postavila je stroge zahteve u pogledu njihove bezbednosti. Proizvođači su u obavezi da dostave izveštaj o bezbednosti koji sadrži toksikološku procenu koju rade osobe kvalifikovane za ovu vrstu poslova. Toksikološka procena se vrši na osnovu postojećih podataka *in vivo* toksikoloških ispitivanja, i posebno *in silico* i *in vitro* budući da EU regulativa u oblasti kozmetičkih proizvoda zabranjuje nova ispitivanja na životinjama. Iako se sporadično javljaju i ozbiljni slučajevi trovanja nakon primene kozmetičkih proizvoda, neželjeni efekti pri uobičajenoj i predvidivoj upotrebi kozmetičkog proizvoda su obično blagi (alergijske reakcije i iritacija kože) i potpuno reverzibilni. Regulativa EU zahteva obavezno prijavljivanje ozbiljnih neželjenih efekata (privremena sprečenost za rad, hospitalizacija, invaliditet itd.) u cilju otkrivanja sastojaka kozmetičkih proizvoda koji potencijalno ugrožavaju zdravlje ljudi i preduzimanja određenih mera kako bi se sprečilo da se slični efekti ponovo jave.

U radu je opisana procedura toksikološke procene rizika za kozmetičke sastojke jer se procena bezbednosti kozmetičkog proizvoda zasniva na proceni bezbednosti njegovih sastojaka.

**Ključne reči:** kozmetički proizvod, procena bezbednosti, procena rizika po zdravlje ljudi, Uredba (EC) 1223/2009

---

## Uvod

Kozmetički proizvodi koji se stavljaju na tržište Evropske unije (EU) treba da zadovolje visoke standarde za kvalitet, efikasnost ali i bezbednost u cilju zaštite zdravlja potrošača. Važeća EU regulativa (Uredba o kozmetičkim proizvodima (EC) 1223/2009) zahteva da Dosije sa informacijama o kozmetičkom proizvodu (engl. *Product Information File*, PIF) koji priprema odgovorna osoba (engl. *Responsible Person*, RP), proizvođač ili uvoznik kozmetičkog proizvoda, sadrži Izveštaj o bezbednosti kozmetičkog proizvoda (engl. *Cosmetic Product Safety Report*). Ovaj izveštaj predstavlja jedan od osnovnih elemenata koji garantuju visok nivo zaštite potrošača u EU i sastoji se iz dva dela: deo A sadrži informacije o bezbednosti kozmetičkog proizvoda, dok deo B predstavlja procenu bezbednosti kozmetičkog proizvoda. Svrha dela A je prikupljanje svih potrebnih podataka za procenu bezbednosti proizvoda, dok deo B predstavlja procenu bezbednosti koja vodi ka zaključku o bezbednoj primeni kozmetičkog proizvoda [1].

Bezbednost kozmetičkih proizvoda zasnovana je na bezbednosti njihovih sastojaka, što proizilazi iz činjenice da je na hiljade različitih kozmetičkih proizvoda na tržištu EU proizvedeno od ograničenog broja kozmetičkih sastojaka. Za razliku od lekova, za kozmetičke proizvode ne postoji obaveza testiranja u kliničkim studijama kako bi se dokazala njihova bezbednost. Osim toga, u poređenju sa lekovima koji sadrže jednu ili više aktivnih i relativno mali broj pomoćnih supstanci, kozmetički proizvodi su složenog sastava i ponekad sadrže na desetine sastojaka. Dodatno, mnogi kozmetički proizvodi mogu da izazovu neželjene efekte na osnovu individualne predispozicije potrošača [2]. Važeća EU regulativa u oblasti kozmetičkih proizvoda zahteva da odgovorna lica i distributeri, ali i lekari, farmaceuti, profesionalni korisnici prijave svaki ozbiljan neželjeni efekat nadležnim organima država članica. Prema Uredbi (EC) 1223/2009 ozbiljan neželjeni efekat (engl. *Serious undesirable effects*, SUEs) jeste neželjeni efekat koji dovodi do privremene ili trajne funkcionalne onesposobljenosti, invaliditeta, hospitalizacije, ili ugrožavanja vitalnog zdravlja ili pak smrti, dok je neželjeni efekat (engl. *Undesirable effects*, UEs) svaki efekat koji se javi pri normalnim i razumno predvidivim uslovima primene kozmetičkog proizvoda [1, 3]. Sa toksikološkog aspekata svaki ozbiljan neželjeni efekat prema definiciji datoj u Uredbi (EC) 1223/2009 jeste štetan ili toksični efekat.

Uspostavljanjem sistema prijave štetnih efekata koji se javljaju tokom i nakon primene kozmetičkih proizvoda omogućeno je da se otkriju sastojci kozmetičkih proizvoda koji potencijalno ugrožavaju zdravlje ljudi i dodatno proceni njihov rizik u cilju preduzimanja određenih mera kako bi se sprečilo da se slični efekti ponovo pojave u budućnosti [3].

U radu je opisana procedura toksikološke procene rizika za kozmetičke sastojke jer se na njoj bazira procena bezbednosti kozmetičkog proizvoda, kao i primeri evaluacije i preporuke na osnovu toksikološke procene rizika za sledeće konzervanse: parabene – izazivaju najveću zabrinutost kod potrošača, metilhloroizotiazinolon/metilizotiazinolon – doveli su do velikog broja alergijskih reakcija, salicilnu kiselinu – klasifikovana kao CMR supstanca (engl. *C-Carcinogenic*, *M-Mutagenic*, *T-Toxic for Reproduction*), i jedinjenja aluminijuma za koje još uvek nema dovoljno relevantnih podataka za procenu njihove bezbedne primene kao antiperspiranata.

### **Kozmetički proizvodi kao uzročnici pojave ozbiljnih neželjenih efekata**

Slučajevi pojave štetnih i čak veoma opasnih efekata nakon primene kozmetičkih proizvoda beleže se širom sveta. Prvi ozbiljan toksični efekat zabeležen je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 1933. kada je više žena nakon primene „*Lush-Lur*” maskare zadobilo teško oštećenje rožnjače, a kod jedne je čak došlo do ireverzibilne pojave slepila. Uzrok toksičnih efekata bila je anilinska boja (*p*-fenilendiamin) prisutna u kozmetičkom proizvodu [4]. Američka agencija za hranu i lekove 1938. godine donosi uredbu sa ciljem da se osigura bezbednost kozmetičkih proizvoda, pri čemu se zabranjuje upotreba svih supstanci koje mogu izazvati štetan efekat kod korisnika pri uobičajenim uslovima korišćenja [5]. Godišnji izveštaji Asocijacije američkih centara za kontrolu trovanja (engl. *American Association of Poison Control Centers*, AAPCC) iz godine u godinu navode da su kozmetički proizvodi vodeći uzrok izloženosti kod dece, a na drugom (za period 2012-2014. godina) ili trećem mestu kod odraslih (za 2015. i 2016. godinu). Međutim, pored činjenice da se beleži veliki broj prijava potencijalnih štetnih efekata nakon primene kozmetičkih proizvoda ili slučajnog gutanja od strane dece, treba istaći da je broj slučajeva sa ozbiljnim toksičnim efektima veoma mali, kao i slučajeva sa smrtnim ishodom, do šest godišnje za period od 2012. do 2016. godine [6-10]. U najvećem broju slučajeva prijavljene su alergijske reakcije i iritacije kože koji su blage i reverzibilne prirode [6-10]. Skorašnja analiza podataka Američke agencije za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), za dvanaestogodišnji period, od 2004. do 2016. godine, pokazala je da je u SAD registrovano 5144 slučajeva pojave ozbiljnih efekata nakon korišćenja kozmetičkih proizvoda, što je u proseku 396 slučajeva godišnje [11]. Broj prijava registrovanih od strane potrošača ili zdravstvenih radnika raste iz godine u godinu, tako da je 2015. registrovano 706 a 2016. godine čak 1591 registrovanih slučajeva kod kojih je došlo do pojave štetnih efekata. Među kozmetičkim proizvodima najviše je prijava štetnih efekata povezanih sa upotrebom proizvoda za negu kose (n=1805, 35%), zatim negu kože (n=1148, 22%) i proizvoda za tetoviranje. Autori izveštaja sugerišu da je neophodan bolji nadzor prijave svih neželjenih efekata primene

kozmetičkih proizvoda u SAD jer su u prethodnom periodu prijavljivani samo efekti koji su ozbiljno narušili zdravlje korisnika [11]. Najnovija analiza podataka koji se odnose na kozmetičke proizvode za negu kože lica pokazala je da su, među 433 pacijenta koji su zatražili medicinsku pomoć, kod 223 pacijenta (204 žene i 19 muškaraca, starosne dobi od 4 do 75 godina) dijagnostikovane neželjene reakcije na koži u vidu pruritusa, kseroze i eritema nakon primene ovih proizvoda [12]. Slične statističke analize su urađene i za kozmetičke proizvode i proizvode za ličnu higijenu beba, s tim da se navodi da Američka agencija za hranu i lekove ima nedovoljan nadzor nad ovim proizvodima i da se rezultati oslanjaju na izveštaje o neželjenim reakcijama podnetim od strane potrošača [13]. U periodu od 2004. do 2016. godine prijavljeno je samo 166 slučajeva. Većina se odnosila na promene na koži i u 46% slučajeva rezultovala je posetom zdravstvenoj ustanovi. Zaključeno je da je potreban ozbiljniji pristup prijavi ovih efekata, naročito od strane zdravstvenih radnika [13].

Za razliku od SAD, gde su se neželjeni efekti kozmetičkih proizvoda prijavljivali Američkoj agenciji za hranu i lekove od 2002. godine, i to uglavnom od strane potrošača, Savet Evrope je 2006. godine doneo nacrt sistema za prijavu ovih efekata u Evropskoj uniji sa ciljem:

(1) praćenja pojave i procene rizika od neželjenih efekata uzrokovanih kozmetičkim proizvodima; (2) izveštavanja i evidentiranja neželjenih efekata; (3) uspostavljanja i preduzimanja određenih mera; (4) sprovođenja dodatnih procena ili studija koje se odnose na bezbednost upotrebe kozmetičkih proizvoda; (5) identifikovanja kozmetičkih proizvoda i/ili njihovih sastojaka koji mogu imati štetan efekat na zdravlje [14]. Tek je Uredbom o kozmetičkim proizvodima (EC) 1223/2009, odnosno od jula 2013. od kada je u potpunosti na snazi, uvedena obaveza prijavljivanja ozbiljnih neželjenih efekata (SUEs) u zemljama Evropske unije. Od tada do danas, već je pokazano da sistem može da identifikuje kozmetičke proizvode koji imaju potencijal da izazovu zdravstvene rizike, čak i ako su proizvedeni u skladu sa zakonskim propisima i svim preduzetim merama bezbednosti. Budući da je obaveza prijavljivanja SUEs započeta u julu 2013. godine, do maja 2016. godine prijavljeno je ukupno 680 slučajeva SUEs iz 23 države članice. Za 2013. i 2014. godinu postoji mali broj podataka jer je sistem tek započinjao sa radom, tako da su obrađeni podaci samo za 2014. i 2015. Za ove dve godine prijavljeno je 529 slučajeva SUE u EU, od kojih je 35% potvrđenih od strane zdravstvenih radnika. U većini slučajeva prijava je registrovana od strane potrošača, a 7% svih slučajeva dogodilo se tokom profesionalne upotrebe, npr. u frizerskom salonu. U 74% svih slučajeva povezanost između izlaganja kozmetičkom proizvodu i pojave ozbiljnih neželjenih efekata se pokazala „verovatnom” ili „vrlo verovatnom” [15]. U najvećem broju slučajeva posledice su bile privremena sprečenost za rad, u 26% slučajeva bila je neophodna hospitalizacija, npr. zbog oštećenja vida, i u 3,5% slučajeva hospitalizacija je posledica neposredne životne ugroženosti. Prema vrsti

proizvoda najviše SUEs je prijavljeno za proizvode za negu kože (34%), zatim za proizvode za bojenje kose (28%), ostale proizvode za kosu i kožu (po 8%) i lakove za nokte/proizvode za njihovo uklanjanje (6%). Prema ozbiljnosti štetnih efekata više su zastupljeni proizvodi za negu kože koji dovode do privremene sprečenosti za rad, dok je visok stepen hospitalizacije zabeležen nakon primene farbe za kosu. Gotovo 80% svih SUEs se dogodilo u području kože glave, pogotovo na koži lica. Registrovana su dva smrtna slučaja, po jedan nakon primene farbe za kosu i proizvoda za negu kože. U pogledu identifikovanih SUEs većinom su bili prijavljeni kontaktni alergijski dermatitisi (34,4%) ili iritacija kože (3,8%), dok se u 6,3% slučajeva radilo o sistemskom efektu i pojavi anafilaktičkog šoka [15]. Autori ističu da je malo ovih reakcija potvrđeno od strane medicinskog osoblja, te je moguća prijava i lažnih reakcija. Osim toga, u pojedinim slučajevima se nije moglo zaključiti koji je proizvod doveo do SUEs jer je korisnik naveo da je koristio 14 različitih kozmetičkih proizvoda. Korišćenje deterdženata i drugih sredstava za čišćenje može izazvati reakcije na koži, te se i to mora uzeti u obzir pri proceni SUEs. Dodatno, alergijske reakcije na koži mogu biti posledica konzumiranja određenih namirnica [16]. Shodno navedenom, jasno je da sistem prijavljivanja SUEs nije idealan, ali je od velikog značaja jer se na osnovu učestalih prijave za određeni proizvod pruža mogućnost obaveštavanja nadležnih organa i korisnika u cilju sprečavanja dalje pojave štetnih efekata. Takođe, podrazumeva se da se svi slučajevi prijave, čak iako nije pokazana uzročno-posledična veza između upotrebe kozmetičkog proizvoda i pojave SUEs ili je malo verovatna. Tako je smrtni ishod prijavljen dva puta, a teško je zamisliti da on bude posledica primene kozmetičkog proizvoda. Međutim, smrtni ishod nije isključen, budući da se nakon primene kozmetičkog proizvoda može javiti anafilaktički šok, koji neposredno ugrožava život i može uzrokovati letalitet. Potvrda ozbiljnog neželjenog efekta za neki kozmetički proizvod ne znači nužno ozbiljan rizik [15]. U nekim slučajevima, kompanije su na dobrovoljnoj osnovi preduzele mere za zamenu supstance u proizvodu, npr. kao što je konzervans metilizotiazinolon (MI) sa poznatom prevalencijom visoke senzibilizacije [17, 18] sa supstancama sa nižim potencijalom senzibilizacije.

### **Procena bezbednosti prema Uredbi o kozmetičkim proizvodima (EC) 1223/2009**

U duhu Paracelzusove krilatice *Dosis sola facit venenum* da sve supstance mogu biti toksične, u zavisnosti od doze, i sastojci kozmetičkih proizvoda mogu imati potencijal da izazovu štetan efekat. Još pre tri decenije Nacionalni institut za bezbednost i zdravlje na radu (engl. *National Institute of Occupational Safety and Health*, NIOSH) izvršio je procenu blizu 3000 supstanci koje ulaze u sastav kozmetičkih proizvoda i zaključio da među njima 778 može izazvati akutne toksične efekte, 313 ima mutagena svojstva, 376 može izazvati iritaciju kože i oka, 148 ima karcinogeni potencijal, dok

218 supstanci može ispoljiti štetno dejstvo na reproduktivni sistem [19]. Međutim, posedovanje potencijala za izazivanje toksičnosti ne znači nužno i mogućnost da se štetni efekti pojave. Ovo vrlo često dovodi do zabune među potrošačima jer se neretko pogrešno zaključuje da, ako je neka supstanca toksična, npr. karcinogena, automatski i proizvod koji je sadrži može imati takav efekat. Na primer, monomer akrilamida u tragovima se nalazi u kozmetičkim proizvodima. Prema rezultatima testova toksičnosti monomera akrilamida, odnosno dostupnih naučnih dokaza, ovaj sastojak je genotoksični karcinogen. Da li bi bila ispravna odluka da se zabrane svi akrilamidni polimeri? Svakako da ne. Postoje brojna naučno zasnovana pitanja na koja treba pružiti odgovor da bi se procenila bezbednost primene ovog sastojka u kozmetičkim proizvodima. Neka od pitanja bi bila: Koliko je monomera prisutno u kozmetičkom proizvodu? Koliki je obim resorpcije kroz kožu? Kolika je izloženost? Koliki je procenjeni rizik po zdravlje ljudi ukoliko se koristi ovaj sastojak? Da li je procenjeni rizik prihvatljiv ili nije? Pružajući odgovore na sva ova pitanja sprovodi se toksikološka procena rizika koja podrazumeva naučno zasnovan pristup određivanja verovatnoće pojave štetnog efekta kod određene populacije, kao i određivanje težine tog efekta, na osnovu podataka o toksičnosti i izloženosti. Jednostavno se može predstaviti jednačinom  $RIZIK = TOKSIČNOST \times IZLOŽENOST$ . Stoga je u osnovi procene bezbednosti kozmetičkih proizvoda procenjivanje rizika za ispoljavanje štetnih efekata na osnovu njegove toksičnosti i nivoa izloženosti [20].

Prema Uredbi (EC) 1223/2009, procena bezbednosti kozmetičkih proizvoda zasniva se na proceni bezbednosti njihovih sastojaka [1]. Za kozmetičke sastojke za koje postoji određena zabrinutost u vezi sa potencijalnim efektima na zdravlje ljudi (npr. konzervansi, boje, UV-filtri, farbe za kosu) i koji se nalaze u priložima (Anex II, III, IV, V i VI) Uredbe (EC) 1223/2009, procenu bezbednosti vrši Naučni odbor za bezbednost potrošača (engl. *Scientific Committee on Consumer Safety*, SCCS), dok procenu bezbednosti za ostale sastojke kozmetičkog proizvoda i procenu bezbednosti finalnog kozmetičkog proizvoda vrši proizvođač, odnosno procenitelj bezbednosti (engl. *Safety assessors*), tj. osoba koja poseduje diplomu ili drugi dokaz o formalnim kvalifikacijama da je završila univerzitetski nivo teorijskih i praktičnih studija u oblasti farmacije, medicine, toksikologije, ili sličnih ekvivalentnih disciplina ili obrazovanje koje se nacionalnim propisima priznaju kao jednakovredne [1]. Naučni odbor za bezbednost potrošača izdaje smernice za testiranje kozmetičkih sastojaka i njihovu procenu bezbednosti koje su prvenstveno namenjene za procenu supstanci koje se nalaze u priložima Uredbe (EC) 1223/2009 ali se mogu koristiti i za druge kozmetičke sastojke prilikom pripreme Dosijea sa informacijama o kozmetičkom proizvodu. Periodično se ove smernice revidiraju na osnovu novih naučnih saznanja u pogledu toksičnosti, primene alternativnih metoda ispitivanja toksičnosti i zakonskih propisa. Nedavno je SCCS izdao 10. izdanje smernica SCCS/1602/18 koje zamenjuju prethodno

9. izdanje SCCS/1564/15 uz uvođenje određenih novina, naročito u pogledu ažuriranja podataka o dostupnim alternativnim metodama za ispitivanje toksičnosti, težini/kvalitetu dokaza (engl. *Weight of evidence*, WoE) koji se koriste pri proceni bezbednosti i alata za procenu genotoksičnosti/mutagenosti [2, 17].

Za procenu bezbednosti kozmetičkih sastojaka razmatraju se svi raspoloživi naučni podaci, uzimajući u obzir zabrane testiranja na životinjama prema Uredbi (EC) br. 1223/2009. Ovo uključuje fizičke i hemijske osobine ispitanih jedinjenja, *in silico* podatke, kao što su rezultati dobijeni modelovanjem odnosa struktura-efekat (QSAR), fiziološki bazirane farmakokinetičke i toksikokinetičke modele (PBPK)/(PBTk), *in vitro* i *ex vivo* eksperimentalne rezultate i podatke dobijene iz studija na životinjama (*in vivo*) koji su izvedeni u svrhu kozmetičkih proizvoda pre nego što su stupile na snagu zabrane testiranja i reklamiranja proizvoda čiji su sastojci ispitani na životinjama. Zabrana testiranja kozmetičkih proizvoda na životinjama primenjuje se od 11. septembra 2004. godine, dok je zabrana testiranja kozmetičkog sastojaka ili kombinacija sastojaka na snazi od 11. marta 2009. godine, osim za pojedine efekte, poput ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i toksikokinetike. Sa primenom Uredbe (EC) 1223/2009 u potpunosti od 2013. godine zabranjeno je testiranje na životinjama i za ove efekte, bez obzira da li su dostupne alternativne metode ispitivanja.

Osim toga, uzimaju se u obzir i klinički podaci, epidemiološke studije, podaci iz prikaza slučajeva, podaci postmarketinškog nadzora ili drugi podaci dobijeni kod ljudi.

Pošto su kozmetički sastojci hemijske supstance, procena bezbednosti se oslanja na sve elemente koje su propisane za hemikalije Uredbom (EC) 440/2008, s tim da za kozmetičke proizvode u EU nije dozvoljeno korišćenje eksperimentalnih životinja u svrhu dobijanja podataka o toksičnosti proizvoda ili njegovog sastojka. Stoga su moguća dva pravca procene bezbednosti: 1) U slučaju da je novi sastojak posebno razvijen za upotrebu u kozmetičkom proizvodu, testiranje mora biti u skladu sa ograničenjima/zabranom testiranja na životinjama saglasno Uredbi (EC) 1223/2009 i podaci o bezbednosti moraju biti izvedeni iz alternativnih metoda; i 2) Kada sastojak ima prethodno postojeće podatke o toksičnosti dobijenih testovima na životinjama (npr. postojeći kozmetički sastojak) koji su izvedeni pre regulatornih zabrana, oni se i dalje mogu koristiti. Podaci dobijeni u testovima na životinjama, koji se odnose na hemijske supstance razvijene za druge namene osim za kozmetičke proizvode (npr. hrana, lekovi, biocidi itd.), takođe se mogu koristiti za procene bezbednosti sastojka namenjenog upotrebi u kozmetičkom proizvodu [2, 21].

### **Procedura toksikološke procene rizika za kozmetičke sastojke**

Za procenu bezbednosti kozmetičkih sastojaka moguća su dva puta. Naučni odbor za bezbednost potrošača ocenjuje bezbednost kozmetičkih sastojaka datih u aneksima Uredbe, dok bezbednost kozmetičkih proizvoda sa svim njihovim sastojcima ocenjuje

industrija/proizvođač koja ih stavlja na tržište EU. Odgovorna osoba garantuje za bezbednost kozmetičkih proizvoda, kao što je definisano Uredbom (EC) 1223/2009 [1]. Procena bezbednosti se izvodi uzimajući u obzir podatke kojima raspolaže proizvođač kozmetičkog proizvoda ili dostupne podatke iz relevantnih literaturnih izvora.

Uopšteno, procena bezbednosti kozmetičkih sastojaka od strane SCCS-a zasnovana je na principima i praksi procene rizika koji se univerzalno primenjuju za hemikalije, sa izazovom da se za procenu toksičnosti mogu koristiti samo validirane alternativne metode (ili metode koji nisu validirane ali za koje je pokazano da su naučno zadovoljavajuće). Tipična procedura procene rizika/bezbednosti obuhvata sledeće četiri faze:

1. Identifikacija hazarda (opasnosti)
2. Procena odnosa doza-odgovor
3. Procena izloženosti i
4. Karakterizacija rizika [2, 22].

### ***1. Identifikacija hazarda (opasnosti)***

Identifikacija hazarda (opasnosti) se vrši da bi se identifikovale intrinzičke toksikološke osobine supstance, tj. da se utvrdi da li kozmetički sastojak poseduje potencijal da ispolji štetan efekat na zdravlje ljudi. Analiziraju se i sumiraju podaci o akutnoj toksičnosti, iritaciji/korozivnosti, senzibilizaciji kože/respiratornog trakta, dermalnoj apsorpciji, toksičnosti ponovljenih doza, mutagenosti/genotoksičnosti, karcinogenosti, reproduktivnoj toksičnosti, toksičnosti na rast i razvoj, toksikokinetici, fototoksičnosti. Zasnivaju se na rezultatima *in vivo* testova, *ex vivo*, *in vitro* testova, *in silico* metoda, kliničkim studijama, prikazima slučajeva, epidemiološkim studijama i podacima praćenja nakon stavljanja proizvoda na tržište. Takođe se uzimaju u obzir fizička i hemijska svojstva kozmetičkog sastojka koji se razmatra [2].

### ***2. Procena odnosa doza-odgovor***

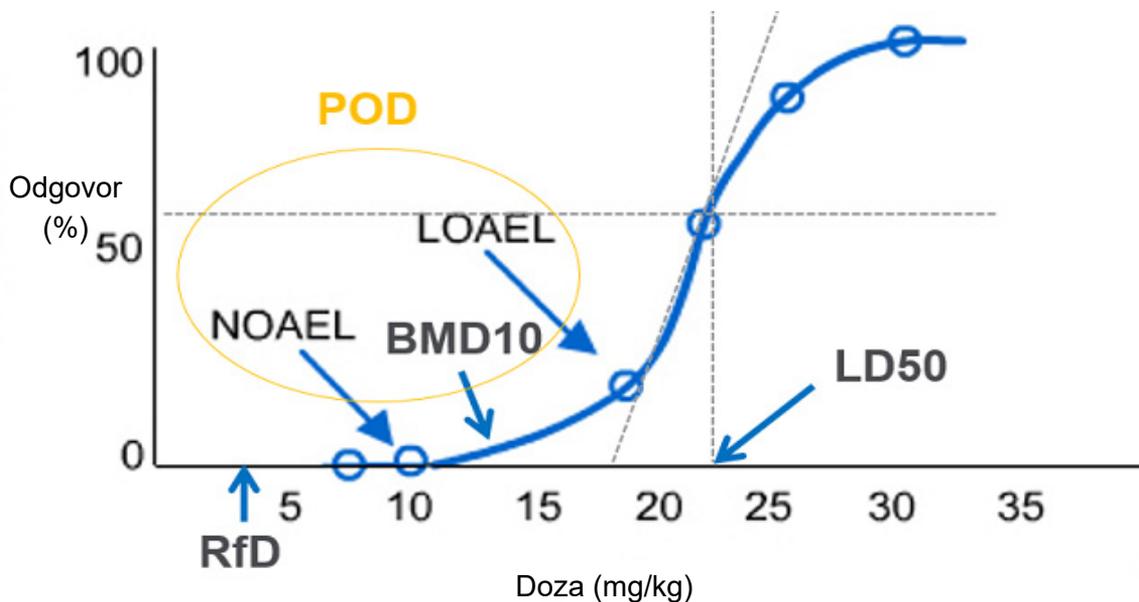
U ovoj fazi treba da se dobije odgovor na pitanje: Koja doza kozmetičkog sastojka će izazvati štetni efekat? U 9. izdanju SCCS smernica navodila se najviša doza koja ne izaziva štetan efekat (engl. *No-observed-adverse-effect level*, NOAEL) kao polazna osnova za evaluaciju odnosa izloženosti i toksičnog odgovora za efekte sa pragom (postoji nivo ispod kojeg se ne očekuje pojava štetnog efekta). Ova doza se procenjuje iz studija systemske toksičnosti: subakutna toksičnost (28 dana), subhronična toksičnost (90 dana) i hronična toksičnost (jedna/dve godine).

Međutim, u najnovijem izdanju smernica preporuka je da se za procenu odnosa doza-odgovor kao polazni dozni nivo (engl. *Point of Departure*, POD), ukoliko su dostupni odgovarajući *in vivo* podaci, koristi granična benchmark doza (engl.

*Benchmark Dose*, BMD) kako za efekte sa pragom tako i za efekat bez praga. I Evropska agencija za bezbednost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA) i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) takođe preporučuju da se BMD koristi za procenu rizika po zdravlje ljudi [2].

Granična benchmark doza je generalno zbog svoje statističke moći znatno pouzdanija i ima niz prednosti u odnosu na upotrebu NOAEL-a ili deskriptora doze T25 (doza koja dovodi do povećanja 25% pojave karcinoma u odgovarajuće dizajniranom eksperimentu na životinjama): uzima u obzir oblik krive doza-odgovor, manje je zavisna od dizajna eksperimenta i doznih nivoa i omogućava kvantifikaciju nepouzdanosti [23].

Za efekte sa pragom POD može biti NOAEL, zatim najniža doza koja izaziva štetan efekat (engl. *Lowest-observed-adverse-effect level*, LOAEL) ili donji nivo pouzdanosti doze koja dovodi do statistički značajnog povećanja efekta 5-10% (engl. *Benchmark dose lower confidence limit*, BMDL) [2]. Na Slici 1 prikazana je kriva odnosa doza-odgovor sa dozama koje se mogu koristiti kao POD [24]. U toksikologiji, POD je definisan kao dozni nivo na krivoj doza-odgovor koji je utvrđen iz eksperimentalnih podataka i koji uopšteno odgovara procenjenom malom nivou efekta ili nivou bez efekta. Predstavlja osnovu za dalje ekstrapolacije i dobijanje drugih doza [24].



Slika 1 Kriva doza-odgovor  
Figure 1 Dose-response curve

### **3. Procena izloženosti**

Da bi se procenila izloženost krajnjih korisnika, moraju se identifikovati relevantni scenariji izloženosti koji sadrže sve važne namene i upotrebe kozmetičkog sastojka. Ovi scenariji prema Uredbi (EC) 1223/2009 treba da opišu „razumno predvidljive uslove izloženosti”, a njena procena podrazumeva identifikaciju populacije, puta izlaganja, učestalosti i trajanje ekspozicije [1]. Na procenu izloženosti utiče: vrsta proizvoda, količina proizvoda koja se nanosi pri svakom pojedinačnom aplikovanju, mesto aplikovanja (izloženo UV zracima), učestalost, način aplikovanja (utrljavanje, prskanje, pre razblaživanja, nakon razblaživanja, pre ispiranja, itd), površina kože koja je u kontaktu sa proizvodom, vreme koje je koža u kontaktu sa proizvodom, količina supstance koja se apsorbuje [2].

Izloženost ljudi se izračunava na osnovu deklariranih namena i upotrebe kozmetičkog sastojka, količine prisutne u odgovarajućim kategorijama kozmetičkih proizvoda i njihove učestalosti upotrebe. Izloženost pojedinačnom proizvodu opisuje izloženost kozmetičkom sastojku u jednoj kategoriji proizvoda putem jednog puta primene. Ukupna izloženost kozmetičkom sastojku predstavlja izloženost iz svih vrsta kozmetičkih proizvoda gde se koristi taj sastojak i svih relevantnih puteva izlaganja. Prema potrebi, posebno se procenjuje izloženost osetljivih populacija (npr. deca, trudnice, itd.), jer godine starosti, tip kože, osetljivost kože itd. mogu uticati na izloženost kozmetičkom sastojku. Generalno pri proceni izloženosti uzima se u obzir samo izloženost usled upotrebe supstance kao kozmetičkog sastojka, s izuzetkom karcinogenih, mutagenih i reproduktivno toksičnih - CMR supstanci za koje bi trebalo uzeti u obzir ukupnu izloženost i iz drugih izvora, npr. hrane [2].

Identifikacija hazarda može ukazati na lokalne (iritacija kože/očiju, senzibilizacija kože, reakcije kože izazvane sunčevim zracima ili efekti na pluća) ili, pak, sistemske efekte kozmetičkog sastojka. Lokalni efekti uglavnom zavise od količine supstance koja deluje na površinu tkiva odgovarajućeg dela tela i zahteva poređenje sa lokalnom eksternom dozom (engl. *Lowest Effective Dose*, LED), dok se spoljašnja ekspozicija može koristiti za izračunavanje unutrašnje (ili sistemske) izloženosti koja odgovara unutrašnjoj/internoj dozi. Za izračunavanje sistemske doze (engl. *Systemic Exposure Dose*, SED), treba uzeti u obzir apsorpciju specifičnu za odgovarajući put izlaganja, kao i površinu na koju se nanosi proizvod, količinu upotrebljenog kozmetičkog proizvoda i učestalost izlaganja [2].

### **4. Karakterizacija rizika**

U procesu karakterizacije rizika, fokus je na proceni sistemskih efekata. Ova faza treba da pruži odgovor na pitanja: Koja je verovatnoća pojavljivanja štetnog efekta? Kakva je priroda štetnog efekta?

U slučaju procene efekta sa pragom, margina bezbednosti (engl. *Margin of Safety*, MOS) uglavnom se izračunava iz studija oralne toksičnosti, osim ako su dostupni podaci o sistemskoj toksičnosti nakon primene kozmetičkog sastojka preko kože. U slučaju studije oralne toksičnosti, koristi se sledeća jednačina:  $MOS = \text{POD}_{\text{sys}} / \text{SED}$

POD<sub>sys</sub> je doza koja se izračunava iz oralne POD uzimajući u obzir procenat supstance koji se apsorbuje. Sistemska doza ekspozicije je SED. U ovoj jednačini, POD<sub>sys</sub> je BMDL ili, alternativno, NOAEL ili LOAEL, ukoliko se BMDL ne može izračunati.

Za efekat bez praga (genotoksični karcinogeni efekat), rizik se često zasniva na BMDL10.

Nakon izračunavanja MOS, vrši se poređenje sa faktorom sigurnosti koji se može razlikovati u zavisnosti da li je POD<sub>sys</sub> dobijena u eksperimentima na životinjama ili je izvedena iz studija kod ljudi. Za efekte sa pragom sigurnosni faktor je 100 u slučaju da se koriste podaci eksperimenata na životinjama, a 10 ukoliko se procena zasniva na podacima dobijenim kod ljudi i obuhvata interindividualne razlike u populaciji. Izračunata MOS treba da bude jednaka ili veća od granične vrednosti da bi se rizik smatrao prihvatljivim i time upotreba kozmetičkog sastojka u proizvodu bila bezbedna po zdravlje ljudi. Za efekat bez praga (genotoksične karcinogene) izračunata MOS vrednost treba da bude  $\geq 10\ 000$  [2, 22].

Pošto se rizik okarakterise i proceni njegov intenzitet, slede faze upravljanja rizikom i komunikacije o riziku. Ove faze nisu u nadležnosti SCCS-a već su u nadležnosti Evropske komisije ukoliko se radi o kozmetičkom sastojku i podrazumevaju određene aktivnosti u cilju smanjenja rizika na prihvatljiv nivo. Ukoliko se radi o kozmetičkom proizvodu, upravljanje rizikom i komunikacija o riziku su u nadležnosti proizvođača kozmetičkog proizvoda – odgovorne osobe i podrazumevaju pružanje adekvatnih informacija potrošačima [SCCS, 2018, 2].

### ***CMR supstance***

Zakonska regulativa u oblasti hemikalija klasifikuje supstance koje su karcinogene, mutagene ili toksične za reprodukciju, u skladu sa kategorijama 1A, 1B i 2, prema delu 3 Aneksa VI Uredbe (EC) 1272/2008 [2, 25]. Generalno, prema Uredbi EU 1223/2009, član 15, upotreba CMR supstanci klasifikovanih kao 1A, 1B i kategorija 2 u kozmetičkim proizvodima nije dozvoljena. Sastojak koji je klasifikovan kao CMR supstanca kategorije 2 može se koristiti u kozmetičkim proizvodima ukoliko je SCCS izvršio procenu rizika i utvrdio da je primena bezbedna u kozmetičkim proizvodima. Ove supstance bi mogle biti dozvoljene za upotrebu u kozmetičkim proizvodima u Evropi ali pod prethodno navedenim uslovom. Primer ovakve supstance je poliaminopropil-bigvanid (PHMB - SCCS/ 581/16) [26].

Sastojci kategorije 1A i 1B mogu se izuzetno koristiti u kozmetičkim proizvodima ukoliko ispunjavaju određene uslove: (1) ispunjavaju evropske zahteve u pogledu bezbednosti hrane, (2) ne mogu se zameniti odgovarajućim bezbednijim alternativama, (3) koriste se za upotrebu određene kategorije proizvoda sa poznatom izloženošću i (4) supstance su procenjene i bezbedne od strane SCCS-a za upotrebu u kozmetičkim proizvodima, posebno s obzirom na izloženost ovim proizvodima i uzimajući u obzir ukupnu izloženost iz drugih izvora. Primer za supstancu CMR 1B je formaldehid koji se koristi u proizvodima za negu noktiju (SCCS/1538/14) [27].

## **Primeri evaluacije i preporuke za odabrane kozmetičke sastojke**

Nadalje će u tekstu biti prikazani primeri evaluacije i preporuke od strane SCCS-a zasnovani na toksikološkoj proceni rizika za tri konzervansa koji se koriste u kozmetičkim proizvodima: parabene – za koje je najveća zabrinutost od strane potrošača, metilhloroizotiazinolon/metilizotiazinolon (MCI/MI) – za koje je registrovan značajan broj pojave alergijskih reakcija i salicilnu kiselinu – klasifikovanu kao CMR supstancu kategorije 2, kao i za jedinjenja aluminijuma koja se primenjuju u kozmetičkim proizvodima, a za koja još uvek ne postoji dovoljno relevantnih podataka da bi se izveli zaključci o njihovoj bezbednoj primeni kao antiperspiranata.

### ***Parabeni***

Parabeni, 4-hidroksibenzoeva kiselina i njene soli i estri su dobro poznati konzervansi širokog spektra dejstva i široke upotrebe. Prema Uredbi (EC) 1223/2009, prilog V, dozvoljena je njihova pojedinačna primena u koncentraciji od 0,4% i kombinovana primena smeše estara u maksimalnoj koncentraciji od 0,8% [1]. Naučni odbor za bezbednost potrošača daje mišljenje o prabenima 2010. godine [28] a ubrzo je usledila i jednostrana odluka Danske o zabrani propilparabena i butilparabena i njihovih soli u kozmetičkim proizvodima namenjenim deci mlađoj od tri godine zbog potencijalnog delovanja na endokrini sistem. Evropska komisija je zatražila sprovođenje dodatnih studija o reproduktivnoj toksičnosti parabena na osnovu kojih je par godina kasnije zabranjena upotreba izopropilparabena, izobutilparabena, fenilparabena, benzilparabena i pentilparabena [29]. Narednom evaluacijom zaključeno je da je upotreba metil i etilparabena bezbedna za primenu u maksimalnim pojedinačnim koncentracijama od 0,4%, a primena butil i propilparabena bezbedna za potrošače ako se primenjuje u kozmetičkim proizvodima u pojedinačnim koncentracijama 0,19% (estari) i 0,14% (kiselina) [30]. Zaključeno je da kozmetički proizvodi koji sadrže butilparaben i propilparaben, izuzev posebnih proizvoda za područje pelena, nisu opasni za decu bilo kog uzrasta jer se sigurnosna granica zasniva na vrlo konzervativnim pretpostavkama u vezi s toksičnošću i izlaganjem. Međutim, SCCS smatra da kada je reč o butilparabenu i propilparabenu u kozmetičkim proizvodima koji se ne ispiraju sa

kože i namenjeni su za upotrebu u području pelena za decu mlađu od šest meseci, nije moguće isključiti opasnost zbog nedovoljno razvijenog metabolizma te dece i mogućeg oštećenja kože u tom području, stoga treba zabraniti njihovu upotrebu u kozmetičkim proizvodima koji se ne ispiraju i namenjeni su upotrebi u području pelena za decu mlađu od tri godine [30].

### ***Metilhloroizotiazinolon/metilizotiazinolon (MCI/MI)***

Metilhloroizotiazinolon/metilizotiazinolon (MCI/MI) su konzervansi čija je upotreba prema Uredbi (EC) 1223/2009 dozvoljena u koncentraciji do 0,01% u kozmetičkim proizvodima koji se spiraju sa kože [1]. Evaluacija EU/1003/2014 rezultirala je zabranom njihovog korišćenja u proizvodima koji su u dužem kontaktu sa kožom, a godinu dana kasnije i SCCS zaključuje da je dozvoljena njihova upotreba do 0,0015% (u smeši 3:1 MCI/MI) zbog učestale pojave kontaktnog dermatitisa [31]. Takođe, i izveštaj (EU) 1224/2017 od prošle godine ukazao je na njihovu bezbednu primenu u koncentraciji do 0,0015% u proizvodima koji se spiraju sa kože [32].

### ***Salicilna kiselina i njene soli***

Salicilna kiselina i njene soli imaju više namena zbog kojih se koriste u kozmetičkim proizvodima. Jedna od njih je primena kao konzervansa i prema Uredbi (EU) 1223/2009, Prilog V – mogu se koristiti do maksimalne koncentracije od 0,5%, a prema Prilogu III – upotreba u koncentraciji od 3% dozvoljena je za proizvode koji se spiraju sa kože i 2% za ostale proizvode. Pored određivanja koncentracija u kojima se može koristiti u kozmetičkim proizvodima, dato je i ograničenje da se ne koristi za proizvode namenjene deci mlađoj od 3 godine, osim za šampone [1]. U martu 2016. godine Evropska agencija za hemikalije (engl. *European Chemicals Agency*, ECHA) je na osnovu mišljenja od strane Komisije za procenu rizika (engl. *Risk Assessment Commission*, RAC) klasifikovala salicilnu kiselinu (CAS 69-72-7) kao CMR supstancu kategorije 2 [33]. Budući da prema Uredbi (EC) 1223/2009, CMR supstance kategorije 2 mogu biti sastojci kozmetičkih proizvoda ukoliko njihovu bezbednu primenu proceni SCCS, u decembru 2017. godine je podnet zahtev SCCS-u da se proceni bezbednost salicilne kiseline za njene trenutne primene i ograničenja u kozmetičkim proizvodima i pruže odgovori na sledeća pitanja: da li se salicilna kiselina može bezbedno koristiti kao konzervas u svim kozmetičkim proizvodima u koncentraciji do maksimalno 0,5%, da li se bezbedno može primenjivati za druge namene osim inhibicije rasta mikroorganizama, da li SCCS raspolaže novim naučno zasnovanim podacima u pogledu njene primene u kozmetičkim proizvodima. U toku godinu dana, SCCS je izvršio evaluaciju i izneo preliminarno mišljenje (SCCS/1601/2018) u kojem je navedeno sledeće:

- salicilna kiselina je bezbedna kada se koristi kao konzervans u koncentraciji od 0,5% u kozmetičkim proizvodima. Ovo mišljenje ne

važi za proizvode koji se primenjuju za oralnu higijenu, kao što su paste za zube i tečnosti za ispiranje usta. Takođe, ovo se ne odnosi ni na proizvode u spreju koji mogu dovesti do inhalacione izloženosti korisnika;

- salicilna kiselina je bezbedna kada se koristi u svrhe koje su drugačije od inhibicije razvoja mikroorganizama pri koncentraciji do 3,0% za proizvode za kosu koji se spiraju i do 2,0% za druge proizvode. Međutim, ovo mišljenje se ne odnosi na proizvode namenjene za oralnu higijenu i proizvode u spreju koji mogu dovesti do inhalacione izloženosti korisnika;

Salicilna kiselina se takođe koristi kao konzervans u hrani i biocid u nekim proizvodima široke potrošnje. Pošto nisu postojali podaci o izloženosti putem ovih proizvoda, nije bilo moguće uključiti ih u scenario izloženosti. Dakle, treba imati u vidu da ukupna izloženost potrošača može biti veća od izloženosti samo nakon primene kozmetičkih proizvoda [34].

### ***Jedinjenja aluminijuma***

Jedinjenja aluminijuma se koriste u različitim kozmetičkim proizvodima: kao antiperspiranti, u ruževima za usne, potom pastama za zube. Aluminijum-hlorahidrat, jedinjenje koje se koristi kao antiperspirant nije regulisan Uredbom (EC) 1223/2009, dok druga jedinjenja aluminijuma jesu [1]. Na osnovu procena iz 2013. godine koje ukazuju da je doprinos sistemskoj izloženosti aluminijuma iz kozmetičkih proizvoda znatno veći nego iz hrane, zatraženo je mišljenje SCCS-a. Naučni odbor za bezbednost potrošača je na osnovu raspoloživih podataka zaključio da ima dovoljno dokaza da aluminijum u visokim dozama dovodi do sistemske toksičnosti, ali da nema dovoljno relevantnih podataka o penetraciji kroz kožu i nije moguće proceniti internu dozu (sistemska doza). Interna doza se može proceniti nakon primene proizvoda i određivanja izloženosti ljudi (SCCS/1525/2014) [35]. U oktobru 2016. godine SCCS-u je podneta dokumentacija sa rezultatima ispitivanja na dobrovoljcima i procene izloženosti nakon primene antiperspiranta sa jedinjenjem aluminijuma, ali još uvek nema dostupnog mišljenja SCCS-a jer je rok za evaluaciju jun 2019. godine.

### **Procena bezbednosti za kozmetički proizvod**

Procena bezbednosti kozmetičkog proizvoda navodi se u delu B Izveštaja o bezbednosti kozmetičkog proizvoda prema EU regulativi i zasniva na proceni bezbednosti sastojaka koji ulaze u njegov sastav. Izvodi se za svaki proizvod primenom principa od slučaja do slučaja (engl. *Case by case*) uzimajući u obzir vrstu kozmetičkog proizvoda i njegovu namenu kao i potencijal da izazove lokalni i sistemski efekat. U ovom delu se procenjuju i moguće interakcije između sastojaka proizvoda.

Kvalifikovana osoba zadužena za procenu bezbednosti uzima u obzir sve raspoložive podatke, proverava kvalitet podataka, procenjuje rizik i potom izvodi zaključak o bezbednosti kozmetičkog proizvoda. Ovaj deo obuhvata: zaključak ocene bezbednosti, upozorenja i uputstva koja moraju biti prikazana na etiketi, ekspertsko obrazloženje zasnovano na naučnim dokazima i podatke o osobi/ekspertu koji je izvršio procenu bezbednosti kozmetičkog proizvoda [2, 20].

## **Zaključak**

Kozmetički proizvodi koji se stavljaju u promet na tržištu Evropske unije u Dosijeu sa informacijama o kozmetičkom proizvodu treba da sadrže i Izveštaj o njegovoj bezbednosti, čime se garantuje zaštita zdravlja potrošača. U osnovi ovog izveštaja jeste toksikološka procena rizika na bazi koje se izvodi zaključak o bezbednoj primeni proizvoda od strane potrošača. Toksikološka procena rizika je naučno zasnovan proces koji objedinjuje podatke o toksičnosti sa podacima o izloženosti i ukazuju na verovatnoću pojavljivanja štetnih efekata pri normalnim i razumno predvidivim uslovima korišćenja kozmetičkog proizvoda. Za kozmetički proizvod procena bezbednosti je zasnovana na proceni bezbednosti njegovih sastojaka a procenjuje se pojava akutnih lokalnih efekata i sistemskih efekata. Toksikološka procena rizika za kozmetički proizvod je „živi” dokument i potrebno je da se revidira novim naučnim i empirijskim podacima i nakon stavljanja kozmetičkog proizvoda u promet, kao i usled eventualne pojave neželjenih/štetnih efekata kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi i kozmetički proizvodi bezbedno koristili.

**Zahvalnica:** Rad je delimično finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat III46009).

## **Literatura**

1. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council, of 30 November 2009, on Cosmetic Products; Official Journal of the European Union, 2009; p. 59.
2. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 10th revision, 24-25 October 2018, SCCS/1602/18.

3. Cosmetics Europe. Guidelines on the management of undesirable effects and reporting of serious undesirable effects in the European Union. 2016. pp. 24.
4. Jadhav NS, Lakshmi M, Meena MS, Duraivel S. Validated visible spectrophotometric estimation of paraphenyldiamine, a carcinogenic ingredient in Henna hair dyes. *Int J Pharmacy Tech.* 2010;2(4):900-906.
5. Kingham R, Beirne LE. Cosmetics Regulation in the United States and the European Union: Different Pathways to the Same Result. The Food and Drug Law Institute (FDLI) Signature Conference December 6-7, 2011;37-40.
6. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(10):949-1229.
7. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(10):1032-1283.
8. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(10):962-1147.
9. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(10):924-1109.
10. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, et al. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(10):1072-1252.
11. Kwa M, Welty LJ, Xu S. Adverse Events Reported to the US Food and Drug Administration for Cosmetics and Personal Care Products. *JAMA Internal Medicine.* 2017;177(8):1202-1204.
12. Huang LN, Zhong YP, Liu D, Wang XH, Gong CY, Wen S, Elias PM, Yang B, Man MQ. Adverse cutaneous reactions to skin care products on the face vary with age, but not with sex. *Contact Dermat.* 2018;79(6):365-369.
13. Cornell E, Kwa M, Paller AS, Xu S. Adverse events reported to the Food and Drug Administration from 2004 to 2016 for cosmetics and personal care products marketed to newborns and infants. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):225-229.
14. Council of Europe. Resolution ResAP 1 on a Vigilance System for Undesirable Effects of Cosmetic Products („COSMETOVIGILANCE”) in Europe in Order to Protect Public Health; Council of Europe: Strasbourg, France, 2006.
15. Butschke A, Droß A, Dünnebier K, Laube I, Weiler A. Experiences and Statistical Evaluation of Serious Undesirable Effects of Cosmetic Products in the EU. *Cosmetics* 2016;3:25.
16. Fabbro, S.K.; Matthew, J.Z. Systemic Contact Dermatitis to Foods: Nickel, BOP, and More. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14:1-7.

17. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 9th revision, 29 September 2015, SCCS/1564/15, revision of 25 April 2016.
18. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: A multicentre study. *Contact Dermat.* 2014;71:41–48.
19. Donahue R. The pollution inside you: What is your body dying to say? *Safe Goods Sheffield MA* 2009; p. 135.
20. Rogiers V & Pauwels M (eds). *Safety Assessment of Cosmetics in Europe*. Basel (Switzerland): Karger 2010, p. 214.
21. COUNCIL REGULATION (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH).
22. Antonijević B, Ćurčić M. Toksikološka procena rizika. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, 2012.
23. European Food Safety Authority (EFSA). Technical report on the outcome of the pesticides peer review meeting on general recurring issues in mammalian toxicology. EFSA supporting publication 2016;EN-1074. 24 pp.
24. Chemical Risk Assessment. Toxicology and Risk Assessment: What is Point of Departure (POD) in Toxicology and How to Use It to Calculate Reference Dose RfD. Dostupno na: <https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/.html> [cited 2018 Nov 19].
25. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
26. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS).. SCCS, scientific opinion, Polyaminopropyl Biguanide (PHMB), Regulation 1223/2009, 30 CAS 32289-58-0 / 27083-27-8 / 28757-47-3 / 133029-32-0, EC: 608-723-9 and 608-042-7. SCCS/1581/16.
27. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the safety of the use of formaldehyde in nail hardeners, SCCS/1538/14, written procedure 7 November 2014, revision of 16 December 2014.
28. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on parabens, 14 December 2010, revision of 22 March 2011.
29. COMMISSION REGULATION (EU) No 358/2014 of 9 April 2014 Amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; *Official Journal of the European Union*, 2014; p. 5.
30. COMMISSION REGULATION (EU) No 1004/2014 of 18 September 2014 Amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products; *Official Journal of the European Union*, 2014; p. 5.

31. COMMISSION REGULATION (EU) No 1003/2014 of 18 September 2014 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products; Official Journal of the European Union, 2014; p. 5.
32. COMMISSION REGULATION (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products; Official Journal of the European Union, 2017; p. 5.
33. Environmental Chemical Agency (ECHA) Committee for Risk Assessment Opinion proposing harmonised 1 classification and labelling at EU level for salicylic acid. 2016.
34. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on salicylic acid (CAS 69-72-7) - Submission I, preliminary version of 10 September 2018, SCCS/1601/18.
35. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products, 27 March 2014, SCCS 1525/2014, revision of 18, June 2014.

# Why is there a need for cosmetics safety risk assessment?

Danijela Đukić-Ćosić, Biljana Antonijević

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology  
„Akademik Danilo Soldatović”, Toxicological Risk Assessment Centre,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Corresponding author: e-mail: danijela.djukic.cosic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

Bearing in mind that cosmetic products are applied throughout the lifetime and that they can contain potentially harmful and toxic substances, valid EU regulation in this area has set strict requirements regarding their safety. Manufacturers are required to provide a cosmetic product safety report containing a toxicological assessment made by experts. Toxicological assessment is based on existing *in vivo* toxicological data, and in particular *in silico* and *in vitro*, since EU regulations in the field of cosmetic products prohibit new animal studies. Although sporadic cases of serious poisoning after the application of cosmetic products have been recorded, adverse effects after normal and reasonably foreseeable use of cosmetic products are usually mild (allergic reactions and skin irritation) and completely reversible. EU regulations require mandatory reporting of serious adverse effects (functional incapacity, hospitalization, disability, etc.) in order to detect ingredients of cosmetic products that potentially endanger human health and prevent similar effects from recurred.

The paper describes the procedure of toxicological risk assessment for cosmetic ingredients because the assessment of the safety of the cosmetic product is based on the assessment of the safety of its ingredients.

**Keywords:** cosmetic product, safety assessment, human health risk assessment, regulation (EC) 1223/2009

---

# Organski i prirodni kozmetički proizvodi – koliko su zaista bezbedni?

Dragana Vasiljević<sup>1\*</sup>, Lidija Bojović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Apoteka Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 6, 18000 Niš, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Dragana Vasiljević, vasilj@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Kratak sadržaj

Povećana potražnja organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda, u zemljama EU i u svetu, posledica je porasta svesti potrošača za očuvanjem životne sredine i prirodnih resursa, ali pre svega verovanjem da su ti proizvodi bezbedni. Svi kozmetički proizvodi, pa i organski i prirodni, koji se plasiraju na tržište zemalja EU moraju biti u skladu sa zahtevima Uredbe 1223/2009 EC o kozmetičkim proizvodima, u pogledu kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti. Danas ne postoji usklađeni evropski zakonski propis, koji određuje kriterijume za prirodne i organske kozmetičke proizvode. Najznačajniji dobrovoljni standardi za prirodne i organske kozmetičke proizvode u zemljama EU su COSMOS i NATRUE standard. Prema zahtevima ovih standarda, organski i prirodni kozmetički proizvodi se izrađuju od odabranih sastojaka/sirovina, uglavnom biljnog porekla, koje su obrađene dozvoljenim postupcima. Brojna istraživanja ukazuju da prirodne sirovine zaslužuju mnogo više pažnje u toksikološkom smislu, da bi se utvrdilo da li su bezbedne. Bezbednost, efikasnost i kvalitet kozmetičkih proizvoda su na prvom mestu. Upravo zato je neophodno usvajanje zakonskih propisa za prirodne i organske kozmetičke proizvode, koji neće dati prostora za obmanjivanje potrošača i koji će biti obavezujući za proizvođače. Takođe, potrebno je usvajanje preciznih smernica za procenu bezbednosti organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda.

**Ključne reči:** Organski i prirodni kozmetički proizvodi, bezbednost, COSMOS standard, NATRUE standard

---

## Uvod

U poslednjih nekoliko decenija došlo je do porasta interesovanja za organskim i prirodnim kozmetičkim proizvodima, posebno u evropskim zemljama, sa velikim brojem pristalica koji sebe smatraju „zelenim potrošačima”. Ispitivanja pokazuju da prodaja prirodnih kozmetičkih proizvoda ima pozitivan prosečan godišnji rast, koji se procenjuje na 8-25%. S druge strane, prodaja „sintetičkih” kozmetičkih proizvoda ima negativan rast, koji osciluje 3-10% (1). Prirodni proizvodi uživaju više poverenja od strane potrošača i mnogi ih smatraju bezbednim, mada to nije pravilo (2).

Osnovna razlika između tradicionalnih i prirodnih kozmetičkih proizvoda je, pre svega u izboru sastojaka/sirovina i proizvodnih procesa. Proizvođači tradicionalnih kozmetičkih proizvoda, koristeći se raspoloživim naučnim dostignućima za pronalaženje i sintetisanje novih sastojaka, imaju za cilj da proizvedu kvalitetan, efikasan i bezbedan proizvod, najboljih senzornih i aplikativnih karakteristika i prihvatljive cene, bez obzira na posledice za okolinu. S druge strane, ključ za formulisanje organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda je izbor sirovina, koje treba da su kvalitetne, bezbedne i prirodnog, odnosno organskog porekla. Takođe, proizvodnja prirodnih i organskih kozmetičkih proizvoda podrazumeva korišćenje postupaka koji neće imati negativan uticaj na životnu sredinu (3).

## Propisi o organskim i prirodnim kozmetičkim proizvodima u zemljama EU

Uredba 1223/2009 EC o kozmetičkim proizvodima (4) ne prepoznaje organske i prirodne kozmetičke proizvode kao posebnu kategoriju kozmetičkih proizvoda, pa i ovi kozmetički proizvodi, kao i svi drugi koji se stavljaju na tržište zemalja EU, treba da ispune sve zahteve navedene Uredbe za kvalitet, efikasnost i bezbednost.

Za organske i prirodne kozmetičke proizvode postoje i dodatni standardi, koji pooštavaju zahteve za ove kategorije kozmetičkih proizvoda. Međutim, ni u zemljama EU još uvek nema jedinstvenog standarda za navedene kategorije kozmetičkih proizvoda. Najpoznatiji dobrovoljni standardi za organske i prirodne kozmetičke proizvode u zemljama EU su COSMOS standard i NATRUE standard.

## COSMOS standard

Januara 2010. godine, pet evropskih organizacija, koje se bave sertifikovanjem organskih i prirodnih proizvoda, usvojilo je tzv. COSMOS standard (*engl.* Cosmetics Organics and Natural Standard), s ciljem da se definišu minimalni zahtevi i da zajednička definicija organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda (5). To su organizacije:

- BDIH (Nemačka),
- ECOCERT (Francuska),
- ICEA (Italija),
- COSMEBIO (Francuska),
- SOIL ASSOCIATION (Velika Britanija).

Standarde ovih pojedinačnih sertifikacionih tela koristi više od 1600 kompanija za preko 25000 proizvoda, u više od 45 zemalja širom sveta, što čini oko 85% tržišta sertifikovanih kozmetičkih proizvoda (5).

COSMOS standard se sastoji od osnovnog dokumenta (6) i pratećih dokumenata: *Tehničkog vodiča* (7) i *Pravila za obeležavanje* (8).

Aktuelna verzija COSMOS standarda (osnovni i prateći dokumenti), objavljena 1. septembra 2018. godine, postaje važeća od 1. januara 2019. godine.

COSMOS standard (osnovni dokument) se sastoji iz sledećih delova (6):

- Uvod
- Regulativa
- Cilj
- Definicije
- Opšte odredbe
- Poreklo i obrada sirovina/sastojaka
- Sastav gotovog proizvoda
- Skladištenje, proizvodnja i pakovanje
- Upravljanje zaštitom životne sredine
- Obeležavanje i komunikacija
- Sertifikacija i odobrenja
- Primena Standarda
- Dodaci (prilozi) (*engl.* Appendices), obeleženi rimskim brojevima I – IX (*Dodatak I* - Dozvoljeni fizički postupci; *Dodatak II* - Dozvoljeni hemijski postupci za obradu prirodnih sirovina; *Dodatak III* - Postupci koji nisu dozvoljeni; *Dodatak IV* - Dozvoljeni sastojci mineralnog porekla; *Dodatak V* - Ostali dozvoljeni sastojci; *Dodatak VI* – Fizički obrađeni prirodni sastojci koji moraju biti organski; *Dodatak VII* - Hemijski obrađeni prirodni sastojci koji moraju biti iz sastojaka organskog porekla; *Dodatak VIII* – Izuzeci u vezi sa podacima o toksičnosti i biorazgradivosti; *Dodatak IX* – Pakovni materijal).

### ***Dozvoljeni sastojci i postupci prema COSMOS standardu***

Prema COSMOS standardu, sastojci kozmetičkog proizvoda su klasifikovani u pet kategorija: voda, minerali i sastojci mineralnog porekla, fizički obrađeni prirodni sastojci, hemijski obrađeni prirodni sastojci i ostali sastojci (6).

*Voda* koja se koristi mora ispunjavati higijenske standarde (CFU manja od 100/ml) i može biti: pijaća voda, izvorska, dobijena osmozom, destilovana i morska voda. Voda može biti tretirana dozvoljenim fizičkim procesima, propisanim u Dodatku I.

*Minerali* mogu da se koriste ako su dobijeni bez namerne hemijske modifikacije i ekološkim procesom ekstrakcije. Sastojci mineralnog porekla mogu se koristiti samo ako su navedeni u Dodatku IV. Minerali i sastojci mineralnog porekla mogu biti tretirani fizičkim procesima, navedenim u Dodatku I.

*Fizički obrađeni prirodni (agro) sastojci* (*engl. Physically Processed Agro Ingredient*) su fizički obrađeni proizvodi biljnog, životinjskog ili mikrobiološkog porekla, koji su dobijeni fizičkim procesima, navedenim u Dodatku I.

*Hemijski obrađeni prirodni (agro) sastojci* (*engl. Chemically Processed Agro Ingredient*) obuhataju hemijski obrađene proizvode biljnog, životinjskog ili mikrobiološkog porekla. Smeju se koristiti samo hemijski procesi iz Dodatka II (lista zabranjenih reakcija je u dodatku III) i moraju se koristiti obnovljivi izvori.

*Ostali sastojci* – **da bi se osigurala bezbednost potrošača ili efikasnost proizvoda dozvoljeni su i drugi sastojci, sve dok ne postoje efikasne prirodne alternative.** Dozvoljeni sastojci navedeni su u Dodatku V. U ovom dodatku su propisani dozvoljeni konzervansi za organske i prirodne kozmetičke proizvode, a to su: benzojeva kiselina i soli, benzil alkohol, salicilna kiselina i soli, sorbinska kiselina i soli, dehidrosirćetna kiselina i soli (6). Parabeni nisu dozvoljeni, isključivo zbog sintetičkog porekla.

### ***Sastojci i postupci koji nisu dozvoljeni prema COSMOS standardu***

Kada postoje naučni dokazi da neki sastojak, tehnologija ili proces predstavljaju rizik po zdravlje ljudi, ili rizik po životnu sredinu, ovi sastojci, tehnologije ili procesi nisu dozvoljeni.

Generalno, COSMOS standard zabranjuje upotrebu nanomaterijala. Upotreba nanočestica TiO<sub>2</sub> i ZnO je dozvoljena, pod propisanim uslovima, kao UV filtera u kozmetičkim proizvodima za zaštitu od sunca (6,7).

Polazne sirovine/sastojci koji su genetski modifikovani organizmi (GMO), ili su derivati GMO su zabranjeni u organskim i prirodnim kozmetičkim proizvodima. Kontaminacija polaznih sirovina/sastojaka genetski modifikovanim materijalom ne sme biti veća od 0,9% za polazne sirovine (6).

COSMOS standard zabranjuje i upotrebu (6,7):

- sirovina koje potiču od ubijene životinje, ili životinje čije je zdravlje ugroženo. Upotreba sastojaka životinjskog porekla je dozvoljena ukoliko taj sastojak životinje proizvode (ne sme biti deo životinje), ako je izolovan korišćenjem dozvoljenih postupaka i ako potiču od životinje čije zdravlje nije bilo ugroženo. Prema tome, dozvoljena je upotreba npr. belog voska, meda, mleka i lanolina, dobijenih od zdravih životinja.
- etoksiliranih sirovina („PEG” sirovina)
- petrohemijskih sirovina (npr. parafinska ulja, čvrsti parafin, beli vazelin (INCI: petrolatum))
- silikona (silikonskih ulja)
- sintetičkih boja i mirisa
- gama i x-zračenja, za tretiranje polaznih sirovina i gotovih proizvoda.

Takođe, COSMOS standard zabranjuje ispitivanje kozmetičkih sastojaka i proizvoda na životinjama. Ispitivanja kozmetičkih proizvoda na životinjama su zabranjena u zemljama EU i prema Uredbi 1223/2009 EC o kozmetičkim proizvodima. Međutim, u nekim zemljama van EU, ispitivanja na životinjama su i dalje aktuelna. Tako npr. u Kini, koja je izuzetno veliko tržište kozmetičkih proizvoda, zakonski propisi zahtevaju obavezno testiranje na životinjama inostranih kozmetičkih proizvoda, a procenjuje se da zbog toga oko 300 000 životinja uginu svake godine (9). Iz navedenih razloga postoji potreba zabrane ispitivanja kozmetičkih proizvoda na životinjama na globalnom nivou.

### ***Pakovanje kozmetičkih proizvoda prema zahtevima COSMOS standarda***

Prema COSMOS standardu, količinu pakovnog materijala koji se koristi treba smanjiti (u cilju smanjenja količine otpada). Iz ovog razloga, nije redak slučaj da organski i prirodni kozmetički proizvodi nemaju spoljno (sekundarno) pakovanje. Takođe, treba povećati količinu pakovnog materijala koji se može ponovo upotrebiti ili reciklirati. Dozvoljeni materijali za pakovanje su navedeni u Dodatku IX ovog Standarda (6).

Zabranjeno je koristiti PVC (polivinil hlorid) i druge hlorirane plastične materijale; polistiren i druge plastične materijale koji sadrže stiren; materijale ili supstance koje sadrže, ili su proizvedeni upotrebom GMO; materijale koji su deo životinje, ili ih životinje proizvode (koža, svila) (6).

## ***Sastav i obeležavanje gotovih kozmetičkih proizvoda prema COSMOS standardu***

COSMOS standard propisuje dve kategorije kozmetičkih proizvoda (6):

- Kozmetički proizvodi pod organskom sertifikacijom, za koje se navodi da:
  - najmanje 95% fizički obrađenih prirodnih sastojaka mora biti organsko
  - najmanje 20% gotovog proizvoda mora biti organsko

Izuzetak su proizvodi koji se spiraju, neemulzioni proizvodi sa vodom i proizvodi sa najmanje 80% minerala ili sastojaka mineralnog porekla, kod kojih najmanje 10% gotovog proizvoda mora biti organskog porekla

- Kozmetički proizvodi pod prirodnom sertifikacijom - nema posebnog zahteva koji se odnosi na zastupljenost organskih sastojaka

Obeležavanje organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda mora biti precizno, jasno i ne sme izazvati zabunu kod potrošača. Oznaka „COSMOS Organic” ili „COSMOS Natural” se navode zajedno sa oznakom (logom) sertifikacionog tela (Slika 1.). Vodič za obeležavanje daje smernice za minimalne zahteve za obeležavanje kozmetičkih proizvoda prema COSMOS standardu (8).



**Slika 1. Obeležavanje kozmetičkih proizvoda prema COSMOS standardu**  
**Figure 1. Labeling of cosmetic products according to COSMOS standard**

## **NATRUE standard**

NATRUE standard je usvojen od strane Naučnog komiteta NATRUE organizacije, internacionalne neprofitne organizacije sa sedištem u Briselu. Osnovana 2007. godine, u čiju promocije i zaštite prirodnih i organskih kozmetičkih proizvoda širom sveta, ova organizacija je razvila standard koji postavlja najviše zahteve za prirodne i organske kozmetičke proizvode i njihove sastojke (10).

Ovaj standard se ažurira tri puta godišnje, a trenutno je važeća verzija iz decembra 2017. godine, pod nazivom NATRUE standard: Zahtevi koji se moraju ispuniti za prirodne i organske kozmetičke proizvode. NATRUE standard se sastoji od osnovnog dokumenta i 6 aneksa (priloga) (11).

Zahtevi NATRUE i COSMOS standarda su vrlo slični, s tim što NATRUE standard sve sirovine/sastojke, kao i gotove proizvode deli u tri grupe.

### ***Dozvoljeni sastojci i postupci prema NATRUE standardu***

NATRUE standard propisuje tri grupe sirovina (11):

*Prirodne supstance* (engl. Natural substances) su supstance biljnog, neorgansko-mineralnog, ili životinjskog porekla (osim od mrtvih kičmenjaka), njihove smeše i proizvodi međusobnih reakcija. Dozvoljeni su samo fizički procesi u obradi supstanci, uključujući ekstrakcije sa sredstvima navedenim u Aneksu 1a i dodavanje sredstava za podešavanje pH vrednosti, navedenih u Aneksu 1b. Enzimske i mikrobiološke metode su takođe dozvoljene, ako se koriste isključivo prirodni enzimi i mikroorganizmi, a krajnji proizvodi su identični onima koje se javljaju u prirodi. Prema NATRUE standardu, ne postoje zahtevi za poreklo vode, koja se koristi u prirodnoj kozmetici (11).

*Prirodno-identične supstance* (engl. Nature-identical substances) se mogu koristiti samo kada se prirodne supstance ne mogu obezbediti iz prirode. Dozvoljeni prirodno-identični sastojci su navedeni u odgovarajućim listama ovog standarda:

- Aneks 2: Prirodno-identični neorganski pigmenti i minerali
- Aneks 4a: Prirodno-identični konzervansi

*Supstance izvedene iz prirodnih* (engl. Derived natural substances) - upotreba supstanci izvedenih iz prirodnih opravdana je samo ako se njihova funkcija ne može postići korišćenjem prirodnih supstanci. Poželjno je da su prirodni polazni materijali za dobijanje sirovina izvedenih iz prirodnih organskog porekla. Sastojci izvedeni iz prirodnih dobijaju se od prirodnih sirovina (npr. masti, ulja, voskovi, lecitin, mono-, oligo- i polisaharidi, proteini i lipoproteini) i mogu se koristiti za proizvodnju prirodnih kozmetičkih proizvoda samo ako su dobijeni korišćenjem dozvoljenih hemijskih reakcija (propisanih u NATRUE standardu), uključujući i biotehnološke procese (11).

Supstance izvedene iz prirodnih, koje se javljaju u prirodi, ali se ne mogu dobiti u dovoljnim količinama iz prirodnih izvora, nalaze se u Aneksu 3 (11).

### ***Sastav i obeležavanje gotovih kozmetičkih proizvoda prema NATRUE standardu***

Prema NATRUE standardu, postoje tri nivoa za sertifikovanje kozmetičkih proizvoda: prirodni kozmetički proizvodi, prirodni kozmetički proizvodi sa organskim udelom i organski kozmetički proizvodi (11).

### *Prirodni kozmetički proizvodi*

Predstavljaju prvi (najniži) nivo sertifikacije, a u Standardu su propisane minimalne količine prirodnih supstanci i maksimalne količine supstanci izvedenih iz prirodnih za različite vrste kozmetičkih proizvoda (ima ih 13) (11).

### *Prirodni kozmetički proizvodi sa organskim udelom*

Pored zahteva za prirodne kozmetičke proizvode, za prirodne kozmetičke proizvode sa organskim udelom postoje i dodatni zahtevi koji moraju biti ispunjeni (11):

- Najmanje 70% prirodnih supstanci biljnog i životinjskog porekla i supstanci izvedenih od prirodnih mora biti poreklom iz kontrolisane organske proizvodnje i/ili sakupljano iz divljine, sertifikovano propisima priznatog sertifikacionog tela ili organa, po važećim propisima za organske i prirodne proizvode. U slučaju supstanci izvedenih iz prirodnih, količina organskog udela će se izračunavati kako je definisano u Aneksu 5 i dodati ukupnom udelu organskog.

### *Organski kozmetički proizvodi*

Za organske kozmetičke proizvode, kao najviši sertifikacioni nivo, zahteva se da najmanje 95% prirodnih supstanci biljnog i životinjskog porekla i supstanci izvedenih od prirodnih, mora poticati iz kontrolisane organske poljoprivrede i/ili sakupljano iz divljine, sa odgovarajućim sertifikatom. U slučaju supstanci izvedenih iz prirodnih, mora se izračunati organski udeo, kako je navedeno u Aneksu 5.

Vodič za obeležavanje je sastavni deo NATRUE standarda. NATRUE oznaku predstavlja stilizovan list i profil glave, uključujući naziv NATRUE i internet adresu (Slika 2) (12).



**Slika 2. Obeležavanje kozmetičkih proizvoda prema NATRUE standardu**  
**Figure 2. Labeling of cosmetic products according to NATRUE standard**

## **Potreba za harmonizacijom standarda za organske i prirodne kozmetičke proizvode**

Kao što je već navedeno, danas ne postoji usvojen evropski standard, koji određuje kriterijume za prirodne i organske kozmetičke proizvode.

Nakon dužeg niza godina rada, Međunarodna organizacija za standardizaciju (ISO) je u februaru 2016. godine usvojila ISO standard 16128-1:2016 - *Uputstvo o tehničkim definicijama i kriterijumima za prirodne i organske kozmetičke sastojke i proizvode - Deo I: Definicije za sastojke* (13), dok je septembra 2017. godine usvojen drugi deo ovog standarda ISO 16128-2:2017 - *Kriterijumi za sastojke i proizvode* (14).

Ubrzo nakon objavljivanja ISO standarda 16128, veći broj predstavnika organizacija koje se bave sertifikovanjem organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda reagovali su svojim komentarima, nezadovoljni ovakvom verzijom standarda, smatrajući da su kriterijumi ISO standarda blaži u odnosu na kriterijume standarda sertifikacionih tela, kao i da postoje brojni nedostaci i nedoslednosti, zbog nepostojanja strogih okvira za ovu vrstu kozmetičkih proizvoda (15-17).

S obzirom na navedeno, ostaje potreba za usvajanjem odgovarajućih zakonskih propisa sa usaglašenim pravilima i zahtevima za organske i prirodne kozmetičke proizvode, koji bi potrošačima omogućili da izaberu proizvod koji je, bez ikakve sumnje, u skladu sa njihovim potrebama i uverenjima, dok bi proizvođačima u velikoj meri smanjili rizike u poslovanju.

### **Bezbednost organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda**

Sve veći broj potrošača, poštujući načela zdravog načina života, koristi prirodne kozmetičke proizvode, smatrajući ih „zelenijim” i bezbednijim, u odnosu na konvencionalne proizvode. Duže vreme postoji trend da pojedini potrošači izbegavaju kozmetičke proizvode sa određenim sastojcima, kao što su, npr. parabeni, ftalati ili mirisi (18-20). Na tržištu postoje kozmetički proizvodi, koji na etiketama navode da su bez konzervanasa, mirisa, PEG emulgatora, parafina, mineralnih ulja, silikona. Potrošači mogu smatrati da ovakvi kozmetički proizvodi sadrže manje sastojaka koji mogu izazivati zabrinutost, iako obično ne poznaju osobine i koncentracije sastojaka. Mnogi potrošači nisu svesni da alergeni potencijal mirisnih sastojaka prirodnih kozmetičkih proizvoda nije manji u odnosu na konvencionalne kozmetičke proizvode (21,22), jer se parfimisanje takvih proizvoda vrši etarskim uljima koja sadrže mnoge sastojke sa liste 16 potencijalnih prirodnih alergena u kozmetičkim proizvodima koji se moraju obeležiti u INCI listi/listi sastojaka proizvoda na tržištu EU.

Da bi se informisali o sastojcima kozmetičkog proizvoda, potrošači mogu koristiti izvor informacija kao što je INCI lista sastojaka, koja se prema Uredbi 1223/2009 EC mora nalaziti na ambalaži kozmetičkog proizvoda (4). Većina prirodnih supstanci se

može prepoznati na INCI listama sastojaka po binominalnim latinskim nazivima organizma od kojeg sastojak potiče. Latinski nazivi ne moraju biti dopunjeni narodnim nazivima, ali proizvođači to obično čine, kako bi potrošačima bilo lakše da prepoznaju o kom organizmu (biljci) se radi. Tako npr., imena poput *Rosa* (ruža), *Lavandula* (Lavanda) ili *Rosmarinus* (ruzmarin) su slični sa uobičajenim narodnim imenima i lako ih je razumeti, ali, neki drugi nazivi, npr. *Urtica urens* (kopriva), *Prunus armeniaca* (kajsija) ili *Simmondsia chinensis* (jojoba), verovatno nisu poznati većini potrošača, kao što im nisu poznati nazivi većine sintetičkih sastojaka.

Pojedini autori smatraju da je potvrda bezbednosti prirodnih sastojaka u kozmetičkim proizvodima to što se koriste od davnina (23). Međutim, to ne garantuje njihovu bezbednost. Mnoge prirodne supstance, koje se nalaze u kozmetičkim proizvodima se klasifikuju kao opasne supstance, prema tzv. CLP uredbi (EU Uredba 1272/2008) (24). Nedavna studija je pokazala da je od 1358 prirodnih supstanci u INCI listama kozmetičkih proizvoda, 369 prirodnih supstanci klasifikovano kao opasne supstance (25). 257 supstanci je klasifikovano u ovu kategoriju zbog negativnih efekata na ljudsko zdravlje (226 zbog efekata na kožu i oči), a 182 supstance su klasifikovane zbog negativnog uticaja na životnu sredinu, tj. na vodenu sredinu. 53 prirodne supstance sa INCI lista su klasifikovane kao kancerogene, mutagene, ili kao supstance koje su toksične za reprodukciju (tzv. CMR supstance) (25).

U cilju procene prisustva opasnih supstanci u prirodnim kozmetičkim proizvodima, u skorašnjem istraživanju (22) analizirane su liste sastojaka 100 slučajno izabranih prirodnih kozmetičkih proizvoda, koji su sadržali 231 različitu prirodnu supstancu.

Proizvodi su bili dostupni na evropskom maloprodajnom ili *online* tržištu, a uzorci su prikupljeni u periodu avgust 2013. – avgust 2015. godine. Nasumično je izabrano po deset proizvoda, od deset različitih proizvođača, iz Nemačke, Švajcarske, Danske i Francuske. Izabrani prirodni proizvodi su bili vrlo različitih cena - najskuplji proizvodi bili su gotovo 20 puta skuplji od najjeftinijih. Spektar izabranih prirodnih proizvoda je bio veoma širok (npr. proizvod posle brijanja, protiv bubuljica, losion za telo, proizvod za čišćenje kože, dnevna krema, dezodorans, maska za lice, boja za kosu, kondicioner za kosu, balzam za usne, maskara, ulje za masažu, voda za usta, balzam za nokte, šampon, gel za tuširanje).

Prirodni sastojci u analiziranim kozmetičkim proizvodima su dobijeni uglavnom iz biljaka, sa izuzetkom pčelinjeg vosaka (*Cera alba*), meda (*Mel*), ekstrakta meda (*Mel extract*), ekstrakta matičnog mleča (*Royal jelly extract*), ksantan gume (*Xanthan gum*), polisaharida koji luči bakterija *Xanthomonas campestris* i šelaka (*Shellac*), smole koju luči ženka bube *Kerria lacca*. Većina prirodnih supstanci potiču iz jestivih biljaka, od kojih su neke aromatične (začinske) biljke, kao što su limunova trava, ruzmarin, vanila ili đumbir. Ostale prirodne supstance potiču iz delova jestivih biljaka koji se ne koriste u

ishrani, kao što su ekstrakt slame zobi/ovsa (*Avena sativa* straw extract), prašak ljuske oraha (*Juglans regia* shell powder), ulje koštica kajsije (*Prunus armeniaca* kernel oil), ekstrakt lista crne ribizle (*Ribes nigrum* leaf extract), ulje semenki maline (*Rubus idaeus* seed oil), ekstrakt lista/semena vinove loze (*Vitis vinifera* leaf/seed extract). Ostale prirodne supstance su dobijene iz lekovitih biljaka (npr. neven (*Calendula officinalis*), kamilica, (*Chamomilla recutita*), kantarion (*Hypericum perforatum*), matičnjak (*Melissa officinalis*), pitoma nana (*Mentha piperita*), ricinus (*Ricinus communis*) i dr.) (22).

Od 100 analiziranih prirodnih kozmetičkih proizvoda, bilo je 65 proizvoda sa najmanje jednom prirodnom supstancom na spisku sastojaka, a 34 proizvoda su sadržali samo prirodne supstance. Jedan proizvod nije imao nijednu prirodnu supstancu. Na analiziranim INCI listama najčešće naveden sastojak je ksantan guma (50 puta), a zatim slede jojobino ulje (35), suncokretovo ulje (33), ši buter (29), beli vosak (23), bademovo ulje (23), maslinovo ulje (21), aloe vera gel (17), sojino ulje (17), ekstrakt kamilice (22).

Prema navodima istraživača, od 231 prirodne supstance na INCI listama proizvoda, 148 prirodnih supstanci imalo je jasan identitet supstance, sa CAS ili EC brojem. 54 supstance se klasifikuju kao opasne supstance, u skladu sa CLP uredbom, a 37 supstanci mogu imati negativne efekte na koži i očima. Neki sastojci su kancerogeni, mutageni ili toksični za reprodukciju (22).

Prema EU Uredbi 1907/2006 o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju hemikalija (REACH) (26), prirodne supstance/sastojci pripadaju grupi tzv. UVCB supstanci (*engl.* Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials), što znači da su to supstance nepoznatog ili promenljivog sastava, složeni proizvodi reakcija ili biološki materijali. Uslovi rasta organizma, postupci obrade, uslovi čuvanja i drugi parametri utiču na sastav prirodnih sastojaka. Toksičnost prirodnih supstanci ne zavisi samo od porekla biljke i postupka obrade, već i od osobina pratećih nečistoća, odnosno od kvaliteta finalnog proizvoda. Potencijalna interakcija sastojaka - u samim proizvodima, kao i prilikom primene, može biti problem, naročito za prirodne kozmetičke proizvode koji se primjenjuju na kožu, gde dodatno može doći do promene sastojaka pod uticajem UV zračenja. Složeni prirodni sastojci mogu takođe reagovati i sa sintetičkim sastojcima. Sto analiziranih prirodnih proizvoda je imalo prosečno 20,6 sastojaka (prirodnih i drugih) - najmanje 1, a najviše 38. Proizvodi su imali u proseku 7,3 prirodnih supstanci (minimum nula, maksimum 20). Međutim, s obzirom na složenost prirodnih sastojaka, nije moguće proceniti koliko različitih hemijskih sastojaka može biti prisutno u ovim kozmetičkim proizvodima (22). U prilog činjenici da su prirodni sastojci veoma složenog sastava ide i podatak da je u različitim ekstraktima nevena, koji se veoma mnogo koriste u kozmetičkim proizvodima, izolovano više od 150 različitih jedinjenja (27).

Za realnu procenu rizika izloženosti prirodnim supstancama važno je uzeti u obzir sve puteve izlaganja i sve moguće izvore, jer se prirodni sastojci mogu nalaziti ne samo u kozmetičkim proizvodima, već i u prehrambenim proizvodima, farmaceutskim preparatima, proizvodima kućne hemije, osvežavačima vazduha (22). Izloženost putem kozmetičkih proizvoda nije zanemarljiva. Na primer, u Nemačkoj se godišnje proda više od tri milijarde kozmetičkih proizvoda (28). Ovaj podatak ukazuje na široku upotrebu kozmetičkih proizvoda i njihov značaj i za potrošače i za životnu sredinu.

Miris je sadržao 71 ispitivani prirodni kozmetički proizvod (deklarisan na etiketi kao „Parfum”). Na etiketi 15 proizvoda je naznačeno da se miris sastoji od etarskih ulja. „Aroma” je bila navedena na devet proizvoda, što znači da je kod ukupno 80 proizvoda deklarisan miris ili aroma. Prema Uredbi 1223/2009 EC, 26 potencijalnih alergeni supstanci iz mirisa ili biljnih ekstrakata (od toga su 16 prirodnog porekla) mora biti obeleženo na ambalaži proizvoda, ako su prisutni iznad 0,001%, u proizvodima koji ostaju na koži, ili iznad 0,01% u proizvodima koji se spiraju (4). Ovih 26 potencijalnih alergeni sastojaka su hemijski definisana jedinjenja (16 prirodnih i 10 sintetskih). Na 82 prirodna kozmetička proizvoda je obeležen najmanje jedan potencijalni alergen. Do sličnih podataka su došli i drugi autori (29), koji navode da 91% prirodnih kozmetičkih proizvoda na danskom tržištu sadrži najmanje jedan od potencijalnih alergena.

Prirodni kozmetički proizvodi koji su analizirani imali su u proseku 3,8 alergeni sastojaka, a najviše 11 po proizvodu. Proizvodi koji ostaju na koži su imali veći broj alergeni sastojaka (u proseku 3,4), u poređenju sa proizvodima koji se spiraju (2,6 u proseku). Na 58 proizvoda je navedeno da mirisi potiču iz prirodnih izvora. Međutim, mora se istaći da alergijski potencijal supstance ne zavisi od toga da li je ona prirodnog ili sintetičkog porekla, već zavisi od hemijske strukture supstance, koncentracije, čistoće i interakcija sa drugim jedinjenjima.

U Tabeli I prikazana je zastupljenost potencijalnih alergena u 100 ispitivanih prirodnih kozmetičkih proizvoda (22). Najčešće navedeni alergeni koji potiču iz mirisa su limonen i linalool. Ova dva alergena su retko senzibilizatori, ali proizvodi njihove oksidacije su snažni senzibilizatori (30-32). Kombinovana izloženost različitim alergenima može dovesti do značajnog rizika, čak i ako pojedinačni alergeni imaju nizak alergeni potencijal (33).

**Tabela I** Alergeni iz mirisa, navedeni u INCI listama sastojaka ispitivanih prirodnih kozmetičkih proizvoda, po učestalosti pojavljivanja (22).

**Table I** The fragrance allergens in the ingredient lists in the order of frequency of appearance (22).

INCI ime	Alergeni potencijal	Broj proizvoda sa ovim sastojkom u INCI listi
D-Limonene	III	71
Linalool	III	70
Geraniol	II	54
Citronellol	II	45
Citral	II	44
Farnesol	I	19
Coumarin	II	18
Eugenol	II	16
Benzyl alcohol	III	14
Benzyl benzoate	III	13
Benzyl salicylate	III	7
Cinnamyl alcohol	II	2
Isoeugenol	I	2
Cinnamal	I	2

Važno je napomenuti da su prirodne supstance višekomponentni sastojci, koji mogu sadržati određene alergene kao prirodne sastojke. Potrošač koji želi, na primer, da izbegne izlaganje limonenu, ne treba koristiti proizvode koji sadrže etarska ulja limuna (*Citrus medica limonum* oil), čempresa (*Cupressus sempervirens* oil), eukaliptusa (*Eucalyptus globulus* oil), lista ruzmarina (*Rosmarinus officinalis* leaf oil) i neke druge prirodne supstance. To znači da ovi potrošači imaju težak zadatak, jer bi trebalo da poznaju značajne sastojke prirodnih supstanci (22).

To praktično znači da proizvodi koji se reklamiraju da su „bez mirisa” („Parfum free”), a koji sadrže prirodne sastojke sa potencijalnim alergenima, nisu stvarno „bez mirisa”, već samo bez namerno dodate parfemske smeše ili pojedinačnog mirisa. Neke od prirodnih supstanci, koje sadrže potencijalne alergene kao glavne sastojke (npr. neki

biljni ekstrakti), nalaze se na početku liste sastojaka, što ukazuje na to da su prisutne u većim količinama, u poređenju sa mirisima koji se dodaju radi davanja prijatnog mirisa kozmetičkom proizvodu, koji su uobičajeno na kraju liste sastojaka, jer su u samom proizvodu u niskim koncentracijama. Ovo pokazuje da određeni prirodni kozmetički proizvodi mogu sadržati veće koncentracije potencijalnih alergena, nego kozmetički proizvodi izrađeni isključivo od sintetičkih sastojaka (22). Od 100 analiziranih, 14 proizvoda, nije imalo u listi sastojaka naveden „miris”, „aromu”, kao ni jedan od 26 potencijalnih alergena. Međutim, nije sigurno da neke od prirodnih supstanci u ovim proizvodima ne sadrže potencijalne alergene kao sastojke.

Preporuke proizvođača, da je proizvod za osetljivu kožu, ne podrazumevaju uvek da su izostavljeni potencijalni alergeni. Petnaest ispitivanih proizvoda je u nazivu, ili podnaslovu, sadržalo reči „osetljiv” („sensitive”) „umirujući” („soothing”), „nežan” („soft”), „za osetljivu kožu” („for sensitive skin”), iako su sadržali između jednog i sedam potencijalnih alergena. Jedan proizvod, koji se preporučuje za osobe sa neurodermatitisom, nije sadržavao nijedan potencijalni alergen (22).

Konzervansi i u organskim i prirodnim kozmetičkim proizvodima imaju za cilj da spreče rast i razvoj mikroorganizama i da osiguraju trajnost proizvoda u roku upotrebe. Za konzervisanje organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda najčešće su u upotrebi sledeći konzervansi: sorbinska kiselina i soli, benzojeva kiselina i soli, salicilna kiselina i soli, dehidrosirćetna kiselina i soli, benzil alkohol. Navedene konzervanse dozvoljavaju i COSMOS i NATRUE standard.

Međutim, treba imati u vidu da su benzil alkohol, natrijum benzoat, kao i benzil benzoat konzervansi sa senzibilišućim potencijalom (34). Kao zamena za sintetičke konzervanse se mogu koristiti prirodni sastojci, kao što su ekstrakt ruzmarina, etarska ulja origana, timijana, lavande, kore limuna, ekstrakt semena grejpfruta i drugi (35), ali i ovde treba voditi računa da su u navedenim sastojcima prisutni potencijalni alergeni. U svakom slučaju, izbor biljnih ekstrakata ili drugih prirodnih sastojaka treba da se zasniva na potvrdi njihove biološke aktivnosti i toksikološke procene, a njihova stabilnost i sinergistički efekti u kozmetičkim proizvodima su važni faktori za formulisanje efikasnog proizvoda.

Iako su sprovedena ispitivanja nedovoljna za donošenje generalnih zaključaka o proceni rizika od primene prirodnih kozmetičkih proizvoda, jer je broj analiziranih uzoraka mali, može se zaključiti da evropska regulativa ima dosta nedostataka, kada su ovi proizvodi u pitanju. Činjenica je da prirodne supstance zaslužuju mnogo više pažnje u toksikološkom i ekotoksikološkom smislu. Potrošači bi trebalo da budu informisani da se određene prirodne supstance, koje se koriste u kozmetičkim proizvodima, klasifikuju kao opasne supstance, uglavnom za kožu i oči. Potrošače takođe treba informisati da većina prirodnih kozmetičkih proizvoda sadrži potencijalne alergene, kao sastojke mirisa ili drugih prirodnih supstanci. Proizvođači imaju odgovornost da što je više

moguće smanjuju rizike i za potrošača i životnu sredinu, izbegavajući opasne supstance u kozmetičkim proizvodima i informišući potrošače o potencijalnim rizicima. Ako potrošači ne dobiju dovoljno informacija o mogućim rizicima, npr. kroz odgovarajuću klasifikaciju sastojaka i obeležavanje na ambalaži, već umesto toga dobijaju varljive informacije, to svakako nije u skladu sa evropskim zakonskim propisima u ovoj oblasti, koji na prvom mestu ističu „zaštitu ljudskog zdravlja i životne sredine na visokom nivou” (22), uključujući i prvi zahtev za kozmetičke proizvode na EU tržištu, koji je definisan Kozmetičkom uredbom – bezbednost kozmetičkog proizvoda za korisnika/potrošača.

## **Zaključak**

Za savremenog potrošača je najvažnije da organski i prirodni kozmetički proizvodi budu kvalitetni, efikasni i bezbedni za upotrebu, da nemaju uticaj na njihovo zdravlje i da ne ugrožavaju životnu sredinu. U zemljama EU, organski i prirodni kozmetički proizvodi ne predstavljaju posebnu kategoriju proizvoda, već moraju ispuniti sve zahteve važeće Uredbe 1223/2009 EC o kozmetičkim proizvodima, a jedan od najvažnijih zahteva je bezbednost korisnika. Kako se organski i prirodni kozmetički proizvodi upotrebljavaju svakodnevno, a mnogi se zadržavaju duže vreme na koži, mora se razmišljati o kumulativnom efektu i toksičnosti sastojaka koji ulaze u njihov sastav.

Proizvodnja organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda bez jasnih, harmonizovanih propisa može predstavljati veliki rizik i za proizvođače i za potrošače. Upravo zato je neophodno da se pored postojećih, dobrovoljnih standarda za prirodne i organske kozmetičke proizvode uspostave novi, koji će biti dovoljno transparentni za sve zainteresovane strane, koji će onemogućiti obmanjivanje potrošača i koji će biti obavezujući za proizvođače. Takođe, potrebno je usvajanje preciznih smernica za procenu bezbednosti organskih i prirodnih kozmetičkih proizvoda.

## **Literatura**

1. Jones A, Duerbeck K. Natural ingredients for cosmetics. EU Market Survey - 2004. [Internet]. Center for the Promotion of Imports from developing countries (CBI), 2004 [cited 2018 sept 26]. Available from: [http://repositorio.promperu.gob.pe/repositorio/bitstream/handle/123456789/1429/EU\\_market\\_survey\\_2004\\_natural\\_ingredients\\_cosmetics\\_2004\\_keyword\\_principal.pdf?sequence=1](http://repositorio.promperu.gob.pe/repositorio/bitstream/handle/123456789/1429/EU_market_survey_2004_natural_ingredients_cosmetics_2004_keyword_principal.pdf?sequence=1).
2. Saliou C. Natural ingredients and sustainability. In: Barel A, Paye M, Maibach H, editors. Handbook of cosmetic science and technology. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. p. 619-25.
3. Zoltner M. Organska i tradicionalna kozmetika. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <http://www.inpharma.hr/index.php/news/257/18/Organska-i-tradicionalna-kozmetika>.
4. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Official Journal of the European Union. L 342/59.

5. History of COSMOS standard-AISBL [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <https://cosmos-standard.org/about/>.
6. COSMOS-standard. Cosmetic Organic and Natural Standard. Version 3.0. [Internet]. [cited 2018 oct 29]. Available from: <https://cosmosstandard.files.wordpress.com/2018/08/cosmos-standard-v3-0.pdf>.
7. COSMOS-standard. Technical Guide. Version 3.0. [Internet]. [cited 2018 oct 29]. Available from: <https://cosmosstandard.files.wordpress.com/2018/08/cosmos-standard-technical-guide-v3-01.pdf>.
8. COSMOS-standard. Labelling Guide. Version 3.0. [Internet]. [cited 2018 oct 29]. Available from: <https://cosmosstandard.files.wordpress.com/2018/08/cosmos-standard-labelling-guide-v3-0.pdf>.
9. EU ban on cosmetic products. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <https://www.crueltyfreeinternational.org/what-we-do/corporate-partnerships/eu-ban-cosmetics-testing#limitations>.
10. NATRUE Criteria. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <http://www.natrue.org/information-for/manufacturers/natrue-criteria>.
11. NATRUE Label: requirements to be met by natural and organic cosmetics. Version 3.7. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: [http://www.natrue.org/fileadmin/natrue/downloads/Criteria\\_3.7/EN-NATRUE-Label\\_Requirements\\_V3\\_7.pdf](http://www.natrue.org/fileadmin/natrue/downloads/Criteria_3.7/EN-NATRUE-Label_Requirements_V3_7.pdf).
12. NATRUE Label Guide. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: [http://www.natrue.org/fileadmin/natrue/downloads/IOAS/Annex\\_C\\_Label\\_Guide.pdf](http://www.natrue.org/fileadmin/natrue/downloads/IOAS/Annex_C_Label_Guide.pdf).
13. ISO 16128-1:2016 Guidelines on technical definitions and criteria for natural and organic cosmetic ingredients and products -- Part 1: Definitions for ingredients. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <https://www.iso.org/standard/62503.html>.
14. ISO 16128-2:2017 Guidelines on technical definitions and criteria for natural and organic cosmetic ingredients -- Part 2: Criteria for ingredients and products. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <https://www.iso.org/standard/65197.html>.
15. BDIH comments on ISO guideline 16128. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: [http://organic-market.info/news-in-brief-and-reports-article/BDIH\\_comments\\_on\\_ISO\\_guideline\\_16128.html](http://organic-market.info/news-in-brief-and-reports-article/BDIH_comments_on_ISO_guideline_16128.html).
16. Statement on ISO 16128. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: [http://www.ecocert.com/sites/default/files/u3/COSMOS\\_statement\\_on\\_ISO\\_16128\\_140416/index.pdf](http://www.ecocert.com/sites/default/files/u3/COSMOS_statement_on_ISO_16128_140416/index.pdf).
17. Smith M. Use of by-products in cosmetics. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: [http://tporganics.eu/wp-content/uploads/2016/12/Dr\\_Mark\\_Smith\\_NATRUE.pdf](http://tporganics.eu/wp-content/uploads/2016/12/Dr_Mark_Smith_NATRUE.pdf).
18. Hansen T, Risborg MS, Steen CD. Understanding consumer purchase of free-of cosmetics: A value-driven TRA approach. *J Consum Behav*. 2012; 11:477–86.
19. Lysdal SH, Johansen JD. Fragrance contact allergic patients: strategies for use of cosmetic products and perceived impact on life situation. *Contact Dermatitis* 2009; 61:320–4.

20. Noiesen E, Munk MD, Larsen K. Difficulties in avoiding exposure to allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007; 57:105–9.
21. Rother HA. „Read this and be safe!” Comparison of regulatory processes for communicating risks of personal care products to European and South African consumers. *Environ Sci Eur.* 2013; 25(30):1–18.
22. Klaschka U. Natural personal care products - analysis of ingredient lists and legal situation. *Environ Sci Eur.* 2016; 28:8.
23. Burnett C, Fiume M Final report on plant-derived fatty acid oils as used in cosmetics. *Cosmet Ingred Rev.* 2011, pp. 1–100.
24. Regulation No 1272/2008 of the European Parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directive 67/548/EEC and 1999/45/EC and amending Regulation (EC) No 1907/2006. [Internet]. [cited 2018 oct 26]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:EN:PDF>
25. Klaschka U. Naturally toxic: natural substances used in personal care products. *Environ Sci Eur.* 2015; 27(1):1–13.
26. Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH). [Internet]. [cited 2017 sept 21]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:32006R1907>
27. Antignac E, Nohynek GJ, Re T, Clouzeau J, Toutain H. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 324–41.
28. Walther C, Huber B, Neumann L, Raddatz H. Chemie für die Schönheit - aber sicher! *Nachr Chem.* 2015; 63:533–8.
29. Rastogi SC, Johansen JD, Menné T. Natural ingredients based cosmetics. Content of selected fragrance sensitizers. *Contact Dermatitis* 1996; 34:423–6.
30. Karlberg AT, Shao LP, Nilsson U. Hydroperoxides in oxidized d-limonene identified as potent contact allergens. *Arch Dermatol Res.* 1994; 286:97–103.
31. Matura M, Sköld M, Börje A. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis* 2005; 52:320–8.
32. Sköld M, Hagvall L, Karlberg AT. Autoxidation of linalyl acetate, the main component of lavender oil, creates potent contact allergens. *Contact Dermatitis* 2008; 58:9–14.
33. Uter W, Yazar K, Kratz EM. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. *Contact Dermatitis* 2013; 69:335–41.
34. Schnuch A, Lessmann H, Geier J. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996–2009. *Br J Dermatol.* 2011; 164:1316–25.
35. Rosholt AP. Regulatory perspective of natural and organic cosmetic products. In: Dayan N, Kromidas L, editors. *Formulating, packaging, and marketing of natural cosmetic products.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.2011; pp 51-67.

# Organic and natural cosmetic products - how safe are they?

Dragana Vasiljević<sup>1\*</sup>, Lidija Bojović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Pharmacy Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 6, 18000 Niš, Serbia

\* Corresponding author: Dragana Vasiljević, vasilj@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Summary

There is a growing demand for organic and natural cosmetic products, especially in the EU countries and the rest of the world, as the consumer awareness for the preservation of the environment and natural resources has increased, but above all with the belief that these products are safe. All cosmetic products, even organic and natural, that are placed on the market of EU countries must comply with the Cosmetics Regulation 1223/2009 EC requirements in terms of quality, safety and efficacy. However, there is no harmonized European regulation today, that sets out the criteria for natural and organic cosmetic products. The most important standards for natural and organic cosmetics in the EU countries are COSMOS and NATRUE standard. According to the requirements of these standards, selected raw materials, mainly of plant origin, which are processed by approved procedures, are allowed for organic and natural cosmetic products manufacturing. Numerous studies indicate that toxicological properties of natural substances deserve much more attention, in order to determine their safety.

The safety, efficacy and quality of cosmetic products are prerequisites. That is why it is necessary to create a regulatory framework for natural and organic cosmetic products, which will not mislead the consumers and which will be more binding for manufacturers. Also, it is necessary to create a precise guideline for the safety assessment of organic and natural cosmetic products.

**Keywords:** Organic and natural cosmetic products, safety, COSMOS standard, NATRUE standard