



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός
Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Τοξικοί διαλύτες και φθαλικές ενώσεις σε έτοιμα καλλυντικά προϊόντα**

**Της
Παρασκευοπούλου Μαρίας
Α.Μ 202121**

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την
απονομή του Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών
Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπων: Παπαδόπουλος Απόστολος

ΑΘΗΝΑ, 2021



UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES DEPARTMENT
OF BIOMEDICAL SCIENCES

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality
Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis
Toxic solvents and phthalate in finished cosmetic products**

By

Paraskevopoulou Maria

202121

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award
of the Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: Papadopoulos Apostolos

Athens, 2021

Τοξικοί διαλύτες και φθαλικές ενώσεις σε έτοιμα καλλυντικά προϊόντα

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	Απόστολος Παπαδόπουλος	Λέκτορας / Χημικός	
	Αθανασία Βαρβαρέσου	Καθηγήτρια/ Φαρμακοποιός	
	Σπυρίδων Παπαγεωργίου	Επίκουρος Καθ./ Χημικός	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Παρασκευοπούλου Μαρία του Αναστασίου, με αριθμό μητρώου 202121 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του τμήματος της Σχολής Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο/Η Δηλών/ούσα



*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2021 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής Όλα τα δικαιώματα
διατηρούνται

Copyright © 2021 University of West

Attica All rights reserved



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Παπαδόπουλο Απόστολο για την στήριξη του καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, την κατανόηση του και την αμεσότητα του. Επίσης, θα ήθελα να εκδηλώσω την ευγνωμοσύνη μου στο τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών που μου έδωσε την ευκαιρία μέσα από το παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών , να διευρύνω τους ορίζοντες μου στον τομέα των καλλυντικών. Ήταν μεγάλη μου χαρά να έρθω σε επαφή με τόσους λαμπρούς επιστήμονες και καθηγητές, οι οποίοι μέσα από την διδασκαλία τους μου παρείχαν απλόχερα την γνώση τους.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την αγάπη για την οικογένεια μου όπου με μεγάλη χαρά και υπομονή στάθηκε δίπλα μου σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Βιβλιογραφικό CV

Παρασκευοπούλου Μαρία

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και
Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος: Τοξικοί διαλύτες και φθαλικές ενώσεις σε έτοιμα καλλυντικά προϊόντα

Επιστημονικό Πεδίο: Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών Πανεπιστήμιο

Εκπαίδευση: Σχολή Χημικών Μηχανικών

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, 06.2022.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Παπαδόπουλος Απόστολος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, η βιομηχανία των καλλυντικών προϊόντων καλείται να καλύψει την αυξανόμενη καταναλωτική ζήτηση για βελτιωμένα και αποτελεσματικά προϊόντα, φιλικά προς το περιβάλλον και την υγεία του καταναλωτή. Ωστόσο, στο τελικό προϊόν μπορεί να ανιχνευθούν επιβλαβείς ουσίες, όπως οι φθαλικοί εστέρες και τοξικοί διαλύτες, οι οποίες πιθανώς προέρχονται από τη διαδικασία παραγωγής, τις πρώτες ύλες, τη συσκευασία ή αποτελούν συστατικά των καλλυντικών. Οι καταναλωτές χρησιμοποιώντας σε καθημερινή βάση διάφορα καλλυντικά προϊόντα εκτίθενται στις ουσίες αυτές οι οποίες λόγω της τοξικότητάς τους επιφέρουν πολλαπλά προβλήματα υγείας. Οι κυριότεροι τρόποι έκθεσης τους στις χημικές ουσίες είναι η δερματική επαφή, η εισπνοή και η κατάποση κατά περιπτώσεις. Οι φθαλικοί εστέρες και οι διαλύτες μπορούν να διαταράξουν την ορθή λειτουργία του αναπνευστικού, νευρικού, ενδοκρινικού και αναπαραγωγικού συστήματος καθώς και να συνεισφέρουν στη πρόκληση καρκίνου και μεταλλάξεων. Η ευρωπαϊκή νομοθεσία έχει θεσπίσει κατάλληλους κανονισμούς για την οριοθέτηση της χρήσης των τοξικών ουσιών αυτών στα καλλυντικά, την κατηγοριοποίηση και την σήμανση τους στα προϊόντα ώστε τα καλλυντικά προϊόντα να είναι ασφαλή για όλες τις ομάδες καταναλωτές για τις οποίες προορίζονται. Ο ποιοτικός έλεγχος των καλλυντικών αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι για την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Πολλές ενόργανες μέθοδοι χημικής ανάλυσης (GC-MS, LC-MS) και τεχνικές εκχύλισης του δείγματος χρησιμοποιούνται ευρέως ώστε να ανιχνευθούν οι τοξικοί διαλύτες και οι φθαλικοί εστέρες και να διασφαλίζεται η συμμόρφωση του προϊόντος με την σχετική νομοθεσία.

ABSTRACT

The last years, cosmetic industry makes considerable efforts to cover the increasing consumer's need for improved and effective products that are also environmentally friendly and safe for human health. However, hazardous compounds can be found in the final product, such as phthalates and toxic solvents and they probably derive from production line, raw materials and packaging or are compounds of the cosmetic product. Consumers use cosmetics on a daily basis and they are exposed to these compounds that cause many health problems due to their toxicity. The main exposure routes are through skin contact, inhalation and swallowing in some cases. Phthalates and toxic solvents can disrupt the proper functioning of the respiratory, nervous, endocrine and reproductive system as well as contribute to cancer and mutation formation. European legislation has established appropriate regulations for the limitation these toxic substances use in cosmetics, their classification and labeling so that cosmetic products are safe for all consumer groups. The quality control of cosmetics is an integral part of the product's marketing. Many instrumental methods of chemical analysis (GC-MS, LC-MS) and sample extraction techniques are widely used to detect toxic solvents and phthalates and to ensure that the product complies with the relevant legislation.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	9
Κατάλογος Πινάκων	11
Περιεχόμενα εικόνων	13
Λίστα συντμήσεων και ακρωνυμίων	14
Εισαγωγή και Σκοπός της Εργασίας	15
1. Διαλύτες και καλλυντικά προϊόντα	16
1.1 Εισαγωγή	16
1.2. Οι διαλύτες στα καλλυντικά προϊόντα (ανεπιθύμητοι τοξικοί διαλύτες / διαλύτες με σκοπούμενη χρήση στα καλλυντικά)	17
1.3. Νομοθεσία	23
1.4. Πηγές προέλευσης των τοξικών διαλυτών στο τελικό προϊόν	25
1.5. Μηχανισμοί απορρόφησης από το δέρμα & τοξικολογικές επιδράσεις	29
2. Φθαλικές Ενώσεις	33
2.1. Ορισμός φθαλικών ενώσεων	33
2.2. Τοξικότητα φθαλικών ενώσεων και νομοθεσία	37
2.2.1 Επίδραση των φθαλικών εστέρων στην υγεία	39
2.2.2 Νομοθεσία σχετικά με τους φθαλικούς εστέρες στα καλλυντικά	43
2.3 Πηγές προέλευσης φθαλικών ενώσεων στο τελικό προϊόν	45
3. Ποιοτικός έλεγχος τοξικών διαλυτών και φθαλικών ενώσεων στα καλλυντικά προϊόντα	47
3.1 Τεχνικές εκχύλισης του δείγματος	47
3.2 Προσδιορισμός φθαλικών εστέρων στα καλλυντικά	49
3.3 Προσδιορισμός τοξικών διαλυτών στα καλλυντικά	57
4. Συμπεράσματα	60
5. Βιβλιογραφία	62

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Τοξικοί διαλύτες οι οποίοι δεν επιτρέπονται στο τελικό προϊόν σύμφωνα με τον Κανονισμό 1223/2009 (Παράρτημα II). Εντός παρενθέσεως αναφέρεται ο αύξοντας αριθμός στο παράρτημα (II).	18
Πίνακας 2: Παραδείγματα διαλυτών με σκοπούμενη χρήση στα καλλυντικά και τα αντίστοιχα προϊόντα όπου χρησιμοποιούνται. Εντός παρενθέσεως αναφέρεται ο αύξοντας αριθμός στο παράρτημα (III).	18
Πίνακας 3: Κατηγοριοποίηση και ιδιότητες ορισμένων διαλυτών που εντάσσονται στις καρκινογόνες, μεταλλαξιγόνες και τοξικές ουσίες (1,2).	23
Πίνακας 4: Ορισμένοι από τους διαλύτες που απαγορεύονται να χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα σύμφωνα με τον Κανονισμό 1223/2009.	24
Πίνακας 5: Ορισμένοι από τους κοινούς διαλύτες οι οποίοι δεν πρέπει να περιέχονται τα καλλυντικά πέρα των προβλεπόμενων περιορισμών (ΕΚ 1223/2009, Παράρτημα III)	25
Πίνακας 6: Μέση θανατηφόρος δόση (Lethal dose- LD50) για την δερματική επαφή και μέση θανατηφόρος συγκέντρωση (Lethal concentration- LC50) για την εισπνοή των πιο κοινών διαλυτών στα καλλυντικά (7).	32
Πίνακας 7: Ονοματολογία των κυριότερων φθαλικών εστέρων με βάση τους υποκαταστάτες R,R'.	34
Πίνακας 8: Μέγιστη συγκέντρωση φθαλικών εστέρων σε διάφορες κατηγορίες εμπορικών καλλυντικών προϊόντων από σχετικές έρευνες (Koniecki et al., 2011, Guo and Kannan 2013).	36
Πίνακας 9: Φυσικοχημικές ιδιότητες των συνηθέστερων φθαλικών εστέρων (1,7).	36
Πίνακας 10: Τιμές ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης (TDI) και τη δόση μη επίδρασης στον οργανισμό (NOAEL) (8) (Koniecki et al., 2011).	45
Πίνακας 11: Οι κύριοι φθαλικοί εστέρες και οι χρήσεις τους στα καλλυντικά προϊόντα.	46
Πίνακας 12: Παραδείγματα διαλυτών για την εκχύλιση φθαλικών εστέρων ανά είδος καλλυντικού προϊόντος (Koniecki et al., 2011).	48
Πίνακας 13: Κυματοαριθμοί των κορυφών του φάσματος FT-IR του φθαλικού εστέρα DEHP (Higgins F., 2013).	51
Πίνακας 14: Κυματοαριθμοί των κορυφών του φάσματος FT-IR δείγματος μολυβιού ματιών (Chopphi et al., 2021).	52
Πίνακας 15: Κυματοαριθμοί των κορυφών του φάσματος FT-IR κρέμας προσώπου (Sharma et al., 2019).	53

Πίνακας 16: Χρόνοι ανάσχεσης (min) και χαρακτηριστικά ιόντα (m/z) των φθαλικών εστέρων (Chen et al., 2005).....	54
Πίνακας 17: Ενδεικτικά όρια αντίχενωσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ) προσδιορισμού φθαλικών εστέρων σε καλλυντικά με αέρια (GC-MS) και υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μαζών (LC-MS).....	55
Πίνακας 18: Χρόνοι ανάσχεσης πρότυπων ουσιών διαλυτών στο χρωματογράφημα από την αέρια χρωματογραφία (Chan Li et al., 1998).....	57
Πίνακας 19: Χρόνοι ανάσχεσης και χαρακτηριστικά ιόντα των ουσιών 1,4-διοξάνιο και κυκλοεξανόνης με βάση το χρωματογράφημα GC-MS σε δείγμα κρέμας σώματος (Alsohaimi et al., 2020).....	60

Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1: Χημική δομή ορισμένων κοινών διαλυτών (1,2).	22
Εικόνα 2: Χημική αντίδραση σύνθεσης της βανιλίνης από την ευγενόλη με διαλύτη το χλωροφόρμιο (Kumar et al., 2012).	27
Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της αντίδρασης αιθοξυλίωσης και του σχηματισμού του 1,4-διοξανίου ως παραπροϊόν (4).	27
Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης της γ-τοκοφερόλης (Kundu and Sarkar, 2021)	28
Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση των φάσεων έκθεσης του οργανισμού σε μια τοξική ουσία (5). ..	30
Εικόνα 6: (α) Βασική ανατομία του δέρματος (6) και (β) οδοί δερματικής απορρόφησης χημικών ουσιών (Olkowska and Grzinić 2022).	31
Εικόνα 7: Αντίδραση υδρόλυσης φθαλικών εστέρων μικρού μοριακού βάρους (Chang et al., 2021).	38
Εικόνα 8: Αντίδραση υδρόλυσης φθαλικών εστέρων υψηλού μοριακού βάρους (Chang et al., 2021).	38
Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής μικροεκχύλισης στερεάς φάσης (τροποποίηση σχήματος από Schmidt K. And Podmore, 2015).	49
Εικόνα 10: Φάσμα FTIR του φθαλικού εστέρα DEHP (Higgins F., 2013).	51
Εικόνα 11: Φάσμα FTIR δείγματος μολυβιού ματιών σε υγρή και στερεή μορφή (Chophi et al., 2021).	52
Εικόνα 12: Ενδεικτικό φάσμα FTIR κρέμας προσώπου (Sharma et al., 2019).	53
Εικόνα 13: Α. Χρωματογράφημα ανάλυσης δειγμάτων καλλυντικών σε GC-FID-MS για φθαλικούς εστέρες, B1 και B2. φάσματα μάζας φθαλικών εστέρων που ανιχνεύθηκαν στα δείγματα (DEP, DBP) (Chen et al., 2005).	54
Εικόνα 14: 40 MHz ¹ H-NMR φάσμα των πλαστικοποιητών σε συγκεντρώσεις 10 vol.% σε (α) δευτεριωμένο χλωροφόρμιο και (β) μη-δευτεριωμένο εξάνιο (Duchowny and Adams, 2021).	56
Εικόνα 15: Μηχανισμός προσρόφησης των φθαλικών εστέρων DEP και DOP στα μαγνητικά νανοσωματίδια (Hao et al., 2021).	56
Εικόνα 16: Χρωματογράφημα μίγματος πρότυπων ουσιών διαλυτών σε GC-FID (Chan Li et al., 1998).	57
Εικόνα 17: Ενδεικτικά χρωματογραφήματα ανάλυσης δειγμάτων (Chan Li et al., 1998).	58
Εικόνα 18: Χρωματογράφημα συστήματος GC-MS και φάσμα μάζας πρότυπου διαλύματος τολουολίου συγκέντρωσης 1 μg/mL (Zhou et al., 2016) (9).	59

Εικόνα 19: (Α) Χρωματογράφημα GC-MS του 1,4-διοξανίου (RT 4,78 min) σε δείγμα κρέμας σώματος και (Β) το αντίστοιχο φάσμα μάζας της ουσίας (Alsohaimi et al., 2020). 60

Λίστα συντμήσεων και ακρωνυμίων

BBP	Φθαλικός βενζυλο-βουτυλεστέρας	HPLC-DAD	High performance liquid chromatography- diode array detector
DBP	Φθαλικός διβουτυλεστέρας	LC-MS	Liquid chromatography- Mass spectrometry
DEP	Φθαλικός διαιθυλεστέρας	MBP	φθαλικός μονο-βουτυλεστέρας
DEHP	Φθαλικός δις (2-αιθυλεξυλεστέρας)	MCPP	Φθαλικός μονο (3-καρβοξυπροπυλεστέρας)
DIBP	Φθαλικός δι-ισοβουτυλεστέρας	MEHHP	φθαλικός μονο- (2-αιθυλ-5-υδροξυ-εξυλεστέρας)
DIPP	Φθαλικός δισοπεντυλεστέρας	MEHP	φθαλικός μονο (2-αιθυλεξυλεστέρας)
DMEP	Φθαλικός δις (2-μεθοξυαιθυλεστέρας)	MEP	φθαλικός μονο-αιθυλεστέρας
DMP	Φθαλικός διμεθυλεστέρας	MEOHP	φθαλικός μονο-(2-αιθυλ-5-οξο-εξυλεστέρας)
DNPP	Φθαλικός δι-n-πεντυλεστέρας	NPIP	Φθαλικός n-πεντυλοΐσοπεντυλεστέρας
DNPH	2,4 dinitrophenylhydrazine	PFPH	pentafluorophenylhydrazine
EFSA	European Food Safety Authority	PVC	πολυβινυλοχλωρίδιο
EPA	Environmental Protection Agency	SPME	Solid phase microextraction
GC-FID	Gas chromatography-Flame Ionization Detector	TDI	Tolerable daily intake
GC-MS	Gas chromatography-Mass spectrometry	THF	Tetrahydrofuran

Εισαγωγή και Σκοπός της Εργασίας

Η βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων και καλλυντικών ολοένα και μεγαλώνει, με αποτέλεσμα την αύξηση της χρήσης νέων χημικών ουσιών, γεγονός το οποίο καθιστά αναγκαία τη βαθύτερη διερεύνηση των επιμέρους συστατικών. Η αυξανόμενη ζήτηση για σύνθεση καλλυντικών και προϊόντων προσωπικής φροντίδας, γεννά ερωτήματα σχετικά με την βιολογική δραστηριότητα ορισμένων συστατικών και τη βιοσυσσωρευση αυτών στους οργανισμούς (Melucci, et al., 2015). Βασικά στοιχεία των καλλυντικών είναι οι διαλύτες, τα συντηρητικά, οι γαλακτωματοποιητές, τα αρώματα καθώς και η συσκευασία του προϊόντος. Ωστόσο λόγω ορισμένων φυσικών και χημικών φραγμών, ορισμένοι τοξικοί διαλύτες και φθαλικές ενώσεις δεν μπορούν να εξαλειφθούν πλήρως από τα παραγόμενα προϊόντα και ως εκ τούτου ποσότητα διαλυτών ή ενώσεων να παραμένουν στο τελικό προϊόν (Jialu, et al., 2015).

Οι επιστήμονες, όπως επίσης και οι κατασκευαστές, στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της ποσότητας των τοξικών διαλυτών και των φθαλικών ενώσεων στο τελικό προϊόν, διότι εκτός από το ότι δεν έχουν καμία καλλυντική αξία, είναι πιθανόν επιβλαβή, και δυνητικά επιταχύνουν την αποσύνθεση του προϊόντος (Katarzyna & Parczewski, 2010). Η επαφή των τοξικών ουσιών με το ανθρώπινο δέρμα μπορεί να δράσει ως ανασταλτικός παράγοντας για ορισμένες βασικές κυτταρικές λειτουργίες του οργανισμού. Επίσης, οι φθαλικές ενώσεις, οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως ως πλαστικοποιητές στη συσκευασία των καλλυντικών προϊόντων, έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τη λειτουργία ζωτικών οργάνων και συστημάτων του ανθρώπινου σώματος και να παρεμποδίσουν την πρόσληψη, τη μεταφορά, ή τη χρήση των διαφόρων υποστρωμάτων που χρησιμοποιεί ο οργανισμός (Sicińska, et al., 2021).

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι είναι εξαιρετικά σημαντικό για την προστασία της ανθρώπινης υγείας να μελετώνται οι τοξικές ουσίες και οι φθαλικές ενώσεις στα έτοιμα καλλυντικά προϊόντα. Επομένως, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει εις βάθος τις ιδιότητες, τα είδη και τις πηγές προέλευσης των ουσιών αυτών. Η σχετική νομοθεσία των τοξικών διαλυτών και των φθαλικών ενώσεων που μπορεί να περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα, καθώς και μια γενική αναφορά των ενόργανων αναλυτικών μεθόδων για τον ποιοτικό τους έλεγχο είναι επίσης ζητούμενα προς μελέτη στην εργασία αυτή.

1. Διαλύτες και καλλυντικά προϊόντα

1.1 Εισαγωγή



Τα καλλυντικά προϊόντα έχουν κερδίσει ένα μεγάλο μερίδιο της αγοράς παγκοσμίως με τον κάθε καταναλωτή να χρησιμοποιεί διάφορα προϊόντα σε καθημερινή βάση. Το 2017, η αξία της παγκόσμιας αγοράς καλλυντικών προϊόντων έφτασε περίπου τα 530 δισεκατομμύρια δολάρια και εκτιμάται ότι το 2024 θα αυξηθεί στα 860 δισεκατομμύρια δολάρια (Mesko et al., 2019). Η βιομηχανία καλλυντικών στη προσπάθεια να καλύψει την καταναλωτική ζήτηση για νέα προϊόντα με βελτιωμένα χαρακτηριστικά, χρησιμοποιεί πληθώρα χημικών ουσιών ώστε να επιτύχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ωστόσο, στο πλαίσιο της ασφάλειας της υγείας των καταναλωτών και του περιβάλλοντος είναι αναγκαία η διερεύνηση της ορθής χρήσης των ουσιών αυτών και της βιολογικής δραστηρότητας τους.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία των καλλυντικών προϊόντων (ΕΚ 1223/2009) ως **«καλλυντικό προϊόν»** νοείται *κάθε ουσία ή μείγμα που προορίζεται να έλθει σε επαφή με εξωτερικά μέρη του ανθρώπινου σώματος (επιδερμίδα, τριχωτά μέρη του σώματος και της κεφαλής, νύχια, χείλη και εξωτερικά γεννητικά όργανα) ή με τα δόντια και τους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας, με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό τον καθαρισμό τους, τον αρωματισμό τους, τη μεταβολή της εμφάνισής τους, την προστασία τους, τη διατήρησή τους σε καλή κατάσταση ή τη διόρθωση των σωματικών οσμών*. Με βάση τον παραπάνω ορισμό στα καλλυντικά προϊόντα συγκαταλέγονται κρέμες, γαλακτώματα, λοσιόν, τζελ και λάδια για το δέρμα, μάσκες ομορφιάς, προϊόντα μακιγιάζ, σαπούνια, σαμπουάν, αρώματα, αποσμητικά, προϊόντα ξυρίσματος, προϊόντα για την περιποίηση των δοντιών, των νυχιών καθώς και αντιηλιακά. Όσον αφορά τη σύσταση τους, τα καλλυντικά προϊόντα έχουν περίπλοκη σύνθεση με πληθώρα χημικών ουσιών με λιπόφιλες ιδιότητες αλλά και πολικές ενώσεις που παρουσιάζουν όξινες, ουδέτερες ή βασικές ιδιότητες.

Η βάση δεδομένων των καλλυντικών (CosIng: Cosmetics Ingredients) είναι αρχείο στο οποίο καταχωρείται το σύνολο των πρώτων υλών για τα καλλυντικά προϊόντα. Σε αυτήν την βάση δεδομένων έχουν ταξινομηθεί τα επιτρεπόμενα συστατικά και τα απαγορευμένα καθώς επίσης και συστατικά των οποίων η χρήση ακόμη δεν είναι ενδεδειγμένη. Το σύνολο των συστατικών ταξινομείται σύμφωνα με την χρήση και τις ιδιότητες τους. Μία κατηγορία χημικών συστατικών των καλλυντικών με χαρακτηριστικές ιδιότητες είναι και οι διαλύτες. Στο CosIng είναι συνολικά καταχωρημένοι 633 διαλύτες. Ένας μεγάλο ποσοστό από αυτούς προστίθεται στα καλλυντικά με σκοπούμενη χρήση ως βοηθητικά συστατικά διαλυτοποίησης άλλων συστατικών κατά την σύνθεση

διαφόρων καλλυντικοτεχνικών μορφών και ως συστατικά που προσδίδουν επιθυμητές ιδιότητες στο προϊόν. Ένα μικρότερο ποσοστό διαλυτών απαγορεύεται λόγω τοξικότητας που μπορεί να έχουν. Ωστόσο παρά την απαγόρευση των τοξικών διαλυτών που ορίζει η νομοθεσία, υπάρχει πιθανότητα αυτοί να ανιχνεύονται στα καλλυντικά ως υπολείμματα (residual solvents) της παραγωγικής διαδικασίας επιμολύνοντας το τελικό προϊόν. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση εφαρμόζεται ο Κανονισμός 1223/2009 ο οποίος ορίζει το θεσμικό πλαίσιο για αυτά τα προϊόντα. Σε αυτόν αναφέρεται ένας εκτενής κατάλογος (Παράρτημα II) περισσότερων από 1600 χημικών ενώσεων που απαγορεύεται να υπάρχουν στα καλλυντικά. Επίσης, για ορισμένους διαλύτες έχουν οριστεί οι μέγιστες επιτρεπτές συγκεντρώσεις στο τελικό προϊόν ώστε να είναι ασφαλές για τους καταναλωτές. Στο παράρτημα (II) του Κανονισμού με τις απαγορευμένες ουσίες περιλαμβάνονται και διάφοροι διαλύτες [π.χ. διχλωρομεθάνιο, χλωροφόρμιο, τετραχλωράνθρακας, βενζόλιο, μίγματα αλκανίων (C₁₃-C₁₅), εξάνιο, dibutyl phthalate, διμέθυλοσουλφοξείδιο κ.α]. Επιπλέον, ορισμένοι διαλύτες χαρακτηρίζονται ως καρκινογόνες, μεταλλαξιόγόνες και τοξικές ουσίες (Κανονισμός 1272/2008) επιφέροντας πολλαπλά προβλήματα υγείας στους καταναλωτές σε περίπτωση συχνής χρήσης προϊόντων που τους περιέχουν. Ο σχετικός κανονισμός κατηγοριοποιεί τους διαλύτες αυτούς ανάλογα με την τοξικότητα τους και ορίζει ειδική κωδικοποίηση ώστε να είναι άμεσα αντιληπτός ο βαθμός επικινδυνότητας για την υγεία.

Παραδοσιακά οι διαλύτες χρησιμοποιούνται από την βιομηχανία καλλυντικών για την απομόνωση φυσικών πρώτων υλών αλλά και για την παραγωγή συνθετικών πρώτων υλών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η απομόνωση της βανιλίνης από σπόρους ή η οργανική σύνθεση της με χρήση χλωροφορμίου που αν δεν απομακρυνθεί εντελώς, μπορεί να οδηγήσει σε υπολείμματα του στο τελικό προϊόν.

Στο πλαίσιο των παραπάνω χρήσεων είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο συνεχής ποιοτικός έλεγχος των καλλυντικών προϊόντων ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους και η συμμόρφωση με την σχετική ευρωπαϊκή νομοθεσία. Με τη χρήση διάφορων σύγχρονων τεχνικών ενόργανης ανάλυσης, κυρίως υγρής και αέριας χρωματογραφίας σε συνδυασμό με φασματοσκοπίας μάζας, επιτυγχάνεται η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση των διαλυτών στα προϊόντα ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία ανάλογα με την τεχνική που θα εφαρμοστεί.

1.2. Οι διαλύτες στα καλλυντικά προϊόντα (ανεπιθύμητοι τοξικοί διαλύτες / διαλύτες με σκοπούμενη χρήση στα καλλυντικά)

Για την παρασκευή των καλλυντικών και των προϊόντων προσωπικής φροντίδας χρησιμοποιούνται κατά τη γραμμή παραγωγής τους διάφοροι οργανικοί διαλύτες (π.χ. αλκοόλες,

ακετόνη, ενώσεις βενζολίου, εστέρες κ.α.). Οι διαλύτες αυτοί είτε χρησιμοποιούνται για την εκχύλιση και διαλυτοποίηση ουσιών κατά τη παρασκευή του καλλυντικού, είτε μεταφέρονται στον τελικό προϊόν μέσω των πρώτων υλών ή κατά την αποθήκευση. Συγκεκριμένα, οι διαλύτες μπορεί να χρησιμοποιούνται για την εκχύλιση πρώτων υλών όπως φυτά και ζωικούς οργανισμούς και είναι πιθανόν να επιμολύνουν το τελικό προϊόν αν δεν απομακρυνθούν από τις πρώτες ύλες. Στον παρακάτω πίνακα δίνονται παραδείγματα διαλυτών με σκοπούμενη χρήση στα καλλυντικά προϊόντα και τοξικών διαλυτών οι οποίοι θεωρούνται επιμολυντές και δεν είναι επιθυμητό να υπάρχουν στο τελικό προϊόν.

Πίνακας 1: Τοξικοί διαλύτες οι οποίοι δεν επιτρέπονται στο τελικό προϊόν σύμφωνα με τον Κανονισμό 1223/2009 (Παραρτήμα II). Εντός παρενθέσεως αναφέρεται ο αύξοντας αριθμός στο παράρτημα (II).

Τοξικοί διαλύτες	
Παράρτημα (II)	
Ακετονιτρίλιο (2393)	Μεθυλοπυρρολιδίνη (1393)
Βενζόλιο (47)	Μίγματα αλκανίων (764)
Διμέθυλοσουλφοξείδιο (338)	Σκουαλένιο (419)
Διμεθυλοφορμαμίδιο (355)	Στυρένιο (1575)
1,4-διοξάνιο (343)	Τετραϋδροφουράνιο (1547)
Διχλωρομεθάνιο (1389)	Τετραχλωράνθρακας (315)
Εξάνιο (999)	Χλωροφόρμιο (366)
Μεθοξυαιθανόλη (665)	

Πίνακας 2: Παραδείγματα διαλυτών με σκοπούμενη χρήση στα καλλυντικά και τα αντίστοιχα προϊόντα όπου χρησιμοποιούνται. Εντός παρενθέσεως αναφέρεται ο αύξοντας αριθμός στο παράρτημα (III).

Διαλύτες με σκοπούμενη χρήση	Προϊόντα
Παράρτημα III	
Ακετόνη	Βερνίκια νυχιών
Τολουόλιο (185)	Βαφές μαλλιών, βερνίκια νυχιών
Αιθανόλη	Αρώματα, κρέμες, αντιηλιακά, αποσμητικά
Ισοπροπυλική αλκοόλη	Βαφές μαλλιών, κρέμες
Προπυλενογλυκόλη	Κρέμες, αρώματα, τζελ μαλλιών Υγρά μείκ απ, αντιγηραντικές κρέμες

Διαλύτες με σκοπούμενη χρήση Παράρτημα III	Προϊόντα
Γλυκερίνη	Ενυδατικές κρέμες, σαμπουάν, κρέμες σώματος
Βενζοϊκός βενζυλεστέρας (85)	Αφρολουτρα, αρώματα
1,3-Βουτυλενογλυκόλη	Αντιηλιακά
Παλμιτικός οκτυλεστέρας	αντιηλιακά
2- οκτυλοδοδεκανόλη	Κρέμες, λοσιόν προσώπου και σώματος, αντιηλιακά, αποσμητικά προϊόντα, προϊόντα μαλλιών, μείκ απ
Παραφινέλαιο	Γαλακτοποιημένα προϊόντα, μείκ απ,
Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG-8, PEG-150)	Κρέμες και μάσκες μαλλιών, προϊόντα μείκ απ ματιών

Αναλυτικότερα, μερικοί διαλύτες που σχετίζονται με τα καλλυντικά προϊόντα και οι χρήσεις τους είναι οι παρακάτω:

➤ **Ακετόνη**

Η ακετόνη είναι ένας πολύ χρήσιμος διαλύτης και αποτελεί μια από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες χημικές ενώσεις με τις οποίες έρχονται σε καθημερινή επαφή οι επαγγελματίες ινστιτούτων περιποίησης νυχιών. Η ακετόνη χρησιμοποιείται ευρέως ως συστατικό βαφών και λοσιόν αφαίρεσης των βερνικιών νυχιών.

➤ **Αρωματικοί οργανικοί διαλύτες**

Το **τολουόλιο** συναντάται στις βαφές μαλλιών καθώς και στα βερνίκια νυχιών όπου συνεισφέρει στην ομοιόμορφη εφαρμογή του προϊόντος επάνω στην επιφάνεια του νυχιού. Το τολουόλιο παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με το βενζόλιο και δεν είναι τοξικό. Το **βενζόλιο** και κυρίως οι παράγωγες ενώσεις του όπως η βενζυλική αλκοόλη και το υπεροξείδιο του βενζολίου έχουν βρεθεί σε αποσμητικά, απολυμαντικά υγρά και αντιηλιακά προϊόντα. Το βενζόλιο προκύπτει κυρίως ως προϊόν διάσπασης του υπεροξειδίου του βενζολίου σε υψηλές θερμοκρασίες. Στο παρελθόν έχουν καταγραφεί περιστατικά ανάκλησης αντιηλιακών σπρέι προϊόντων από μεγάλες πολυεθνικές εταιρείες καλλυντικών μετά την ανίχνευση βενζολίου. Σε σχετική έρευνα ανάλυσης

βενζολίου σε 661 αντιηλιακά προϊόντα, σε 192 από αυτά βρέθηκε βενζόλιο σε ανιχνεύσιμες ποσότητες και σε 72 δείγματα η συγκέντρωση βενζολίου ήταν πάνω από 2 ppm (Hudspeth et al., 2022).

➤ Αλκοόλες

Διάφορες αλκοόλες χρησιμοποιούνται ευρέως ως διαλύτες στα καλλυντικά προϊόντα. Η **αιθανόλη** βρίσκει πολλές εφαρμογές στα καλλυντικά λόγω της υψηλής πτητικότητας της και των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων της. Αποτελεί συστατικό πολλών προϊόντων (αντισηπτικά, αντιηλιακά, προϊόντα μακιγιάζ, κρέμες, αρώματα, αποσμητικά, προϊόντα περιποίησης μαλλιών) και διευκολύνει τη διείσδυση των ενεργών συστατικών στο δέρμα και τα μαλλιά. Η **μεθανόλη** αποτελεί συστατικό των καλλυντικών και χρησιμοποιείται ως διαλύτης πολλών ουσιών και σε συγκεντρώσεις έως 5% ως παράγοντας μετουσίωσης της αιθανόλης. Η **ισοπροπυλική αλκοόλη** συναντάται ως διαλυτικός και αντιαφριστικός παράγοντας στις βαφές μαλλιών, κρέμες χεριών, σώματος και κρέμες μετά το ξύρισμα καθώς και στα αρώματα. Η **βενζυλική αλκοόλη** χρησιμοποιείται σε μια ευρεία γκάμα καλλυντικών ως συστατικό αρωμάτων, συντηρητικό, διαλύτης και παράγοντας μείωσης του ιξώδους.

Η **προπυλενογλυκόλη** είναι μια αλειφατική αλκοόλη που χρησιμοποιείται για να μειώσει το ιξώδες στα καλλυντικά, ως διαλύτης, συστατικό αρωμάτων και για να διατηρήσει την υγρασία του δέρματος. Η **2-οκτυλοδωδεκανόλη** είναι μια άχρωμα και άοσμη αλκοόλη με εξαιρετικές διαλυτικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται σε πολλά καλλυντικά προϊόντα (κραγιόν, λοσιόν σώματος, καθαριστικά προσώπου κ.α.) ως διαλύτης σε αρώματα, ως ενυδατικός παράγοντας και για να προσδώσει απαλή υφή στο δέρμα. Η **γλυκερίνη** ή γλυκερόλη είναι μια αλκοόλη που παράγεται κυρίως από φυτικά ή ζωικά έλαια και έχει ευρεία χρήση στα καλλυντικά. Δρα ως μαλακτικός, ενυδατικός και προστατευτικός παράγοντας του δέρματος, των μαλλιών και έχει την ιδιότητα να συγκρατεί την υγρασία του δέρματος και να καθυστερεί την εξάτμιση του νερού από το δέρμα. Τέλος, η **πολυαιθυλενογλυκόλη** χρησιμοποιείται στα καλλυντικά ως γαλακτοματοποιητής, για να δεσμεύσει την υγρασία και ως μαλακτικός παράγοντας. Αποτελεί την βάση για τις περισσότερες κρέμες προσώπου και σώματος και συναντάται σε σαμπουάν, λοσιόν μετά το ξύρισμα, προϊόντα περιποίησης μαλλιών και μακιγιάζ.

➤ Αλογονωμένοι διαλύτες

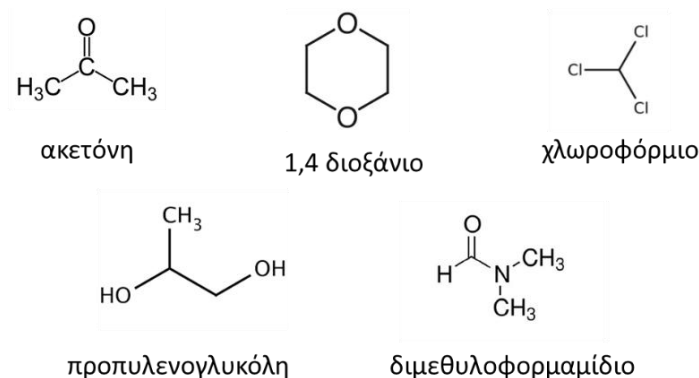
Το **διχλωρομεθάνιο** αποτελεί ένα παράδειγμα αλογονωμένου διαλύτη που χρησιμοποιείται κατά τη παρασκευή των καλλυντικών (σαμπουάν, σπρέι και προϊόντα περιποίησης μαλλιών κ.α) και με βάση τη σχετική νομοθεσία (ΕΚ 1223/2009, Παράρτημα ΙΙ/1389) απαγορεύεται η χρήση του στα καλλυντικά προϊόντα. Η χρήση του **χλωροφορμίου** (Παράρτημα ΙΙ/366) και **τετραχλωράνθρακα** (Παράρτημα ΙΙ/315) έχει απαγορευτεί με βάση τη σχετική νομοθεσία αλλά ίχνη του διαλύτη μπορεί να ανιχνευθούν στο τελικό προϊόν ως επιμόλυνση.

➤ Αιθέρες

Το **1,4-διοξάνιο** είναι ένας αιθέρας ο οποίος μπορεί να βρεθεί στα καλλυντικά ως παραπροϊόν της διαδικασίας παραγωγής συστατικών όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη, το πολυαιθυλένιο κ.α. κατά τον διμερισμό του αιθυλενοξειδίου. Με βάση τον κανονισμό 1223/2009 (Παράρτημα ΙΙ/343) απαγορεύεται η χρήση του στα καλλυντικά προϊόντα ως συστατικό για αυτό δεν αναγράφεται και στην ετικέτα των προϊόντων. Έχει καθοριστεί ότι η παρουσία σε ίχνη συγκέντρωσης έως 10 ppm είναι ασφαλής για τη χρήση των καλλυντικών (Zhou 2019). Ο **διαιθυλαιθέρας** χρησιμοποιείται στα καλλυντικά ως διαλύτης εμποδίζοντας τον διαχωρισμό των συστατικών στο διάλυμα και συνεισφέρει στη διατήρηση της διαύγειας των προϊόντων κατά την έκθεσή τους σε υψηλές θερμοκρασίες. Επίσης ο διαιθυλαιθέρας δρα ως προωθητικό αερολύματος και χρησιμοποιείται για την μείωση του ιξώδους του προϊόντος (3). Το **τετραϋδροφουράνιο (THF)** είναι ένας ετεροκυκλικός αιθέρας με χαμηλό σημείο βρασμού που χρησιμοποιείται γενικά ως διαλύτης σε μελάνια και κόλλες. Με βάση τον κανονισμό 1223/2009 (Παράρτημα ΙΙ/1547) απαγορεύεται η χρήση του στα καλλυντικά λόγω τοξικότητας.

➤ Αμίδια

Το **διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF)** είναι ένα τριτοταγές αμίδιο το οποίο χρησιμοποιείται ως διαλύτης στην οργανική σύνθεση. Έχει χαμηλό βαθμό εξάτμισης και παρουσία ισχυρών βάσεων ή ισχυρών οξέων υδρολύεται σε μεθανικό οξύ και διμεθυλαμίνη, ιδιαίτερα σε υψηλές θερμοκρασίες. Με βάση τον κανονισμό 1223/2009 (Παράρτημα ΙΙ/355) απαγορεύεται η χρήση του στα καλλυντικά λόγω τοξικότητας.



Εικόνα 1: Χημική δομή ορισμένων κοινών διαλυτών (1,2).

Ωστόσο, οι διαλύτες ως χημικές ουσίες παρουσιάζουν τοξικότητα ανάλογα με τη συγκέντρωση τους καθώς και τη συχνότητα και τον τρόπο χρήσης τους από τους καταναλωτές. Ορισμένοι διαλύτες οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως **καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες και τοξικές ουσίες** διακρίνονται στις κατηγορίες 1A, 1B και 2 με βάση κριτήρια κατάταξης που προσδιορίζονται αναλυτικά στον κανονισμό 1272/2008. Ο κανονισμός αυτός σχετίζεται με την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία των ουσιών και των μειγμάτων, την τροποποίηση και την κατάργηση των οδηγιών 67/548/ΕΟΚ και 1999/45/ΕΚ και την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1907/2006. Οι ουσίες της κατηγορίας 1A και 1B απαγορεύεται να χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα σύμφωνα με τον κανονισμό 1223/2009. Στο δελτίο δεδομένων ασφαλείας (MSDS) γίνεται η δήλωση της επικινδυνότητας με ειδικά γράμματα και αριθμούς και συγκεκριμένα:

➤ **Μεταλλαξιογόνες ουσίες** οι οποίες προκαλούν μόνιμη μεταβολή στην ποσότητα ή τη δομή του γενετικού υλικού ενός κυττάρου.

H340 Μπορεί να προκαλέσει γενετικά ελαττώματα

H341 Ύποπτο για πρόκληση γενετικών ελαττωμάτων

➤ **Καρκινογενείς ουσίες**

H350 Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο

H351 Ύποπτο για πρόκληση καρκίνου

➤ **Τοξικές ουσίες**

▪ *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή*

Στο εν λόγω σύστημα ταξινόμησης, η τοξικότητα στην αναπαραγωγή υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες: α) δυσμενείς επιπτώσεις για τη σεξουαλική λειτουργία και τη γονιμότητα· β) δυσμενείς επιπτώσεις για την ανάπτυξη των απογόνων.

H360 Μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα ή το έμβρυο

H361 Υποπτο για πρόκληση βλάβης στη γονιμότητα ή στο έμβρυο

H362 Ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη σε παιδιά που έχουν θηλάσει.

▪ *Ειδική τοξικότητα σε ορισμένα όργανα*

H370 Προκαλεί βλάβες στα όργανα ύστερα από μια εφάπαξ έκθεση

H371 Μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα όργανα ύστερα από μια εφάπαξ έκθεση

H372 Προκαλεί βλάβες στα όργανα ύστερα από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση

H373 Μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα όργανα ύστερα από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση

Συνεπώς, πολλοί από τους διαλύτες που σχετίζονται με τη διαδικασία παραγωγής καλλυντικών εντάσσονται στην κατηγορία των καρκινογόνων, μεταλλαξιογόνων και τοξικών ουσιών και τα χαρακτηριστικά τους συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3: Κατηγοριοποίηση και ιδιότητες ορισμένων διαλυτών που εντάσσονται στις καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες και τοξικές ουσίες (1,2).

Διαλύτης	Κατηγορία		
	Καρκινογόνος ουσία	Μεταλλαξιογόνος ουσία	Τοξική ουσία
Διγλωρομεθάνιο	H351	-	-
1,4-διοξάνιο	H350	-	-
Διμεθυλοφορμαμίδιο	-	-	H360
Μεθανόλη	-	-	H370
Βενζόλιο	H350	H340	H372
Τολουόλιο	-	-	H361, H373
Χλωροφόρμιο	H351	-	H361, H372

1.3. Νομοθεσία

Οι διαλύτες έχουν αποδειχθεί ιδιαιτέρως επιβλαβής για τον ανθρώπινο οργανισμό και τις λειτουργίες του αλλά και για το περιβάλλον. Στο πλαίσιο του περιορισμού των αρνητικών επιπτώσεων της ευρείας χρήσης τους και στον τομέα των καλλυντικών, έχουν θεσπιστεί ειδικές νομοθετικές διατάξεις προς αυτή τη κατεύθυνση. Κάθε καλλυντικό προϊόν πριν κυκλοφορήσει στην αγορά πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις ώστε να διασφαλίζεται η υγεία των καταναλωτών που θα το χρησιμοποιήσουν. Η εθνική νομοθεσία, που είναι πλήρως εναρμονισμένη με την ευρωπαϊκή νομοθεσία, ορίζει την υποχρεωτική κατάθεση ενός φακέλου πληροφοριών σχετικά με

το προϊόν και την εκτίμηση ασφάλειας του. Στις πληροφορίες αυτές, που παρέχει ο υπεύθυνος κυκλοφορίας του καλλυντικού, περιέχεται η περιγραφή του προϊόντος και της μεθόδους παρασκευής καθώς και η έκθεση ασφαλείας του προϊόντος (τοξικολογικό προφίλ ουσιών, μικροβιολογική ποιότητα, φυσικοχημικά χαρακτηριστικά κ.α). Ο φάκελος πληροφοριών του προϊόντος φυλάσσεται για 10 έτη μετά την ημερομηνία διάθεσης της τελευταίας παρτίδας του καλλυντικού προϊόντος στην αγορά. Παράλληλα, το προϊόν για να διατεθεί στην αγορά θα πρέπει να φέρει την κατάλληλη επισήμανση στη συσκευασία του η οποία να αναφέρει μεταξύ άλλων, τον κατάλογο συστατικών, ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση, την ημερομηνία ελάχιστης διατηρησιμότητας κ.α.

Σύμφωνα με τον ευρωπαϊκό Κανονισμό 1223/2009 τίθενται ορισμένοι περιορισμοί όσον αφορά τις ουσίες και τους διαλύτες που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά. Ο κανονισμός παρέχει μια λίστα με περισσότερες από 1400 χημικές ουσίες οι οποίες απαγορεύεται να υπάρχουν στα καλλυντικά προϊόντα (παράρτημα II) ενώ παράλληλα παρουσιάζει τα επιτρεπόμενα συστατικά με τους τυχόν περιορισμούς χρήσης τους και τη μέγιστη συγκέντρωση τους ανά είδος τελικού προϊόντος (παράρτημα III). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το άρθρο 14 του Κανονισμού 1223/2009 τα καλλυντικά προϊόντα δεν πρέπει να περιέχουν κανένα από τα ακόλουθα:

- **Απαγορευμένες ουσίες** (που παρουσιάζονται στο Παράρτημα II του Κανονισμού και παρατίθενται οι αντίστοιχοι διαλύτες στον παρακάτω πίνακα).

Πίνακας 4: Ορισμένοι από τους διαλύτες που απαγορεύονται να χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα σύμφωνα με τον Κανονισμό 1223/2009.

Χημική ονομασία	CAS
Βενζόλιο	71-43-2
Χλωροφόρμιο	67-66-3
6-Ακετοξυ-2,4-διμεθυλο-1,3-διοξάνιο (Διμεθοξάνιο)	828-00-2
Ακετονιτρίλιο	75-05-8
Χλωροαιθάνιο	75-00-3
Πενταχλωροαιθάνιο	76-01-7
Εξαχλωροαιθάνιο	67-72-1
Νιτροβενζόλιο	98-95-3
Τετραχλωράνθρακας	56-23-5
Διοξάνιο	123-91-1
Εξάνιο	110-54-3

Χημική ονομασία	CAS
Διμεθυλοφορμαμίδιο	68-12-2

Λόγω των επικίνδυνων ιδιοτήτων των ουσιών που έχουν ταξινομηθεί ως καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή τοξικές για την αναπαραγωγή (ΚΜΤ), κατηγορίας 1Α, 1Β και 2, βάσει του κανονισμού 1272/2008, απαγορεύεται η χρήση τους στα καλλυντικά προϊόντα. Ωστόσο, επειδή η επικίνδυνη ιδιότητα μιας ουσίας δεν συνεπάγεται πάντοτε και απαραίτητως κίνδυνο, υπάρχει η δυνατότητα να επιτρέπεται η χρήση αυτών των ουσιών υπο προϋποθέσεις αξιολογώντας τα κριτήρια ασφάλειας τους.

- **Ουσίες με περιορισμό χρήσης** (ουσίες που η χρήση τους διαφέρει από αυτή που περιγράφεται στο Παράρτημα ΙΙΙ του Κανονισμού και στον παρακάτω πίνακα όσον αφορά τους διαλύτες).

Πίνακας 5: Ορισμένοι από τους κοινούς διαλύτες οι οποίοι δεν πρέπει να περιέχονται τα καλλυντικά πέρα των προβλεπόμενων περιορισμών (ΕΚ 1223/2009, Παράρτημα ΙΙΙ) .

Χημική ονομασία	CAS	Μέγιστη συγκέντρωση στο τελικό προϊόν	Χρήσεις
Φουρφουράλη	98-01-1	0,001%	Αρωματική ουσία σε σαμπουάν, σαπούνια, αρώματα
1-φαινοξυ-2-προπανόλη	770-35-4	2%	Συντηρητικό
Βενζυλική αλκοόλη	100-51-6	0,001% για προϊόντα που δεν ξεπλένονται μετά την χρήση 0,01% για προϊόντα που ξεπλένονται μετά την χρήση	Διαλύτες, αρωματικά προϊόντα
Μεθανόλη	67-56-1	5% (σε % αιθυλικής και ισοπροπυλικής αλκοόλης)	μέσο μετουσίωσης αλκοόλης

- **Χρωστικές, συντηρητικά και φίλτρα υπεριωδών ακτίνων** άλλα από εκείνα που απαριθμούνται στα αντίστοιχα παραρτήματα (ΙV και V) του Κανονισμού.

1.4. Πηγές προέλευσης των τοξικών διαλυτών στο τελικό προϊόν

Οι οργανικοί διαλύτες χρησιμοποιούνται ευρέως κατά την διαδικασία παραγωγής και σύνθεσης των καλλυντικών προϊόντων. Λόγω ορισμένων φυσικών και χημικών φραγμών, ορισμένοι τοξικοί διαλύτες δεν μπορούν να εξαλειφθούν πλήρως από τα παραγόμενα προϊόντα και

ως εκ τούτου ποσότητα διαλυτών να παραμένουν στο τελικό προϊόν. Οι πιθανές πηγές των τοξικών διαλυτών στο τελικό προϊόν μπορεί να είναι οι ακόλουθες (Grodowska and Parczewski, 2010):

i. Πρώτες ύλες

Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στη παραγωγή καλλυντικών προϊόντων είναι χαμηλότερης καθαρότητας από τις δραστικές ουσίες και πιθανώς μπορεί να έχουν επιμολύνσεις από τοξικούς διαλύτες. Για παράδειγμα, παρατίθενται οι παρακάτω πρώτες ύλες και οι τρόποι εκχύλισης τους με τη χρήση διαλυτών οι οποίοι μπορεί να ανιχνευθούν στο τελικό προϊόν.

• ΣΚΟΥΑΛΕΝΙΟ

Το σκουαλένιο (Squalene) είναι ένα τριτερπένιο που αποτελεί πρόδρομη ουσία του σκουαλάνιου (Squalane) και συντίθεται βιοχημικά ως ενδιάμεση ουσία σε φυτά, ζώα και τον ανθρώπινο οργανισμό. Εξάγεται κυρίως από το έλαιο του ήπατος καρχαριών αλλά και από φυτικά έλαια. Το σκουαλάνιο χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη στα καλλυντικά προϊόντα ως συστατικό που ελαττώνει την διαδερμική απώλεια του ύδατος (TEWL) και βοηθά στην αποκατάσταση του φραγμού των λιπιδίων. Σε σχετική έρευνα των Nurfatimah et al. (2021) συγκρίνονται τρεις εκχυλιστικές μέθοδοι απομόνωσης του σκουαλενίου από το παραπροϊόν επεξεργασίας του φοινικέλαιου: (i) με τη χρήση διαλυτών είτε με εξάνιο στη συσκευή Soxhlet ή με διχλωρομεθάνιο με εκχύλιση υγρού-υγρού (ii) απομόνωση με υπερκρίσιμο υγρό (iii) παραγωγή από στελέχη *Saccharomyces cerevisiae* μέσω της μεταβολικής τους οδού. Παρατηρήθηκε ότι η εκχύλιση με διαλύτες είναι η βέλτιστη μέθοδος εκχύλισης του σκουαλενίου με χαμηλό κόστος, υψηλή καθαρότητα της ουσίας, καλή απόδοση και δεν είναι καταστροφική για το σκουαλένιο το οποίο οξειδώνεται εύκολα.

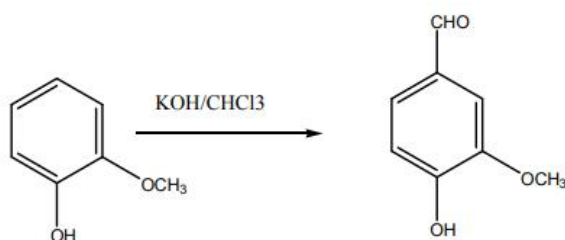
• ΒΑΝΙΛΛΙΝΗ

Η αρωματική ύλη βανιλίνη που χρησιμοποιείται σε πολλά καλλυντικά (κρέμες σώματος, αφρόλουτρα, αρώματα κ.α) μπορεί να ληφθεί με δυο διαφορετικές διεργασίες.

A) Από την εκχύλιση των σπόρων βανίλιας του φυτού *Vanilla planifolia*. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι είτε με τη χρήση της εκχυλιστικής συσκευής Soxhlet ή με εφαρμογή υπερήχων σε συνδυασμό με διάφορους διαλύτες (μεθανόλη, αιθανόλη, χλωροφόρμιο, εξάνιο, ακετονιτρίλιο) (Jadhav et al., 2009).

B) Με οργανική σύνθεση. Η σύνθεση της βανιλίνης γίνεται μέσω της ευγενόλης που εμπεριέχεται στο γαρυφαλέλαιο ή μέσω της οξειδωτικής διάσπασης της λιγνίνης που αποτελεί

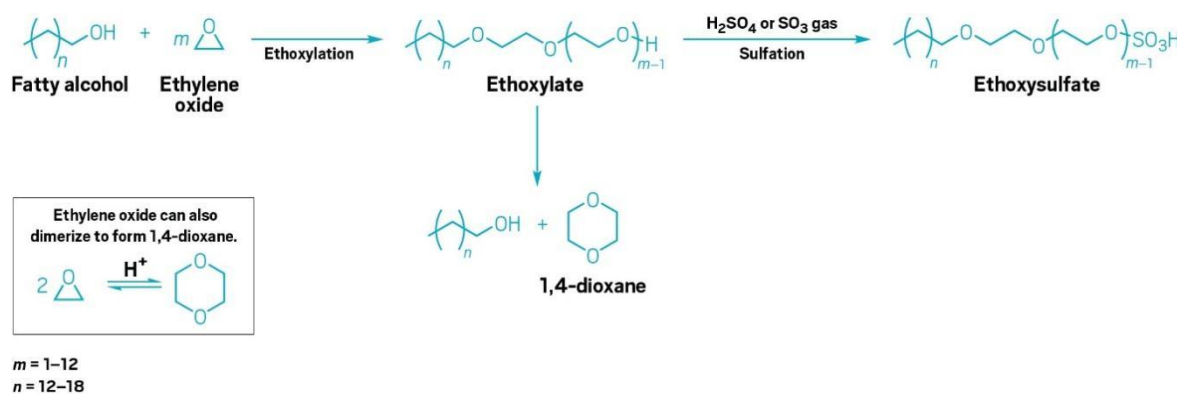
παραπροϊόν της επεξεργασίας ξύλου για την παραγωγή χαρτιού (Kumar et al., 2012). Για την παραγωγή της βανιλίνης από την ευγενόλη χρησιμοποιείται υδροξείδιο του καλίου καθώς και χλωροφόρμιο (CHCl_3) και πιθανώς να υπάρχουν υπολείμματα του τοξικού διαλύτη στο τελικό προϊόν.



Εικόνα 2: Χημική αντίδραση σύνθεσης της βανιλίνης από την ευγενόλη με διαλύτη το χλωροφόρμιο (Kumar et al., 2012).

• ΠΟΛΥΑΙΘΟΞΥΛΙΩΜΕΝΕΣ ΑΛΚΟΟΛΕΣ

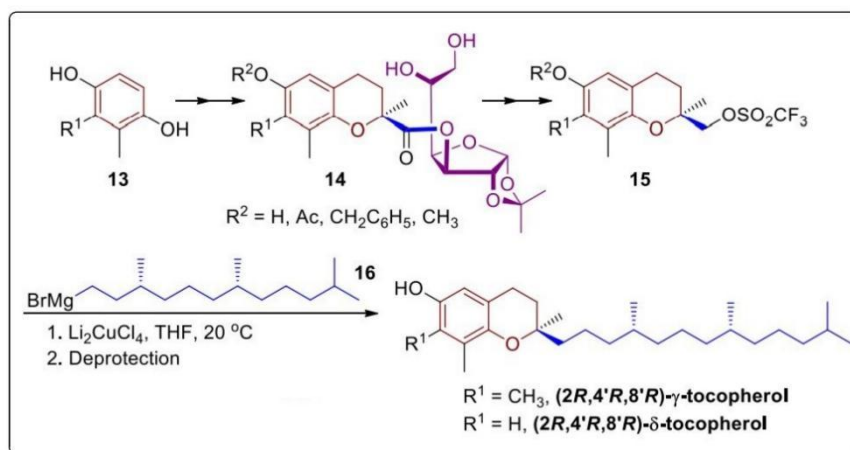
Οι πολυαιθοξυλιωμένες πρώτες ύλες χρησιμοποιούνται ευρέως σε καλλυντικά προϊόντα ως γαλακτωματοποιητές, παράγοντες αφρισμού και παράγοντες διασποράς. Οι ενώσεις αυτές παράγονται μέσω πολυμερισμού του οξειδίου του αιθυλενίου, συνήθως παρουσία αλκοόλης, για να σχηματιστούν πολυαιθοξυλιωμένες αλκοόλες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση άλλων προϊόντων όπως θειωμένους επιφανειοδραστικούς παράγοντες. Κατά τη διαδικασία αιθοξυλίωσης, το 1,4-διοξάνιο μπορεί να σχηματιστεί ως παραπροϊόν με τον διμερισμό του οξειδίου του αιθυλενίου και πιθανώς ίχνη αυτού του τοξικού ανεπιθύμητου διαλύτη να ανιχνευθούν στο τελικό προϊόν (Black et al., 2001).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της αντίδρασης αιθοξυλίωσης και του σχηματισμού του 1,4-διοξανίου ως παραπροϊόν (4).

• ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗ

Η τοκοφερόλη είναι δραστικό συστατικό με αντιοξειδωτικές ιδιότητες που χρησιμοποιείται στα καλλυντικά. Στη φύση συναντάται στα φυτικά έλαια με τη μορφή τεσσάρων ισομερών α-, β-, γ- και δ- τοκοφερόλη. Σε επιστημονική εργασία του Kundu and Sarkar (2021) αναφέρεται η ολική σύνθεση (total synthesis) της γ-τοκοφερόλης με την χρήση διαλύτη το τετραϋδροφουράνιο (THF) όπως παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης της γ-τοκοφερόλης (Kundu and Sarkar, 2021)

ii. Συσκευασία

Η διαδικασία συσκευασίας, μεταφοράς και αποθήκευσης μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα υπολειμμάτων διαλυτών στο τελικό προϊόν. Η ποιότητα των υλικών συσκευασίας είναι πολύ σημαντική ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των καλλυντικών με μη επιθυμητές και τοξικές ουσίες (κυρίως φθαλικοί εστέρες, πιθανώς ίχνη από διαλύτες των χρωστικών στην ετικέτα της συσκευασίας). Γι' αυτό τον λόγο είναι κρίσιμος ο συστηματικός ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος και η εφαρμογή ορθών βιομηχανικών πρακτικών.

iii. Συστατικά προϊόντος

Σε ορισμένες περιπτώσεις, διαλύτες όπως η αιθανόλη, βενζυλική αλκοόλη, ακετόνη κ.α. αποτελούν συστατικά των καλλυντικών και δεν αφαιρούνται από το τελικό προϊόν. Οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται για την διαλυτοποίηση των ενεργών συστατικών του καλλυντικού ή αρωμάτων και αιθέριων ελαίων αλλά και ως συντηρητικά για την μικροβιολογική σταθερότητα του προϊόντος.

iv. Διαδικασία παραγωγής/σύνθεσης του καλλυντικού

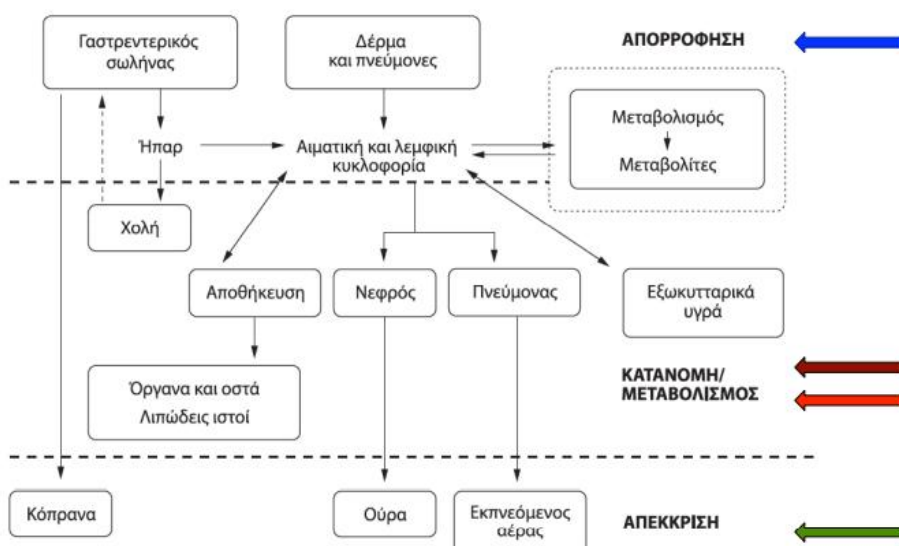
Οι διαλύτες αποτελούν βασικό συστατικό σε πολλές διεργασίες παραγωγής των καλλυντικών. Ένα παράδειγμα χρήσης τοξικού διαλύτη όπως το χλωροφόρμιο, αποτελεί η διεργασία εγκλεισμού δραστικών συστατικών σε λιποσώματα με σκοπό την προστασία τους από οξειδώσεις και την

καλύτερη διαδερμική απορρόφηση του δραστικού συστατικού. Σε σχετική μελέτη των Tan et al. (2014), διερεύνησε τον εγκλεισμό καροτενοειδών σε λιποσώματα και την σταθερότητα τους. Για την παρασκευή των λιποσωμάτων, χρησιμοποίησε χλωροφόρμιο ως μέσω κατεργασίας των φωσφολιπιδίων και των καροτενοεισοεδών πριν τον σχηματισμό των λιποσωμάτων. Η ατελής απομάκρυνση του χλωροφορμίου στο τελικό προϊόν θα οδηγούσε σε προϊόν με υπολείμματα χλωροφορμίου. Άλλα συστήματα όπως τα νανογαλακτώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσα μεταφοράς ενεργών συστατικών για τα καλλυντικά και πιθανώς να προκύψουν υπολείμματα διαλυτών (π.χ διμεθυλοσουλφοξείδιο) στο τελικό προϊόν (Kouassi et al., 2022).

Γενικά, γίνονται προσπάθειες από τις βιομηχανίες καλλυντικών αλλά και τις φαρμακοβιομηχανίες να αντικατασταθούν οι τοξικοί διαλύτες στις διαδικασίες παραγωγής των προϊόντων με λιγότερο τοξικές και πιο φιλικές προς το περιβάλλον ουσίες. Ενδεικτικά αναφέρονται ότι ουσίες όπως τα υπερκρίσιμα υγρά ή τα ιοντικά υγρά εμφανίζουν υψηλή ικανότητα διαλυτοποίησης με χαμηλή πτητικότητα, μη τοξικά και είναι μια πολλά υποσχόμενη επιλογή (Greer et al., 2020, Zoric et al., 2022).

1.5. Μηχανισμοί απορρόφησης από το δέρμα & τοξικολογικές επιδράσεις

Γενικά, η είσοδος των διαλυτών στον ανθρώπινο οργανισμό πραγματοποιείται δια μέσου: της δερματικής επαφής, της εισπνοής και της κατάποσης. Στη συνέχεια, μετά την απορρόφηση από τον οργανισμό ακολουθεί η κατανομή της σε διάφορα εσωτερικά όργανα, ο μεταβολισμός και η απέκκριση της όπως παρουσιάζεται σχηματικά και στη παρακάτω εικόνα. Οι διαλύτες είναι δυνατόν να προκαλέσουν μόνιμες βλάβες σε διάφορα όργανα και ιστούς (στο αιμοποιητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, τους πνεύμονες, το ήπαρ κλπ.) ή και το θάνατο. Η τοξικότητα εξαρτάται από τη διάρκεια της έκθεσης και τη συγκέντρωση.



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση των φάσεων έκθεσης του οργανισμού σε μια τοξική ουσία (5).

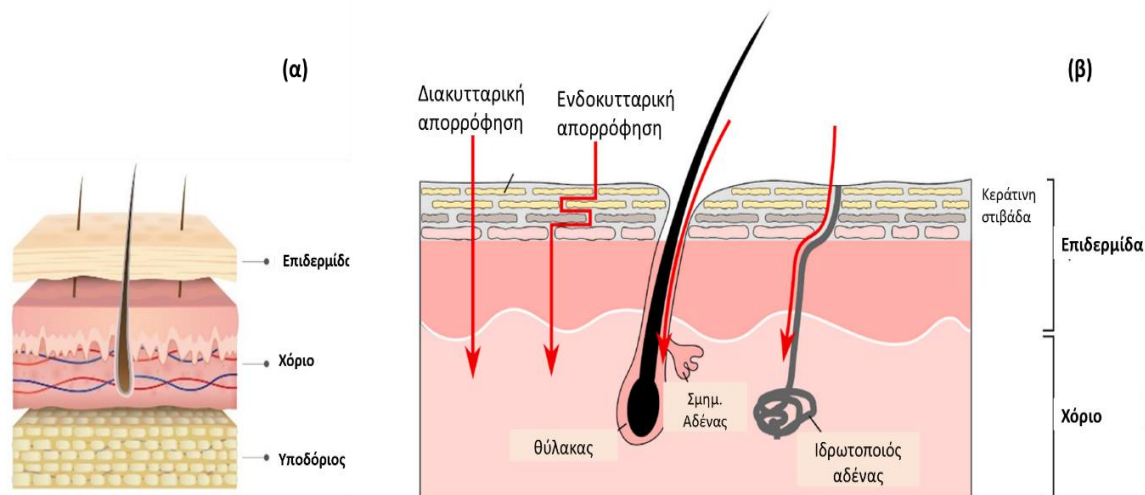
Όσον αφορά τα καλλυντικά προϊόντα, οι περιεχόμενοι διαλύτες και οι χημικές ουσίες εισάγονται κυρίως μέσω του δέρματος με διάφορους μηχανισμούς απορρόφησης από το δέρμα κατά την χρήση των καλλυντικών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η είσοδος των τοξικών διαλυτών γίνεται και μέσω της αναπνευστικής οδού (π.χ. προϊόντα βαφής και περιποίησης νυχιών, βαφές μαλλιών κ.α.).

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού με έκταση περίπου 2 m² στους ενήλικες αποτελώντας το 10-15% της συνολικής σωματικής μάζας. Η κύρια λειτουργία του είναι η προστασία από το εξωτερικό περιβάλλον, τοξικές ουσίες και παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά και συμμετέχει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, στην επούλωση πληγών (Rauma et al., 2013). Το δέρμα αποτελείται από τρεις βασικές στιβάδες: **την επιδερμίδα** (εξωτερική στιβάδα), το **χόριο** (ενδιάμεση στιβάδα) και τον **λιπώδη ή υποδόριο ιστό** (τρίτη και βαθύτερη στιβάδα). Τα κύτταρα δημιουργούνται στο βασικό στρώμα της επιδερμίδας και κινούνται τελικά προς την κεράτινη στιβάδα και υφίστανται διάφορες μορφολογικές και ιστοχημικές αλλαγές. Το χόριο παρέχει τη διατροφική υποστήριξη για την επιδερμίδα, μέσω εκτεταμένης κυκλοφορίας του αίματος και συμβάλλει στην απομάκρυνση των τοξινών και τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του δέρματος. Οι πιθανοί τρόποι διείσδυσης μια ουσίας στην επιδερμίδα, συμπεριλαμβανομένων και των τοξικών διαλυτών, κατά την εφαρμογή των καλλυντικών στο δέρμα είναι οι εξής (WHO 2006, Olkowska and Grzinić 2022):

- **Ενδοκυτταρική απορρόφηση** μέσω των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας όπου η χημική ουσία διαχέεται γύρω από τα κύτταρα με εξωκυτταρική δομή πλούσια σε λιπίδια.
- **Διακυτταρική (διαεπιδερμική) απορρόφηση** διασχίζοντας τα κύτταρα της κεράτινης στιβάδας.
- **Μέσω του θύλακα των τριχών, των ιδρωτοποιών και σμηματογόνων αδένων.** Η οδός αυτή ακολουθείται πιο σπάνια για την απορρόφηση χημικών ουσιών λόγω ότι οι θύλακες και οι αδένες αποτελούν μικρό ποσοστό (περίπου το 1%) της συνολικής έκτασης του δέρματος.

Ο μηχανισμός και ο βαθμός απορρόφησης μιας ουσίας επηρεάζεται αρχικά από τη φύση της ουσίας και του σκευάσματος καθώς και το φύλο, την ηλικία, τη φυλή, το πάχος του δέρματος στο σημείο της εφαρμογής, τη θερμοκρασία του σώματος και την κατάσταση ενυδάτωσης του δέρματος. Ο

μεταβολισμός των χημικών ουσιών λαμβάνει χώρα αφού διαπεράσουν την κεράτινη στιβάδα. Οι διαλύτες, όπως οι αλκοόλες και οι αλκυλεστέρες, χρησιμοποιούνται συνήθως ως μέσα μεταφοράς των χημικών ουσιών δια μέσω του δέρματος. Η αιθανόλη χρησιμοποιείται στα καλλυντικά για τη βελτίωση της διείσδυσης στο δέρμα των άλλων ουσιών που εμπεριέχονται στα καλλυντικά. Επιπλέον, οι αλκυλεστέρες χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά κυρίως ως παράγοντες περιποίησης του δέρματος καθώς και ως διαλύτες και πλαστικοποιητές (Fiume et al., 2015).



Εικόνα 6: (α) Βασική ανατομία του δέρματος (6) και (β) οδοί δερματικής απορρόφησης χημικών ουσιών (Olkowska and Grzinić 2022).

Η ευρεία χρήση των καλλυντικών και των προϊόντων προσωπικής φροντίδας σε καθημερινή βάση έχει αυξήσει σημαντικά την έκθεση των καταναλωτών σε τοξικούς διαλύτες και χημικές ουσίες όπως οι φθαλικοί εστέρες. Η υψηλή πτητικότητα των διαλυτών αυξάνει τη συγκέντρωση τους στον αέρα κατά τη χρήση των καλλυντικών που τους περιέχουν (π.χ. βερνίκια νυχιών) με αποτέλεσμα να επηρεάζουν άμεσα το αναπνευστικό σύστημα και τους πνεύμονες. Επίσης, λόγω της λιπόφιλης φύσης των οργανικών διαλυτών διαχέονται και απορροφώνται άμεσα από το δέρμα. Ύστερα από την είσοδο στον οργανισμό με τους αναφερόμενους μηχανισμούς, ο μεταβολισμός τους και η παραμονή τους στον οργανισμό επηρεάζεται από τον τρόπο έκθεσης και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του διαλύτη. Μια περίπτωση είναι η άμεση απέκκριση από τον οργανισμό μέσω του ήπατος και των πνευμόνων χωρίς την είσοδο στη κυκλοφορία του αίματος. Εναλλακτικά, οι διαλύτες μπορεί να μεταβολιστούν είτε σε λιγότερο τοξικές ενώσεις ή σε περισσότερο τοξικούς μεταβολίτες και μπορεί να αποθηκευτούν στον λιπώδη ιστό επηρεάζοντας μακροχρόνια τον οργανισμό (Joshi and Adhikari, 2019). Οι διαλύτες είναι δυνατόν να προκαλέσουν μόνιμες βλάβες σε διάφορα όργανα και ιστούς (στο αιμοποιητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, τους πνεύμονες, το ήπαρ κλπ.) ή και το θάνατο. Η τοξικότητα εξαρτάται από τη

διάρκεια της έκθεσης και τη συγκέντρωση καθώς και από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του διαλύτη και την κατανομή του στους ιστούς. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η μέση θανατηφόρος δόση (Lethal dose- LD50) για την δερματική επαφή και η μέση θανατηφόρος συγκέντρωση (Lethal concentration- LC50) για την εισπνοή των πιο κοινών διαλυτών στα καλλυντικά από τα αντίστοιχα δελτία δεδομένων ασφάλειας. Η αναφερόμενη μέση θανατηφόρος δόση/συγκέντρωση αφορά την απαιτούμενη δόση για να σκοτώσει τα μισά μέλη (50%) του ελεγχόμενου πληθυσμού (συνήθως ποντίκια ή κουνέλια) μετά από έναν συγκεκριμένο χρόνο δοκιμής.

Πίνακας 6: Μέση θανατηφόρος δόση (Lethal dose- LD50) για την δερματική επαφή και μέση θανατηφόρος συγκέντρωση (Lethal concentration- LC50) για την εισπνοή των πιο κοινών διαλυτών στα καλλυντικά (7).

Διαλύτης	LD50 (mg/kg)	LC50 (mg/L/4h)
Ακετόνη	>15800	76
Βενζόλιο	>8260	44
Τολουόλιο	>5000	26
Προπυλενογλυκόλη	>2000	125
Αιθανόλη	>16000	125
Οξικός αιθυλεστέρας	>20000	58 (8h)
1,4 διοξάνιο	7600	48,5

Ο συνήθης τρόπος έκθεσης σε πτητικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες όπως το τολουόλιο, είναι μέσω της αναπνευστικής οδού κατά τη χρήση καλλυντικών και ειδικά βερνικιών νυχιών. Σε πρώτο στάδιο προσβάλλουν τους πνεύμονες και τις τριχοειδείς μεμβράνες προκαλώντας οίδημα. Το βενζόλιο κατά την είσοδο του στον οργανισμό μεταβολίζεται σε πληθώρα χημικών αρωματικών ενώσεων όπως οι βενζοκινόνες και το οξειδίο του βενζολίου. Οι μεταβολίτες αυτοί αλλά και το βενζόλιο παρουσιάζουν υψηλή γονιδοτοξικότητα και καρκινογένεση. Το βενζόλιο επηρεάζει τον μυελό των οστών και προκαλεί αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία, εάν ακόμη μεγαλύτερη έκθεση συνεχιστεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα οδηγεί σε απλασία και πανκυτταροπενία (Gayathri & Kamaraj, 2014, Joshi & Adhikari, 2019). Λόγω της υψηλής τοξικότητας του έχει απαγορευτεί η χρήση του στα καλλυντικά σύμφωνα με τον κανονισμό 1223/2009. Η οξεία και χρόνια έκθεση σε τολουόλιο επηρεάζει τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, το αναπνευστικό σύστημα καθώς και το ήπαρ. Επίσης, το τολουόλιο ερεθίζει το δέρμα κατά την εφαρμογή των προϊόντων καθώς και την αναπνευστική οδό λόγω εισπνοής με τη χρήση βερνικιών νυχιών. Έχει κατηγοριοποιηθεί ως τοξικό για την αναπαραγωγή

και είναι επιβλαβές για την ανάπτυξη του εμβρύου εάν υπάρξει έκθεση κατά την εγκυμοσύνη (Donald et al., 1991). Η μακροχρόνια χρήση προϊόντων με τολουόλιο προκαλεί πονοκεφάλους, ναυτία, υπνηλία και σε υψηλότερη συγκέντρωση καρδιακή αρρυθμία, λευχαιμία και μυϊκή αδυναμία (Vitale & Gutovitz, 2021).

Στη περίπτωση της **ακετόνης** που χρησιμοποιείται κυρίως στα προϊόντα νυχιών, η έκθεση προκαλεί ξηροστομία, ζαλάδα, ναυτία, ερεθισμό ματιών και δυσκολία στην ομιλία λειτουργώντας ως κατασταλτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος (Joshi & Adhikari, 2019). Οι αλογονωμένοι διαλύτες **χλωροφόρμιο και τετραχλωράνθρακας** λόγω της υψηλής τοξικότητάς τους έχει απαγορευτεί η χρήση τους στα καλλυντικά με τον κανονισμό 1223/2009. Η έκθεση σε αυτούς προκαλεί καρκίνο, προβλήματα στο ήπαρ και τα νεφρά λόγω της σύνδεσής τους με λιπίδια και πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου (Yamamoto et al., 2002).

Επίσης, διάφορες **αλκοόλες** χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, όπως η αιθανόλη, η προπυλενογλυκόλη και η βενζυλική αλκοόλη ως διαλύτες. Η βενζυλική αλκοόλη παρουσιάζει χαμηλή τοξικότητα, δεν είναι μεταλλαξιγόνο ή καρκινογόνο και είναι ασφαλής η χρήση της στα καλλυντικά ως 5% και στις βαφές μαλλιών έως 10% (Johnson et al., 2017). Το ίδιο ισχύει για την προπυλενογλυκόλη η οποία παρουσιάζει και αυτή χαμηλή δερματική τοξικότητα σε συγκεντρώσεις έως 50% που χρησιμοποιείται συνήθως στα καλλυντικά προϊόντα (Fiume et al., 2012).

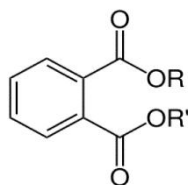
Τέλος, με βάση τοξικολογικά στοιχεία από πειραματόζωα, ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατατάσσει το 1,4-διοξάνιο ως πιθανώς καρκινογόνο για τους ανθρώπους. Η μακροχρόνια έκθεση στο **1,4-διοξάνιο** μειώνει τα λιπίδια στο δέρμα προκαλώντας ξηρότητα και επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα νεφρά και το ήπαρ (Lin et al., 2020). Η έκθεση στον διαλύτη **διμεθυλοφορμαμίδιο** επιφέρει ηπατικές δυσλειτουργίες όπως ηπατίτιδα, κίρρωση, καρκίνο καθώς και πιθανή τοξικότητα για το έμβρυο και τερατογένεση (Kim 2011).

2. Φθαλικές Ενώσεις

2.1. Ορισμός φθαλικών ενώσεων

Οι φθαλικοί ενώσεις είναι διεστέρες του 1,2-βενζοδικαρβοξυλικού οξέος οι οποίες παρασκευάζονται μέσω της αντίδρασης εστεροποίησης μεταξύ του φθαλικού ανυδρίτη και διάφορων αλκοολών παρουσία καταλυτών. Οι φθαλικοί εστέρες ξεκίνησαν να παράγονται το 1920 και σύντομα κυριάρχησαν στη βιομηχανία πλαστικών παράλληλα με την ανακάλυψη και χρήση του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αποτελούν μια ομάδα συνθετικών χημικών ενώσεων με ευρεία χρήση σε πληθώρα προϊόντων όπως παιχνίδια, καθαριστικά, δομικά υλικά, συσκευασία τροφίμων,

ιατρικά αναλώσιμα και καλλυντικά ως διαλύτες, πλαστικοποιητές και πρόσθετα σε πλαστικά πολυβινυλο-χλωριδίου. Οι φθαλικοί εστέρες έχουν τον γενικό συντακτικό τύπο:



όπου R και R' είναι αλκύλια (συνήθως με 4, 8, 9, ή 10 άτομα άνθρακα) ή αρύλια και η αντίστοιχη ονοματολογία τους παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 7: Ονοματολογία των κυριότερων φθαλικών εστέρων με βάση τους υποκαταστάτες R,R'.

Συντόμηση	Όνομα	Υποκαταστάτης R	Υποκαταστάτης R'	Μοριακός τύπος	CAS No
DMP	Φθαλικός διμεθυλεστέρας	μεθύλιο	μεθύλιο	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	131-11-3
DEP	Φθαλικός διαιθυλεστέρας	αιθύλιο	αιθύλιο	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	84-66-2
DIBP	Φθαλικός δι-ισοβουτυλεστέρας	ισοβουτύλιο	ισοβουτύλιο	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	84-69-5
DBP	Φθαλικός διβουτυλεστέρας	βουτύλιο	βουτύλιο	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	84-74-2
DEHP	Φθαλικός δις (2-αιθυλεξυλεστέρας)	2-αιθεξύλιο	2-αιθεξύλιο	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	117-81-7
BBP	Φθαλικός βενζυλοβουτυλεστέρας	βουτύλιο	βενξύλιο	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	85-68-7
DMEP	Φθαλικός δις (2-μεθοξυαιθυλεστέρας)	2-μεθοξυαιθυλιο	2-μεθοξυαιθυλιο	C ₁₄ H ₁₈ O ₆	117-82-8
DNPP	Φθαλικός δι-n-πεντυλεστέρας	πεντύλιο	πεντύλιο	C ₁₈ H ₂₆ O ₄	131-18-0
NIIPP	Φθαλικός n-πεντυλοϊσοπεντυλεστέρας	ισοπεντύλιο	πεντύλιο	C ₁₈ H ₂₆ O ₄	776297-69-9
DIIPP	Φθαλικός διισοπεντυλεστέρας	ισοπεντύλιο	ισοπεντύλιο	C ₁₈ H ₂₆ O ₄	605-50-5

Η μεγάλη ποικιλία των φθαλικών ενώσεων οφείλεται στη φύση και το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας των υποκαταστατών του 1,2-βενζοδικαρβοξυλικού οξέος από τους οποίους αποτελούνται. Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως **υψηλού μοριακού βάρους** (DEHP, BBP, DNP κ.α) και **χαμηλού μοριακού βάρους** φθαλικούς εστέρες (DBP, DMP, DEP) με τους δεύτερους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο βαθμό βιοσυσσώρευσης στον οργανισμό. Επίσης, και οι δυο κατηγορίες φθαλικών εστέρων σχηματίζουν ασταθείς δεσμούς με το PVC και άλλα πλαστικά υλικά με

αποτέλεσμα να διαφεύγουν εύκολα στο περιβάλλον, τα τρόφιμα ή άλλα υλικά. Συνεπώς, η έκθεση των ανθρώπων σε φθαλικές ενώσεις γίνεται με αρκετούς τρόπους όπως μέσω της κατανάλωσης τροφίμων που διατηρούνται σε περιέκτες οι οποίοι περιέχουν φθαλικές ενώσεις, μέσω της χρήσης πλαστικών παιχνιδιών ή προϊόντων και προϊόντων προσωπικής φροντίδας που περιέχουν φθαλικές ενώσεις. Σε μικρότερο βαθμό, οι άνθρωποι μπορούν να εισπνεύσουν μικρές ποσότητες φθαλικών ενώσεων που υπάρχουν στον αέρα εσωτερικών χώρων ή στη σκόνη που εκλύουν τα πλαστικά προϊόντα που υπάρχουν στο σπίτι ή στον χώρο εργασίας (Mariana et al., 2016).

Οι φθαλικοί εστέρες υψηλού μοριακού βάρους με 5 ή περισσότερα άτομα άνθρακα στο μήκος της πλευρικής αλυσίδας, όπως οι DEHP, DINP, DIDP και BBP, χρησιμοποιούνται κυρίως σε πολυμερή PVC προσδίδοντάς τους βελτιωμένη ευκαμψία. Οι εστέρες χαμηλού μοριακού βάρους όπως οι DMP, DEP και DBP χρησιμοποιούνται σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας, χρώματα, κόλλες κ.α. (Schettler, 2006). Όσον αφορά τα καλλυντικά, οι ουσίες αυτές απαντώνται σε προϊόντα καθημερινής ατομικής περιποίησης ενηλίκων (αρώματα, κρέμες σώματος, σπρέι μαλλιών, βερνίκια νυχιών) καθώς και σε παιδικά προϊόντα ατομικής φροντίδας. Οι πρώτες ενώσεις φθαλικών εστέρων που χρησιμοποιήθηκαν στα καλλυντικά προϊόντα ήταν ο φθαλικός διβουτυλεστέρας (DBP) ως πλαστικοποιητής σε προϊόντα βερνικιών νυχιών αυξάνοντας την αντοχή του βερνικιού, ο φθαλικός διμεθυλεστέρας (DMP) σε σπρέι μαλλιών για να προσδώσει ελαστικότητα καθώς και ο φθαλικός διαιθυλεστέρας (DEP) ως διαλύτης στα αρώματα ώστε να εξατμίζονται πιο αργά.

Σχετικές μελέτες εμπορικών προϊόντων για την ανίχνευση φθαλικών εστέρων έχουν πραγματοποιηθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο. Το 2016 σε έρευνα των Al-Saleh και Elkhatib, μελετήθηκαν 47 επώνυμα αρώματα ως προς την περιεκτικότητά τους σε φθαλικούς εστέρες οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως σταθεροποιητές του αρώματος για να μειώσουν τον ρυθμό εξάτμισης του. Σε όλα τα δείγματα βρέθηκε ποσότητα φθαλικών εστέρων και συγκεκριμένα DEP, DMP, BBP και DEHP, ενώ σε 23 από τα 47 δείγματα ανιχνεύθηκε και DBP. Ο φθαλικός εστέρας DEP παρουσίασε τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα δείγματα έως και 23649 ppm (μέση τιμή συγκεντρώσεων 1622 ppm) και αμέσως επόμενος ο φθαλικός εστέρας DMP με συγκεντρώσεις έως και 405 ppm.

Παρά το γεγονός ότι η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορεύσει τη χρήση των BBP, DEHP και DBP στα καλλυντικά σε ορισμένα αρώματα βρέθηκαν αυτοί οι εστέρες ακόμα και σε προϊόντα που παράγονται από ευρωπαϊκές εταιρείες. Σε παρόμοια έρευνα πραγματοποιήθηκε η ανάλυση 252 καλλυντικών προϊόντων (συμπερ. 98 βρεφικά προϊόντα) από καταστήματα του Καναδά ως προς την περιεκτικότητά τους σε φθαλικούς εστέρες. Τα προϊόντα αυτά περιλάμβαναν αρώματα, προϊόντα περιποίησης μαλλιών, αποσμητικά, βερνίκια νυχιών, κρέμες, σαμπουάν και αφρόλουτρα. Στη πλειοψηφία των δειγμάτων ανιχνεύθηκαν οι εξής φθαλικοί εστέρες με σειρά αυξανόμενης

συγκέντρωσης: DEP (103/252 προϊόντα), DBP (15/252) και DEHP (8/252 προϊόντα). Ο φθαλικός εστέρας DEP ανιχνεύθηκε σχεδόν σε όλα τα προϊόντα και η υψηλότερη συγκέντρωση βρέθηκε σε αρώματα (25542 ppm) ενώ ο DBP ήταν ο κυριότερος φθαλικός εστέρας στα βερνίκια νυχιών (Koniecki et al., 2011). Ομοίως, στη μελέτη των Guo και Kannan (2013) σε 170 αμερικάνικα προϊόντα ατομικής και βρεφικής φροντίδας ανιχνεύθηκαν φθαλικοί εστέρες. Σε όλα τα δείγματα αρωμάτων εντοπίστηκε ο φθαλικός εστέρας DEP και σε δείγματα βερνικιών νυχιών ο κυριότερος φθαλικός εστέρας ήταν ο DBP.

Πίνακας 8: Μέγιστη συγκέντρωση φθαλικών εστέρων σε διάφορες κατηγορίες εμπορικών καλλυντικών προϊόντων από σχετικές έρευνες (Koniecki et al., 2011, Guo and Kannan 2013).

Προϊόν	Μέγιστη συγκέντρωση φθαλικών εστέρων (µg/g)				
	DMP	DEP	DEHP	DIBP	DBP
Σπρέι μαλλιών	-	1223	1,6	1,1	-
Αποσμητικό	72	3634	-	4,5	-
Κρέμα σώματος μωρών	-	571	15	-	-
Κρέμα προσώπου	10,7	1,64	-	1,48	0,31
Σαμπουάν	0,32	3530	-	0,21	-
Βερνίκι νυχιών	0,22	9,22	-	58,9	27400
Άρωμα	-	25542	521	-	-
Αφρόλουτρο	0,09	2420	-	0,39	0,36

Όσον αφορά τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φθαλικών εστέρων, οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν χαμηλή διαλυτότητα στο νερό, υψηλή διαλυτότητα σε έλαια και οργανικούς διαλύτες καθώς και χαμηλή πτητικότητα. Σε συνθήκες θερμοκρασίας περιβάλλοντος βρίσκονται σε υγρή μορφή, είναι κυρίως άοσμοι και άχρωμοι ή με αμυδρά κίτρινο χρώμα και χαρακτηρίζονται από χαμηλό σημείο τήξης και υψηλό σημείο βρασμού.

Πίνακας 9: Φυσικοχημικές ιδιότητες των συνηθέστερων φθαλικών εστέρων (1,7).

Φθαλικός εστέρας	Σημείο τήξης (°C)	Σημείο βρασμού (°C)	Πυκνότητα (g/L, 25°C)
Φθαλικός διμεθυλεστέρας (DMP)	5,5	284	1,19
Φθαλικός διαιθυλεστέρας (DEP)	-40,5	295	1,12
Φθαλικός δι-ισοβουτυλεστέρας (DIBP)	-64	296	1,05
Φθαλικός διβουτυλεστέρας (DBP)	-35	340	1,05

Φθαλκός εστέρας	Σημείο τήξης (°C)	Σημείο βρασμού (°C)	Πυκνότητα (g/L, 25°C)
Φθαλκός δις (2-αιθυλεξυλεστέρας) (DEHP)	-55	384	0,98
Φθαλκός βενζυλο-βουτυλεστέρας (BBP)	-35	370	1,12
Φθαλκός δις (2-μεθοξυαιθυλεστέρας) (DMEP)	-45	340	1,16
Φθαλκός δι-n-πεντυλεστέρας (DNPP)	< -55	342	1,02

2.2. Τοξικότητα φθαλικών ενώσεων και νομοθεσία

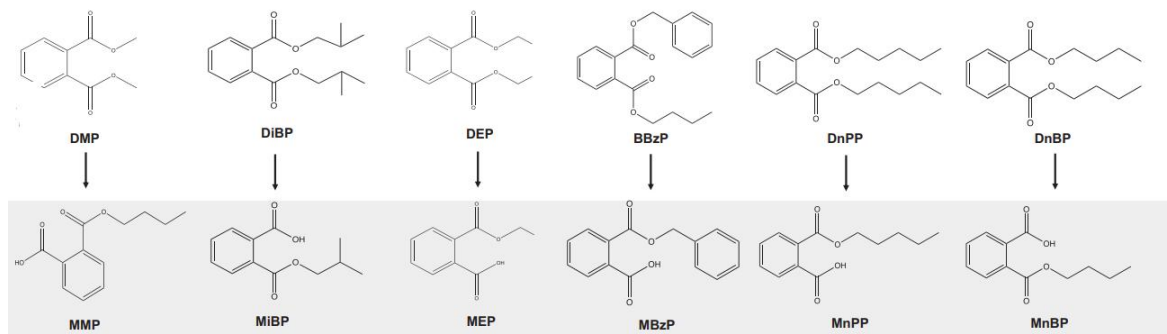
Σε καθημερινή βάση, ενήλικες και παιδιά εκτίθενται σε διάφορες φθαλικές ενώσεις μέσω της χρήσης καλλυντικών και προϊόντων ατομικής φροντίδας. Το θέμα ασφαλούς χρήσης, του βαθμού τοξικότητας και των αρνητικών επιπτώσεων στις σωματικές λειτουργίες αποτελεί αντικείμενο πολλών επιστημονικών ερευνών καθώς και νομοθετικών αποφάσεων. Η εκδήλωση τοξικότητας μιας ουσίας εξαρτάται τόσο από τις φυσικές και χημικές ιδιότητες, τις συνθήκες έκθεσης αλλά και από ενδογενείς παράγοντες του ανθρώπινου οργανισμού. Η εκτίμηση και η ταυτοποίηση της επικινδυνότητας των φθαλικών εστέρων για την ανθρώπινη υγεία είναι μια πολύπλοκη και σύνθετη διαδικασία η οποία λαμβάνει υπόψιν τα παρακάτω (4):

- Αξιολογείται η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια έκθεσης του ανθρώπου σε φθαλικούς εστέρες.
- Μελετάται η σχέση μεταξύ δόσης της ουσίας και της εμφάνισης των δυσμενών επιπτώσεων στον εκτιθέμενο πληθυσμό.

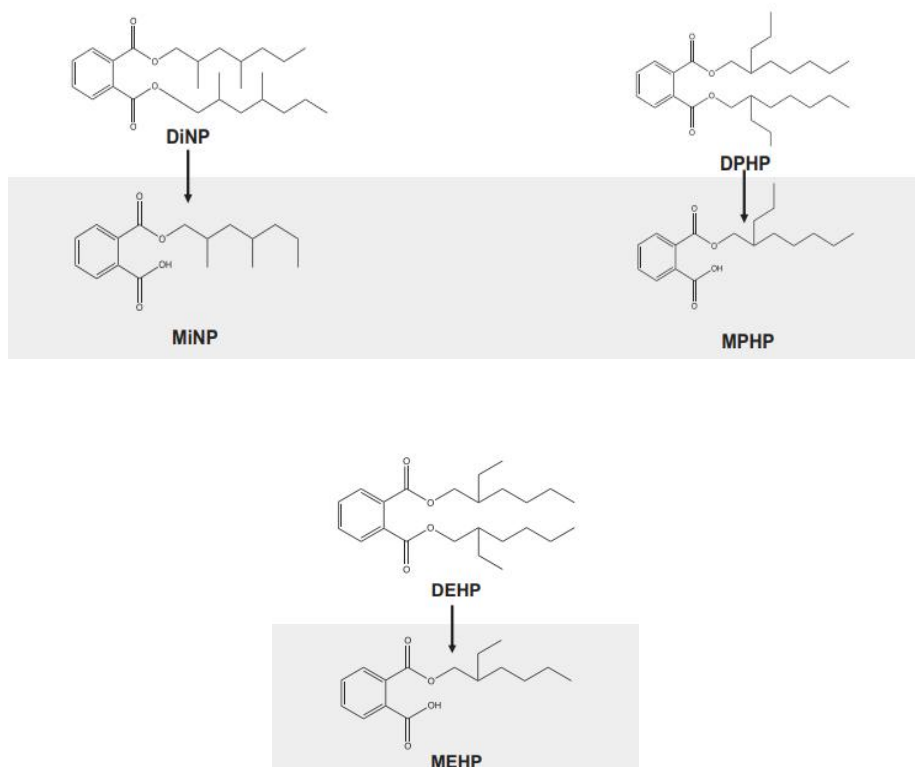
Σχετικές έρευνες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι η έκθεση του οργανισμού σε φθαλικούς εστέρες μπορεί να γίνει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του από την εμβρυϊκή φάση, την παιδική ηλικία έως και την ενήλικη ζωή. Με τη χρήση των καλλυντικών και των προϊόντων ατομικής φροντίδας, οι ενώσεις αυτές εισέρχονται στον οργανισμό μέσω του δέρματος (κρέμες, σαμπουάν, προϊόντα περιποίησης μαλλιών κ.α.) και του αναπνευστικού συστήματος (αρώματα, βερνίκια νυχιών, σπρέι μαλλιών) (National Academies, 2008). Τα σαπούνια, τα σαμπουάν και γενικότερα καλλυντικά προϊόντα που εκπλένονται και αφαιρούνται γρήγορα από το δέρμα δεν αποτελούν σημαντικούς παράγοντες επικινδυνότητας. Έτσι, το μέγεθος της περιοχής που εκτίθεται, καθώς και ο ρυθμός απορρόφησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκθεση αυτών των ενώσεων (Hubinger et al., 2006; Hubinger, 2010).

Από τη στιγμή που οι φθαλικές ενώσεις θα εισέλθουν στον οργανισμό, μεταβολίζονται γρήγορα (~12 h) αρχικά μέσω υδρόλυσης και στη συνέχεια ανάλογα με τον τύπο τους. Συγκεκριμένα, οι φθαλικοί εστέρες μικρού μοριακού βάρους υδρολύονται σε αντίστοιχους

μονοεστέρες και εκκρίνονται στα ούρα ενώ οι φθαλικοί εστέρες υψηλού μοριακού βάρους υφίστανται διάφορους βιομετασχηματισμούς όπως υδρόλυση και οξείδωση και στη συνέχεια απεκκρίνονται από τον οργανισμό (Wang and Qian, 2021).



Εικόνα 7: Αντίδραση υδρόλυσης φθαλικών εστέρων μικρού μοριακού βάρους (Chang et al., 2021).



Εικόνα 8: Αντίδραση υδρόλυσης φθαλικών εστέρων υψηλού μοριακού βάρους (Chang et al., 2021).

Η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στους φθαλικούς εστέρες αξιολογείται κυρίως, με τη χημική ανάλυση ούρων όπου ανιχνεύονται οι αντίστοιχοι μονοεστέρες και άλλοι μεταβολίτες τους. Στη περίπτωση μόνο ειδικών μελετών που στοχεύουν σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες (π.χ. έμβρυα, θηλάζουσες γυναίκες) λαμβάνονται δείγματα αίματος, μητρικού γάλακτος ή αμνιακού

υγρού και τριχών από τα μαλλιά. Ωστόσο, τα ούρα αποτελούν τους πιο αξιόπιστους βιοδείκτες έκθεσης μιας και συμπεριλαμβάνουν όλους τους τρόπους με τους οποίους ο άνθρωπος έρχεται σε επαφή με αυτές τις ενώσεις (μέσω της αναπνοής, της δερματικής επαφής ή της κατάποσης) και η συγκέντρωση των ουσιών αυτών είναι κατά 20-100 φορές υψηλότερη σε σχέση με το αίμα ή το μητρικό γάλα (National Research Council, 2008).

2.2.1 Επίδραση των φθαλικών εστέρων στην υγεία

Η τοξικότητα των φθαλικών ενώσεων και η επίδραση τους στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ένα μείζον θέμα που έχει απασχολήσει τόσο το καταναλωτικό κοινό όσο και την επιστημονική κοινότητα παγκοσμίως. Οι φθαλικοί εστέρες που εντοπίζονται στα καλλυντικά προϊόντα απορροφώνται από το δέρμα και έχουν κατηγορηθεί για αλλεργικές αντιδράσεις, καθώς και για διαταραχές στο αναπαραγωγικό, ανοσοποιητικό και ορμονικό σύστημα. Θεωρούνται ενδοκρινικοί διαταράκτες διότι μιμούνται πολλές ορμόνες του οργανισμού, κυρίως του θυρεοειδή αδένου και του αναπαραγωγικού συστήματος και δυσχεραίνουν την ομαλή λειτουργία τους. Η τοξική δράση τους είναι αποτέλεσμα χρόνιας έκθεσης σε αυτές τις ουσίες και το ηλικιακό στάδιο παίζει σημαντικό ρόλο στην έκταση της τοξικότητάς στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα έμβρυα και τα νεογέννητα μωρά είναι πιο ευαίσθητα στις τοξικές χημικές ουσίες λόγω ότι οι μεταβολικές τους διεργασίες δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως και οι ουσίες αυτές δεν αποβάλλονται εύκολα από τον οργανισμό τους (Tsatsakis et al., 2018).

Οι φθαλικοί εστέρες οι οποίοι εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της χρήσης καλλυντικών προϊόντων προκαλούν προβλήματα σε πολλές σωματικές λειτουργίες και όργανα. Από όλη την ομάδα των φθαλικών εστέρων, ο DEHP εγείρει τη μεγαλύτερη ανησυχία για τα προβλήματα που δημιουργεί δεδομένου ότι είναι η ουσία που χρησιμοποιείται περισσότερο με πάνω από 2 εκ. τόνους ετήσια παραγωγή. Σε επιδημιολογικές μελέτες και πειράματα σε ζώα έχει διαπιστωθεί η τοξικότητα του για διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες καθώς και η καρκινογενής δράση του. Οι επιδημιολογικές μελέτες είναι ένα πολύ χρήσιμο μέσο για να βρεθεί η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε φθαλικούς εστέρες και τα προβλήματα υγείας που προκύπτουν. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχει ομοιογένεια στα αποτελέσματα τους για διάφορες διαταραχές που προκαλούνται απαιτείται περαιτέρω επιστημονική τεκμηρίωση ώστε να στοιχειοθετηθεί επαρκώς η επίδραση τους. Για την επικύρωση αυτού του είδους μελετών χρειάζεται έρευνα σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού ώστε να υπάρχουν σημαντικά αποτελέσματα και μικρό σφάλμα. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν και ο γενετικός παράγοντας και τα χαρακτηριστικά των διαφορετικών εθνικοτήτων που πιθανώς επηρεάζουν το αποτέλεσμα.

Γενικότερα, η τοξική δράση των φθαλικών εστέρων συνοψίζεται στις παρακάτω κατηγορίες:

➤ **Αναπαραγωγικό σύστημα**

Η κυριότερη επίδραση των φθαλικών εστέρων στις σωματικές λειτουργίες του ανθρώπου εντοπίζεται σε διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και ιδιαίτερος του αρσενικού φύλου. Η επίδραση αυτή είναι γνωστή με τον όρο «φθαλικό σύνδρομο» και αποτελείται από ένα σύνολο ανωμαλιών όπως η μείωση της τεστοστερόνης, προβλήματα στη λειτουργία των όρχεων και μικρότερη ανοσογονική απόσταση (AGD) (Swan, 2009). Σε σχετική έρευνα έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της αυξημένης συγκέντρωσης των DBP και DEHP στον οργανισμό με λειτουργικά προβλήματα του σπέρματος (Zhang et al., 2006). Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί για διάφορες βλάβες στον προστάτη και τους όρχεις, αλλαγή στα ορμονικά επίπεδα καθώς και μειωμένη κινητικότητα και παραγωγή σπέρματος. Η μελέτη των Ormond et al. (2009) διακρίνει μια συσχέτιση της ύπαρξης γεννητικών ανωμαλιών στα αγόρια με την αυξημένη έκθεση των μητέρων τους σε φθαλικές ενώσεις πριν ή κατά την εγκυμοσύνη. Οι φθαλικές ενώσεις επηρεάζουν αρνητικά την ακεραιότητα του γενετικού υλικού (DNA) στο ανδρικό σπέρμα, προκαλώντας περιπτώσεις μετουσίωσης του και μονόκλωνου DNA (Rozati et al., 2002, Huang et al., 2011).

Όσον αφορά τις γυναίκες, η χρόνια έκθεση σε BBP, DBP, DEP και τους μεταβολίτες τους, επιφέρει υπογονιμότητα, γενετικές ανωμαλίες στο έμβρυο, βλάβες στη μήτρα και μειωμένη συγκέντρωση ορμονών (Basso et al., 2022). Σε σχετική έρευνα, νεαρών κοριτσιών διαφόρων εθνικοτήτων παρατηρήθηκε ότι η παρουσία φθαλικών εστέρων υψηλού μοριακού βάρους επηρεάζει χρονικά καθυστερώντας τη μετάβαση στην εφηβεία (Wolff et al., 2010). Λόγω της ορμονικής διαταραχής που προκαλούν οι φθαλικές ενώσεις, πιθανώς οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων, ενδομητρίωση, διαταραχές του έμμηνου κύκλου και της ωορρηξίας (Urson et al., 2013) αλλά και πρόωρου τοκετού στη περίπτωση αυξημένης έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη. Η χρήση καλλυντικών (π.χ σπρέι μαλλιών, είδη μακιγιάζ) πριν ή κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης συσχετίζεται με τη πιθανή γέννηση ελλιποβαρών νεογνών όπως παρατηρήθηκε από σχετική έρευνα σε ανάλυση τριχών από τα μαλλιά γυναικών όπου ανιχνεύθηκαν μεταβολίτες του φθαλικού εστέρα BBP και DEHP (Katsikantami et al., 2020). Συνεπώς, από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι ενώσεις επηρεάζουν πολλές παραμέτρους ανάπτυξης του εμβρύου και πιθανώς ευθύνονται για την μειωμένη διάρκεια κύησης και ελλιποβαρή νεογέννητα (Huang et al., 2014). Τέλος, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αρνητική επίπτωση

αυτών των ενώσεων και ιδιαίτερα των DEHP, DEP, BBP και DBP, στην αναπαραγωγική ικανότητα ζευγαριών διακρίνοντας σημαντική διαφορά μεταξύ ζευγαριών που έχουν τεκνοποιήσει και της συγκέντρωσης φθαλικών εστέρων (Tranfo et al., 2012).

➤ **Ενδοκρινικό σύστημα**

Η ορθή λειτουργία του θυρεοειδή αδένος και η παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών (T3, T4) είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ιστών και των σωματικών κυττάρων, τη σωστή λειτουργία του νευρικού, καρδιαγγειακού και αναπαραγωγικού συστήματος καθώς και τον μεταβολικό ρυθμό. Οι φθαλικοί εστέρες ως ενδοκρινικοί διαταράκτες παρεμβαίνουν στη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος έχοντας παρόμοια δράση με πολλές φυσικές ορμόνες. Διάφορες επιστημονικές έρευνες παρουσιάζουν ενδείξεις ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε φθαλικούς εστέρες και της διαταραχής της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι μεταβολίτες των φθαλικών εστέρων στον οργανισμό μειώνουν τη παραγωγή τα θυροξίνης T4 και αυξάνουν την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη TSH, διαταράσσοντας τη μεταβολική λειτουργία και οδηγώντας σε υποθυρεοειδισμό κατά την εγκυμοσύνη (Tsatsakis et al., 2019, Chang et al., 2021). Ωστόσο, πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν παρατηρήσει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις του DEHP ή DBP δεν σχετίζονται με προβλήματα στη παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και γι' αυτό το λόγο απαιτείται περισσότερη και εκτενέστερη έρευνα σε μεγαλύτερο πληθυσμιακό δείγμα και μεγαλύτερη ακρίβεια μέτρησης (Huang et al., 2017).

➤ **Καρδιαγγειακό σύστημα**

Τα τελευταία χρόνια, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες, ηλικιωμένους και παιδιά για να διερευνηθούν τη συσχέτιση των φθαλικών εστέρων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η μελέτη των Olsen et al. (2012) επέδειξε ότι η αυξημένη συγκέντρωση τεσσάρων μεταβολιτών των φθαλικών εστέρων (MiBP, MMP, MEP, MEHP) σε 1000 ηλικιωμένους αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Όσον αφορά την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης, έχει βρεθεί σε έρευνες παιδιών ηλικίας 6-19 ετών ότι οι χαμηλού μοριακού βάρους φθαλικοί εστέρες που εντοπίζονται στα καλλυντικά δεν σχετίζονται με αυξημένη πίεση. Αντιθέτως, οι φθαλικοί εστέρες υψηλού μοριακού βάρους που συνήθως συναντώνται στα επεξεργασμένα τρόφιμα σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση (Trasande et al., 2013). Επίσης και στη περίπτωση της ανάπτυξης υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι ο μεταβολίτης του BBP σχετίζεται με την υψηλή διαστολική αρτηριακή πίεση σε εγκύους 16-26 εβδομάδων (Werner et al., 2015). Τέλος, οι Su et al. (2019) συμπέραναν ότι η έκθεση εφήβων στην Ταιβάν σε φθαλικούς εστέρες σχετίζεται σημαντικά

με παράγοντες που εντείνουν την εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας σε αρτηρίες. Ωστόσο, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων επιδημιολογικών μελετών ώστε να υπάρχουν εμπεριστατωμένα συμπεράσματα σχετικά με την αθηροσκλήρωση και τις ενώσεις αυτές.

➤ **Νευρολογικές διαταραχές**

Οι νευρολογικές διαταραχές οι οποίες, βάσει μελετών, αποδίδονται στην έκθεση των ανθρώπων στους φθαλικούς εστέρες περιλαμβάνουν κυρίως διαταραχές ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, μείωση της νευροαναπτυξιακής απόδοσης και μαθησιακά προβλήματα σε παιδιά. Σχετικές έρευνες συνδέουν τα υψηλά επίπεδα του φθαλικού εστέρα DEHP στα ούρα καθώς και των μεταβολιτών των φθαλικών εστέρων υψηλού μοριακού βάρους (MBP, MCP, MEHP, MEHHP και MEOHP) με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (Kim et al. 2009, Kobrosly et al., 2014). Η έκθεση των εγκύων σε φθαλικούς εστέρες έχει συσχετιστεί με νευρολογικές διαταραχές στα παιδιά ενώ υπάρχουν και ορισμένες ενδείξεις ότι επηρεάζεται αρνητικά και ο δείκτης ευφυΐας και η πνευματική ανάπτυξη τους (Chang et al., 2021).

➤ **Αναπνευστικό σύστημα**

Το αναπνευστικό σύστημα πιθανώς επηρεάζεται λόγω της έκθεσης του οργανισμού σε φθαλικούς εστέρες οι οποίοι εντοπίζονται σε καλλυντικά (σπρέι μαλλιών, αρώματα) αλλά και στον αέρα, τη σκόνη και το φαγητό. Η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε φθαλικές ενώσεις και της υποβάθμισης της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να οφείλεται σε προ-οξειδωτικές και φλεγμονώδεις δράσεις αυτών των ενώσεων που μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς το αναπνευστικό σύστημα. Οι υψηλού μοριακού βάρους εστέρες όπως οι DEHP και BBP και οι μεταβολίτες τους θεωρούνται αλλεργιογόνες ουσίες που οδηγούν στην εκδήλωση αλλεργιών με συνάχι, πνευμονικό συριγμό και έκζεμα στους ενήλικες (Braun et al., 2013). Επιστημονικές έρευνες συνδέουν την ύπαρξη φθαλικών εστέρων και των μεταβολιτών τους (DnBP, BBP, DEHP, MEP και MBP, MEHP) σε δείγματα ούρων με την ανάπτυξη άσθματος σε ενήλικες, βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και πολλές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, όπως βήχα, δύσπνοια και ρινίτιδα που βρέθηκαν σε εργάτες βιομηχανιών με αναθυμιάσεις φθαλικών εστέρων (Καστανιάς και Τοκμακίδης, 2012, Chang et al., 2021).

➤ **Διάφορες διαταραχές**

Οι φθαλικοί εστέρες, ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, εμπλέκονται σε μια πληθώρα βιοχημικών μηχανισμών και επηρεάζουν την ορμονική ισορροπία του οργανισμού και την ομοιόσταση της

γλυκόζης στο αίμα. Διάφορες επιστημονικές μελέτες συσχετίζουν την έκθεση σε φθαλικούς εστέρες με την πρόκληση οξειδωτικού στρες, αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη και πιθανώς συμβάλουν στον μηχανισμό εξέλιξης του **διαβήτη** τύπου 2 (Chang et al., 2021). Αν και υπάρχουν μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα, γενικά οι περισσότερες έρευνες βρίσκουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης αυτών των ενώσεων στα ούρα με το φαινόμενο αντίστασης στην ινσουλίνη (Trasande et al. 2013b).

Επίσης, με βάση επιδημιολογικές μελέτες αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η συνεισφορά της έκθεσης σε φθαλικούς εστέρες στην ανάπτυξη παχυσαρκίας. Οι μεταβολίτες, χαμηλού μοριακού βάρους, σχετίζονται σημαντικά με την **παχυσαρκία** σε αγόρια και εφήβους ενώ αντίστοιχα οι μεταβολίτες των φθαλικών εστέρων υψηλού μοριακού βάρους μαζί με το DEHP συμβάλλουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας σε ενήλικες και των δυο φύλων (Benjamin et al., 2017). Σχετική έρευνα έχει παρουσιάσει ότι οι μεταβολίτες των DEP, DBP, BBP και DEHP που βρέθηκαν σε έγκυες μητέρες συνδέεται με υψηλό δείκτη μάζας σώματος και υψηλό ποσοστό λίπους στα παιδιά σε διάφορες ηλικίες (Harley et al.2017).

Τέλος, όλο και περισσότερες έρευνες υποδεικνύουν τον σύνδεσμο μεταξύ του καρκίνου (γαστρεντερικό σύστημα, καρκίνους του στήθους, του δέρματος κ.α) σε ανθρώπους και την έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες όπως οι φθαλικοί εστέρες. Υπάρχει μια εμπεριστατωμένη μελέτη όπου οι μεταβολίτες τους βρέθηκαν στο 82% των γυναικών με καρκίνο του στήθους. Η συσσώρευση των φθαλικών εστέρων που έχουν βρεθεί στο μητρικό γάλα και η συχνή χρήση καλλυντικών προϊόντων μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του στήθους (López-Carrillo et al., 2010). Σχετικές ενδείξεις υπάρχουν ότι η έκθεση σε DEHP, BBP και DiBP, σχετίζεται με την εκδήλωση καρκίνου του προστάτη σε υπέρβαρους άντρες ή με καρκίνο των όρχεων και του θυρεοειδή αλλά και ανάπτυξη όζων (Benjamin et al., 2017, Liu et al. 2020, Martinez-Ibarra et al., 2021). Ωστόσο, επειδή η ανάπτυξη του καρκίνου είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση των φθαλικών εστέρων.

2.2.2 Νομοθεσία σχετικά με τους φθαλικούς εστέρες στα καλλυντικά

Λόγω των αρνητικών επιπτώσεων που επιφέρει η χρήση προϊόντων με φθαλικούς εστέρες, τα νομοθετικά όργανα της Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και παγκοσμίως παίρνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε να προστατέψουν την υγεία των καταναλωτών. Αρχικά, ο Κανονισμός REACH (ΕΚ 1907/2006) ήταν το πρώτο επίσημο βήμα στην απαγόρευση των φθαλικών εστέρων BBP, DBP και DEHP ως πλαστικοποιητές σε όλα τα παιχνίδια και τα είδη παιδικής φροντίδας σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του 0,1% w/w στο πλαστικοποιημένο υλικό. Οι φθαλικοί εστέρες αυτοί ταξινομούνται

στη συνέχεια ως ουσίες τοξικές για την αναπαραγωγή από τον Κανονισμό 1272/2008 ο οποίος αφορά την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία των ουσιών και των μειγμάτων. Το 2009 θεσπίστηκε από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ένας εκτενής Κανονισμός αριθμ. 1223/2009 σχετικά με τα καλλυντικά προϊόντα και τις ουσίες που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή τους. Στη περίπτωση των καλλυντικών προϊόντων η χρήση των παρακάτω φθαλικών εστέρων είναι απαγορευμένη:

- **BBP** (Φθαλικός βενζυλο-βουτυλεστέρας)
- **DEHP** (Φθαλικός δις (2-αιθυλεξυλεστέρας))
- **DBP** (Φθαλικός διβουτυλεστέρας)
- **DMEP** (Φθαλικός δις (2-μεθοξυαιθυλεστέρας)
- **DIPP** (Φθαλικός δι-ισοπεντυλεστέρας)
- **DNPP** (Φθαλικός δι-n-πεντυλεστέρας)
- **NPIP** (Φθαλικός n-πεντυλοϊσοπεντυλεστέρας)

Στον κανονισμό 1223/2009 προσδιορίζονται με λεπτομέρεια οι απαιτήσεις για την επισήμανση των καλλυντικών καθώς και παρατίθενται σε αντίστοιχα παραρτήματα οι ουσίες που απαγορεύονται να χρησιμοποιούνται σε αυτά. Τα καλλυντικά προϊόντα δεν επιτρέπεται να περιέχουν: *απαγορευμένες ουσίες* που αναφέρονται στο παράρτημα (II) του Κανονισμού, *ουσίες με περιορισμό χρήσης* καθώς και *χρωστικές, συντηρητικά και φίλτρα υπεριωδών ακτινών* άλλα από αυτά που απαριθμούνται στα παραρτήματα του Κανονισμού. Οι BBP, DBP, DEHP, DMEP έχουν ταξινομηθεί ως καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή τοξικές ουσίες (KMT) κατηγορίας 1B και 2 με βάση τον κανονισμό ΕΚ 1272/2008 με υποτιθέμενη ή ύποπτη τοξική δράση και γι' αυτόν τον λόγο απαγορεύεται η χρήση τους στα καλλυντικά. Ωστόσο, οι ουσίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε καλλυντικά προϊόντα κατ' εξαίρεση υπό όρους που σχετίζονται με απαιτήσεις για την ασφάλεια τους.

Για την ασφάλεια των καταναλωτών, Παγκόσμιοι Οργανισμοί και φορείς έχουν ορίσει κατευθυντήριες τιμές αναφορές για την ασφαλή έκθεση των ανθρώπων σε ορισμένες ουσίες ώστε εάν υπάρχει καθημερινή έκθεση να μην τίθενται θέματα προβλημάτων υγείας. Η επιστημονική Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την Τοξικότητα, Οικοτοξικότητα και το Περιβάλλον (EU CSTE) έχει ορίσει την τιμή ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης (tolerable daily intake-TDI) για τους φθαλικούς εστέρες και αμερικάνικοι φορείς καθώς και ο Οργανισμός Προστασίας Περιβάλλοντος (Environmental Protection Agency-EPA) έχουν καθορίσει το ελάχιστο επίπεδο ρίσκου (Minimum risk level-MRL) και την δόση αναφοράς (Reference dose-RfD) αντίστοιχα. Το ελάχιστο επίπεδο

ρίσκου αναφέρεται στην ημερήσια έκθεση του ανθρώπου σε μια επικίνδυνη ουσία χωρίς τον κίνδυνο αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία για μια καθορισμένη διάρκεια έκθεσης (Chou et al., 1998). Επίσης, η δόση αναφοράς είναι μια κατευθυντήρια τιμή, η οποία δεν προκαλεί τοξικές αποκρίσεις όταν η ουσία λαμβάνεται συνεχώς για όλη τη ζωή.

Ωστόσο, δεδομένου ότι ο άνθρωπος εκτίθεται καθημερινά σε πολλές χημικές ουσίες οι οποίες δρουν συσσωρευτικά στον οργανισμό, υπάρχει ο κίνδυνος τα θεσμοθετημένα όρια για μεμονωμένες ουσίες να είναι υποτιμημένα για τον πληθυσμό. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται ενδεικτικά οι τιμές ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης που έχουν οριστεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση με την Επιστημονική Επιτροπή Κινδύνων Υγείας και Περιβάλλοντος (SCHER) και την Επιτροπή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) με βάση το επίπεδο που δεν υπάρχει επίδραση στον οργανισμό No adverse effect level NOAEL) ανά κιλό σωματικού βάρους και ανά ημέρα.

Πίνακας 10: Τιμές ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης (TDI) και τη δόση μη επίδρασης στον οργανισμό (NOAEL) (8) (Koniecki et al., 2011).

Φθαλικός εστέρας	TDI (mg/kg bw/day)	NOAEL (mg/Kg bw/day)
DEHP	0,05	4,8 (αναπαραγωγικό σύστημα, ανάπτυξη)
DBP	0,01	50 (αναπαραγωγικό σύστημα)
BBP	0,5	50 (αναπαραγωγικό σύστημα)
DINP	0,15	15
DIBP	0,10	50 (ηπατολογική επίδραση)
DMP, DCHP	-	600 (DMP, αναπαραγωγικό σύστημα)
DNBP	0,01	50 (αναπαραγωγικό σύστημα)
DIDP	0,15	15 (ηπατολογική επίδραση)

2.3 Πηγές προέλευσης φθαλικών ενώσεων στο τελικό προϊόν

Οι φθαλικοί εστέρες είτε αποτελούν συστατικά των καλλυντικών ώστε να τους προσδώσουν επιθυμητές ιδιότητες ή ανιχνεύονται στο τελικό προϊόν λόγω επιμόλυνσης από τα πλαστικά υλικά κατά τη γραμμή παραγωγής και αποθήκευσης (δοχεία για stock, αντλίες, σωλήνες κ.α) και από τους πλαστικούς περιέκτες που χρησιμοποιούνται για την συσκευασία των καλλυντικών προς διάθεση.

Οι φθαλικοί εστέρες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως **συστατικά** στα καλλυντικά ώστε να επιτευχθούν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά στο τελικό προϊόν. Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται σε διάφορα προϊόντα περιποίησης και βερνίκια νυχιών, μαλλιών, αρώματα και κρέμες. Τα χαρακτηριστικά τους είναι κατάλληλα ώστε να βρίσκουν εφαρμογές ως αντιφριστικοί παράγοντες στα σπρέι, διαλύτες, ενυδατικά και μαλακτικά συστατικά για την επιδερμίδα καθώς και

για την βελτίωση της διείσδυσης των ενεργών ουσιών στα καλλυντικά και την αποφυγή ρωγμών στα βερνίκια νυχιών. Για παράδειγμα, ο φθαλικός διβουτυλεστέρας (DBP) χρησιμοποιείται ως πλαστικοποιητής σε προϊόντα όπως τα βερνίκια νυχιών ώστε να τα κάνει λιγότερο εύθραυστα και να αυξήσει την αντοχή τους. Ο φθαλικός διμεθυλεστέρας (DMP) χρησιμοποιείται στα σπρέι μαλλιών ώστε προσδώσει στα μαλλιά ευελιξία και απαλότητα. Ο φθαλικός διαιθυλεστέρας (DEP) βρίσκει ευρεία εφαρμογή στα αρώματα ως διαλύτης με στόχο να αυξήσει τη διάρκεια τους (Koo & Lee, 2004).

Πίνακας 11: Οι κύριοι φθαλικοί εστέρες και οι χρήσεις τους στα καλλυντικά προϊόντα.

Φθαλικός εστέρας	Χρήσεις
DBP	πλαστικοποιητής (βερνίκια νυχιών)
DMP	Σε προϊόντα περιποίησης μαλλιών για απαλότητα και ευελιξία
DEP	Διαλύτης (αρώματα)
DEHP	πλαστικοποιητής
BBP	πλαστικοποιητής

Οι **πρώτες ύλες** που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των καλλυντικών προϊόντων είναι πιθανές πηγές φθαλικών εστέρων που πιθανώς ήδη να περιέχουν. Ο ποιοτικός έλεγχος των πρώτων υλών από το αντίστοιχο τμήμα στη βιομηχανία καλλυντικών είναι ιδιαίτερης σημασίας ώστε να αποφευχθεί η παρουσία μη επιθυμητών φθαλικών εστέρων στα καλλυντικά.

Η **συσκευασία** και η διαδικασία μεταφοράς και αποθήκευσης μπορεί να επιμολύνουν το τελικό προϊόν με φθαλικούς εστέρες. Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται ως πλαστικοποιητές (plasticizers) στα πλαστικά πολυμερή υλικά ώστε να προσδώσουν ελαστικότητα. Συνήθως προστίθενται σε υλικά όπως το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE) και το τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) σε ποσοστό 10-60% (w/w) ώστε να βελτιώσουν την ελαστικότητα και την εκτασιμότητα των πολυμερών (Giuliani et al., 2020). Επίσης, βρίσκουν εφαρμογές σε ιατρικά υλικά (καθετήρες, σάκκους αίματος, και εντερικής διατροφής κ.α), παιχνίδια, υλικά συσκευασίας τροφίμων, κατασκευαστικά υλικά και έπιπλα. Λόγω της ευρείας χρήσης τους μπορεί να ανιχνευθούν στον αέρα, το νερό και το έδαφος. Στη περίπτωση των καλλυντικών, λόγω της ιδιότητα τους να διαχέονται εύκολα από τη πλαστική συσκευασία, συχνά ανιχνεύονται στο περιεχόμενο καλλυντικό προϊόν ή την πρώτη ύλη (Rowdhwal & Chen, 2018). Για αυτό τον λόγο είναι σημαντική η καλή ποιότητα υλικών συσκευασίας καθώς και η ορθή βιομηχανική πρακτική για την παραγωγή των προϊόντων ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση τους με φθαλικούς εστέρες.

3. Ποιοτικός έλεγχος τοξικών διαλυτών και φθαλικών ενώσεων στα καλλυντικά προϊόντα

Στη βιομηχανία καλλυντικών, κατά τον ποιοτικό έλεγχο των προϊόντων είναι πολύ σημαντική η ανίχνευση και ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης τυχόν τοξικών διαλυτών, διαλυτών με όριο συγκέντρωσης και φθαλικών εστέρων ώστε να καλύπτονται οι απαιτήσεις της νομοθεσίας και να διασφαλίζεται η ασφάλεια των προϊόντων. Στους ελέγχους αυτούς περιλαμβάνονται κλινικές δοκιμές καθώς και οργανοληπτικές και ενόργανες τεχνικές. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας και πολυπλοκότητας της σύνθεσης των καλλυντικών, η επιλογή της κατάλληλης και αποτελεσματικής τεχνικής για την ανάλυση τους είναι δύσκολη. Οι αναλυτικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των φθαλικών ενώσεων και των τοξικών διαλυτών στα καλλυντικά προϊόντα απαιτείται να είναι κατάλληλες για αυτά, αποτελεσματικές, ευρείας χρήσης καθώς και με αποδεκτή ευαισθησία και ακρίβεια.

Επίσης, η προετοιμασία του δείγματος και η διαδικασία εκχύλισης των ουσιών καθώς και ο χρόνος και το κόστος της ανάλυσης είναι εξίσου σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά την επιλογή της μεθόδου ανάλυσης. Στη κατεύθυνση αυτή, έχει θεσπιστεί το διεθνές πρότυπο ISO 12787:2011 το οποίο ορίζει τα κριτήρια επικύρωσης με τα οποία θα πρέπει να συμμορφώνονται τα αναλυτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση καλλυντικών προϊόντων με χρωματογραφικές τεχνικές (Gimeno et al., 2012).

3.1 Τεχνικές εκχύλισης του δείγματος

Γενικότερα, πριν την ανάλυση του δείγματος απαιτείται να προηγηθεί ένα στάδιο προκατεργασίας του καλλυντικού για την εκχύλιση των φθαλικών ενώσεων από την μήτρα του δείγματος. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται ώστε να αποφευχθούν τυχόν επιμολύνσεις κατά την επεξεργασία του δείγματος και γι' αυτό τον λόγο χρησιμοποιούνται γυάλινα και όχι πλαστικά υλικά τα οποία καθαρίζονται με ειδικό πρωτόκολλο (Orecchio et al., 2015). Επίσης, σε αυτό το προκαταρκτικό στάδιο επιτυγχάνεται η συμπύκνωση του δείγματος ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση χαμηλών συγκεντρώσεων της ουσίας ενδιαφέροντος. Οι τεχνικές εκχύλισης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:

- Μέθοδος εκχύλισης υγρού-υγρού (liquid liquid extraction-LLE),

Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται με χρήση διάφορων οργανικών διαλυτών για την εκχύλιση των φθαλικών εστέρων αλλά είναι χρονοβόρα και απαιτεί μεγάλους όγκους εκχυλιστικού μέσου οι οποίοι είναι τοξικοί και πτητικοί. Στη περίπτωση εφαρμογής της μεθόδου εκχύλισης υγρού-υγρού,

συνήθως χρησιμοποιούνται διάφοροι συνδυασμοί διαλυτών (εξάνιο, νερό, μεθανόλη, ακετόνη) για την εκχύλιση των φθαλικών εστέρων από δείγματα αρωμάτων, σαμπουάν, κρέμας, βερνίκιων νυχιών και αποσμητικών. Για παράδειγμα, όπως παρουσιάζεται και στον παρακάτω για τον προσδιορισμό φθαλικών εστέρων σε λοσιόν, καθαριστικά προσώπου, σαμπουάν και τζελ μαλλιών εφαρμόζεται εκχύλιση δυο διαλυτών νερού-εξανίου ή μεθανόλη-εξανίου. Σε βερνίκια νυχιών χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ακετόνη-εξάνιο ενώ σε αρώματα, αποσμητικά και βρεφικά προϊόντα η εκχύλιση γίνεται μόνο με εξάνιο (Koniecki et al., 2011). Επίσης, για στερεά καλλυντικά και κρέμες ως εκχυλιστικό μέσο χρησιμοποιείται η μεθανόλη. Παράλληλα με τη χρήση των οργανικών διαλυτών εφαρμόζονται υπέρηχοι ώστε να διευκολυνθεί η εκχύλιση των φθαλικών εστέρων και τα ποσοστά ανάκτησης κυμαίνονται από 96-103% με καλή επαναληψιμότητα 0,98-5,3% (Chen et al., 2005, Koniecki et al., 2011).

Πίνακας 12: Παραδείγματα διαλυτών για την εκχύλιση φθαλικών εστέρων ανά είδος καλλυντικού προϊόντος (Koniecki et al., 2011).

Διαλύτης	Καλλυντικό προϊόν
νερό-εξάνιο μεθανόλη-εξάνιο	λοσιόν, καθαριστικά προσώπου, σαμπουάν και τζελ μαλλιών
ακετόνη-εξάνιο	βερνίκια νυχιών
εξάνιο	αρώματα, αποσμητικά και βρεφικά προϊόντα
μεθανόλη	στερεά καλλυντικά και κρέμες

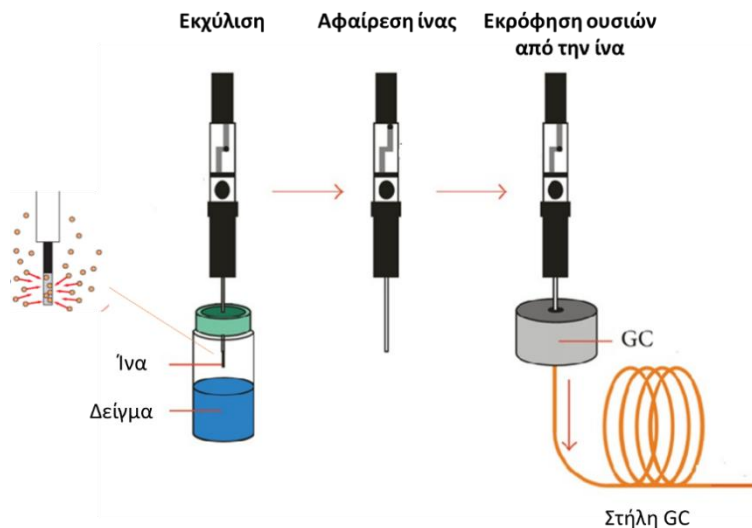
- Μέθοδος εκχύλισης στερεάς φάσης (*solid phase extraction SPE*),

Για την εκχύλιση στερεάς φάσης, το δείγμα διέρχεται από ειδικές μικρές στήλες με συγκεκριμένο για την ανάλυση υλικό και στη συνέχεια το συστατικό που έχει συγκρατηθεί στο υλικό παραλαμβάνεται με εκχύλιση με τη χρήση διαλύτη. Η μέθοδος αυτή ωστόσο έχει σχετικά υψηλό κόστος, είναι αρκετά χρονοβόρα και συνήθως εφαρμόζεται για την εκχύλιση των φθαλικών εστέρων από βιολογικά υγρά τα οποία αναλύονται στη συνέχεια με υγρή χρωματογραφία (Heffernan et al., 2016). Τα βιολογικά υγρά (ούρα, αίμα, ιδρώτας) αποτελούν δείκτες της έκθεσης των ανθρώπων σε φθαλικούς εστέρες κυρίως μέσω της διατροφής και των πλαστικών περιεκτών που αποθηκεύονται τα τρόφιμα καθώς και μέσω της χρήσης καλλυντικών και αρωμάτων. Μια άλλη ερευνητική εργασία αναφέρεται στην χρήση ειδικών στηλών C₁₈ και από silica gel που έχουν χρησιμοποιηθεί για την απομόνωση 1,4-διοξανίου από πρώτες ύλες καλλυντικών. Τα δείγματα των πρώτων υλών εκχυλίζονται με διάλυμα διχλωρομεθανίου 20% σε εξάνιο. Το αρχικό εκχύλισμα

διέρχεται πρώτα από στήλες silica gel και στη συνέχεια από τις στήλες C₁₈ επιτυγχάνοντας ποσοστά ανάκτησης 81-117% (Black et al., 2001).

- Μέθοδος μικροεκχύλισης στερεάς φάσης (solid phase microextraction-SPME).

Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο φαινόμενο προσρόφησης-εκρόφησης δείγματος, με τη βοήθεια κατάλληλης ίνας και γίνεται απουσία διαλύτη. Πριν τον ποιοτικό έλεγχο με την αέρια χρωματογραφία (GC), η ίνα εισάγεται στον υπερκείμενο χώρο του φιαλιδίου με το δείγμα το οποίο θερμαίνεται (π.χ 60°C) για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Οι πτητικές ενώσεις, όπως οι διαλύτες, που τυχόν εμπεριέχονται στο δείγμα προσροφώνται στην ίνα η οποία στη συνέχεια τα εισάγει στον αέριο χρωματογράφο για διαχωρισμό. Η κύρια εφαρμογή της μικροεκχύλισης στερεάς φάσης είναι για την προσρόφηση φθαλικών εστέρων από δείγματα αρωμάτων (Al-Saleh et al., 2016) ή για την ανίχνευση τοξικών διαλυτών σε καλλυντικά. Ανάλογα με τις ουσίες που είναι αναγκαίο να ανιχνευθούν χρησιμοποιείται και το κατάλληλο προσροφητικό πολυμερές υλικό στην ίνα, όπως το πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο (PDMS) ή το πολυδιεθυλοσιλοξάνιο/ διβινυλοβενζόλιο (PDMS/DVB), το carboxen/ πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο (CX/PDMS), το πολυακρυλένιο (PA) κ.α (Camarasu, 2000).



Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής μικροεκχύλισης στερεάς φάσης (τροποποίηση σχήματος από Schmidt K. And Podmore, 2015).

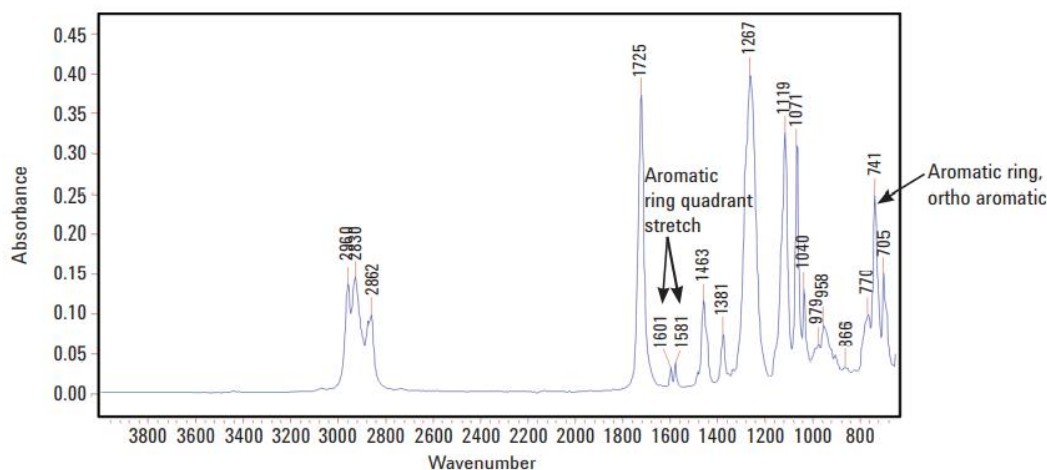
3.2 Προσδιορισμός φθαλικών εστέρων στα καλλυντικά

Όσον αφορά τους **φθαλικούς εστέρες**, η απαγόρευση της νομοθεσίας για τη χρήση ορισμένων ενώσεων στα καλλυντικά οδηγούν στον εντατικό έλεγχο των προϊόντων ώστε να

αποφευχθούν νομοθετικές μη συμμορφώσεις. Σύμφωνα με τον ευρωπαϊκό Κανονισμό 1223/2009 απαγορεύεται η χρήση 7 φθαλικών εστέρων στα καλλυντικά: BBP, DEHP, DBP, DMEP, DIPP, DNPP και NPIPP. Για τον προσδιορισμό αυτών των εστέρων, αλλά και της γενικότερης κατηγορίας των φθαλικών ενώσεων στα καλλυντικά χρησιμοποιούνται σύγχρονες ενόργανες τεχνικές ανάλυσης για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό τους. Οι κύριες τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η **υγρή χρωματογραφία** υψηλής απόδοσης (HPLC) και η **αέρια χρωματογραφία** (GC). Η πλειοψηφία των αναλύσεων γίνεται στα συστήματα αυτά σε συνδυασμό με **φασματομετρία μαζών** (LC-MS ή GC-MS) η οποία αυξάνει κατά πολύ την ευαισθησία και την εκλεκτικότητα της ανάλυσης καθώς και τις δυνατότητες του οργάνου. Οι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στην LC-MS είναι ο **ανιχνευτής συστοιχίας διόδων** (DAD) (LC-DAD-MS) και ο ανιχνευτής υπεριώδους ορατού (UV-Vis) (LC-UV-MS) ενώ στην GC ο **ανιχνευτής ιονισμού φλόγας** (FID) (GC-FID-MS) (Chen et al., 2005, Orsi et al., 2006).

Παλαιότερα έχει χρησιμοποιηθεί και η τεχνική της **χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας** (TLC-Thin layer chromatography) η οποία πλέον έχει περιορισμένη εφαρμογή στην ανάλυση φθαλικών εστέρων (Markovic et al., 1999).

Επιπλέον, φασματοσκοπικές μέθοδοι όπως η **φασματοσκοπία υπερύθρου Μετασχηματισμού Fourier (FT-IR)** έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό φθαλικών εστέρων σε πλαστικά υλικά (Qian and Birgit, 2005, Xu et al., 2020) και σωληνώσεις PVC της γραμμής παραγωγής καλλυντικών και φαρμάκων (Bourdeaux et al., 2004). Η μέθοδος FTIR είναι μια γρήγορη, ευαίσθητη και εκλεκτική τεχνική, μη καταστροφική για το δείγμα, δεν απαιτείται ιδιαίτερη προκατεργασία και χρησιμοποιείται μικρή ποσότητα δείγματος. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι υπάρχει η δυνατότητα στην ίδια ανάλυση να συλλεχθούν πληροφορίες ταυτόχρονα για διάφορα συστατικά του καλλυντικού. Όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω φάσμα FTIR του φθαλικού δις (2-αιθυλεξυλεστέρα) (DEHP) ο οποίος αποτελείται από όρθο-υποκατεστημένο αρωματικό δακτύλιο που δίνει κορυφή απορρόφησης στα 741 cm^{-1} . Αυτή η χαρακτηριστική κορυφή έχει μικρή παρεμβολή είτε από το PVC ή από άλλους φθαλικούς εστέρες που δεν είναι ορθο-αρωματικές ενώσεις. Άλλες χρήσιμες κορυφές ταυτοποίησης του DEHP είναι στα 1581 cm^{-1} και 1601 cm^{-1} , όπου η απορρόφηση οφείλεται στις δονήσεις των διπλών δεσμών του αρωματικού δακτυλίου και η έντασή τους εξαρτάται από τους υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο (Higgins F., 2013).



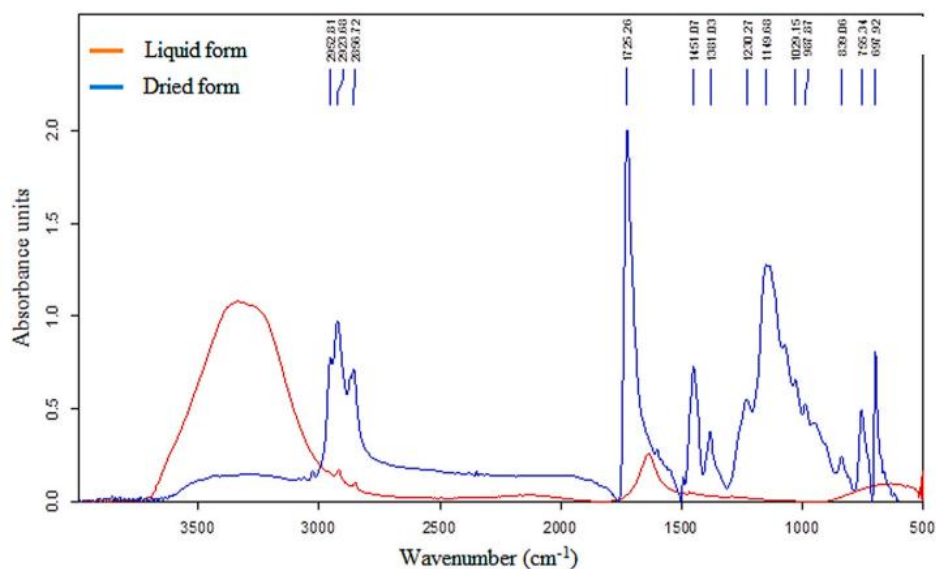
Εικόνα 10: Φάσμα FTIR του φθαλικού εστέρα DEHP (Higgins F., 2013).

Πίνακας 13: Κυματαριθμοί των κορυφών του φάσματος FT-IR του φθαλικού εστέρα DEHP (Higgins F., 2013).

Κυματαριθμος (cm ⁻¹)	Δόνηση δεσμών
2960	δόνηση αρωματικού δεσμού C-H
2862	δόνηση αλειφατικού δεσμού C-H
1725	δόνηση εστερικού δεσμού C=O
1601	δόνηση διπλών δεσμών αρωματικού δακτυλίου (C=C-C)
741	δόνηση όρθο- υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου

Η τεχνική FTIR έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα για την ανάλυση της χημικής σύστασης διάφορων καλλυντικών για τα μάτια (Chorhi et al., 2021) καθώς και βερνικιών νυχιών (Chorhi et al., 2020), κραγιόν (Pasiczna-Patkowska & Olejnik, 2013) και κρεμών προσώπου (Sharma et al., 2019).

Όπως παρουσιάζεται και στο παρακάτω φάσμα, το υγρό μολύβι ματιών (eyeliner) σε σχέση με το συμπαγές καλλυντικό έχει διαφορετικές κορυφές απορρόφησης στο υπέρυθρο. Συγκεκριμένα, οι τρεις κορυφές στα 2952, 2923 και 2886 cm⁻¹ μπορεί να αποδοθούν στον δεσμό C-H των αλειφατικών ομάδων πιθανώς από συστατικά παραφίνης ή ταλκ. Οι κορυφές στα 1725 cm⁻¹ προέρχονται από εστερικούς δεσμούς και αρωματικές ενώσεις. Η κορυφή στα 1075 cm⁻¹ μπορεί να αποδοθεί σε δόνηση έκτασης του δεσμού C-O ή σε δόνηση κάμψης του αρωματικού δεσμού C-H.



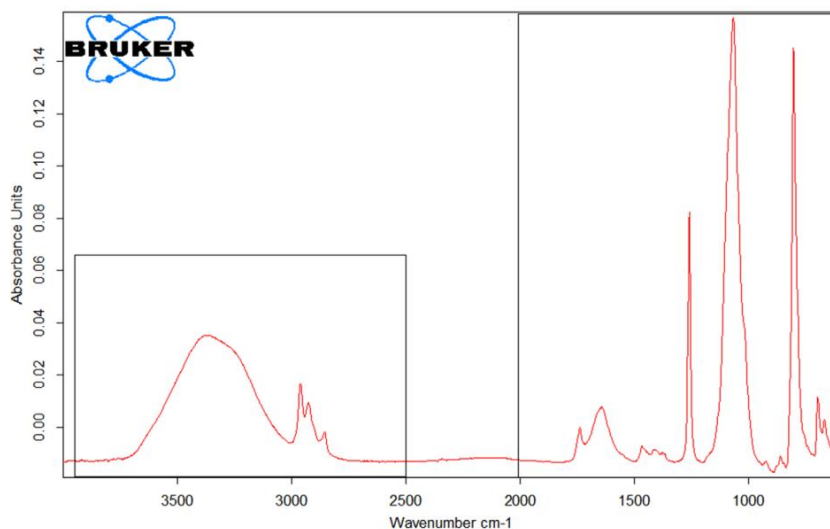
Εικόνα 11: Φάσμα FTIR δείγματος μολυβιού ματιών σε υγρή και στερεή μορφή (Chophi et al., 2021).

Πίνακας 14: Κυματάριθοι των κορυφών του φάσματος FT-IR δείγματος μολυβιού ματιών (Chophi et al., 2021).

Κυματάριθος (cm ⁻¹)	Δόνηση δεσμών
3700-3000	δόνηση έκτασης του δεσμού O-H του νερού
2952, 2923 και 2886	δόνηση αλειφατικού δεσμού C-H
1725	δόνηση εστερικών δεσμών και αρωματικών ενώσεων
1451	δόνηση κάμψης της ομάδας CH ₂ ή CH ₃
1381	δόνηση συμμετρικής κάμψης της ομάδας CH ₃
1075	δόνηση έκτασης του δεσμού C-O, δόνηση κάμψης του αρωματικού δεσμού C-H
1029, 987	δόνηση του δεσμού C-H
839, 756, 697	δόνηση κάμψης του δεσμού C-H

Στη περίπτωση της κρέμας προσώπου, ένα ενδεικτικό φάσμα FTIR περιέχει μια ευρεία κορυφή στα 3350 cm⁻¹ η οποία προέρχεται από την δόνηση έκτασης του δεσμού O-H των αλκοολών και του N-H στα αμίδια. Η περιοχή από 1500-600 cm⁻¹ είναι γνωστή ως περιοχή αποτυπωμάτων (fingerprint region) και περιέχει χαρακτηριστικές κορυφές οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ταυτοποίηση των δειγμάτων. Ενδεικτικά, αναφέρονται οι κορυφές

απορρόφησης στη περιοχή $1270-850\text{ cm}^{-1}$ οι οποίες αποδίδονται σε δόνηση του δεσμού C=O, στη πολυαιθυλενογλυκόλη, σε ενώσεις πυριτίου (SiO_2 κ.α) (Sharma et al., 2019).



Εικόνα 12: Ενδεικτικό φάσμα FTIR κρέμας προσώπου (Sharma et al., 2019).

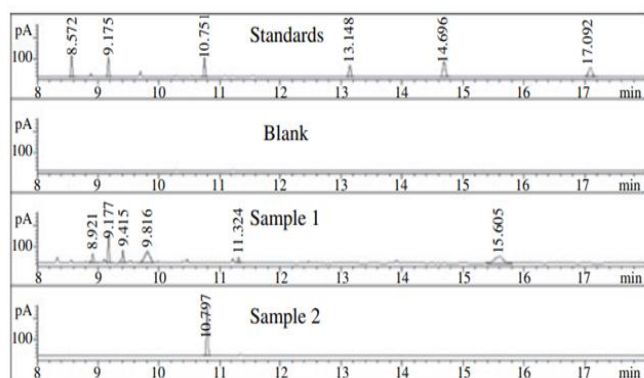
Πίνακας 15: Κυματάριθοι των κορυφών του φάσματος FT-IR κρέμας προσώπου (Sharma et al., 2019).

Κυματάριθος (cm^{-1})	Δόνηση δεσμών
3350	δόνηση έκτασης του δεσμού O-H των αλκοολών και του N-H στα αμίδια
1270-850	δόνηση του δεσμού C=O, ενώσεις πυριτίου

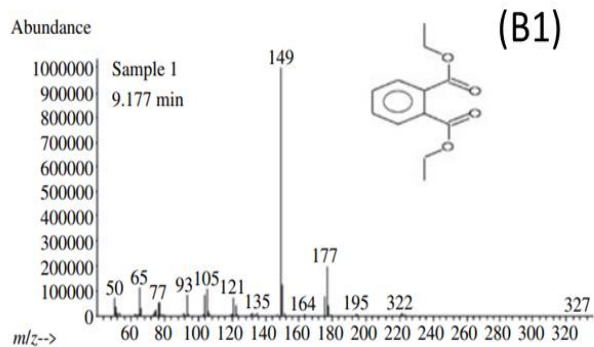
Η ανάλυση στον αέριο χρωματογράφο γίνεται με κατάλληλο θερμοκρασιακό πρόγραμμα και η ανίχνευση των συστατικών γίνεται με τη σύγκριση των χρόνων συγκράτησης (retention time) και του φάσματος μαζών για τα χαρακτηριστικά ιόντα της ουσίας. Στη περίπτωση της ανάλυσης με γρήγη χρωματογραφία εφαρμόζεται ισοκρατική ή βαθμιδωτή έκλυση με κινητή φάση που περιέχει αιθανόλη, μεθανόλη ή ακετονιτρίλιο με νερό ή/και ρυθμιστικό διάλυμα σε τιμή pH 2.8. Στη παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το χρωματογράφημα ανάλυσης δυο δειγμάτων καλλυντικών (κρέμα σώματος και βερνίκι νυχιών), ενός μίγματος πρότυπων ουσιών φθαλικών εστέρων (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP, DOP) και ενός τυφλού δείγματος (blank) με αέρια χρωματογραφία (GC-FID-MS). Επιπλέον, παρουσιάζεται και το φάσμα μάζας των φθαλικών εστέρων που ανιχνεύθηκαν στα δείγματα καλλυντικών (DEP, DBP αντίστοιχα).

Πίνακας 16: Χρόνοι ανάσχεσης (min) και χαρακτηριστικά ιόντα (m/z) των φθαλικών εστέρων (Chen et al., 2005).

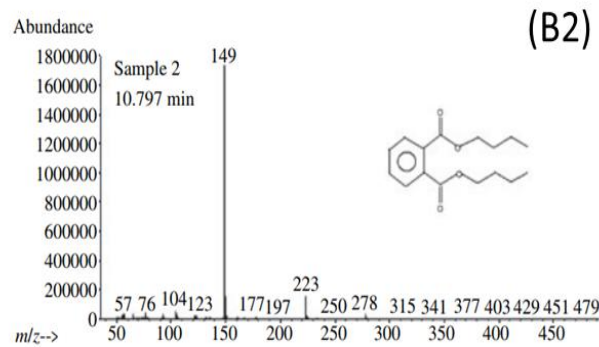
Φθαλικός εστέρας	Χρόνος ανάσχεσης (min)	Χαρακτηριστικά ιόντα (m/z) & σχετική αφθονία τους (rel.abundance)
DMP	8,572	163 (100), 77 (18), 194 (6)
DEP	9,175	149 (100), 177(27), 65(8)
DBP	10,751	149(100), 223 (5), 57 (6)
BBP	13,148	149 (100), 91 (72), 206 (23)
DEHP	14,696	149 (100), 167 (50), 57 (35), 279 (32)
DOP	17,092	149 (100), 279 (18), 43 (12)



(A)



(B1)



(B2)

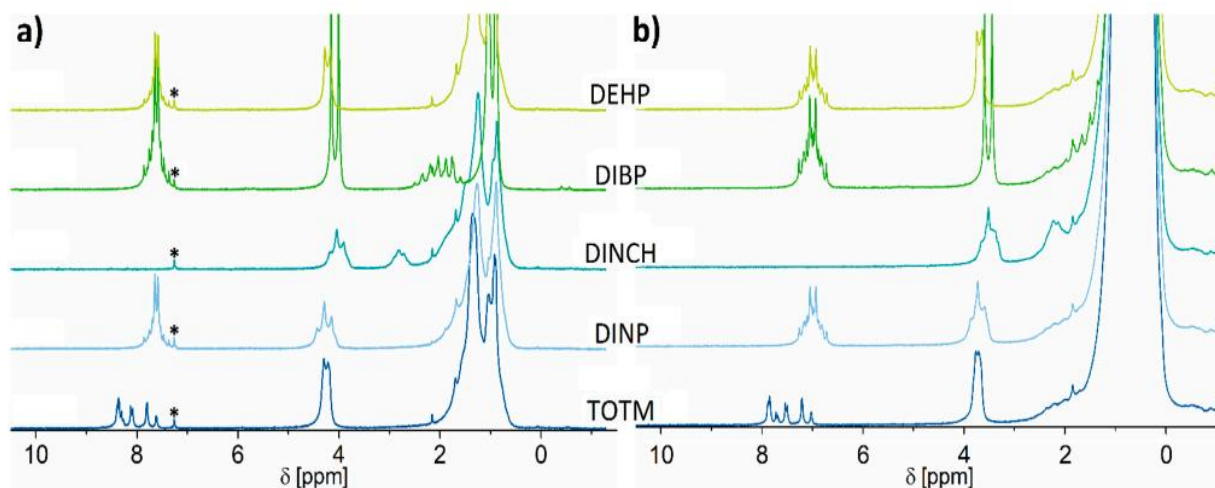
Εικόνα 13: Α. Χρωματογράφημα ανάλυσης δειγμάτων καλλυντικών σε GC-FID-MS για φθαλικούς εστέρες, B1 και B2. φάσματα μάζας φθαλικών εστέρων που ανιχνεύθηκαν στα δείγματα (DEP, DBP) (Chen et al., 2005).

Η ποσοτικοποίηση των φθαλικών εστέρων γίνεται με τη χρήση των εσωτερικών προτύπων τα οποία μπορεί να είναι και δευτεριωμένα πρότυπα των φθαλικών εστέρων (DMP-d₄, DnBP-d₄, DEHP-d₄) και καμπύλης βαθμονόμησης με πρότυπες ουσίες (Gimeno et al., 2012, Orecchio et al., 2015). Τα όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ) ποικίλουν ανάλογα με τον αναλύτη, τη μέθοδο εκχύλισης, το είδος του καλλυντικού και τον ανιχνευτή που χρησιμοποιείται όπως παρουσιάζονται ενδεικτικά στον παρακάτω πίνακα (Kaur et al., 2015, Lim et al., 2019, Martin-Pozo et al., 2021).

Πίνακας 17: Ενδεικτικά όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ) προσδιορισμού φθαλικών εστέρων σε καλλυντικά με αέρια (GC-MS) και υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μαζών (LC-MS).

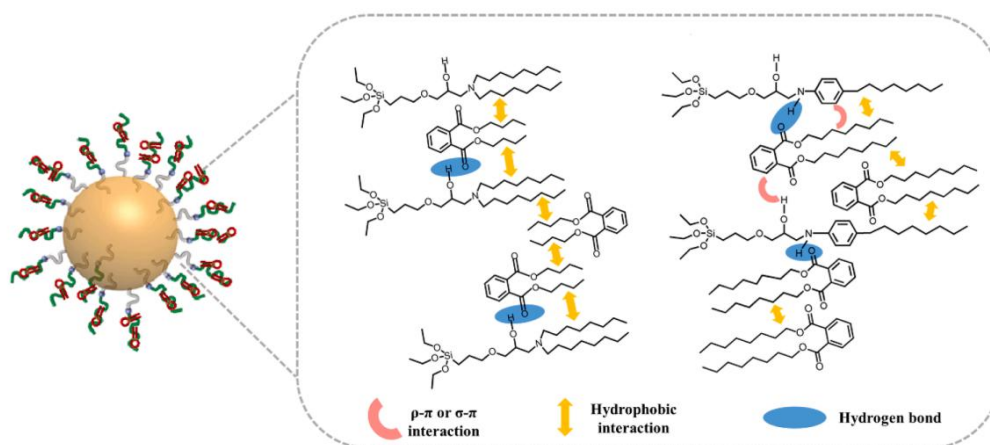
Φθαλικοί εστέρες	LOD	LOQ
LC-MS		
DMP	0,042-2,6 µg/g	0,13-7,0 µg/g
DEP		
DBP		
BBP		
GC-MS		
DEP	0,003-0,012 ng/mL	0,009-0,049 ng/mL
DBP		
BBP		
DPP		

Η αναλυτική μέθοδος του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (¹H-NMR και ¹³C-NMR) εφαρμόζεται σαν εναλλακτική μέθοδος προσδιορισμού φθαλικών ενώσεων ως πλαστικοποιητές σε συσκευασίες PVC. Με τη χρήση του NMR πραγματοποιείται η ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των φθαλικών εστέρων πλαστικοποιητών με χαμηλό κόστος, γρήγορα, δίνοντας τη δυνατότητα προσδιορισμού συγκεντρώσεων κάτω του 2 mg/mL σε περίπου 1 min. Η ανάλυση των θέσεων των κορυφών και της έντασης τους στο φάσμα ¹H-NMR παρέχει πολλές πληροφορίες για την ταυτοποίηση αυτών των πλαστικοποιητών (Duchowny and Adams, 2021).



Εικόνα 14: 40 MHz $^1\text{H-NMR}$ φάσμα των πλαστικοποιητών σε συγκεντρώσεις 10 vol.% σε (a) δευτεριωμένο χλωροφόρμιο και (b) μη-δευτεριωμένο εξάνιο (Duchowny and Adams, 2021).

Πρόσφατη ερευνητική εργασία από τους Hao et al. (2021), περιγράφει τον προσδιορισμό φθαλικών ενώσεων με την σύζευξη τους σε μαγνητικά νανοσωματίδια Fe_3O_4 . Η τεχνική αυτή αποτελεί έναν καινοτόμο τρόπο προσρόφησης φθαλικών εστέρων με στόχο την απομάκρυνση τους από δείγματα νερού. Η μέθοδος ανίχνευσης των φθαλικών εστέρων με διαμαγνητικό υλικό είναι η φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια έδειξαν καλή αντοχή σε επαναλαμβανόμενους κύκλους προσρόφησης-εκρόφησης δίνοντας τη δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης τους. Η μέθοδος προσρόφησης των φθαλικών ενώσεων σε διαμαγνητικά υλικά είναι πολλά υποσχόμενη για μελλοντική εφαρμογή σε καλλυντικά προϊόντα ώστε να απομακρυνθούν οι φθαλικοί εστέρες που διαχέονται στο προϊόν από τις πλαστικές συσκευασίες.

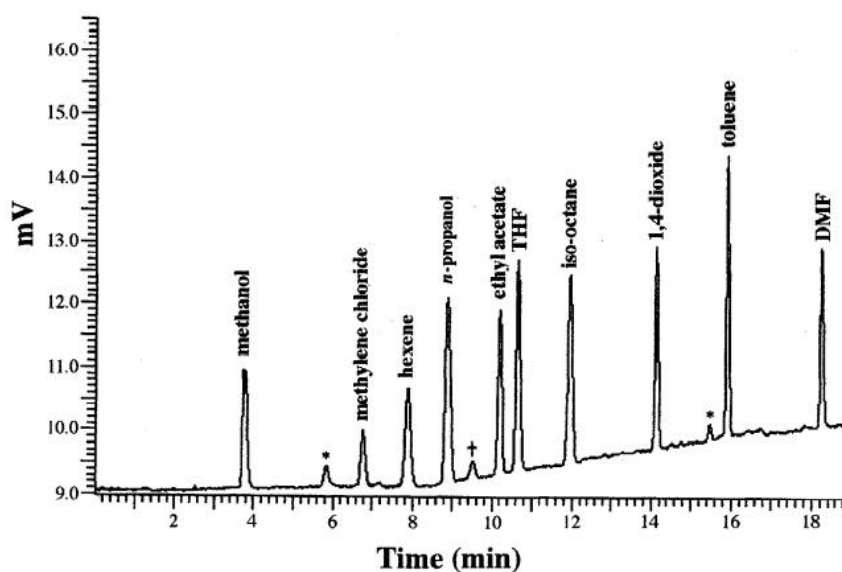


Εικόνα 15: Μηχανισμός προσρόφησης των φθαλικών εστέρων DEP και DOP στα μαγνητικά νανοσωματίδια (Hao et al., 2021).

3.3 Προσδιορισμός τοξικών διαλυτών στα καλλυντικά

Όσον αφορά την **ανίχνευση τοξικών διαλυτών** στα καλλυντικά και τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας, χρησιμοποιείται και σε αυτή τη περίπτωση η αέρια (GC) και υγρή χρωματογραφία (HPLC).

Σε σχετική έρευνα των Chan Li et al. (1998) έγινε ο προσδιορισμός ταυτοχρόνως εννέα διαλυτών σε φαρμακευτικά σκευάσματα με τη χρήση αέριας χρωματογραφίας (GC). Οι διαλύτες αυτοί είναι απαγορευμένοι τοξικοί διαλύτες και για τα καλλυντικά. Με τη χρήση ανιχνευτή ιονισμού φλόγας (FID) προσδιορίστηκαν οι διαλύτες μεθανόλη, εξάνιο, οξικός αιθυλεστέρας, ισοοκτάνιο, 1,4-διοξάνιο, τολουόλιο, διμεθυλοφορμαμίδιο, τετραϋδροφουράνιο και διχλωρομεθάνιο σε διαλύματα φαρμακευτικών ουσιών με ικανοποιητικά όρια ανίχνευσης (LOD) 2,6-28,6 ppm και ποσοτικοποίησης (LOQ) 8,6-95,3 ppm. Για την ποσοτικοποίηση χρησιμοποιήθηκαν πρότυπες καμπύλες και το εσωτερικό πρότυπο n-προπανόλη με το ποσοστό ανάκτησης να κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα 99,3-100,9% και για τους εννέα διαλύτες που προσδιορίστηκαν.



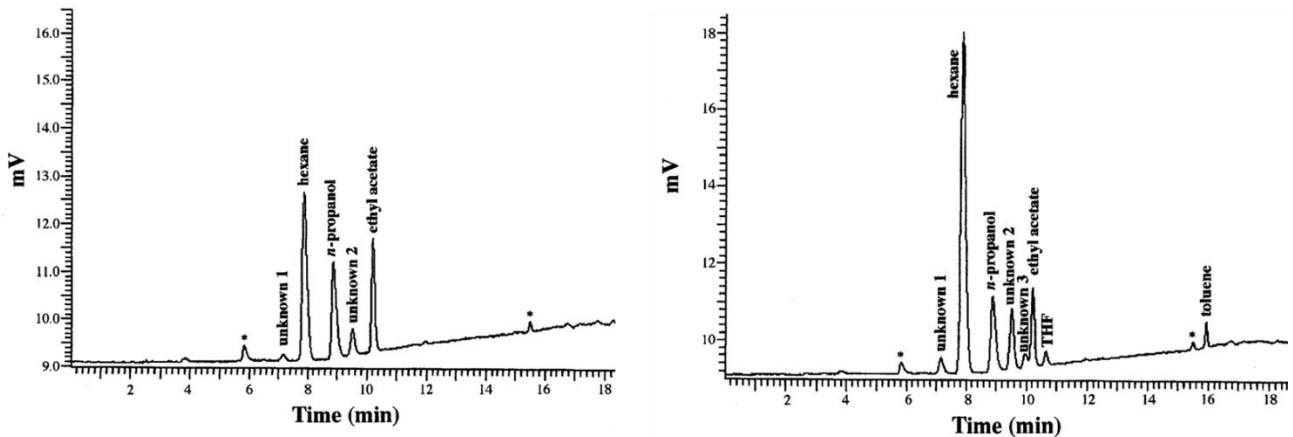
Εικόνα 16: Χρωματογράφημα μίγματος πρότυπων ουσιών διαλυτών σε GC-FID (Chan Li et al., 1998).

Οι χρόνοι ανάσχεσης ανά ουσία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 18: Χρόνοι ανάσχεσης πρότυπων ουσιών διαλυτών στο χρωματογράφημα από την αέρια χρωματογραφία (Chan Li et al., 1998).

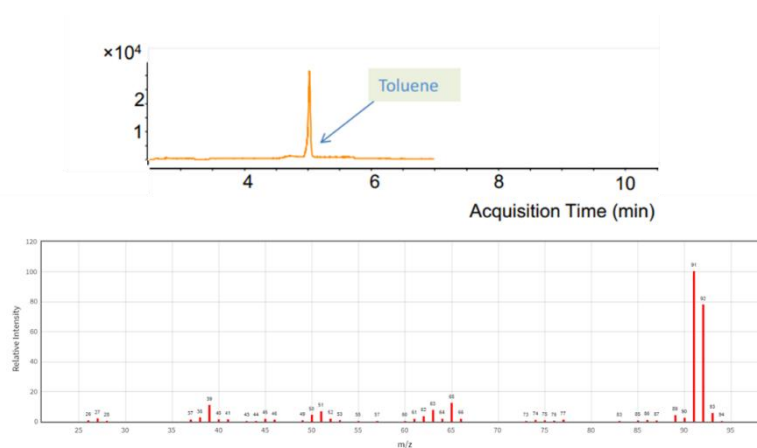
Χρόνος ανάσχεσης (min)	Διαλύτης
3,76	μεθανόλη
6,78	διχλωρομεθάνιο
8,89	n-προπανόλη

Χρόνος ανάσχεσης (min)	Διαλύτης
10,21	οξ.αιθυλεστέρας
10,66	THF
11,97	ισοοκτάνιο
14,15	1,4-διοξάνιο
15,93	τολουόλιο
18,25	DMF



Εικόνα 17: Ενδεικτικά χρωματογραφήματα ανάλυσης δειγμάτων (Chan Li et al., 1998).

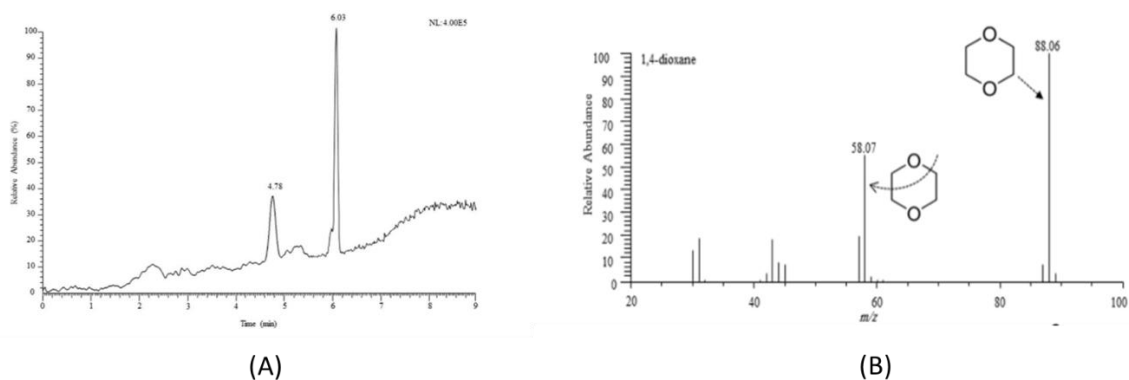
Για την εκχύλιση του δείγματος, εφαρμόζεται η τεχνική κατεργασίας του δείγματος με διαλύτες και στη συνέχεια μετά από χρήση υπέρηχων και φυγοκέντρησης λαμβάνεται το τελικό δείγμα που θα αναλυθεί σε GC-MS/MS, όπως στη περίπτωση της ανίχνευσης τολουολίου σε βερνίκια νυχιών (Zhou et al., 2016). Συγκεκριμένα, το δείγμα βερνικιού διαλυτοποιείται σε ακετόνη και προστίθεται και το δευτεριωμένο εσωτερικό πρότυπο (toluene-d₈). Το δείγμα αναδεύεται σε vortrex, τοποθετείται στους υπέρηχους για 20 min, προχωρά σε φυγοκέντρηση (11000 rpm, 10 min) και στο τέλος μετά από διήθηση με μικροφίλτρο 0,20 μm εισάγεται στον χρωματογράφο. Στην ακόλουθη εικόνα παρουσιάζεται το χρωματογράφημα πρότυπου διαλύματος τολουολίου στο σύστημα χρωματογραφίας GC-MS καθώς και το φάσμα μάζας της ουσίας με κύριο πρόδρομο ιόν 91 m/z.



Εικόνα 18: Χρωματογράφημα συστήματος GC-MS και φάσμα μάζας πρότυπου διαλύματος τολουολίου συγκέντρωσης 1 $\mu\text{g/mL}$ (Zhou et al., 2016) (9).

Η συνηθέστερη μέθοδος εκχύλισης είναι η μικροεκχύλιση στερεάς φάσης (SPME) όπου το δείγμα θερμαίνεται και τα πτητικά συστατικά προσροφώνται στην ίνα η οποία βρίσκεται στον υπερκείμενο χώρο του περιέκτη και στη συνέχεια εισάγονται σε αέριο χρωματογράφο. Το προσροφητικό πολυμερές υλικό της ίνας που έχει τις περισσότερες εφαρμογές λόγω υψηλότερης ευαισθησίας είναι το πολυδιεθυλοσιλοξάνιο/ διβινυλοβενζόλιο (PDMS/DVB). Η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τον προσδιορισμό πτητικών διαλυτών σε διάφορα καλλυντικά και προϊόντα βρεφικής φροντίδας (σαμπουάν, αφρόλουτρα, λοσιόν, κρέμες και αρώματα) (Steinemann et al., 2011, Yi et al., 2011, Nematollahi et al., 2018). Παράλληλα, σε ορισμένες έρευνες χρησιμοποιείται και η τεχνική της εκδίωξης και παγίδευσης (purge and trap) όπου αδρανές αέριο διαβιβάζεται στο δείγμα, οι ουσίες ενδιαφέροντος παρασύρονται από το αέριο προς μια παγίδα με προσροφητικό υλικό όπου και κατακρατούνται. Η παγίδα στη συνέχεια θερμαίνεται και τα συστατικά οδηγούνται προς ανάλυση στον χρωματογράφο (Kwon et al., 2008, Lin et al., 2020).

Οι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία για τον προσδιορισμό διαλυτών στα καλλυντικά είναι κατά κύριο λόγο η φασματομετρία μαζών (Zhou et al., 2019 και 2016, Nematollahi et al., 2018, Steinemann et al., 2011) αλλά και ο ανιχνευτής ιονισμού φλόγας (GC-FID) (Black et al., 2001). Για την ποιοτική ανίχνευση των τοξικών διαλυτών χρησιμοποιείται ο χρόνος ανάλυσης σε σχέση με τις πρότυπες ουσίες και επιπλέον το φάσμα μαζών στη περίπτωση χρωματογραφίας GC ή LC-MS/MS. Παρακάτω παρουσιάζεται ενδεικτικά το χρωματογράφημα από την ανάλυση δείγματος κρέμας σώματος σε SPME-GC-MS και η ανίχνευση του 1,4-διοξανίου (RT 4,78 min). Επίσης, παρατίθενται και το αντίστοιχο φάσμα μάζας της ουσίας με τα κύρια ιόντα που εντοπίζονται (58 και 88 m/z) (Alsohaimi et al., 2020).



Εικόνα 19: (A) Χρωματογράφημα GC-MS του 1,4-διοξανίου (RT 4,78 min) σε δείγμα κρέμας σώματος και (B) το αντίστοιχο φάσμα μάζας της ουσίας (Alsohaimi et al., 2020).

Πίνακας 19: Χρόνοι ανάλυσης και χαρακτηριστικά ιόντα των ουσιών 1,4-διοξάνιο και κυκλοεξανόνης με βάση το χρωματογράφημα GC-MS σε δείγμα κρέμας σώματος (Alsohaimi et al., 2020).

Χημική ένωση	Χρωματογράφημα	Φάσμα μάζας
	Χρόνος ανάλυσης t_R (min)	Χαρακτηριστικά θραύσματα (m/z)
1,4-διοξάνιο	4,78	88, 58
κυκλοεξανόνη	6,03	98, 55

Για την ποσοτικοποίηση και την διόρθωση του αποτελέσματος με την ανάκτηση της εκχύλισης, χρησιμοποιούνται δευτεριωμένα πρότυπα π.χ. benzene- d_6 , toluene- d_8 κ.α (Steinemann et al., 2011). Στη περίπτωση της ανάλυσης των τοξικών διαλυτών όπως και στους φθαλικούς εστέρες υπάρχει μεγάλο εύρος των ορίων ποσοτικοποίησης και ανίχνευσης ανάλογα την μεθοδολογία, το προϊόν και την οργανολογία που χρησιμοποιείται.

4. Συμπεράσματα

Τα καλλυντικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ευρέως σε καθημερινή βάση από το καταναλωτικό κοινό όλων των ηλικιών για την κάλυψη των αναγκών τους. Η έκθεση των καταναλωτών σε αυτές τις ουσίες μπορεί να γίνει μέσω της εισπνοής, της κατάποσης και της δερματικής επαφής με πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης. Κατά τη διαδικασία παραγωγής των καλλυντικών χρησιμοποιούνται διάφοροι διαλύτες οι οποίοι μπορεί να ανιχνευθούν στο τελικό προϊόν όπως και οι φθαλικοί εστέρες. Άλλες πηγές αυτών των ουσιών στα καλλυντικά μπορεί να είναι οι πρώτες ύλες καθώς και η συσκευασία. Πολλοί από τους διαλύτες εντάσσονται στη κατηγορία των τοξικών, καρκινογόνων και μεταλλαξιογόνων ουσιών και είναι επικίνδυνο να υπάρχουν στα καλλυντικά. Επίσης, για ορισμένους διαλύτες έχει οριστεί νομοθετικά η μέγιστη συγκέντρωση η οποία επιτρέπεται να ανιχνεύεται στα καλλυντικά προϊόντα. Ομοίως και για τους

φθαλικούς εστέρες, έχει βρεθεί από σχετικές έρευνες ότι διαταράσσουν πολλές σωματικές λειτουργίες στο νευρικό, ενδοκρινικό, αναπαραγωγικό και αναπνευστικό σύστημα. Όσο μεγαλύτερη και συχνότερη είναι η χρήση των προϊόντων που περιέχουν τοξικούς διαλύτες και φθαλικούς εστέρες τόσο περισσότερα είναι τα προβλήματα υγείας που προκαλούνται και ειδικά σε ευάλωτους πληθυσμούς όπως τα βρέφη, τα παιδιά και οι έγκυες.

Για τον περιορισμό των αρνητικών επιπτώσεων της τοξικής δράσης τους η ευρωπαϊκή νομοθεσία έχει θεσπίσει κατάλληλους κανονισμούς για την οριοθέτηση της χρήσης των τοξικών αυτών ουσιών στα καλλυντικά, την κατηγοριοποίηση και την σήμανση τους στα προϊόντα ώστε τα καλλυντικά προϊόντα να είναι ασφαλή για όλες τις ομάδες καταναλωτές για τις οποίες προορίζονται. Ο ποιοτικός έλεγχος των καλλυντικών αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι για την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Πολλές ενόργανες μέθοδοι χημικής ανάλυσης (GC-MS, LC-MS) και τεχνικές εκχύλισης του δείγματος χρησιμοποιούνται ευρέως ώστε να ανιχνευθούν οι τοξικοί διαλύτες και οι φθαλικοί εστέρες και να διασφαλίζεται η συμμόρφωση του προϊόντος με την σχετική νομοθεσία.

5. Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

- Al-Saleh I., Elkhatib R. 2016. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 455-468.
- Alsohaimi I., Khan M., Ali H.M., Azam M., Alammari A. 2020. Solvent extraction and gas chromatography–mass spectrometric determination of probable carcinogen 1,4-dioxane in cosmetic products. *Nature Scientific Reports*, 10, 5214.
- Basso C.G., De Araujo-Ramos A., Martino-Andrade A. 2022. Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reproductive toxicity*, 109, 61-79.
- Benjamin S., Massai E., Kamimura N., Takahashi K., Andreson R., Abdul Faisal P. 2017. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials*, 340, 360-383.
- Black R., Hurley F., Havery D. 2001. Occurrence of 1,4-dioxane in cosmetic raw materials and finished cosmetic products. *Journal of AOAC International*, 84(3), 666-670.
- Bourdeaux D., Sautou-Miranda V., Bagel-Boithias S., Boyer A., Chopineau J. 2004. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35, 57-64.
- Braun, J. M., Sathyanarayana, S., & Hauser, R. 2013. Phthalate exposure and children’s health. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 247.
- Camarasu C. 2000. Headspace SPME method development for the analysis of volatile polar residual solvents by GC-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23, 197-210.
- Chang W-H., Herianto S., Lee C-C., Hung H., Chen G-L. 2021. The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Science of the Total Environment*, 786, 147371.
- Chen H., Wang C., Wang X., Hao N., Liu J. 2005. Determination of phthalate esters in cosmetics by gas chromatography with flame ionization detection and mass spectrometric detection. *International Journal of Cosmetic Science*, 27(4), 205-210.
- Chou CHSJ., Holler J., De Rosa CT. 1998. Minimal risk levels (MRLs) for hazardous substances. *Journal of Clean Technology, Environmental Toxicology, and Occupational Medicine*, 7(1), 1-24.
- Donald, J.M., Hooper K., Hopenhayn-Rich C. 1991. Reproductive and developmental toxicity of toluene: a review. *Environmental Health Perspectives*, 94, 237-244.

- Duchowny A., Adams A. 2021. Compact NMR Spectroscopy for Low-Cost Identification and Quantification of PVC Plasticizers. *Molecules*, 26, 1221.
- Ebbing D., Gammon S.D. 2002. Γενική Χημεία (6^η έκδοση). Εκδόσεις Τραυλός, Αθήνα.
- Fiume M., Bergfeld W., Belsito D., Hill R., Klaasen C. et al. 2012. Safety assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGS as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 31, 245-260.
- Fiume M., Heldreth B., Bergfeld W., Belsito D., Hill R., Klaassen C. et al. 2015. Safety assessment of alkyl esters used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 34, 5-69.
- Gayathri S.B., Kamaraj P. 2014. Genotoxicity of benzene and soluble benzene substituted organic compounds in mammals. *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care*, 4, 24-39.
- Chophi R., Sharma S., Jossan J., Singh R. 2021. Rapid and non-destructive analysis of eye-cosmetics using ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics. *Forensic Science International*, 329, 111062.
- Chophi R., Sharma S., Singh R. 2020. Discrimination of nail polish using attenuated total reflectance infrared spectroscopy and chemometrics, *Australian Journal of Forensic Science*, 53, 325-336.
- Gimeno P., Maggio A.F., Bousquet C., Quaoirez A., Civade C., Bonnet P.A. 2012. Analytical method for the identification and assay of 12 phthalates in cosmetic products: Application of the ISO 12787 international standard “Cosmetics–Analytical methods–Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques”. *Journal of Chromatography A*, 1253, 144-153.
- Giuliani A., Zuccarini M., Cichelli A., Khan H., Reale M. 2020. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 5655.
- Guo Y., Kannan K. 2013. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environmental Science and Technology*, 47, 14442-14449.
- Hadei M., Hopke P., Shahsavani A., Moradi M., Yarahmadi M., Emam B., Rastkari N. 2018. Indoor concentrations of VOCs in beauty salons; association with cosmetic practices and health risk assessment. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 13:30.
- Hao Y., Gao Y., Gao L., He Y., Niu Y., Hussain S., Gao R., Pfefferle L., Shahid M., Wang S. 2021. Amphiphilic core-shell magnetic adsorbents for efficient removal and detection of phthalate esters. *Chemical Engineering Journal*, 423, 129817.

- Harley, K.G., Berger, K., Rauch, S., Kogut, K., Claus Henn, B., Calafat, A.M., Huen, K., Eskenazi, B., Holland, N., 2017. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatric Research*, 82 (3), 405–415.
- Heffernan A.L., Thomson K., Eaglesham G., Vijayasarathy S., Mueller J., Sly P., Gomez M.J. 2016. Rapid, automated online SPE-LC-QTRAP-MS/MS method for the simultaneous analysis of 14 phthalate metabolites and 5 bisphenol analogues in human urine. *Talanta*, 151, 224-233.
- Higgins F. 2013. Rapid and reliable phthalate screening in plastics by portable FTIR spectroscopy
Application Note, Agilent Technologies
- Huang, L.P., Lee, C.C., Hsu, P.C., Shih, T.S., 2011. The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertility and Sterility*, 96, 90–94.
- Huang, Y., Li, J., Garcia, J.M., Lin, H., Wang, Y., Yan, P., Wang, L., Tan, Y., Luo, J., Qiu, Z., Chen, J.A., Shu, W., 2014. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women. *PLoS One* 9, e87430.
- Huang, H.-B., Pan, W.-H., Chang, J.-W., Chiang, H.-C., Guo, Yue L., Jaakkola, J.J.K., Huang, P.- C., 2017. Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environmental Research*, 153, 63–72.
- Hubinger J. and Havery D. 2006. Analysis of consumer cosmetic products for phthalate esters. *Journal of Cosmetic Science*, 57, 127–137.
- Hubinger J. 2010. A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *Journal of Cosmetic Science*, 61, 457-465.
- Hudspeth A., Zenzola N., Kucera K., Wu Q., Light D. 2022. Independent sun care product screening for benzene contamination. *Environmental Health Perspectives*, 130(3), 037701-4.
- Jadhav D., Rekha BN., Gogate P., Rathod V. 2009. Extraction of vanillin from vanilla pods: A comparison study of conventional soxhlet and ultrasound assisted extraction. *Journal of Food Engineering*, 93, 421-426.
- Jialu, L., Wanxin, C., Hangcui, Z. & Chengjun, W., 2015. Determination of free and total phthalates in commercial whole milk products in different packaging materials by gas chromatography-mass spectrometry. *American Dairy Science Association*, 98, 8278-8284.
- Johnson W., Bergfelt W., Belsito D., Hill R., Klaassen C., Liebler D., Marks J., Shank R. et al. 2017. Safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid and its salts, and benzyl benzoate. *International Journal of Toxicology*, 36, 5-30.

- Joshi D.R., Adhikari N. 2019. An overview on common organic solvents and their toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 28 (3), 1-18.
- IARC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-Tert-Butoxypropan-2-Ol. In *Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol*; International Agency for Research on Cancer, 2006, 478.
- Katarzyna, G. & Parczewski, A. 2010. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Polish pharmaceutical society*, 67, 3-12.
- Katsikantami I., Tzatzarakis M., Karzi V., Stavroulaki A., Xezonaki P., Vakonaki E., Alegakis A., Sifakis S., Rizos A., Tsatsakis A. 2020. Biomonitoring of bisphenols A and S and phthalate metabolites in hair from pregnant women in Crete. *Science of the Total Environment*, 712, 135651.
- Kaur R., Kaur R., Rani S., Malik A.K. 2015. Simple and rapid determination of phthalates using microextraction by packed sorbent and gas chromatography with mass spectrometry quantification in cold drink and cosmetic samples. *Journal of Separation Science*, 39(5), 923-931.
- Kim, B. N., Cho, S. C., Kim, Y., Shin, M. S., Yoo, H.J., Kim, J.W., Yang, Y.H., Kim, H.W., Bhang, S.Y. & Hong, Y. C. 2009. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolage children. *Biological Psychiatry*, 66(10), 958-963.
- Kim T.H., Kim S.G. 2011. Clinical Outcomes of Occupational Exposure to N,N-Dimethylformamide: Perspectives from Experimental Toxicology. *Safety and Health at work*, 2 (2), 97-104.
- Kobrosly RW, Evans S, Miodovnik A, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, and Swan SH. 2014. Prenatal phthalate exposures and neurobehavioral development scores in boys and girls at 6-10 years of age. *Environmental Health Perspectives* 122(5): 521–528.
- Koniecki D., Wang R., Moody R., Zhu J. 2011. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environmental Research*, 111, 329-336.
- Koo H.J., Lee B.M. 2004. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 67:23-24, 1901-1914.
- Kouassi M.C., Grisel M., Gore E. 2022. Multifunctional active ingredient-based delivery systems for skincare formulations: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 217, 112676.
- Kwon, K.D., Jo, W.K., Lim, H.J., Jeong, W.S., 2008. Volatile pollutants emitted from selected liquid household products. *Environmental Science and Pollution. Research*, 15 (6), 521-526.
- Kumar R., Sharma P.K., Mishra P.S. 2012. A Review on the vanillin derivatives showing various biological activities. *International Journal of PharmaTechnology Research*, 4, 266-279.

- Kundu S., Sarkar D. 2021. A year away to 100th year of Vitamin E synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58 (9), 1741-1748.
- Chan Li C., Cohen K., Zhuang G. 1998. A Capillary Gas Chromatographic Procedure for the Analysis of Nine Common Residual Solvents in Water-Insoluble Bulk Pharmaceuticals. *Journal of Chromatographic Science*, 36, 119-124.
- Lim M., Park Y., Lim J-E., Moon H-B., Lee K. 2019. Receptor-based aggregate exposure assessment of phthalates based on individual's simultaneous use of multiple cosmetic products. *Food and Chemical Toxicology*, 127, 163-172.
- Lin N., Ding N., Meza-Wilson, Devasurenda A., Godwin C., Park S., Batterman S. 2020. Volatile organic compounds in feminine hygiene products sold in the US market: A survey of products and health risks. *Environment International*, 144, 105740.
- Liu C., Deng Y-L., Zheng T-Z., Yang P., Jiang X-Q., Liu E-N., Miao X-P., Wang L-Q et al. 2020. Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign nodule. *Journal of Hazardous Materials*, 383, 121189.
- Lobo F., Santos T., Vieira K., Osorio V., Taylor J. 2015. Determination of formaldehyde in hair creams by gas chromatography-mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, Wiley.
- López-Carrillo L., R.U. Hernández-Ramírez, A.M. Calafat, L. Torres-Sánchez, M. Galván-Portillo, L.L. Needham, R. Ruiz-Ramos, M.E. Cebrián. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico, *Environmental Health Perspectives*, 118 (4) (2010) 539.
- Mariana M., Feiteiro J., Verde I., Cairrao E. 2016. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. *Environmental International*, In press.
- Markovic G., Agbaba D., Stakic D., Vladimirov S. 1999. Determination of some insect repellents in cosmetic products by high performance thin layer chromatography. *Journal of Chromatographic analysis*, 847, 365-368.
- Martin-Pozo L., Gomez-Regalado M., Moscoso-Ruiz I., Zafra-Gomez A. 2021. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. *Talanta*, 234, 122642.
- Martinez-Ibarra A., Martinez-Razo, MacDonald-Ramos K., Mprales-Pacheco M., Vazquez-Martinez E., Lopez-Lopez M., Dorantes M., Cerbon M. 2021. Multisystemic alterations in humans induced by bisphenol A and phthalates: Experimental, epidemiological and clinical studies reveal the need to change health policies. *Environmental Pollution*, 271, 116380.
- Melucci D., Locatelli C., D'Annunzio M.D., Rendina M., Locatelli M. 2015. Analytical methods for organic and inorganic toxics determination in cosmetics products. In *New Developments in*

Analytical Chemistry Research, Eds Granger B., Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA, 1-39.

- Mesko M.F., Novo D., De Costa V., Henn A.S., Flores E.M.M. 2019. Toxic and Potentially Toxic Elements Determination in Cosmetics Used for Make-up: A Critical Review. *Analytika Chimica Acta*, 1098, 1-26.
- National Research Council. 2008. Phthalates and cumulative risk assessment: The tasks ahead. The National Academies Press, E-book, Washington DC, USA.
- Nematollahi N., Doronila A., Mornane P., Duan A., Kolev S., Steinemann A. 2018. Volatile chemical emissions from fragranced baby products. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 11, 785-790.
- Nurfatimah R.P., Ahmadi KGS., Hapsari I., Kholila K., Estiasih T. 2021. Separation of squalene rich fraction from palm oil fatty acid distillate (PFAD): A review. *Earth and Environmental Science*, 733, 012094.
- Olsen, L., Lind, L., Lind, P.M., 2012. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 80, 179–183.
- Orecchio S., Indelicato R., Barreca S. 2015. Determination of Selected Phthalates by Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Personal Perfumes, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 78:15, 1008-1018.
- Ormond, G., Nieuwenhuijsen, M.J., Nelson, P., Toledano, M.B., Iszatt, N., Geneletti, S., Elliott, P., 2009. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environmental Health Perspectives*, 117, 303–307.
- Pasieczna-Patkowska S., Olejnik T. 2013. Analysis of cosmetic products using different IR spectroscopy techniques. *Umcschem*, 68, 95-106.
- Qian W., Birgit. S.K. 2005. Separation and analysis of low molecular weight plasticizers in poly(vinyl chloride) tubes. *Polymer Testing*, 24, 290–300.
- Rivero R., Topiwala V. 2004. Quantitative determination of formaldehyde in cosmetics using combined headspace-solid-phase microextraction-gas chromatography. *Journal of Cosmetic Science*, 55, 343-350.
- Rozati, R., Reddy, P.P., Reddanna, P., Mujtaba, R., 2002. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertility and Sterility*, 78, 1187–1194.
- Rowdhwal S.S.S., Chen J. 2018. Toxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate: an overview. *Biomed Research International, Hindawi*, article id 1750368.

- Schettler, T., 2006. Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology*, 29, 134–139.
- Schmidt K., Podmore I. 2015. Solid Phase Microextraction (SPME) Method Development in Analysis of Volatile Organic Compounds (VOCS) as Potential Biomarkers of Cancer, *Journal of Biomarkers and Diagnosis*, 6 (6), 1000253.
- Sharma S., Chophi R., Kaur H., Singh R. 2019. Differentiation of foundation creams using attenuated total reflection Fourier-transform infrared spectroscopy: a rapid and non-destructive approach in trace evidence analysis, *Journal of Forensic Science*. 65, 751–761.
- Sicińska P., Mokra K., Wozniak K., Michalowicz J., Bukowska B. 2021. Genotoxic risk assessment and mechanism of DNA damage induced by phthalates and their metabolites in human peripheral blood mononuclear cells. *Nature Scientific Reports*, 11, 1658.
- Steinemann A., MacGregor I., Gordon S., Gallagher L., Davis A., Ribeiro D., Wallace. 2011. Fragranced consumer products: Chemicals emitted, ingredients unlisted. *Environmental Impact Assessment Review*, 31, 328-333.
- Su, T.C., Hwang, J.S., Torng, P.L., Wu, C., Lin, C.Y., Sung, F.C., 2019. Phthalate exposure increases subclinical atherosclerosis in young population. *Environmental Pollution*, 250, 586-593.
- Swan S. 2009. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research*, 108, 177-184.
- Tan C., Xue J., Lou X., Abbas S., Guan Y., Feng B., Zhang X., Xia S. 2014. Liposomes as delivery systems for carotenoids: comparative studies of loading ability, storage stability and in vitro release. *Food Function*, 5 (6), 1232-1240.
- Tranfo G., Caporossi L., Paci E., Aragona C., Romanzi D., De Carolis C., De Rosa M., Capanna S., Papaleo B., Pera A. 2012. Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicology Letters*, 213 (1), 15-20.
- Trasande, L., Sathyanarayana, S., Spanier, A.J., Trachtman, H., Attina, T.M., Urbina, E.M., 2013. Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood. *Journal of Pediatrics*, 163, 747–753.
- Trasande, L., Spanier, A.J., Sathyanarayana, S., Attina, T.M., Blustein, J., 2013b. Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents. *Pediatrics*. 132 (3), 646–655.
- Tsatsakis A., Katsikantami I., Kalatzi O., Sevim C., Tsarouhas K., Sarigiannis D., Tzatzarakis M., Rizos A. 2019. Phthalates: Exposure and Health Effects, in *Reference Module in Earth Systems and Environmental Science*, Encyclopedia of Environmental Health, 2nd Edition, pp 163-173, Elsevier.

- Upson, K., Sathyanarayana, S., De Roos, A.J., Thompson, M.L., Scholes, D., Dills, R., Holt, V.L. 2013. Phthalates and risk of endometriosis. *Environmental Research*, 126, 91–97.
- Vitale C., Gutovitz S. 2021. *Aromatic Toxicity*. In Statpearls Publishing, Treasure Island, Bookshelf ID: NBK532257 (online book).
- Wang Y., Qian H. 2021. Phthalates and Their Impacts on Human Health-Review. *Healthcare*, 9, 603.
- Werner, E.F., Braun, J.M., Yolton, K., Khoury, J.C., Lanphear, B.P., 2015. The association between maternal urinary phthalate concentrations and blood pressure in pregnancy: The HOME Study. *Environmental Health* 14:75.
- Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., Pinney, S.M., Windham, G., Liao, L., Biro, F., Kushi, L.H., Erdmann, C., Hiatt, R.A., Rybak, M.E., Calafat, A.M., 2010. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1039–1046.
- Yamamoto S., Kasai T., Matsumoto M., Nishizawa T.2002. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *Journal of Occupational Health*, 44(5), 283-293.
- Yi X., Huo D., Deng X., Li B., Fan X., Zhu J. 2011. Determination of methanol in cosmetics by headspace and multidimensional gas chromatography with mass spectrometric detection. *Journal AOAC International*, 94 (2), 655-659.
- Yuniati W., Amelia T., Ibrahim S., Damayanti S. 2021. Analytical method development for determining formaldehyde in cream cosmetics using hyphenated gas chromatography. *ACS Omega*, 6, 28403-28409.
- Xu Z., Xiong X., Zhao Y., Xiang W. Wu C. 2020. Pollutants delivered every day: Phthalates in plastic express packaging bags and their leaching potential. *Journal of Hazardous Materials*, 384, 121282.
- Zhang Y. H., Zheng L. X., Chen B. 2006. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: A cross-sectional study. *Biomedical and Environmental Science*,19, 205–209.
- Zhou W., Wang P., Wittenberg J., Rua D., Krynitsky. 2016. Simultaneous determination of cosmetics ingredients in nail products by fast gas chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1446, 134-140.
- Zhou W. 2019. The determination of 1,4-dioxane in cosmetic products by gas chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1607, 460400.

Ελληνική βιβλιογραφία

- Κανονισμός 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τους περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH) και για την ίδρυση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων καθώς και για την τροποποίηση της οδηγίας 1999/45/EK και για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 793/93 του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1488/94 της Επιτροπής καθώς και της οδηγίας 76/769/ΕΟΚ του Συμβουλίου και των οδηγιών της Επιτροπής 91/155/ΕΟΚ, 93/67/ΕΟΚ, 93/105/ΕΚ και 2000/21/ΕΚ.
- Κανονισμός 1272/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου για την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία των ουσιών και των μειγμάτων, την τροποποίηση και την κατάργηση των οδηγιών 67/548/ΕΟΚ και 1999/45/EK και την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1907/2006.
- Κανονισμός 1223/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου για τα καλλυντικά προϊόντα (έκδοση 01/03/2022).
- Καστανιάς Θ. και Τοκμακίδης Σ. 2012. Η δράση των φθαλικών εστέρων ως ενδοκρινικών διαταρακτών στην υγεία του ανθρώπου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 29 (5), 539-549.
- Κλούρας, Ν. Δ. 2010. Βασική Ανόργανη Χημεία (12^η εκδ.), Εκδόσεις Τραυλός, Αθήνα.

Πηγές διαδικτύου

- 1) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 2) <https://www.sigmaaldrich.com/>
- 3) <https://www.wellacompany.com/learn-more-about-our-ingredients/dimethyl-ether>
- 4) <https://cen.acs.org/business/consumer-products/companies-getting-14-dioxane-home/98/i11>
- 5) https://www.chemistry.uoc.gr/xhm405/12_Toksikologia%20oikotoksikologia%20eisagogi-2019.pdf
- 6) https://www.skourasmed.com/cosmetics/education/skin_fundamentals.php
- 7) <https://www.fishersci.co.uk/gb/en/home.html>
- 8) https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/en/phthalates-school-supplies/1-3/5-safe-daily-exposure.htm
- 9) <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C108883&Mask=200>