

## **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 prijava 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 prilogima (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 prilogima 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 sistemske toksičnosti: subakutna toksičnost (28 dana), subhronična toksičnost (90 dana) i hronična toksičnost (jedna/dve godine).

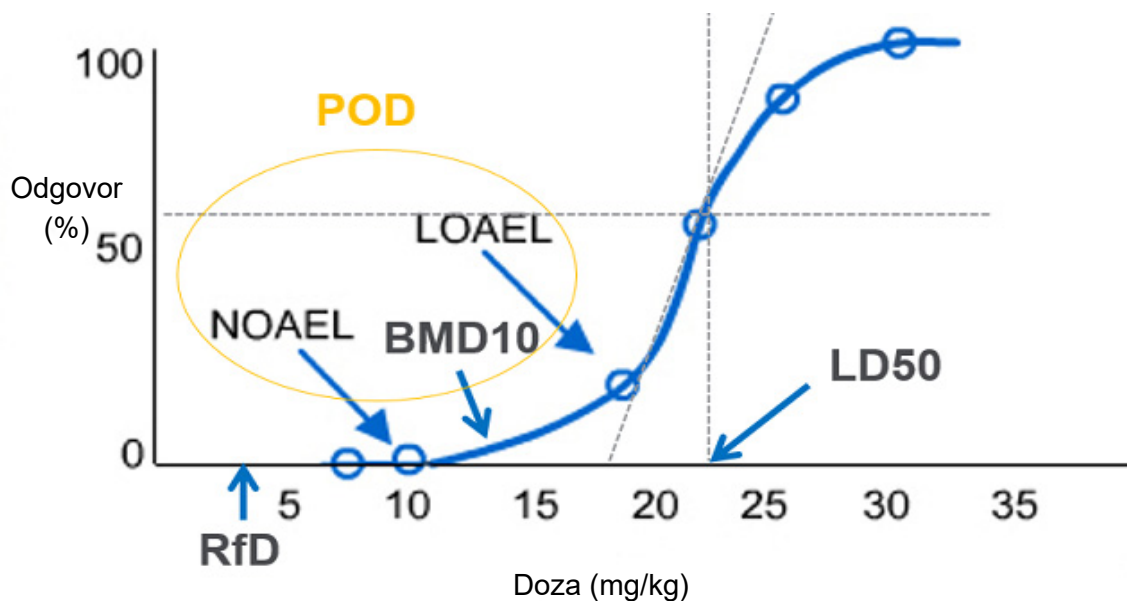
Međutim, u najnovijem izdanju smernica preporuka je da se za procenu odnosa doza-odgovor kao polazni dozni nivo (engl. *Point of Departure*, POD), ukoliko su dostupni odgovarajući *in vivo* podaci, koristi granična benchmark doza (engl.



*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 apsorbira [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:  $MOS = POD_{sys} / SED$

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 okarakteriše 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% (estara) 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, ekspertska 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 paraphenylenediamine, 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, Čurčić 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 recurring.

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

---