



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»
Διευθύντρια: Αθανασία Βαρβαρέσου

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες και ενδοκρινικοί διαταράκτες στα καλλυντικά προϊόντα. Μια ανασκόπηση μελετών ασφάλειας.

Της
Βλαχάκη Σμαράγδας
A.M: 222301

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

Επιβλέπουσα: Γεννηματά Δήμητρα

ΑΘΗΝΑ, 2024



**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»**

Director: A. Varvaresou

Master Thesis
**Carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction substances and
endocrine disruptors in cosmetics. A review on safety studies.**

By

Vlachaki Smaragda

Registration Number of Student in the Program: 222301

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: Gennimata Dimitra

Athens, 2024

Τίτλος εργασίας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

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

A/A	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΓΕΝΝΗΜΑΤΑ ΔΗΜΗΤΡΑ	PharmD, MPH, PhD Διευθύντρια Φαρμακοποιός Ε.Σ.Υ.	
2	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α.	
3	ΤΣΟΤΣΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ	Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α.	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Βλαχάκη Σμαράγδα του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 222301 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη - Ποιοτικός έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας 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.*

Η Δηλούσα

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**
ΓΕΝΝΗΜΑΤΑ ΔΗΜΗΤΡΑ/
PharmD, MPH, PhD
Διευθύντρια Φαρμακοποιός Ε.Σ.Υ



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέπουσας
(Υπογραφή)



Βλαχάκη Σμαράγδα / Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Πνευματική ιδιοκτησία © 2024 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2024 University of West Attica
All rights reserved



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καρκινογόνες, Μεταλλαξιγόνες ή Τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες και
Ενδοκρινικοί Διαταράκτες στα καλλυντικά προϊόντα.

Μια ανασκόπηση μελετών ασφαλείας.

Βλαχάκη Σμαράγδα

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2024

Τα τελευταία χρόνια η βιομηχανία καλλυντικών έχει γνωρίσει ραγδαία ανάπτυξη, προσαρμοζόμενη στις αυξανόμενες ανάγκες και προτιμήσεις του καταναλωτικού κοινού, ωστόσο η ασφάλεια των συστατικών τους προκαλεί αυξανόμενο ενδιαφέρον και ανησυχία. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στις CMR ουσίες (Carcinogenic, Mutagenic, or toxic for Reproduction - Καρκινογόνες, Μεταλλαξιγόνες ή Τοξικές για την αναπαραγωγή KMT) αλλά και στους Ενδοκρινικούς Διαταράκτες (ΕΔ), καθώς η χρήση τους μπορεί να προκαλέσει δυνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Ορισμένες από αυτές τις ουσίες είναι ήδη καταχωρημένες ως απαγορευμένες ή περιορισμένες, ενώ άλλες βρίσκονται υπό μελέτη, καθώς οι επιστημονικές έρευνες συνεχίζονται για την κατηγοριοποίησή τους.

Η ασφαλής χρήση καλλυντικών προϊόντων, απαιτεί συλλογική προσπάθεια από την επιστημονική κοινότητα, τις ρυθμιστικές αρχές και τους καταναλωτές, γι' αυτό και κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση των κινδύνων που σχετίζονται με τα συστατικά τους, η ανάπτυξη πιο αυστηρών κανονιστικών πλαισίων και η ανάγκη ενημέρωσης του κοινού.

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση κατά την οποία διερευνάται αν υπάρχουν μελέτες ασφαλείας για KMT (CMR) ουσίες και Ενδοκρινικούς Διαταράκτες στα καλλυντικά σκευάσματα. Στα πλαίσια αυτά αναδεικνύονται οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση των ουσιών αυτών, προσδιορίζονται οι ουσίες και τα κριτήρια με τα οποία θεωρούνται επικίνδυνες και παρουσιάζονται υποψήφιες ουσίες που ενδέχεται να καταταχθούν στις παραπάνω κατηγορίες.

Λέξεις Κλειδιά: Καλλυντικά, Μελέτες Ασφαλείας, Ασφάλεια, Καρκινογόνο, Μεταλλαξιγόνο, Τοξικό για την αναπαραγωγή, Ενδοκρινικοί Διαταράκτες.

ABSTRACT

Carcinogenic, mutagenic or toxic to reproduction substances and endocrine disruptors in cosmetics. A review on safety studies.

Vlachaki Smaragda
Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2024

In recent years, the cosmetics industry has witnessed significant growth, driven by the evolving needs and preferences of consumers. However, the safety of cosmetic ingredients has become an increasing area of concern, particularly regarding Carcinogenic, Mutagenic, or toxic for Reproduction (CMR) substances, as well as endocrine disruptors (EDs). These compounds are under heightened scrutiny due to their potential health risks. While some of these substances have already been prohibited or restricted, others remain under investigation as ongoing scientific research seeks to assess and classify their safety.

Ensuring the safe use of cosmetic products necessitates a collaborative effort involving the scientific community, regulatory authorities, and consumers. This underscores the importance of investigating the potential risks posed by cosmetic ingredients, the development of more robust regulatory frameworks, and the need to enhance public awareness.

The present study provides a comprehensive literature review, examining the existence of safety studies on CMR substances and endocrine disruptors in cosmetic formulations. Within this framework, the risks associated with these substances are assessed, the criteria for their classification as hazardous are outlined, and potential candidate substances for future classification in these categories are identified.

Keywords: Cosmetics, Safety Studies, Safety, Carcinogenic, Mutagenic, Toxic for Reproduction, Endocrine Disruptors.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην καθηγήτριά μου, Δήμητρα Γεννηματά, για την πολύτιμη καθοδήγηση και τη στήριξή της, σε κάθε στάδιο της εργασίας αυτής. Οι εύστοχες συμβουλές της και η διαρκής ενθάρρυνση της, μου έδωσαν κίνητρο να φέρω εις πέρας αυτή την προσπάθεια. Την ευχαριστώ θερμά για τον χρόνο που διέθεσε και για την πολύτιμη συνεισφορά της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, για την υποστήριξη, την ενθάρρυνση και την υπομονή τους καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο ΠΜΣ.

Βιβλιογραφικό CV

Βλαχάκη Σμαράγδα

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

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

Τίτλος:	Καρκινογόνες, Μεταλλαξιογόνες ή Τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες και Ενδοκρινικοί Διαταράκτες στα καλλυντικά προϊόντα. Μια ανασκόπηση μελετών ασφαλείας.
Επιστημονικό Πεδίο:	Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Χημικός
Προσωπικά Στοιχεία:	Email : smaragdavl94@gmail.com
Εκπαίδευση:	Πτυχιούχος Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Πατρών

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, τον Οκτώβριο, 2024.

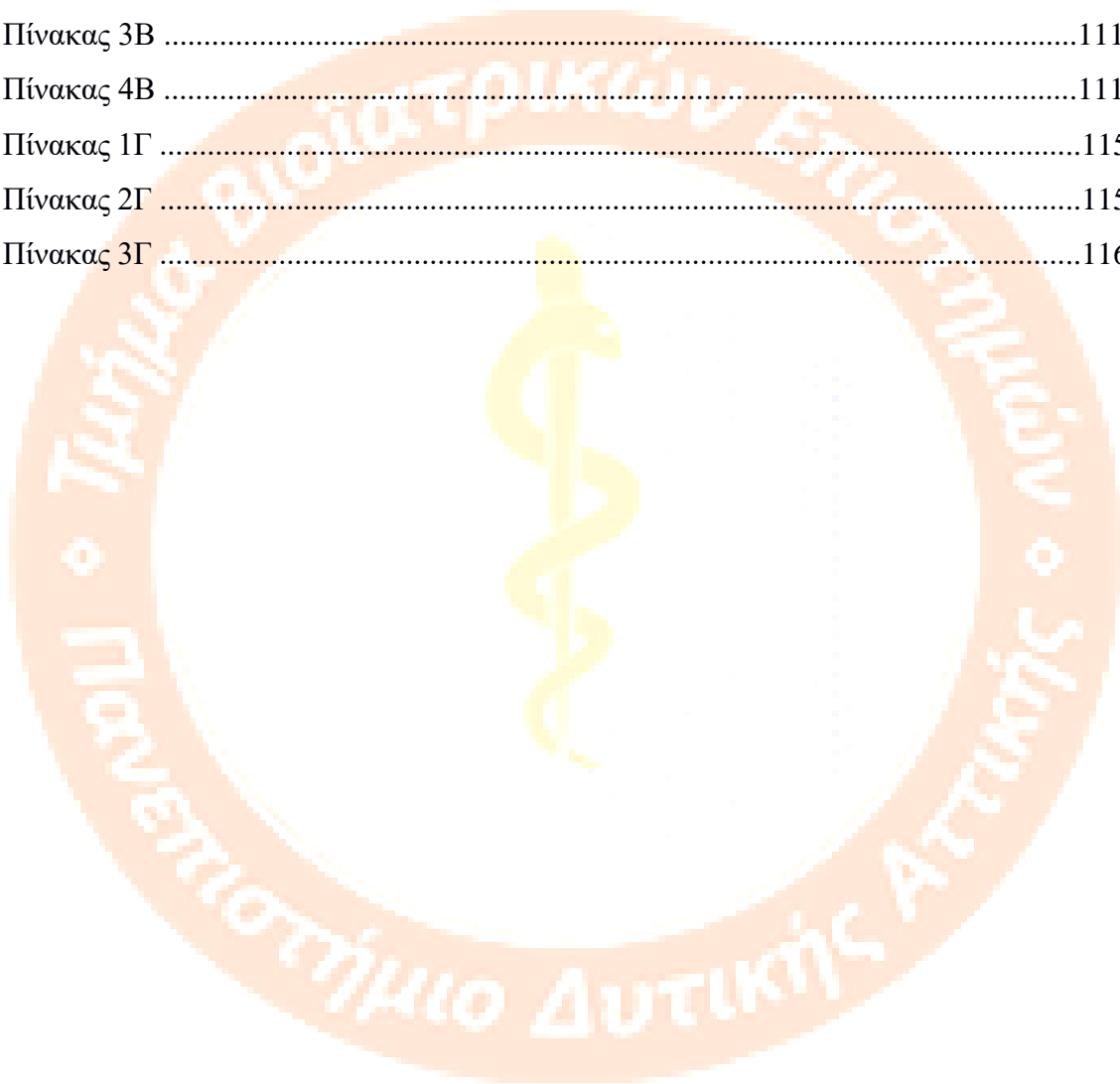
ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Γεννηματά Δήμητρα

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	3
Ευχαριστίες	4
Βιβλιογραφικό CV.....	5
Κατάλογος Πινάκων	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	12
1.1 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ	13
1.2 ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ.....	14
1.3 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	19
1.4 ΔΙΕΘΝΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ	22
1.5 CMR SUBSTANCES.(ΚΜΤ ΟΥΣΙΕΣ).....	22
1.5.1 Καρκινογόνες ουσίες	24
1.5.2 Μεταλλαξιόγόνες ουσίες.....	25
1.5.3 Τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες.....	26
1.6 ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ.....	26
1.6.1 Μονοπάτια έκθεσης ενδοκρινικών διαταρακτών.....	27
1.6.2 Ρυθμιστικές Διατάξεις	28
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	31
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	32
3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	32
3.2 ΌΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ / ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	32

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	33
4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	33
4.2 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	36
4.2.1 Χρόνια τοξική επίδραση του triclosan στο αναπαραγωγικό σύστημα αλμπίνο αρουραίων [15]	36
4.2.2 Benzophenone-3: περιεκτική ανασκόπηση των τοξικολογικών και ανθρώπινων στοιχείων με μετα-ανάλυση μελετών ανθρώπινης βιοπαρακολούθησης [17]	37
4.2.3 Ασφάλεια φίλτρων UV τύπου βενζοφαινόνης: μια μίνι ανασκόπηση που εστιάζει στην καρκινογένεση, την αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα [18]	39
4.2.4 Εκτίμηση του γονοτοξικού δυναμικού του mintlactone [19].....	40
4.2.5 Τοξικότητα των καλλυντικών συντηρητικών καλλυντικών parabens (παραβένια), φαινοξαιθανόλης και χλωροφενεσίνης στα επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου μείβομιανού αδένου [20]	41
4.2.6 Η χορήγηση μεθυλικών και βουτυλικών παραβενίων (parabens) παρεμβαίνει στο ενζυματικό αντιοξειδωτικό σύστημα και προκαλεί γονοτοξικότητα στους όρχεις αρουραίου: πιθανή συσχέτιση με την ανδρική υπογονιμότητα [22]	43
4.2.7 Μελέτες μετανάστευσης και δραστηριότητες ενδοκρινικής διαταραχής: χημική ασφάλεια καλλυντικών πλαστικών συσκευασιών καλλυντικών [27].....	44
4.2.8 Τοξικότητα διαφορετικών χημικών συστατικών ως φίλτρα αντηλιακής κρέμας και ο αντίκτυπος τους στην ανθρώπινη υγεία: μια ανασκόπηση [28]	46
4.2.9 Αλληλεπίδραση αρωμάτων με το κυτόχρωμα p-450 19 [29]	49
4.2.10 Τοξικολογική διερεύνηση του lilial [31]	51
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	53
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	61
Πίνακας 1Α	61
Πίνακας 2Α	64
Πίνακας 3Α	71
Πίνακας 4Α	102
Πίνακας 1Β.....	103
Πίνακας 2Β	108
Πίνακας 3Β	111
Πίνακας 4Β	111
Πίνακας 1Γ	115
Πίνακας 2Γ	115
Πίνακας 3Γ	116



Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1: Ουσίες με προοπτική ενδοκρινικής διαταραχής [14]	30
Πίνακας 4.1: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα PubMed	33
Πίνακας 4.2: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα Scopus	34
Πίνακας 4.3: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα Google Scholar.....	34



Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί

2,2',4,4'-OHBP: 2,2',4,4'-tetrahydroxyl benzophenone
 2,4-DTBP (2,4-Di-tert-butylphenol) :2,4-δι-τερτ-βουτυλ φαινόλη
 2,4-OHBP: 2,4-dihydroxyl benzophenone
 2-OH-4-MeOBP : 2-hydroxyl-4-methoxyl benzophenone
 4-MBC (4-methylbenzylidene camphor): 4-μεθυλοβενζυλιδενοκαμφορά
 4-OHBP: 4-hydroxyl benzophenone
 7,9 DTBO (7,9-di-tert-butyl-1-oxaspiro (4,5) deca-6,9-diene-2,8-dione) :7,9-δι-τερτ-βουτυλ-1-οξασπειρο (4,5) δεκα-6,9-διενο-2,8-διόνη
 AR (Androgen Receptor) : Υποδοχέας Ανδρογόνου
 BP-1 (Benzophenone-1): βενζοφαινόνη-1
 BP-3 (Benzophenone-3): βενζοφαινόνη-3
 BPs (benzophenones): βενζοφαινόνες
 CHO (Chinese Hamster Ovary cell lines - CHO cells): Κυτταρικές σειρές ωοθηκών κινεζικού χάμστερ
 CLP (Classification, Labelling Packaging): Ταξινόμηση, Επισήμανση και Συσκευασία ουσιών και μειγμάτων
 CMR (Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic): Καρκινογόνες, Μεταλλαξιογόνες και Τοξικές για την αναπαραγωγή KMT
 CPNP (Cosmetic Products Notification Portal) : Πύλη γνωστοποιήσεων καλλυντικών προϊόντων
 CPSR (Cosmetic Product Safety Report): Έκθεση Ασφάλειας Καλλυντικών Προϊόντων
 ECHA (European Chemicals Agency): Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων
 ED (Endocrine Disruptors): ΕΔ (ενδοκρινικοί διαταράκτες)
 EDTA (Endocrine Disruptor Testing and Assessment): Δοκιμή και αξιολόγηση ενδοκρινικών διαταρακτών
 ER (Estrogen Receptor):Υποδοχέας Οιστρογόνου
 EWG (Environmental Working Group): Περιβαλλοντική Ομάδα Εργασίας
 FSH (Follicle-stimulating hormone): θυλακιοτρόπος ορμόνη
 GC-MS (Gas chromatography–mass spectrometry): Αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας
 GMP (Good Manufacturing Practice): Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική
 HBM (Human Biomonitoring): Ανθρώπινη Βιοπαρακολούθηση
 HDPE high-density polyethylene
 HMGECS (Human Meibomian Gland Epithelial Cells): επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου μείβομιανού αδένα
 HPLC (High-Performance Liquid Chromatography): Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης
 HPRT Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase
 IAS (Intentionally Added Substances): Σκόπιμα Προστιθέμενες Ουσίες
 ISO (International Organization for Standardization): Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης
 LDPE Low Density Polyethylene
 LH (Follicle-stimulating Hormone): Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
 LLE (Liquid/Liquid Extraction): Εκχύλιση Υγρού-Υγρού

NIAS (Non-Intentionally Added Substances): Ακούσια προστιθέμενες ουσίες
 OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development): Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
 P450 (Cytochrome P450 – CYP): Κυτόχρωμα P450
 PABA (para-aminobenzoic acid) : 4-αμινοβενζοϊκό οξύ
 PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) Φυσιολογικά Βασισμένη Φαρμακοκινητική
 PBTK (Physiologically-Based Toxicokinetic) Φυσιολογικά Βασισμένη Τοξικοκινητική
 PET :Polyethylene terephthalate
 PIF (Product Information File): Αρχείο Πληροφοριών Προϊόντος
 PMS (Post-Marketing Surveillance): Εποπτεία μετά την κυκλοφορία
 PP: polypropylene
 (Q)SAR (Quantitative Structure–Activity Relationship): Ποσοτική σχέση δομής-δραστικότητας
 qPCR (quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction): Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο
 RAx (read-across): Συγκριτική προσέγγιση
 REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals): Καταχώρηση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και Περιορισμός των χημικών ουσιών
 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials): Ινστιτούτο Ερευνών Αρωματικών Υλικών
 ROS (Reactive Oxygen Species): Δραστικές ρίζες οξυγόνου
 RP (Responsible Person): Υπεύθυνο Πρόσωπο
 SAN: Styrene Acrylonitrile
 SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety): Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών
 SPE (Solid Phase Extraction): Εκχύλιση Στερεάς Φάσης
 SUE (Introduction of reporting serious undesirable effects) : Εισαγωγή αναφοράς σοβαρών επιθυμητών επιπτώσεων
 SVHC (Substances of Very High Concern): Ουσίες που προκαλούν πολύ μεγάλη ανησυχία
 TCS (triclosan): Τρικλοζάνη
 TiO₂ (Titanium dioxide): Διοξείδιο του τιτανίου
 TTC (Threshold of Toxicological Concern): Κατώτατο όριο τοξικολογικής ανησυχίας
 UV (Ultraviolet): Υπεριώδης
 ZnO (Zinc oxide): Οξείδιο του ψευδαργύρου
 ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση
 ΟΑΣΑ: Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης
 ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη της βιομηχανίας καλλυντικών έχει γνωρίσει εκθετική άνοδο τα τελευταία χρόνια, επηρεάζοντας σημαντικά τις συνήθειες ομορφιάς και περιποίησης του παγκόσμιου καταναλωτικού κοινού. Με την αυξημένη ζήτηση για καινοτόμα προϊόντα, σε συνδυασμό με την αυξημένη πολυπλοκότητα των συνθέσεων αυτών των προϊόντων, η βιομηχανία αυτή έχει εξελιχθεί προς την κατεύθυνση της εκπλήρωσης όχι μόνο των αισθητικών αλλά και των υγειονομικών αναγκών των καταναλωτών.

Μια από τις πτυχές που απαιτούν προσεκτική εξέταση είναι η ασφάλεια των συστατικών των καλλυντικών στον ανθρώπινο οργανισμό. Ορισμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα έχουν διαπιστωθεί ότι είναι καρκινογόνες. Οι καρκινογόνες ουσίες μπορεί να είναι παρούσες ως συστατικά των προϊόντων ή να προκύπτουν ως παράγωγα κατά τη διάρκεια της χρήσης των προϊόντων αυτών. Παραδείγματα καρκινογόνων ουσιών περιλαμβάνουν ορισμένα χημικά UV (Ultraviolet) φίλτρα, αρωματικά, χρωστικές ουσίες και συντηρητικά.

Άλλες ουσίες των καλλυντικών μπορεί να είναι μεταλλαξιογόνες, προκαλώντας μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό των κυττάρων. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορα προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης νεοπλασματικών νόσων.

Τοξικές ουσίες που μπορεί να υπάρχουν σε καλλυντικά μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη γονιμότητα και την αναπαραγωγική υγεία. Είναι γνωστό ότι ορισμένες χημικές ενώσεις μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα των ανθρώπινων αναπαραγωγικών κυττάρων να εξελιχθούν και να λειτουργήσουν κανονικά.

Τέλος, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν το ορμονικό σύστημα, προκαλώντας ανισορροπίες στην παραγωγή και λειτουργία των ορμονών. Αυτές οι ουσίες μπορεί να είναι παρούσες σε καλλυντικά και να εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της επαφής με το δέρμα ή μέσω της αναπνοής.

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της ασφάλειας των συστατικών των καλλυντικών, η Ευρωπαϊκή Ένωση υιοθέτησε τον κανονισμό του συστήματος καταχώρισης, αξιολόγησης, αδειοδότησης και περιορισμών σχετικά με τα χημικά προϊόντα (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals, REACH)

[1] στα τέλη του 2006, καθώς και τον κανονισμό για την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία (Classification, Labelling Packaging, CLP) [(ΕΚ) αριθ. 1272/2008] το 2008 [1]. Ο κυριότερος σκοπός των Κανονισμών αυτών, είναι η διασφάλιση της υγείας των καταναλωτών καθώς και της προστασίας του περιβάλλοντος ενάντια στους κινδύνους που μπορούν να προκληθούν από την έκθεση σε χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των καρκινογόνων, μεταλλαξιογόνων ή τοξικών για την αναπαραγωγή ουσιών ΚΜΤ (CMR).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η ρύθμιση που διέπει την κυκλοφορία καλλυντικών προϊόντων είναι ο Κανονισμός (ΕΕ) 1223/2009. Σύμφωνα με αυτόν τον κανονισμό, οι ΚΜΤ (CMR) ουσίες είναι απαγορευμένες σε καλλυντικά προϊόντα, εκτός αν μπορεί να αποδειχθεί ότι η χρήση τους είναι ασφαλής για την υγεία του καταναλωτή, και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καμία άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική. Ο Κανονισμός αυτός περιλαμβάνει και διατάξεις για τον περιορισμό ή τον έλεγχο της χρήσης ορισμένων ενδοκρινικών διαταρακτών σε καλλυντικά.

Για την αντιμετώπιση λοιπόν αυτών των ζητημάτων, οι κατασκευαστές καλλυντικών έχουν κληθεί να εφαρμόζουν αυστηρούς κανονισμούς και πρότυπα ποιότητας, προκειμένου να εξασφαλίσουν ότι τα προϊόντα τους είναι ασφαλή για τη χρήση. Οι καταναλωτές, από την πλευρά τους, πρέπει να είναι ενήμεροι για τα συστατικά που περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα που χρησιμοποιούν ώστε να μπορούν να κρίνουν κατά πόσο ένα προϊόν πέρα από χρηστικό είναι και ασφαλές για τους ίδιους.

1.1 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Σύμφωνα με τον Κανονισμό Καλλυντικών EC 1223/2009 *«καλλυντικό προϊόν νοείται κάθε ουσία ή παρασκεύασμα που προορίζεται να έλθει σε επαφή με διάφορα 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 ή/και τη διόρθωση των σωματικών οσμών ή/και την προστασία τους ή τη διατήρησή τους σε καλή κατάσταση»*. [2]

Τα καλλυντικά μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη χρήση τους, τα πεδία εφαρμογής, τις λειτουργίες, τη μορφή παρασκευής, την ηλικία ή το φύλο του καταναλωτή. Σχεδιάζονται ανάλογα με τη λειτουργία και την εφαρμογή τους. Για παράδειγμα, τα καλλυντικά για σκοπούς καθαρισμού συνήθως περιέχουν επιφανειοδραστικές ουσίες για την αφαίρεση του σμήγματος και των ρύπων από τα μαλλιά και το δέρμα. Όπως και άλλα προϊόντα που περιέχουν νερό και οργανικές ενώσεις, τα καλλυντικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή μόλυνση για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών και να παραταθεί η διάρκεια ζωής τους. Ως εκ τούτου, σε καλλυντικά σκευάσματα, συχνά προστίθενται συντηρητικά που είναι είτε συνθετικές είτε φυσικές ενώσεις. [3]

Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές ότι κάποια καλλυντικά περιέχουν περιορισμένα αλλά και απαγορευμένα συστατικά, ακόμα κι αν είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις στον άνθρωπο όπως καρκίνο, γενετικές ανωμαλίες ή/και αναπτυξιακές και αναπαραγωγικές διαταραχές. [3] *«Για παράδειγμα το 2019, μια γυναίκα από την Καλιφόρνια έπεσε σε κόμα αφού χρησιμοποίησε ένα προϊόν ως λευκαντικό δέρματος, το οποίο περιείχε υδράργυρο. Προηγουμένως, η ασθενής ένιωθε μούδιασμα στα χέρια και το πρόσωπό της, είχε μπερδεμένη ομιλία και αντιμετώπισε προβλήματα στο περπάτημα. Τα εργαστηριακά αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε 500 φορές περισσότερος υδράργυρος από την αποδεκτή ποσότητα στο αίμα της».* [4]

1.2 ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Στην Ευρώπη, ο κανονισμός καλλυντικών N.1223/2009 θέτει το πλαίσιο για την ασφάλεια και την ποιότητα κάθε καλλυντικού προϊόντος. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ξεκίνησε τον έλεγχο των προϊόντων καλλυντικών το 1976 με τη δημοσίευση της πρώτης Οδηγίας 76/768/ΕΟΚ η οποία στη πορεία τροποποιήθηκε σε ένα νομικά δεσμευτικό έγγραφο, τον Κανονισμό (ΕΚ) Αρ. 1223/2009 για τα Καλλυντικά Προϊόντα. Η Καλλυντική Οδηγία 76/768/ΕΟΚ τροποποιήθηκε, συμπληρώθηκε και αντικαταστάθηκε από τον Κανονισμό 1223/2009 της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για τα Καλλυντικά. Τον Ιούλιο του 2013, αυτή η κανονιστική διάταξη τέθηκε σε ισχύ και είναι υποχρεωτική για

όλους τους κατασκευαστές εντός της ΕΕ, αλλά και για όλους τους εισαγωγείς και διανομείς στην αγορά της.

Το περιεχόμενο της Οδηγίας 76/768/ΕΟΚ έχει ενσωματωθεί στον Κανονισμό 1223/2009 (ΕΚ), με ταυτόχρονη ενίσχυση ορισμένων σημείων για την εξασφάλιση υψηλού επιπέδου προστασίας της ανθρώπινης υγείας. Όταν λοιπόν ένα καλλυντικό προϊόν τοποθετείται στην αγορά της ΕΕ, πρέπει να είναι ασφαλές (Άρθρο 3), πρέπει να είναι δυνατή η απόδειξη της ασφάλειας (Άρθρα 10–11) και πρέπει να παρέχονται επαρκείς πληροφορίες στις αρχές για τον έλεγχο στην αγορά (Άρθρο 13) και στους καταναλωτές για να διασφαλίσουν την ασφαλή χρήση (Άρθρα 19–21).

Ο Κανονισμός της ΕΕ 1223/2009 (Κανονισμός για τα Καλλυντικά) ενισχύει την ασφάλεια των καλλυντικών προϊόντων και ενοποιεί το πλαίσιο για όλους τους φορείς στον κλάδο.

Οι πιο σημαντικές αλλαγές που εισήχθησαν από τον Κανονισμό για τα Καλλυντικά περιλαμβάνουν:

- **Ενίσχυση των απαιτήσεων ασφαλείας για τα καλλυντικά προϊόντα:** Οι κατασκευαστές πρέπει να ακολουθούν συγκεκριμένες απαιτήσεις για την εκπόνηση εκθέσεων ασφαλείας πριν την τοποθέτηση ενός προϊόντος στην αγορά.
- **Εισαγωγή του όρου "υπεύθυνο πρόσωπο":** Μόνο τα καλλυντικά προϊόντα για τα οποία έχει οριστεί νομικό ή φυσικό πρόσωπο εντός της ΕΕ ως "υπεύθυνο πρόσωπο" μπορούν να τοποθετηθούν στην αγορά.
- **Γνωστοποίηση όλων των καλλυντικών προϊόντων που τοποθετούνται στην αγορά της ΕΕ:** Ο κατασκευαστής θα πρέπει να γνωστοποιεί - μέσω της Πύλης Ειδοποίησης Καλλυντικών Προϊόντων (Cosmetic Products Notification Portal - CPNP) της ΕΕ
- **Εισαγωγή αναφοράς σοβαρών επιθυμητών επιπτώσεων (Introduction of reporting serious undesirable effects - SUE):** Ένα υπεύθυνο πρόσωπο θα έχει την υποχρέωση να ειδοποιεί για σοβαρές ανεπιθύμητες επιπτώσεις στις αρμόδιες εθνικές αρχές. Οι αρχές θα συλλέγουν επίσης πληροφορίες από χρήστες και επαγγελματίες υγείας και θα υποχρεούνται να μοιράζονται τις πληροφορίες με άλλα κράτη μέλη της ΕΕ.

- Νέοι κανόνες για τη χρήση νανουλικών σε καλλυντικά προϊόντα. Τα νανοσυστατικά πρέπει να επισημαίνονται στη λίστα συστατικών με τη λέξη "νανο" μετά το όνομα της ουσίας, π.χ. "διοξείδιο του τιτανίου (νανο)".

Ο Κανονισμός 1223/2009 της ΕΕ παρέχει κατευθυντήριες γραμμές στους κατασκευαστές καλλυντικών προϊόντων σχετικά με τα επιτρεπόμενα και απαγορευμένα συστατικά, τον τρόπο συσκευασίας και επισήμανσης των προϊόντων τους, τον τρόπο δήλωσης της σύνθεσης των προϊόντων, την ημερομηνία λήξης και τις οδηγίες για μεθόδους αξιολόγησης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Οι κατασκευαστές πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις που καθορίζει η Οδηγία, προκειμένου να τοποθετήσουν προϊόντα τους στην αγορά της ΕΕ.

Το καλλυντικό προϊόν που τοποθετείται στην αγορά της ΕΕ δεν πρέπει να προκαλεί βλάβη στην ανθρώπινη υγεία κατά την κανονική ή λογικά προβλέψιμη χρήση. Αυτή η ευθύνη ανατίθεται ξεκάθαρα στη βιομηχανία (δηλαδή στον κατασκευαστή ή σε οποιονδήποτε άλλον υπεύθυνο για την τοποθέτηση του προϊόντος στην αγορά).

Ένας κατάλληλα εξειδικευμένος αξιολογητής ασφαλείας, υπογράφει την αξιολόγηση ασφαλείας του καλλυντικού προϊόντος και συνεπώς, φέρει την ευθύνη για την ασφαλή χρήση του υπό συγκεκριμένες συνθήκες, λαμβάνοντας υπόψη τις χημικές δομές των συστατικών, τα τοξικολογικά τους προφίλ και το επίπεδο έκθεσης τους. [5]

Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει επίσης υιοθετήσει και τους παρακάτω Κανονισμούς / Καταλόγους, προκειμένου να διασφαλίσει την μέγιστη ασφάλεια των καταναλωτών.

- Ο Κατάλογος / Κανονισμός του REACH (Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) είναι η κοινοτική νομοθεσία για την καταχώρηση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τον περιορισμό των χημικών ουσιών. Αποσκοπεί στη διασφάλιση υψηλού επιπέδου προστασίας της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένης της προώθησης εναλλακτικών μεθόδων αξιολόγησης των κινδύνων των ουσιών, καθώς και της ελεύθερης κυκλοφορίας ουσιών στην εσωτερική αγορά, ενισχύοντας παράλληλα την ανταγωνιστικότητα και την καινοτομία. Ένα από τα βασικά σημεία του κανονισμού είναι ότι η βιομηχανία είναι υπεύθυνη για την απόδειξη της ασφαλούς χρήσης των ουσιών της και όχι οι αρχές. Έτσι, ο REACH υποχρεώνει τις εταιρείες να καταχωρούν και να δοκιμάζουν όλες τις ουσίες που παράγονται ή εισάγονται στην ΕΕ σε ποσότητες μεγαλύτερες από 1 τόνο ετησίως. Τα παραρτήματα VII έως X του κανονισμού REACH

περιέχουν τις τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών για τις διαφορετικές ποσοτικές κατηγορίες. Το παράρτημα XI περιγράφει τους κανόνες για την προσαρμογή του τυπικού καθεστώτος δοκιμών.

Ο Κανονισμός αυτός είναι μείζονος σημασίας για τις Καρκινογόνες, Μεταλλαξιογόνες ή Τοξικές ουσίες για την αναπαραγωγή, KMT (Carcinogenic, Mutagenic or Toxic to Reproduction, CMR). Οι ουσίες KMT (CMR) θεωρούνται οι πιο επικίνδυνες ουσίες. Η εναρμονισμένη ταξινόμησή τους στην Ευρώπη σπάνια βασίζεται σε επιδημιολογικές πληροφορίες (αμιάντος, βενζόλιο κ.λπ.) και γενικότερα σε πειραματικά αποτελέσματα σε ζώα.

- Ο κανονισμός CLP (Κανονισμός CLP (ΕΚ) αριθ. 1272/2008) διασφαλίζει ότι οι κίνδυνοι που παρουσιάζουν τα χημικά κοινοποιούνται και στους εργαζόμενους και τους καταναλωτές μέσω της ταξινόμησης και της επισήμανσης των χημικών ουσιών. Η ταξινόμηση και η επισήμανση είναι ένας σημαντικός δείκτης για τους μεταγενέστερους χρήστες προκειμένου να τους ειδοποιήσουν για την παρουσία επικίνδυνων χημικών ουσιών στα προϊόντα τους. Πριν από τη διάθεση χημικών ουσιών στην αγορά, η βιομηχανία πρέπει να καθορίσει τους πιθανούς κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, ταξινομώντας τις ανάλογα. Ο CLP θέτει τυπικά κριτήρια που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των επικίνδυνων ιδιοτήτων μιας ουσίας και την κατάλληλη ταξινόμηση. [6]

Για τα συστατικά που ενδέχεται να αποτελέσουν κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία (π.χ. χρωστικές, συντηρητικά, φίλτρα UV, βαφές μαλλιών), η αξιολόγηση της ασφάλειας γίνεται σε επίπεδο Επιτροπής από την Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια του Καταναλωτή (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS). Αυτές οι ουσίες αναφέρονται στα Παραρτήματα του Κανονισμού (ΕΚ) Αριθ. 1223/2009.

Για την αξιολόγηση της ασφάλειας των συστατικών καλλυντικών, λαμβάνονται υπόψη όλα τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη τις απαγορεύσεις δοκιμών και εμπορίας που ισχύουν σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΚ) Αριθ. 1223/2009. Αυτό περιλαμβάνει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες των ενώσεων υπό έρευνα, την έκθεση μέσω σχετικών διαδρομών έκθεσης, δεδομένα *in silico* όπως αποτελέσματα που αποκτήθηκαν από την μοντελοποίηση (Q)SAR (Quantitative structure activity relationship - Σχέση Δομής Δραστηριότητας), χημικές κατηγορίες, ομαδοποίηση, Φυσιολογικής Βάσης Φαρμακοκινητικής (Physiologically Based Pharmacokinetic -

PBPK) / Τοξικοκινητικής (Physiologically-Based Toxicokinetic - PBTK) μοντελοποίησης, αποτελέσματα πειραματικών μελετών in vitro και ex vivo, καθώς και δεδομένα από μελέτες σε ζώα (in vivo) που διενεργήθηκαν για τον σκοπό των καλλυντικών προτού επιβληθούν οι απαγορεύσεις δοκιμών και εμπορίας.

Η απαγόρευση δοκιμών σε ζώα για τα τελικά καλλυντικά προϊόντα ισχύει από τις 11 Σεπτεμβρίου 2004. Η απαγόρευση δοκιμών σε συστατικά ή συνδυασμό συστατικών ισχύει από τις 11 Μαρτίου 2009. Η εμπορική απαγόρευση ισχύει από τις 11 Μαρτίου 2009 για όλες τις επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, εκτός από την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, την τοξικότητα αναπαραγωγής και την τοξικοκινητική. Για αυτές τις συγκεκριμένες επιπτώσεις στην υγεία, η απαγόρευση εμπορίας ισχύει από τις 11 Μαρτίου 2013, ανεξαρτήτως της διαθεσιμότητας εναλλακτικών μεθόδων χωρίς ζώα. Επιπλέον κλινικά δεδομένα, επιδημιολογικές μελέτες, πληροφορίες που προέρχονται από ατυχήματα ή άλλα ανθρώπινα δεδομένα μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψιν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων (ECHA) μπορεί να ζητήσει δοκιμές σε ζώα ακόμα κι αν η ουσία που εξετάζεται προβλέπεται μόνο για καλλυντική χρήση. Ο αιτών μπορεί να υποβάλει αυτά τα δεδομένα από πειραματόζωα στον ECHA, αλλά δεν μπορεί να τα χρησιμοποιήσει στην έκθεση ασφαλείας του καλλυντικού προϊόντος (Cosmetic Product Safety Report CPSR - Έκθεση Ασφάλειας Καλλυντικών Προϊόντων) για το αρχείο πληροφοριών προϊόντος (Product Information File - PIF) και δεν μπορεί να τα υποβάλει στην SCCS για την αξιολόγηση κινδύνου του συγκεκριμένου συστατικού. Η SCCS μπορεί να ζητήσει από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Προϊόντων (European Chemicals Agency - ECHA) πρόσβαση σε αυτές τις μελέτες και να εξετάσει εάν τα αποτελέσματα επηρεάζουν την αξιολόγηση κινδύνου της ουσίας και να αλλάξει την άποψή της. [1]

1.3 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

Η ασφάλεια των καλλυντικών προϊόντων βασίζεται στην ασφάλεια των επιμέρους συστατικών τους αλλά και στην ασφάλεια του τελικού προϊόντος. Η λογική γύρω από αυτή τη προσέγγιση προκύπτει από το ότι χιλιάδες διαφορετικά προϊόντα που διακινούνται στην Ευρωπαϊκή αγορά, προέρχονται από περιορισμένο αριθμό ουσιών. Συνεπώς οι μελέτες τοξικότητας επικεντρώνονται στα συστατικά που αντιδρούν με τα βιολογικά συστήματα και επομένως ενδέχεται να αποτελούν κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία. Αυτό αποτελεί και την βάση για τις εγκεκριμένες, περιορισμένες και απαγορευμένες λίστες ουσιών. [1]

Τα Παραρτήματα IV, VI και VII του κανονισμού (ΕΚ) Αριθ. 1223/2009, περιλαμβάνουν "θετικούς" καταλόγους επιτρεπόμενων χρωστικών, συντηρητικών και φίλτρων UV, αντίστοιχα, με τα μέγιστα επίπεδα και/ή τις συνθήκες χρήσης τους στα τελικά προϊόντα. Το Παράρτημα II είναι ένας "αρνητικός" κατάλογος περιέχοντας απαγορευμένες ουσίες, ενώ το Παράρτημα III καταγράφει ουσίες που δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα εκτός από τους περιορισμούς και τις συνθήκες που έχουν οριστεί. Άλλα συστατικά μπορούν να χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα χωρίς άδεια, εφόσον είναι ασφαλή για την ανθρώπινη υγεία. [5]

Πριν τα συστατικά συμπεριληφθούν σε αυτά τα παραρτήματα, γίνεται επιστημονική αξιολόγηση κινδύνου από την ανεξάρτητη επιστημονική επιτροπή SCCS. Κατά τη διαδικασία αξιολόγησης κινδύνου για ουσίες που χρησιμοποιούνται ως συστατικά σε καλλυντικά, η SCCS εξετάζει αξιολογήσεις έκθεσης σε αυτές συγκεκριμένων ευαίσθητων ομάδων, όπως παιδιά και εγκύους. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας, διότι τα καλλυντικά προϊόντα είναι προϊόντα καταναλωτών που χρησιμοποιούνται ευρέως από τους πολίτες καθημερινά. [1]

Στην ΕΕ, το υπεύθυνο πρόσωπο (Responsible Person - PR), συνήθως ο κατασκευαστής ή ο εισαγωγέας, πρέπει να διασφαλίζει την ασφάλεια του προϊόντος πριν το διαθέσει στην αγορά. [7] Γενικά Το υπεύθυνο πρόσωπο έχει τη νομική ευθύνη να διασφαλίσει ότι τα καλλυντικά που παρασκευάζονται ή/και διακινούνται συμμορφώνονται με τους ισχύοντες κανονισμούς και πρότυπα καλλυντικών. [1] Για το σκοπό αυτό, ο RP πρέπει να εγγυηθεί ότι το καλλυντικό προϊόν υποβάλλεται σε αξιολόγηση ασφάλειας με βάση

τις σχετικές πληροφορίες και ότι έχει καταρτιστεί έκθεση ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων (CPSR).

Η αξιολόγηση ασφάλειας διενεργείται από τον αξιολογητή ασφαλείας (Α.Ε.), ο οποίος, σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΚ) 1223/2009, είναι άτομο, διορισμένο από το RP, ειδικευμένο στη φαρμακευτική, την τοξικολογία, την ιατρική ή παρόμοια επιστημονική επιστήμη. Επομένως, παρόλο που ακολουθούνται οι ίδιοι κανονισμοί εντός της χώρας, η CPSR μπορεί να είναι διαφορετική επειδή συντάσσεται από ειδικούς με διαφορετικό ακαδημαϊκό υπόβαθρο, εμπειρία και γνώση.

Το CPSR βρίσκεται στο αρχείο πληροφοριών προϊόντος (PIF) του καλλυντικού και χωρίζεται σε δύο μέρη:

Μέρος Α: Πληροφορίες για την ασφάλεια των καλλυντικών προϊόντων, που αποτελούνται από όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος και περιλαμβάνουν δέκα ενότητες, 1. ποσοτική και ποιοτική σύνθεση, 2. φυσικά/χημικά χαρακτηριστικά και σταθερότητα, 3. μικροβιολογική ποιότητα. 4. ακαθαρσίες, ίχνη και πληροφορίες για το υλικό συσκευασίας, 5. κανονική και εύλογα προβλέψιμη χρήση, 6. έκθεση στο καλλυντικό προϊόν, 7. έκθεση στις ουσίες, 8. τοξικολογικό προφίλ των ουσιών, 9. ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, 10. πληροφορίες για το καλλυντικό προϊόν.

Μέρος Β: Αξιολόγηση ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων, η οποία είναι η γνώμη του αξιολογητή καλλυντικής ασφάλειας για την ασφάλεια του προϊόντος και αποτελείται από τέσσερις ενότητες, 1. συμπέρασμα αξιολόγησης, 2. σήμανση ετικέτας και οδηγίες χρήσης, 3. αιτιολογία, 4. διαπιστευτήρια του αξιολογητή και έγκριση του μέρους Β.

Από την άλλη πλευρά, ο PIF περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες: περιγραφή του καλλυντικού προϊόντος, την έκθεση ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων περιγραφή της μεθόδου παραγωγής και δήλωση συμμόρφωσης με την GMP (Good Manufacturing Practice - Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική), απόδειξη της επίδρασης που ισχυρίζεται για το καλλυντικό προϊόν και δεδομένα για δοκιμές σε ζώα που πραγματοποιούνται από τον κατασκευαστή, τους αντιπροσώπους ή τους προμηθευτές του, σχετικά με την ανάπτυξη ή την αξιολόγηση ασφάλειας του καλλυντικού προϊόντος ή των συστατικών του, συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε δοκιμών σε ζώα που πραγματοποιούνται για την τήρηση των νομοθετικών ή ρυθμιστικές απαιτήσεις τρίτων χωρών.

Τόσο το CPSR όσο και το PIF πρέπει να ενημερώνονται και να τροποποιούνται κάθε φορά που γίνονται αλλαγές στο προϊόν ή κάθε φορά που γίνονται διαθέσιμες νέες πληροφορίες. Για παράδειγμα, όταν η συνταγή αλλάζει από τον κατασκευαστή, ενδέχεται

να υπάρχουν νέες πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα καθώς και τα συστατικά. Ομοίως, όταν αλλάζει ο προμηθευτής του συστατικού ή της συσκευασίας που έρχεται σε άμεση επαφή με τα καλλυντικά, τα έγγραφα πρέπει να ενημερώνονται. Επιπλέον, το RP πρέπει επίσης να παρέχει ορισμένες πληροφορίες μέσω της πύλης ειδοποίησης καλλυντικών προϊόντων (CPNP), όπως η κατηγορία και η αναγνώριση του προϊόντος, οι προβλέψιμες συνθήκες έκθεσης και η σύνθεση του πλαισίου. [7]

Η αξιολόγηση της ασφάλειας πραγματοποιείται γενικά λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρέχονται από την βιομηχανία ή σε ορισμένες περιπτώσεις από τις αρχές των κρατών μελών. Η SCCS έχει επίσης τη δυνατότητα να προσθέσει σχετικά δεδομένα από βιβλιογραφία ή άλλες σχετικές πηγές.

Μια τυπική διαδικασία αξιολόγησης ασφάλειας περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία [1]:

1) Προσδιορισμός κινδύνου

Πραγματοποιείται για τον προσδιορισμό των εγγενών τοξικολογικών ιδιοτήτων της ουσίας, δηλαδή εάν έχει τη δυνατότητα να βλάψει την ανθρώπινη υγεία. Βασίζεται σε αποτελέσματα *in vivo* μελετών, *in vitro* και *ex vivo* δοκιμών, στην *in chemico* μεθοδολογία, σε μεθόδους *silico* και *read-cross*, κλινικές μελέτες, αναφορές περιπτώσεων, επιδημιολογικές μελέτες και δεδομένα από PMS (Post-Marketing Surveillance - Εποπτεία μετά την κυκλοφορία). Εγγενείς φυσικές και χημικές ιδιότητες της ουσίας λαμβάνονται επίσης υπόψη.

2) Εκτίμηση έκθεσης

Η ανθρώπινη έκθεση υπολογίζεται με βάση τις δηλωμένες λειτουργίες και χρήσεις μιας ουσίας ως συστατικό καλλυντικών, τη ποσότητα που υπάρχει στην αντίστοιχη κατηγορία καλλυντικού προϊόντος και τη συχνότητα χρήσης τους.

3) Εκτίμηση δόσης-απόκρισης

4) Χαρακτηρισμός κινδύνου

1.4 ΔΙΕΘΝΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (International Organization for Standardization, ISO) έδωσε νέες κατευθυντήριες γραμμές για την ασφαλή παραγωγή καλλυντικών προϊόντων στα πλαίσια της Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good manufacturing practice, GMP). [8]

Η GMP διασφαλίζει πως τα προϊόντα παρασκευάζονται σε καθαρό περιβάλλον και πως δεν είναι μολυσμένα από την παραγωγή. Οποιαδήποτε πιθανή μικροβιακή μόλυνση θα οδηγήσει σε υποβάθμιση του προϊόντος και δύναται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στην υγεία του καταναλωτή. [8]

Οι ρυθμιστικές αρχές σε πολλές χώρες έχουν υιοθετήσει το πρότυπο ISO 22716:2007, αντικαθιστώντας ουσιαστικά τις υπάρχουσες οδηγίες και πρότυπα. Το ISO 22716 παρέχει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας για όσους ασχολούνται με την παρασκευή, τη συσκευασία, τη δοκιμή, την αποθήκευση και τη μεταφορά καλλυντικών προϊόντων. Το πρότυπο ασχολείται με όλες τις πτυχές της εφοδιαστικής αλυσίδας, από την έγκαιρη παράδοση πρώτων υλών και εξαρτημάτων μέχρι την αποστολή του τελικού προϊόντος στον καταναλωτή. [8]

1.5 ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ, ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ Η ΤΟΞΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ (KMT) ΟΥΣΙΕΣ (CMR SUBSTANCES)

Με βάση τις εγγενείς ιδιότητές τους, οι επικίνδυνες χημικές ουσίες ταξινομούνται σύμφωνα με το παγκόσμιο εναρμονισμένο σύστημα (Globally Harmonized System) και σε ευρωπαϊκό επίπεδο βάση του Κανονισμού 1272/2008.

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1272/2008, κοινώς αποκαλούμενος κανονισμός CLP, προβλέπει μια εναρμονισμένη ταξινόμηση ουσιών ως καρκινογόνων, μεταλλαξιογόνων ή τοξικών για την αναπαραγωγή, KMT (CMR) βάσει της γνώμης που εκπονήθηκε από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων (ECHA).

Έμφαση δίνεται σε ουσίες που είναι καρκινογόνες (C), μεταλλαξιογόνες (M) ή τοξικές για την αναπαραγωγή (R) οι οποίες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου 1A, 1B και 2. [1]

- **Κατηγορία 1A:** Γνωστό καρκινογόνο (H340), μεταλλαξιογόνο (H350) ή τοξικό για την αναπαραγωγή (H360) για τον άνθρωπο με βάση ανθρώπινα στοιχεία.
- **Κατηγορία 1B:** Εικαζόμενο καρκινογόνο (H340), μεταλλαξιογόνο (H350) ή τοξικό για την αναπαραγωγή (H360) για τον άνθρωπο βάσει μελετών που έχουν γίνει σε ζώα.
- **Κατηγορία 2:** Ύποπτο καρκινογόνο (H341), μεταλλαξιογόνο (H351) ή τοξικό για την αναπαραγωγή (H361) με βάση περιορισμένα στοιχεία από μελέτες σε ζώα ή/και σε ανθρώπους. [9]

Η χρήση των ουσιών που ταξινομούνται ως KMT (CMR) (βάσει του κανονισμού CLP) απαγορεύεται σύμφωνα με το άρθρο 15 του Ευρωπαϊκού Κανονισμού Καλλυντικών (Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1223/2009). Ωστόσο, μια ουσία KMT (CMR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καλλυντικά προϊόντα, κατ' εξαίρεση, εάν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια, με τα κριτήρια να είναι πιο αυστηρά για τις ουσίες KMT 1A (CMR 1A) και KMT 1B (CMR 1B) σε σύγκριση με τις ουσίες KMT 2 (CMR 2). Παραδείγματα για ουσίες KMT 2 (CMR 2) περιλαμβάνουν trisodium nitriloacetate (SCCS/1391/10), trimethylbenzoyldiphenylphosphine oxide (TPO) (SCCS/1528/14) polyaminopropyl biguanide (PHMB) (SCCS/1581/16), lysmeral (SCCS/1591/17), salicylic acid (SCCS/1601/18), pigmentary TiO₂ (SCCS/1617/20). [1]

Οι εν λόγω ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε καλλυντικά προϊόντα κατ' εξαίρεση εάν, ύστερα από την ταξινόμησή τους ως KMT (CMR), κατηγορίας 1A ή 1B, πληρούνται όλοι οι όροι που ακολουθούν:

α) συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις για την ασφάλεια των τροφίμων, όπως ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 178/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 28ης Ιανουαρίου 2002, για τον καθορισμό των γενικών αρχών και απαιτήσεων της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τον καθορισμό διαδικασιών σε θέματα ασφαλείας των τροφίμων·

β) δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές ουσίες, όπως τεκμηριώνεται στην ανάλυση των εναλλακτικών ουσιών·

γ) η εφαρμογή γίνεται για συγκεκριμένη χρήση της κατηγορίας του προϊόντος με γνωστή έκθεση και

δ) έχουν αξιολογηθεί από την SCCS, η οποία διαπίστωσε ότι η χρήση τους στα καλλυντικά προϊόντα είναι ασφαλής, ιδίως με βάση την συνολική έκθεση λόγω και άλλων

σημαντικών πηγών και επίσης λαμβάνοντας ιδιαίτερος υπόψη τις ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού.

Αυτό σημαίνει ότι η συνολική έκθεση στην ουσία KMT 1 (CMR 1) περιλαμβάνει όχι μόνο την ποσότητα του συστατικού που χρησιμοποιείται σε όλες τις κατηγορίες προϊόντων καλλυντικών, αλλά και τις ποσότητες που προέρχονται από άλλες πηγές (τροφή, φυτοφάρμακα, βιομηχανικά χημικά, κ.λπ.). Δεδομένου ότι τα παιδιά είναι ευάλωτα, ιδιαίτερα σε μικρή ηλικία, η αξιολόγηση ασφαλείας βασίζεται στη συνολική έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Ένα έγγραφο καθοδήγησης έχει αναπτυχθεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή με σκοπό τη διευκόλυνση μιας εναρμονισμένης προσέγγισης για την ανάπτυξη και χρήση εκτιμήσεων συνολικής έκθεσης κατά την αξιολόγηση της ασφαλούς χρήσης ουσιών KMT (CMR) ως συστατικών σε καλλυντικά. [1]

1.5.1 Καρκινογόνες Ουσίες

Οι ουσίες ορίζονται ως καρκινογόνες εάν προκαλούν όγκους (καλοήθεις ή κακοήθεις νεοπλασίες) ή αυξάνουν τη συχνότητά τους ή συντομεύουν το χρόνο εμφάνισης του όγκου όταν εισπνέονται, καταπίνονται, εφαρμόζονται δερματικά ή εγχύονται. [11]

Τα καρκινογόνα μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες: γονιδιοτοξικά και μη γονιδιοτοξικά. Η ταξινόμηση βασίζεται στον μηχανισμό δράσης τους. Η πρώτη ομάδα, συμπεριλαμβανομένων των γονιδιοτοξικών καρκινογόνων, αντιπροσωπεύεται από φορμαλδεΰδη, ακεταλδεΰδη και οξείδιο του αιθυλενίου. Ο μηχανισμός δράσης των γονιδιοτοξικών καρκινογόνων συσχετίζεται με άμεση επίδραση στο DNA των κυττάρων-στόχων. Οι περισσότερες από τις χημικές καρκινογόνες ουσίες, άμεσα ή μετά από ξενοβιοτικό μεταβολισμό, είναι υπεύθυνες για την πρόκληση βλάβης στο DNA και δρουν ως γονιδιοτοξικές ουσίες.

Πρέπει να τονιστεί ότι τα γονιδιοτοξικά καρκινογόνα θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν παράγοντες κινδύνου σε όλες τις συγκεντρώσεις, επειδή ακόμη και μία ή λίγες βλάβες του DNA μπορεί να προκαλέσουν μεταλλάξεις και να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο όγκου.

Μεταξύ της δεύτερης ομάδας, που αναφέρεται ως μη γονιδιοτοξικά καρκινογόνα, μπορούν να απαριθμηθούν τα ακόλουθα: parabens, βαρέα μέταλλα (π.χ. αρσενικό και βηρύλλιο), 1,4-διχλωροβενζόλιο, 17-β-οιστραδιόλη και κυκλοσπορίνη .

Ο μηχανισμός δράσης των μη γονιδιοτοξικών καρκινογόνων συσχετίζεται με την πρόκληση φλεγμονής, την ανοσοκαταστολή, τη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και την επίδραση στους υποδοχείς. Τα βαρέα μέταλλα είναι υπεύθυνα για την τοξικότητα συγκεκριμένων ιστών και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η κυκλοσπορίνη αντιπροσωπεύει τυπικά ανοσοκατασταλτικά, ενώ η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-ρ-διοξίνη παίζει το ρόλο των μεσολαβητών των υποδοχέων.

Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχουν καθοριστεί σαφή κριτήρια για αυτήν την ταξινόμηση λόγω ανεπάρκειας των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης των μη γονιδιοτοξικών καρκινογόνων ουσιών. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι απαραίτητοι για τη διευκόλυνση μιας ταξινόμησης με βάση την εκτίμηση του κινδύνου από την έκθεση σε πιθανές καρκινογόνες ουσίες. [11]

1.5.2 Μεταλλαξιόγονες Ουσίες

Μια μετάλλαξη ορίζεται ως μια μόνιμη αλλαγή στην ποσότητα ή τη δομή του γενετικού υλικού. Ο όρος «μεταλλαξιόγονος» χρησιμοποιείται για παράγοντες που προκαλούν αυξημένη εμφάνιση μεταλλάξεων σε πληθυσμούς κυττάρων ή/και οργανισμών και ισχύουν τόσο για κληρονομικές γενετικές αλλαγές που μπορεί να εκδηλωθούν σε φαινοτυπικό επίπεδο όσο και για τις υποκείμενες τροποποιήσεις του DNA (συμπεριλαμβανομένων συγκεκριμένων αλλαγών ζευγών βάσεων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών). Οι μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων είναι αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης/ωογένεσης και εμφανίζονται στο ωάριο ή στο σπέρμα (βλαστικά κύτταρα) και ως εκ τούτου μπορούν να μεταδοθούν στους απογόνους του οργανισμού. Οι σωματικές μεταλλάξεις είναι αυτές που συμβαίνουν σε άλλα κύτταρα εκτός από τα γεννητικά κύτταρα και δεν μπορούν να μεταδοθούν στην επόμενη γενιά.

Γονιδιοτοξικότητα: οι γενικότεροι όροι «γονοτοξικό» και «γονοτοξικότητα» ισχύουν για παράγοντες ή καταστάσεις που αλλάζουν τη δομή, το περιεχόμενο πληροφοριών ή τον διαχωρισμό του DNA, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούν βλάβη στο DNA παρεμβαίνοντας στις κανονικές διαδικασίες αντιγραφής ή που αλλοιώνουν την αντιγραφή του. [1]

1.5.3 Τοξικές για την Αναπαραγωγή Ουσίες

Ο όρος "αναπαραγωγική τοξικότητα" χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις δυσμενείς επιπτώσεις που προκαλούνται (από μια ουσία) σε οποιαδήποτε πτυχή της αναπαραγωγής θηλαστικών. Καλύπτει όλες τις φάσεις του αναπαραγωγικού κύκλου, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της αναπαραγωγικής λειτουργίας του άνδρα ή της γυναίκας και της πρόκλησης μη κληρονομήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών στους απογόνους, όπως θάνατος, καθυστέρηση ανάπτυξης, δομικές και λειτουργικές επιδράσεις. [1]

Οι πιο κοινές in vivo μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής είναι η δεύτερης γενιάς μελέτη τοξικότητας αναπαραγωγής (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD 416, 17) και η δοκιμή τερατογένεσης (OECD 414, 18).

Επικυρωμένες εναλλακτικές μέθοδοι, που καλύπτουν το μεγάλο πεδίο της αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν υπάρχουν ακόμη. [10]

1.6 ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ

Οι χημικές ουσίες που ορίζονται ως ενδοκρινικοί διαταράκτες παρεμβαίνουν στο ενδοκρινικό σύστημα του σώματος, προκαλούν δυσμενείς αναπτυξιακές, αναπαραγωγικές, νευρολογικές και ανοσολογικές επιδράσεις στους ανθρώπους, μη φυσιολογικά πρότυπα ανάπτυξης και νευροαναπτυξιακές καθυστερήσεις στα παιδιά. [12]

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ, Endocrine Disruptors-ED) είναι ουσίες ή μείγματα που βλάπτουν τις λειτουργίες του ενδοκρινικού συστήματος και προκαλούν επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία σε έναν άθικτο οργανισμό, στους απογόνους του ή σε υποπληθυσμούς. Η έκθεση σε ΕΔ μπορεί να έχει ακόμα και συνέπειες για την επόμενη γενιά. Οι ΕΔ λειτουργούν μιμούμενοι τις φυσικές ορμόνες, αλλάζοντας το μεταβολισμό τους ή δεσμεύονται με τους κυτταρικούς τους υποδοχείς, εμποδίζοντας έτσι τον ενδογενή δεσμό ορμόνης-υποδοχέα. Η δράση τους καλύπτει όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, ανθρώπινους ή ζωικούς, όπως η υδρόβια πανίδα. Οι περισσότερες επιδράσεις των ΕΔ έχουν αξιολογηθεί μετά από στοματική έκθεση ενός ζωντανού οργανισμού σε μια ουσία. Δεν υπάρχουν μελέτες κινδύνου που προκαλείται

από ΕΔ στον οποίο έχει εκτεθεί ένας οργανισμός αποκλειστικά μέσω δερματικής εφαρμογής. [13]

Τα αποτελέσματα ποικίλλουν από τη μια ουσία στην άλλη και, για την ίδια ουσία, από το ένα εκτεθειμένο είδος στο άλλο. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι δεν είναι όλες οι ουσίες που έχουν αναπαραγωγική τοξικότητα απαραίτητα ΕΔ. Για παράδειγμα, η αιθανόλη έχει άμεση τοξική επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα αλλά δεν αλληλοεπιδρά με το ενδοκρινικό σύστημα και επομένως δεν ταξινομείται ως ΕΔ. [13]

1.6.1 Μονοπάτια Έκθεσης Ενδοκρινικών Διαταρακτών

Η ανθρώπινη έκθεση σε ΕΔ μπορεί να συμβεί μέσω της κατάποσης τροφής, σκόνης και νερού, με εισπνοή των αερομεταφερόμενων σωματιδίων, της δερματικής επαφής και της μητρικής έκθεσης.

Η πρωτογενής έκθεση για τα καλλυντικά είναι το δέρμα. Τα περισσότερα καλλυντικά προϊόντα εφαρμόζονται απευθείας στο δέρμα και τα συστατικά τους μπορούν να διαπεράσουν τον φραγμό του δέρματος και να εισέλθουν στη κυκλοφορία μέσω διαφόρων οδών. Επιπλέον, η έκθεση μπορεί να συμβεί μέσω εισπνοής, όπως στην περίπτωση αρωμάτων και σπρέι μαλλιών, καθώς και μέσω κατάποσης, όπως η περίπτωση των κραγιόν.

Αν και ο περιβαλλοντικός κίνδυνος δεν είναι πλήρως κατανοητός, είναι ωστόσο γνωστό ότι υπάρχει. Πολλές ουσίες που βρίσκονται στα καλλυντικά καταλήγουν στα φυσικά οικοσυστήματα μέσω των λυμάτων εγκαταστάσεις επεξεργασίας, νερό που χρησιμοποιείται για προσωπική υγιεινή και θαλασσινό νερό που χρησιμοποιείται από κολυμβητές χρήση αντηλιακών, καθώς και μέσω χωματερών όπου υπάρχουν υπολείμματα καλλυντικών προϊόντων η συσκευασία μπορεί να εισέλθει στο έδαφος. Η δυνατότητα βιοσυσσώρευσης συστατικών καλλυντικών στον λιπώδη ιστό των ψαριών, η παρουσία τέτοιων συστατικών στα θαλάσσια μύδια και η ικανότητα των φίλτρων UV να προκαλούν λεύκανση των κοραλλιών είναι όλα σημαντικά περιβαλλοντικά ανησυχίες. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στα επιστημονικά στοιχεία και είναι προκλητικό για να εδραιωθεί απόλυτη βεβαιότητα, καθώς ορισμένοι ΕΔ μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις ακόμη και σε χαμηλές δόσεις.

Επιπλέον, ο καθορισμός μιας αιτιώδους σχέσης μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης μιας ασθένειας είναι σχεδόν αδύνατο να επιβεβαιωθεί. [14]

1.6.2 Ρυθμιστικές Διατάξεις

Σε κανονιστικούς όρους, ο ορισμός των ΕΔ παραμένει υπό συζήτηση. Το 2002, το πρωτόκολλο δοκιμής και αξιολόγησης ενδοκρινικών διαταραχών (Endocrine Disruptor Testing and Assessment, EDTA - Δοκιμή και αξιολόγηση ενδοκρινικών διαταραχών) καθόρισε πέντε διαφορετικά επίπεδα έρευνας για την ανίχνευση ουσιών ΕΔ [13]:

Επίπεδο 1: διαθέσιμα δεδομένα και μοντέλα υπολογιστών χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση ουσιών και μηχανισμών με σειρά προτεραιότητας.

Επίπεδο 2: in vitro δοκιμές παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανισμούς/μονοπάτια.

Επίπεδο 3: in vivo δοκιμές παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανισμούς/μονοπάτια

Επίπεδο 4: in vivo δοκιμές παρέχουν πληροφορίες για επιβλαβείς επιπτώσεις σε ολόκληρο το σώμα.

Επίπεδο 5: in vivo δοκιμές παρέχουν πληροφορίες για τις δυσμενείς επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταραχών στον κύκλο ζωής των οργανισμών.

Για τα καλλυντικά, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε αναθεώρηση του κανονισμού σχετικά με τις ουσίες με ιδιότητες ενδοκρινικής διαταραχής. Συνήχθη το συμπέρασμα ότι επαρκή εργαλεία είναι διαθέσιμα για τη ρύθμιση της χρήσης καλλυντικών ουσιών που παρουσιάζουν δυνητικό κίνδυνο για ανθρώπινη υγεία, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης ιδιοτήτων ΕΔ. Για περιβαλλοντικές ανησυχίες, εξετάζεται η εφαρμογή του κανονισμού REACH». Η SCCS παρακολουθεί στενά αυτή τη διαδικασία και συμμετέχει ενεργά στην αξιολόγηση ασφάλειας πιθανών ουσιών ΕΔ που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά. Λόγω της απαγόρευσης των δοκιμών σε ζώα βάσει του κανονισμού για τα καλλυντικά, είναι πλέον εκτός πεδίου εφαρμογής δοκιμάστε τα συστατικά καλλυντικών in vivo για πιθανές ενδοκρινικές διαταραχές. [1]

Στον Κανονισμό Καλλυντικών REACH, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες διατάξεις για τους EDs. Με βάση τον κανονισμό, οι ορμονοδραστικές ουσίες μπορούν να αναγνωριστούν ως Ουσίες Υψηλού Κινδύνου (Substances of Very High Concern, SVHC) μαζί με χημικές

ουσίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν καρκίνο, μεταλλάξεις και τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αναθέτει στην SCCS τη διεξαγωγή αξιολογήσεων ασφάλειας των ουσιών που χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των ουσιών SVHC και των ναουλικών. Μια χημική ουσία μπορεί να προταθεί ως ουσία SVHC από ένα κράτος μέλος ή από τον ECHA εάν πληροί τα καθορισμένα κριτήρια.[14]

Όταν μια ουσία που χαρακτηρίζεται ή θεωρείται δυνητικός διαταράκτης της ενδοκρινικής λειτουργίας έχει επίσης καταταγεί ως ουσία KMT (CMR), τότε η άρθρο 15 του Κανονισμού Καλλυντικών ισχύει, και η ουσία απαγορεύεται εκτός αν χορηγηθεί εξαίρεση από αυτή την απαγόρευση υπό τις αυστηρές προϋποθέσεις που καθορίζονται στο άρθρο 15, παράγραφοι 1 και 2 (Συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ασφάλειας της γενικής νομοθεσίας για τα τρόφιμα, περιορισμός της χρήσης σε συγκεκριμένη κατηγορία προϊόντων, έλλειψη κατάλληλων εναλλακτικών ουσιών, αξιολόγηση και θετική γνώμη από την SCCS ως προς την ασφαλή χρήση της ουσίας σε καλλυντικά προϊόντα).[6]

Για τους εντοπισμένους ή δυνητικούς διαταράκτες της ενδοκρινικής λειτουργίας που δεν έχουν καταταγεί ως ουσίες KMT (CMR), η χρήση τους σε καλλυντικά ρυθμίζεται από τις γενικές διατάξεις του άρθρου 31 του Κανονισμού Καλλυντικών, το οποίο απαιτεί επιστημονική γνώμη από την SCCS. [2]

Η SCCS συμμετέχει ενεργά στην αξιολόγηση ασφαλείας πιθανών ουσιών που επηρεάζουν το ενδοκρινικό σύστημα και χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά. Λόγω της απαγόρευσης των δοκιμών σε ζώα στον τομέα των καλλυντικών, είναι πλέον αδύνατον να δοκιμάζονται συστατικά καλλυντικών in vivo για πιθανές ενδοκρινικές επιπτώσεις. Τα συστατικά καλλυντικών μπορούν, συνεπώς, να αξιολογούνται για την ενδοκρινική δραστηριότητα με μια σταδιακή προσέγγιση χρησιμοποιώντας δεδομένα που παράγονται εκτός του τομέα της κοσμητολογίας ή, για ένα νέο συστατικό, χρησιμοποιώντας εναλλακτικές μεθόδους (in chemico, in silico μοντέλα, Rax (read-across), in vitro δοκιμές, άλλες μηχανιστικές τεχνικές όπως 'omics').

Στο Μνημόνιο για τους Ενδοκρινικούς Διαταράκτες (SCCS/1544/14) της 16ης Δεκεμβρίου 2014, η SCCS καθόρισε τα κριτήρια για την αξιολόγηση της ασφάλειας των ενδοκρινικών διαταρακτών. Η SCCS έχει αξιολογήσει συστατικά καλλυντικών για τα οποία υπάρχουν υποψίες ότι έχουν ιδιότητες ενδοκρινικής διαταραχής και έχει εκδώσει επιστημονικές γνωμοδοτήσεις για αυτά τα συστατικά, όπως συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Parabenes	Cosmetic preservatives
Homosalad	In sunscreens as a UV filter and skin care products
Benzophenones	To protect cosmetics from the effects of UV radiation
4-methylbenzylidene-camphor and 3-benzylidene-camphor	UV filters
Melatonin	Antioxidant
Resorcinol	For hair dyeing
Cyclomethicone	It has various properties, it is antistatic, softens and smoothens the skin and takes care of the hair

Πίνακας 1.1: Ουσίες με προοπτική ενδοκρινικής διαταραχής. [14]

Άλλες ουσίες μπορεί να είναι φθαλικές ενώσεις (πλαστικοποιητές, λιπαντικά, διαλύτες κ.ά.), άλατα αλουμινίου (αντιδρωτικοί παράγοντες) και νανοσωματίδια.

Αυτές οι απόψεις υποδεικνύουν ότι οι ουσίες με ιδιότητες διαταραχής του ενδοκρινικού συστήματος πρέπει να εξεταστούν βάσει της αξιολόγησης ασφαλείας από το Συμβούλιο Επιστημονικής Επιτροπής για την Ασφάλεια των Καταναλωτικών Προϊόντων (SCCS), λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που σχετίζονται με τις απαγορευμένες δοκιμές σε ζώα, και λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα από μελέτες in vitro και in vivo.

Η SCCS έχει πραγματοποιήσει αξιολογήσεις ασφαλείας για διάφορες κατηγορίες διαταρακτών του ενδοκρινικού συστήματος. Ενώ μπορεί να έχει επιβεβαιώσει την ασφάλεια ορισμένων τύπων διαταρακτών του ενδοκρινικού συστήματος, δεν έχει εξαιρέσει τον κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία από άλλες κατηγορίες όπως (isopropylparaben, isobutylparaben, phenylparaben, benzylparaben, and pentylparaben). Ορισμένα parabens έχουν απαγορευτεί στην καλλυντική βιομηχανία, ειδικά αυτά που προορίζονται για χρήση στην περιοχή της πάνας σε βρέφη και παιδιά κάτω των τριών ετών. Άλλα parabens, συμπεριλαμβανομένων των μεθυλικών, εθυλικών, προπυλικών και βουτυλικών parabens, θεωρούνται γενικά ασφαλή, εφόσον η συγκεντρωμένη συγκέντρωσή τους στα καλλυντικά δεν υπερβαίνει το 0,4% για κάθε παραβένιο ή το 0,8% για μείγματα διάφορων parabens.

Οι ουσίες που αναγνωρίζονται ως διαταράκτες του ενδοκρινικού συστήματος υπόκεινται στη γενική αξιολόγηση ασφαλείας από το SCCS. Χειρίζονται όπως και άλλες ουσίες που

προκαλούν ανησυχίες για την ανθρώπινη υγεία και υπόκεινται σε κανονιστικά μέτρα περίπτωση προς περίπτωση βάσει των γενικών απαιτήσεων της νομοθεσίας. [14]

Για ένα νέο συστατικό καλλυντικών, λόγω της απαγόρευσης των δοκιμών σε ζώα, ο χαρακτηρισμός θα περιοριστεί, ωστόσο, στη μελέτη της ενδοκρινικής δραστηριότητας στο επίπεδο 1 (υφιστάμενα δεδομένα και χρήση δεδομένων in vivo εάν έχουν δημιουργηθεί πριν από την απαγόρευση σε ζώα ή για άλλη κανονιστική σκοπό από τα καλλυντικά) και το επίπεδο 2 (in vitro δοκιμές) του αναθεωρημένου Ενωσιολογικού Πλαισίου του ΟΟΣΑ. [1]

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η αναζήτηση μελετών ασφαλείας στα καλλυντικά προϊόντα αναφορικά με καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες καθώς και ενδοκρινικούς διαταράκτες. Σε αυτό το πλαίσιο, αναζητήθηκαν στην διεθνή βιβλιογραφία και θα παρουσιαστούν μελέτες των τελευταίων επτά ετών για ουσίες που έχουν ήδη καταταχθεί στις παραπάνω κατηγορίες, αλλά και για δυνητικά υποψήφιες προς ένταξη ουσίες.

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία αφορά στη βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση μελετών ασφαλείας που αναφέρονται σε καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή/και τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες καθώς και σε ενδοκρινικούς διαταράκτες που μπορεί να συναντήσουμε σε καλλυντικά σκευάσματα. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τρεις ευρέως αναγνωρισμένες και έγκυρες πλατφόρμες αναζήτησης επιστημονικών άρθρων, το Scopus, το Google Scholar, και το Pubmed. Η αναζήτηση πηγών περιορίστηκε στο χρονικό διάστημα 2018-2024 και οι λέξεις κλειδιά που κρίθηκε ότι εξυπηρετούσαν τους ερευνητικούς σκοπούς της εργασίας ήταν Cosmetics / Carcinogenic / Mutagenic / Toxic for Reproduction / Safety / Safety Studies / Endocrine Disruptors.

Τα άρθρα τα οποία αποκλείστηκαν από την έρευνα ήταν αυτά τα οποία είτε δεν είχαν άμεση συσχέτιση με τα καλλυντικά προϊόντα, ή δεν υπήρχε η δυνατότητα ελεύθερης πρόσβασης ή ήταν γραμμένα σε γλώσσα διαφορετική από τα αγγλικά και τα ελληνικά. Τα πιο πολλά από αυτά ερευνούσαν θέματα που αφορούσαν, το περιβάλλον, τα πλαστικά υλικά, την ιατρική επιστήμη καθώς και τα τρόφιμα

3.2 ΌΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ / ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

- Καλλυντικά Προϊόντα / Cosmetics
- Ασφάλεια / Safety
- Καλλυντικό Συστατικό / Cosmetic Ingredient
- Μελέτες Ασφαλείας / Safety Studies
- Τοξικό για την Αναπαραγωγή / Toxic for reproduction
- Καρκινογόνο / Carcinogenic
- Μεταλλαξιογόνο / Mutagenic
- Ενδοκρινικοί Διαταράκτες / Endocrine Disruptors

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα τελευταία 7 χρόνια ανά βιβλιογραφική βάση δεδομένων, παρουσιάζονται αναλυτικά στο Παράρτημα Α της παρούσας εργασίας. Σε κάθε πλατφόρμα αναζήτησης έγινε πάνω από ένας συνδυασμός λέξεων κλειδιών, προκειμένου να προκύψει ένας ικανός αριθμός αποτελεσμάτων που να έχει την μέγιστη δυνατή συσχέτιση με το θέμα της εργασίας. Η παράθεση των αποτελεσμάτων στο Παράρτημα γίνεται όπως προέκυψαν από την αναζήτηση στην πλατφόρμα.

Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται τα συνολικά αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναζήτηση στις πλατφόρμες PubMed, Scopus και Google Scholar, βάσει των λέξεων-κλειδιών που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και ο αριθμός των αποτελεσμάτων που πληρούσαν τα καθορισμένα κριτήρια επιλογής.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ
«COSMETICS AND CARCINOGENIC AND SAFETY»	28 Παράρτημα Α, Πίνακας 1Α	1 Παράρτημα Α, Πίνακας 1Α, Α/Α άρθρον: 7
«COSMETICS AND MUTAGENIC AND SAFETY»	44 Παράρτημα Α, Πίνακας 2Α	Κανένα
«COSMETICS AND "TOXIC FOR REPRODUCTION" AND SAFETY»	173 Παράρτημα Α, Πίνακας 3Α	2 Παράρτημα Α, Πίνακας 3Α, Α/Α άρθρων: 23, 27
«COSMETICS AND "ENDOCRINE DISRUPTORS" AND SAFETY»	16 Παράρτημα Α, Πίνακας 4Α	2 Παράρτημα Α, Πίνακας 4Α, Α/Α άρθρων: 12, 13

Πίνακας 4.1: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα PubMed.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ
«COSMETICS AND CARCINOGENIC AND SAFETY»	51 Παράρτημα Α, Πίνακας 1B	1 Παράρτημα Α, Πίνακας 1B, A/A άρθρου: 43
«COSMETICS AND MUTAGENIC AND SAFETY»	35 Παράρτημα Α, Πίνακας 2B	1 Παράρτημα Α, Πίνακας 2B, A/A άρθρων: 26
«COSMETICS AND TOXIC FOR REPRODUCTION AND SAFETY»	4 Παράρτημα Α, Πίνακας 3B	1 Παράρτημα Α, Πίνακας 3A, A/A άρθρων: 3
« COSMETICS AND ENDOCRINE AND DISRUPTORS AND SAFETY»	53 Παράρτημα Α, Πίνακας 4B	2 Παράρτημα Α, Πίνακας 4A, A/A άρθρων: 39, 46

Πίνακας 4.2: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα Scopus.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ
«COSMETICS AND CARCINOGENIC AND MUTAGENIC AND REPROTOXIC AND SAFETY»	606	1 Παράρτημα Α, Πίνακας 1Γ
«"COSMETIC INGREDIENT" AND "ENDOCRINE DISRUPTORS" AND SAFETY »	208	2 Παράρτημα Α, Πίνακας 2Γ
« COSMETICS AND "ENDOCRINE DISRUPTORS" AND "SAFETY STUDIES»	78	2 Παράρτημα Α, Πίνακας 3Γ

Πίνακας 4.3: Σύνοψη αποτελεσμάτων από την αναζήτηση δημοσιεύσεων στην πλατφόρμα Google Scholar.

Λόγω του μεγάλου αριθμού δημοσιεύσεων που εντοπίστηκαν στη πλατφόρμα αναζήτησης Google scholar με τους παραπάνω συνδυασμούς λέξεων-κλειδιών, στους αντίστοιχους πίνακες παρατίθενται μόνο τα άρθρα που κρίθηκαν άμεσα συναφή με το θέμα και πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν τεθεί.



4.2 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

4.2.1 Χρόνια τοξική επίδραση του triclosan στο αναπαραγωγικό σύστημα αλμπίνο αρουραίων. [15]

Το Triclosan (TCS) είναι μια αντιμικροβιακή ουσία που εμπεριέχεται σε διάφορα είδη προσωπικής φροντίδας, σε καθαριστικά, φυτοφάρμακα και άλλα καταναλωτικά αγαθά. Παρόλο που δεν αναμενόταν να προκαλέσει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των ανθρώπων, υπάρχουν υποψίες ότι είναι κυτταροτοξικό, σε σχέση με ορισμένες μορφές καρκινικών κυττάρων του μαστού σε *in vitro* αναλύσεις. Επίσης, φαίνεται να επηρεάζει τη φυσιολογία του ανθρώπινου ενδομητρίου, γεγονός που ενδέχεται με τη σειρά του να επηρεάσει τη γονιμότητα και την εγκυμοσύνη. Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι μπορεί να προκαλέσει ηπατικούς όγκους, καθώς και νευροεκφυλιστικές αλλαγές στον εγκέφαλο και στην ανάπτυξη τους. Επιπλέον, υπάρχουν υποψίες ότι σε χαμηλές δόσεις μπορεί να λειτουργεί ως ενδοκρινικός διαταράκτης, διαταράσσοντας την ισορροπία των θυρεοειδικών ορμονών και των ορμονών του φύλου. Τέλος, υπάρχει ανησυχία για το ότι μπορεί να έχει τοξικές επιδράσεις στην ανδρική αναπαραγωγή, καθώς μειώνει το μέγεθος των όρχεων, την πυκνότητα των σπερματοζωαρίων και την παραγωγή τεστοστερόνης στα κύτταρα Leydig. *«Συνεπώς, η τρικλοζάνη μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή και τη μορφολογία του σπέρματος στους άνδρες, με το όριο τοξικότητάς της να είναι αρκετά χαμηλό, κάνοντάς τους ιδιαίτερα ευαίσθητους σε αυτές τις επιπτώσεις.»* [16]

Η συγκεκριμένη εργασία ήταν μια πειραματική μελέτη δοκιμής περιπτώσεων-μαρτύρων (case-control). Ο σκοπός της ήταν η αξιολόγηση της χρόνιας τοξικότητας της τρικλοζάνης σε όρχεις και ωοθήκες φυσιολογικών ενήλικων αλμπίνο αρουραίων, μέσω μέτρησης των επιπέδων ορμονών όπως της τεστοστερόνης, των οιστρογόνων, της θυλακιοτρόπου ορμόνης FSH (Follicle-stimulating hormone) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης LH (Follicle-stimulating hormone) καθώς και η αξιολόγηση ιστοπαθολογικών και υπερδομικών αλλαγών σε όρχεις και ωοθήκες.

Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 80 κανονικοί ενήλικοι αλμπίνο αρουραίοι, 40 άρρενες και 40 θηλυκοί. Τα ζώα χωρίστηκαν σε 8 ίσες ομάδες, 4 ομάδες αρσενικών και 4 θηλυκών αρουραίων. Συγκεκριμένα προέκυψαν δυο ομάδες ελέγχου,

δυο ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε αδρανές έκδοχο, δυο ομάδες που τους χορηγήθηκε Triclosan από το στόμα καθώς και δυο ομάδες που εκτέθηκαν δερματικά σε Triclosan.

Στις ομάδες που έλαβαν δόσεις τρικλοζάνης από το στόμα, χορηγήθηκαν 435 mg/kg σωματικού βάρους, ενώ στις ομάδες με την δερματική έκθεση, 600 mg/kg σωματικού βάρους, για δώδεκα εβδομάδες.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν το Triclosan προκάλεσε χαμηλά επίπεδα σεξουαλικών ορμονών όπως τεστοστερόνη, οιστρογόνα, FSH και LH και ότι επηρέασε τον αριθμό και την κινητικότητα και την βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, κυρίως στη περίπτωση της στοματικής χορήγησης και προκάλεσε ιστοπαθολογικές και υπερδομικές αλλαγές στους όρχεις και τις ωοθήκες σε ομάδες εκτεθειμένες στο στόμα και στο δέρμα.

4.2.2 Benzophenone-3: περιεκτική ανασκόπηση των τοξικολογικών και ανθρώπινων στοιχείων με μετα-ανάλυση μελετών ανθρώπινης βιοπαρακολούθησης. [17]

Η βενζοφαινόνη-3 (Benzophenone-3, BP-3) και ο κύριος μεταβολίτης της η βενζοφαινόνη-1 (Benzophenone-1, BP-1), χρησιμοποιούνται ευρέως ως φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας σε αντηλιακά και καλλυντικά ή ως σταθεροποιητές για την πρόληψη της φωτοαποδόμησης των προϊόντων. Τα τελευταία χρόνια οι διεθνείς ρυθμιστικοί φορείς εξετάζουν ενδελεχώς το προφίλ των ουσιών αυτών, καθώς υπάρχουν ανησυχίες για το ότι μπορούν να δράσουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες.

Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν α) να προσδιορίσει τις πηγές έκθεσης στη BP-3 και BP-1, β) να συγκρίνει και να αναλύσει τα παγκόσμια δεδομένα ανθρώπινης βιοπαρακολούθησης (human biomonitoring, HBM), γ) να συνοψίσει και να αξιολογήσει τα τοξικοκινητικά δεδομένα που ελήφθησαν από ζώα και ανθρώπους *in vitro* και *in vivo* δ) να αναλύσει όλες τις σχετικές διαθέσιμες μελέτες ανθρώπινης έκθεσης-έκβασης στην υγεία και ε) να εντοπίσει τυχόν ερευνητικά κενά.

Για το σκοπό αυτό αξιοποιήθηκαν επιστημονικές δημοσιεύσεις που είναι διαθέσιμες στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE χωρίς περιορισμούς ημερομηνίας. Συνολικά 1.635 τίτλοι και περιλήψεις εξετάστηκαν και 254 αναφορές αξιολογήθηκαν και καταγράφηκαν. Η ολοκληρωμένη ανάλυσή έδειξε ότι η μέγιστη συγκέντρωση BP-3 που επιτυγχάνεται μετά από μία μόνο εφαρμογή σε ολόκληρο το σώμα ενός εμπορικά διαθέσιμου αντηλιακού (4% w/w), μπορεί να συμπίπτει με εκείνη τη συγκέντρωση που προκαλεί ενδοκρινικές διαταραχές *in vitro* και με τη συγκέντρωση που προκαλεί *in vivo* ανεπιθύμητα αναπαραγωγικές επιπτώσεις σε θηλυκά τρωκτικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα τρωκτικά περιλάμβαναν παρατεταμένο οιστρικό κύκλο, αλλοιωμένη έκφραση γονιδίου υποδοχέα οιστρογόνου της μήτρας, υπερπλασία του ενδομητρίου και αλλοιωμένο πολλαπλασιασμό και ιστολογία του μαστικού αδένου, ενώ τα ανθρώπινα δεδομένα έδειξαν ορμονικές αλλαγές στον εμμηνορροϊκό κύκλο και αυξημένο κίνδυνο ινομυωμάτων της μήτρας και ενδομητρίωση. Μεταξύ των τρόπων δράσης που αναφέρθηκαν (οιστρογόνο, αντι-ανδρογόνο, θυρεοειδής, κ.λπ.), η BP-3 και ιδιαίτερα η BP-1 εμφάνισαν οιστρογονική δράση σε συγκεντρώσεις που σχετίζονται με τον άνθρωπο.

Σύμφωνα με την τελευταία γνώμη της SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety Scientific Committee on Consumer Safety - Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών) παρότι υπάρχουν ενδείξεις ότι η BP-3 μπορεί να έχει ενδοκρινικές επιδράσεις, τα συνολικά στοιχεία δεν είναι αρκετά πειστικά προς το παρόν. Η τρέχουσα εργασία διαφέρει από αυτήν την άποψη, βρίσκοντας επαρκή *in vitro* στοιχεία για τον προσδιορισμό της BP-3 ως έναν εν δυνάμει ενδοκρινικό διαταράχτη και μέτρια στοιχεία από *in vivo* μελέτες, κατά τις οποίες σε χαμηλές και μέτριες δόσεις η BP-3 βρέθηκε να επηρεάζει το ενδοκρινικό σύστημα. Παρουσιάζεται λοιπόν η ανάγκη επανεξέτασης του τελευταίου ευρωπαϊκού κανονισμού, καθώς η ανάλυσή που πραγματοποιήθηκε, σε συνδυασμό με άλλες πρόσφατες εργασίες δείχνουν ότι μπορεί να μην είναι επαρκώς προστατευτικός. Τονίζεται επίσης ότι το BP-1 θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση κινδύνου και τη χάραξη πολιτικής μαζί με το BP-3.

Ένα άλλο ρυθμιστικό κενό που θίγεται, είναι η απουσία αξιολογήσεων κινδύνου μείγματος για συνυπάρχοντα φίλτρα UV (Ultraviolet) και άλλες ενώσεις με παρόμοιες δυσμενείς επιπτώσεις. Απαιτούνται λοιπόν μελέτες περιπτώσεων όπου συγχορηγείται BP-3 με άλλους συχνά χρησιμοποιούμενους αντηλιακούς παράγοντες, καθώς και άλλες χημικές ουσίες που ενεργοποιούν παρόμοιες οδούς.

4.2.3 Ασφάλεια φίλτρων UV τύπου βενζοφαινόνης: μια μίνι ανασκόπηση που εστιάζει στην καρκινογένεση, την αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα. [18]

Οι βενζοφαινόνες (Benzophenones, BPs - βενζοφαινόνες), είναι ουσίες που προστατεύουν το δέρμα από την υπεριώδη ακτινοβολία και χρησιμοποιούνται ευρέως σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας λόγω της χαμηλής τους τιμής και της αποτελεσματικότητάς τους. Ωστόσο, η συχνή έκθεση σε αυτές προκαλεί ανησυχίες, καθώς έχουν συνδεθεί με ενδοκρινικές διαταραχές, καρκινογένεση και επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη. Παρά την ευρεία χρήση τους, η κατανόηση των κινδύνων που σχετίζονται με τις βενζοφαινόνες είναι περιορισμένη, λόγω της ποικιλομορφίας τους και της έλλειψης επαρκών τοξικολογικών μελετών.

Στη παρούσα δημοσίευση γίνεται ανασκόπηση σε μελέτες που αφορούν στην καρκινογένεση, στην αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα των BPs, προκειμένου να διευρυνθεί η γνώση σχετικά με τους κινδύνους των BPs και να εντοπιστούν πιο ασφαλείς BPs.

Μελέτες για το 2-OH-4-MeOBP (2-hydroxyl-4-methoxyl benzophenone) επιβεβαίωσαν ότι προκάλεσε τη μεγαλύτερη βλάβη, όπως η διαιώνιση καρκινικών κυττάρων και εμφάνιση μεταστάσεων, η επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα, στη διαφοροποίηση του φύλου και στη νευρολογική ανάπτυξη. Επομένως, οι άνθρωποι θα πρέπει να είναι προσεκτικοί χρησιμοποιώντας καλλυντικά που περιέχουν 2-OH-4-MeOBP.

Περιορισμένες μελέτες έδειξαν επίσης ότι ορισμένες υδροξυλιωμένες BPs όπως η 4-OHBP (4-hydroxyl benzophenone), η 2,4-OHBP (2,4-dihydroxyl benzophenone), και 2,2',4,4'-OHBP (2,2',4,4'-tetrahydroxyl benzophenone), ενδέχεται να επηρεάσουν την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα για την αξιολόγηση της αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τους τοξικότητας.

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη αξίζει να σημειωθεί ότι οι υποκαταστάσεις λειτουργικών ομάδων επηρεάζουν σημαντικά την αλληλεπίδραση μεταξύ των BPs και βιομορίων όπως το DNA, τα καρκινικά κύτταρα και το σπερματικό υγρό, με αποτέλεσμα να προκύπτουν διαφορετικά επίπεδα τοξικότητας ανά περίπτωση. Γι' αυτό και απαιτείται περισσότερη έρευνα για τη μελέτη των επιδράσεων αυτών, προκειμένου να

αξιολογηθούν κατάλληλα τα ήδη υπάρχοντα BPs ή για να βρεθούν υποκατάστατα. Χρειάζεται επίσης να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη μεταφορά, τη συσσώρευση και τον μετασχηματισμό των BPs *in vivo*, την τοξικότητα των μεταβολιτών τους και το εάν ορισμένα BPs θα προκαλέσουν ειδική για το φύλο τοξικότητα. Επιπλέον, οι BPs συχνά συνυπάρχουν στο περιβάλλον και στο ανθρώπινο σώμα, και μελλοντικές μελέτες πρέπει επίσης να μελετήσουν τους συνδυασμένους τοξικούς κινδύνους αυτών των BP.

Εν ολίγοις, είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η καρκινογένεση, η αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα των BPs, η οποία είναι μεγάλης σημασίας για τη θέσπιση λογικών προτύπων περιεκτικότητας BPs στα καλλυντικά.

4.2.4 Εκτίμηση του γονοτοξικού δυναμικού του mintlactone. [19]

Η Mintlactone (3,6-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1-benzofuran-2(4H)-one, CAS Number 13341-72-5) είναι ένα άρωμα που χρησιμοποιείται σε πολλά καλλυντικά και προϊόντα οικιακής χρήσης. Ενώ η εκτίμηση της συστημικής έκθεσης της Mintlactone ως αρωματικό συστατικό είναι κάτω από το όριο τοξικολογικής ανησυχίας, η συνολική εκτίμηση της χρόνιας συστημικής έκθεσης υπερβαίνει το όριο τοξικολογικής ανησυχίας (Threshold of Toxicological Concern, TTC). Συνεπώς, οι δοκιμές γονοτοξικότητας της τέθηκαν σε προτεραιότητα, ως μέρος του συνεχούς προγράμματος αναθεώρησης και αξιολόγησης συστατικών της βιομηχανίας αρωμάτων.

«Ο στόχος αυτής της εργασίας ήταν να παρουσιάσει τις δράσεις του Research Institute for Fragrance Materials, Inc. (RIFM) για την αξιολόγηση της Mintlactone και να παράσχει μια ενοποιημένη αναφορά των δεδομένων γονοτοξικότητας που συλλέχθηκαν».

Προκειμένου να αξιολογηθεί το γονοτοξικό δυναμικό της Mintlactone, διεξήχθησαν *in vitro* και *in vivo* γονοτοξικές δοκιμές. Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης διέφεραν σε διαφορετικές παρτίδες διαφορετικής καθαρότητας, με θετικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μόνο για το στέλεχος TA98 του *Salmonella typhimurium*. Μια *in vivo* δοκιμασία θεωρήθηκε επίσης θετική σε ήπαρ θηλυκών ποντικών, αλλά αρνητική σε αρσενικά ποντίκια. Αντίθετα, οι δοκιμές μικροπυρήνων *in vitro* και *in vivo*, καθώς και οι δοκιμές τρισδιάστατου μικροπυρήνα δέρματος, ήταν αρνητικές, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει βλάβη χρωμοσώματος ή DNA. Οι

υποκείμενες αιτίες για αυτά τα αντιφατικά αποτελέσματα δεν είναι σαφείς. «Καθώς υπάρχει έλλειψη επιστημονικών πληροφοριών σχετικά με την καθαρότητα και τη σταθερότητα αποθήκευσης του *Mintlactone*, η ασφάλειά του για χρήση ως συστατικό αρώματος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί».

4.2.5 Τοξικότητα των συντηρητικών καλλυντικών parabens (παραβένια), φαινοξυαιθανόλης και χλωροφενεσίνης στα επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου μείβομιανού αδένου. [20]

Συντηρητικά των καλλυντικών, όπως το χλωριούχο βενζαλκόνιο και η φορμαλδεΰδη, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα τοξικά για τα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου μείβομιανού αδένου (human meibomian gland epithelial cells, HMGECS - (Chen, 2018). [21] Η έκθεση σε αυτούς τους παράγοντες, σε συγκεντρώσεις εγκεκριμένες για ανθρώπινη χρήση, οδηγεί τα HMGECS σε κυτταρική ατροφία και θάνατο μέσα σε λίγες ώρες. Στην παρούσα εργασία αναφέρεται ότι αυτές οι επιδράσεις ίσως δεν είναι μοναδικές και ότι και άλλα συντηρητικά καλλυντικών ασκούν δυσμενείς επιπτώσεις στα HMGECS. Τέτοιες ενώσεις μπορεί να είναι τα parabens (παραβένια - εστέρες παρα - υδροξυβενζοϊκού οξέος), η φαινοξυαιθανόλη και η χλωροφενεσίνη, που έχει αναφερθεί ότι είναι τοξικά για τα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα, το ήπαρ και τα νεφρά, καθώς και ότι ερεθίζουν τα μάτια.

Για να εκλεχθεί η υπόθεσή αυτή, εξετάστηκε η επίδραση των ουσιών αυτών στη μορφολογία, τη σηματοδότηση, την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και την έκφραση των λιπιδίων των “αθάνατων” (I)HMGECS. Τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν εργαστηριακά υπό συνθήκες πολλαπλασιασμού ή διαφοροποίησης με ποικίλες συγκεντρώσεις μεθυλοπαραμπέν, αιθυλοπαραμπέν, φαινοξυαιθανόλης και χλωροφενεσίνης έως και 5 ημέρες. Επιλέχθηκε να γίνει διερεύνηση της επίδρασης του μεθυλοπαραβενίου και του αιθυλοπαραβενίου στα (I)HMGECS επειδή αυτοί οι εστέρες π-υδροξυβενζοϊκού οξέος είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα παραβένια (parabens). Αυτές οι ενώσεις έχουν εγκριθεί για καλλυντική χρήση σε συγκεντρώσεις έως 0,8% για μείγματα παραβενίων και 0,4% για χρήση ενός μόνο παραβενίου.

Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι μια έκθεση 30 λεπτών των (I)HMGECS σε αυτά τα συντηρητικά, οδηγεί σε σημαντική μείωση της δραστηριότητας του κυτταρικού μονοπατιού μεταγωγής σημάτων Akt (πρωτεϊνική κίνηση B). Αυτή η επίδραση είναι δόσοεξαρτώμενη και εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις ίσες και μικρότερες από εκείνες τις δόσεις που έχουν εγκριθεί για ανθρώπινη χρήση.

Περαιτέρω, μια 24ωρη έκθεση των (I)HMGECS σε συγκεντρώσεις μεθυλπαραβενίου, αιθυλοπαραβενίου, φαινοξυαιθανόλης και χλωροφενεσίνης κοντά στην εγκεκριμένη ανθρώπινη δόση προκάλεσε την κυτταρική ατροφία και τον θάνατο τους.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είχε το ότι δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί η επίδραση αυτών των συντηρητικών, σε δόσολογίες κοντά στις εγκεκριμένες για τον άνθρωπο, επειδή τα κύτταρα δεν επιβίωσαν της θεραπείας.

Πιο συγκεκριμένα μεθυλπαραβένιο και το αιθυλοπαραβένιο σε συγκέντρωση 400 φορές και 40 φορές μικρότερη αντίστοιχα από την εγκεκριμένη χρήση, μείωσαν σημαντικά την επιβίωση των (I)HMGECS. Η χλωροφενεσίνη που είναι ένας αντιβακτηριακός και αντιμυκητιακός παράγοντας, εγκεκριμένος για χρήση σε συγκέντρωση έως και 0,3%, σε περισσότερα από 1.300 εκπλενόμενα και μη καλλυντικά, σε επίπεδο 0,3% βρέθηκε να μειώνει σημαντικά τη σηματοδότηση Akt στα (I)HMGECS καθώς επίσης σε συγκέντρωση 300 φορές χαμηλότερη συγκέντρωση απ' την εγκεκριμένη, μείωσε σημαντικά την επιβίωση αυτών των κυττάρων. Τα αποτελέσματα για την φαινοξυαιθανόλη που επιτρέπεται σε καταναλωτικά προϊόντα σε συγκέντρωση έως 1,0%, έδειξαν ότι το μισό αυτού του επιπέδου μείωσε σημαντικά τη σηματοδότηση Akt στα (I)HMGECS και ότι το ένα δέκατο αυτής της συγκέντρωσης μείωσε σημαντικά την κυτταρική επιβίωση μετά από 24 ώρες έκθεσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαινοξυαιθανόλης δεν είναι μοναδικές για τα (I)HMGECS, δεδομένου ότι αυτή η ένωση έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί ηπατοτοξικότητα, νεφρική τοξικότητα και αιμόλυση σε πολλά είδη.

Συνοπτικά τα ευρήματα της εργασίας υποστηρίζουν την αρχική υπόθεση, αποδεικνύοντας ότι το μεθυλοπαραβένιο, το αιθυλοπαραβένιο, η φαινοξυαιθανόλη και η χλωροφενεσίνη είναι τοξικά για τα (I)HMGECS.

4.2.6 Η χορήγηση μεθυλικών και βουτυλικών παραβενίων (parabens) παρεμβαίνει στο ενζυμικό αντιοξειδωτικό σύστημα και προκαλεί γονοτοξικότητα στους όρχεις αρουραίου: πιθανή συσχέτιση με την ανδρική υπογονιμότητα. [22]

«Έχει αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες σε ζώα ότι τα παραβένια (parabens) επηρεάζουν τις παραμέτρους του οξειδωτικού στρες, προκαλούν βλάβες στο DNA και έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ανδρική αναπαραγωγή» (Oishi [Citation2002](#), Todorovac *et al.* [Citation2021](#)). [23,24] Καθώς πολλές από τις μελέτες πραγματοποιούνται υπό διαφορετικές συνθήκες και σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα, τα αποτελέσματα που προκύπτουν μπορεί να είναι αντιφατικά.

Η παρούσα μελέτη στόχευε στη διερεύνηση των συνεπειών της *in vivo* χορήγησης μεθυλοπαραβενίου (CAS No. 99-76-3) και βουτυλοπαραβενίου (CAS No. 94-26-8) σε συγκεντρώσεις 100 mg/kg και 200 mg/kg σωματικού βάρους, με υποδόρια ένεση σε αρουραίους. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με την Εθνική και την Ευρωπαϊκή Σύμβαση για την Προστασία των Ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς και τη σχετική Ευρωπαϊκή Νομοθεσία (2010/63/EU). Για τη μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας, 0,5 mL παραβενίου, σε δόσεις 100 και 200 mg/kg ημερησίως, χορηγήθηκε υποδορίως, στη βουβωνική περιοχή, αρουραίων Wistar για 10 ημέρες. Οι αρουραίοι χωρίστηκαν τυχαία σε πέντε ομάδες: του ελέγχου (CTRL), των 100 mg/kg μεθυλοπαραβενίου (MP-100), των 200 mg/kg μεθυλοπαραβενίου (MP-200), των 100 mg/kg βουτυλοπαραβενίου (BP-100) και των 200 mg/kg βουτυλοπαραβενίου (BP-200). Το βάρος των όρχεων μειώθηκε σημαντικά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με βουτυλοπαραβένιο και την υψηλότερη συγκέντρωση μεθυλοπαραβενίου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μεθυλοπαραβένιο και το βουτυλοπαραβένιο επηρέασαν σημαντικά την ενζυμική αντιοξειδωτική δραστηριότητα στους όρχεις σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η δραστηριότητα της δισμουτάσης υπεροξειδίου (του υδρογόνου) αυξήθηκε και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με βουτυλοπαραβένιο, ενώ στην περίπτωση του μεθυλοπαραβενίου, μόνο το MP-200 ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0,0136$). Όσον αφορά την καταλάση, υπήρξε αύξηση και για τα δύο παραβένια σε όλες τις ελεγχόμενες συγκεντρώσεις. Στη περίπτωση της αναγωγής γλουταθειόνης και της S-τρανσφεράσης γλουταθειόνης προέκυψε αναστολή της δραστηριότητας από τη

θεραπεία με παραβένια, αν και οι διαφορές ήταν σημαντικές μόνο για το βουτυλπαραβένιο ($p < 0,005$).

Η αναγωγή της γλουταθειόνης και η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης υπέστησαν μείωση στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία και με τα δύο παραβένια. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα παραβένια, ειδικά το βουτύλπαραβένιο, μπορούν να επηρεάσουν το ενζυμικό αντιοξειδωτικό σύστημα των όρχεων αρουραίου, μειώνοντας την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα, η οποία επιβεβαιώθηκε από τη μείωση της ισχύος της γλουταθειόνης. Επομένως, παρατηρήθηκε αύξηση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων, η οποία ήταν σημαντική στην περίπτωση του βουτυλπαραβενίου.

«Η ικανότητα των παραβενίων να δημιουργούν ROS (Reactive Oxygen Species - Δραστικές Μορφές/Ουσίες Οξυγόνου) και να προκαλούν οξειδωτική βλάβη στο DNA και στα μιτοχόνδρια σχετιζόταν με το μήκος της αλκαλικής αλυσίδας» (Samarasinghe et al. [Citation2018](#), Martins et al. [Citation2021](#)) [25,26], το οποίο μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μεθυλικών και βουτυλικών παραβενίων.

Αυτή η μελέτη δείχνει για πρώτη φορά ότι τα παραβένια μπορούν να προκαλέσουν γονοτοξικότητα σε αρσενικούς αρουραίους.

4.2.7 Μελέτες μετανάστευσης και δραστηριότητες ενδοκρινικής διαταραχής: χημική ασφάλεια πλαστικών συσκευασιών καλλυντικών.[27]

Τα πλαστικά υλικά συσκευασίας των καλλυντικών αποτελούν πηγή ανθρώπινης έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράχτες (ED) και τις περισσότερες φορές μπορεί να περιέχουν πρόσθετα που αναφέρονται ως σκόπιμα προστιθέμενες ουσίες (intentionally added substances, IAS), όπως μονομερή, πλαστικοποιητές, απορροφητές υπεριώδους ακτινοβολίας UV, αντιοξειδωτικά ή λιπαντικά, καθώς και μη σκόπιμα προστιθέμενες ουσίες, π.χ. μονομερή και ρητίνες (non-intentionally added substances, NIAS) που μπορεί να προκύψουν από την αρχή της παρασκευής μέχρι και την τελική χρήση του

προϊόντος. Επειδή όλα τα παραπάνω πρόσθετα δεν συνδέονται φυσικά με τη μήτρα του πολυμερούς, έχουν την ικανότητα να μεταναστεύουν από το δοχείο προς τα περιεχόμενα. Ο στόχος αυτής της εργασίας ήταν ο σχεδιασμός στρατηγικής για την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της συσκευασίας καλλυντικών με συστατικά των καλλυντικών, ως πηγή ενδοκρινικών διαταρακτών (ED) και η προσομοίωση πιθανής μετανάστευσης τους σε διαφορετικές συνθέσεις καλλυντικών. Για τον σκοπό αυτό, διερευνήθηκαν τα χημικά προφίλ έντεκα πλαστικών υλικών συσκευασίας που καλύπτουν πέντε κύριους τύπους πολυμερών, 3PET (Polyethylene terephthalate), 1HDPE (high-density polyethylene), 4LDPE (low density polyethylene), 2 PP (polypropylene) και 1SAN (styrene acrylonitrile), χρησιμοποιώντας in vitro κυτταρικές αναλύσεις γονιδίων αναφοράς (gene reporter bioassays) και αέρια χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας (GC-MS). Η επεξεργασία των δεδομένων βασίστηκε σε πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση.

Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των χημικών ουσιών που προέκυψαν από τις εκχυλίσεις των δειγμάτων, με υποδοχείς ανδρογόνων και οιστρογόνων, χρησιμοποιώντας βιοδοκιμασίες αναφοράς γονιδίων. Αυτές οι βιοδοκιμές συνιστώνται για τον εντοπισμό in vitro οιστρογόνων ή ανδρογόνων ουσιών.

Για τη μίμηση της καλλυντικής επαφής, έξι προσομοιωτές (υδατικοί - όξινοι, αλκαλικός και ουδέτερος, αλκοολικοί - αιθανόλη 30%, λιποδιαλυτοί - γλυκερίνη και παραφίνη) χρησιμοποιήθηκαν σε προσδιορισμούς μετανάστευσης που πραγματοποιήθηκαν με πλήρωση της συσκευασίας με προσομοιωτή. Η χρήση τριών υδατικών προσομοιωτών έγινε για την προσομοίωση γαλακτωμάτων λαδιού σε νερό που απαντώνται συνήθως στα καλλυντικά. Ο προσομοιωτής αιθανόλης, επιλέχθηκε για προϊόντα που περιέχουν αιθανόλη, όπως προϊόντα κατά της ακμής, αρώματα και σταθεροποιητικά μαλλιών. Η γλυκερίνη και η παραφίνη ως προσομοιωτές ενσωματώθηκαν στη έρευνα, καθώς αυτές οι δύο ουσίες χρησιμοποιούνται συχνά ως συστατικά σε διάφορα καλλυντικά προϊόντα λόγω των ενυδατικών και μαλακτικών τους ιδιοτήτων. Μετά από 1 μήνα στους 50°C, οι προσομοιωτές συγκεντρώθηκαν με εκχύλιση Στερεάς Φάσης (SPE) ή Εκχύλιση Υγρού-Υγρού (LLE). Τα προφίλ μετανάστευσης επτά κύριων χημικών ουσιών που διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα και ανιχνεύθηκαν από το GC-MS στα διαφορετικά υλικά και προσομοιωτές, συγκρίθηκαν με τις δραστηριότητες του Υποδοχέα Οιστρογόνου (ER) και του Υποδοχέα Ανδρογόνων (AR). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με χαμηλή εκχύλιση σε υδατικούς προσομοιωτές, δεν καταγράφηκαν ενδοκρινικές

δραστηριότητες στα εκχυλίσματα. Η παραφίνη αποδείχθηκε ότι ελάχιστα εκχυλίζει τα ανδρογόνα, ενώ εκχυλίζει τα αντιανδρογόνα σε μέγιστο βαθμό. Η γλυκερίνη παρουσίασε οιστρογονικές δραστηριότητες, λόγω μέγιστης εκχύλισης αυτών. Η 2,4-δι-τρι-βουτυλ φαινόλη (2,4-DTBP) και η 7,9-δι-τρι-βουτυλ-1-οξασπειρο (4,5) δεκα-6,9-διενο-2,8-διόνη (7,9 DTBO) ήταν δύο κύριες χημικές ουσίες ED που υπήρχαν σε όλα τα πολυμερή (κυρίως σε PP και PE) και στη μεγαλύτερη ποσότητα σε προσομοιωτή παραφίνης σε υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης. Ως εκ τούτου, εάν μια πιθανή οδός ανθρώπινης έκθεσης στο 2,4-DTBP είναι μέσω της κατανάλωσης συσκευασμένων τροφίμων, τα καλλυντικά θα μπορούσαν να αποτελούν μια άλλη οδό έκθεσης μέσω της επαφής με το δέρμα.

Οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν από αυτή τη μελέτη μπορούν να συμβάλουν στην ενίσχυση της αξιολόγησης κινδύνου διαφόρων πλαστικών συσκευασιών που χρησιμοποιούνται στη καλλυντική βιομηχανία, καθώς και στην ανάπτυξη δυνητικά ασφαλέστερων συσκευασιών. Τέλος, η προσέγγιση ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε θα μπορούσε να αποτελεί μια αρχική ένδειξη για το ότι η γλυκερίνη και η παραφίνη μπορούν να δρουν ως συμπληρωματικοί και αποτελεσματικοί προσομοιωτές για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση της ασφάλειας των απελευθερωμένων ενώσεων με ενδοκρινικές δραστηριότητες.

4.2.8 Τοξικότητα διαφορετικών χημικών συστατικών ως φίλτρα αντηλιακής κρέμας και ο αντίκτυπος τους στην ανθρώπινη υγεία: μια ανασκόπηση. [28]

Οι αντηλιακές κρέμες περιέχουν α) έκδοχα που αποτελούν το κύριο σώμα της κρέμας, β) πρόσθετα, συντηρητικά και άλλες δραστικές ουσίες και τέλος γ) αντηλιακά φίλτρα. Η ασφάλεια των αντηλιακών φίλτρων UV για τον άνθρωπο και το περιβάλλον είναι συχνά υπό διερεύνηση. Ορισμένα χημικά συστατικά στα φίλτρα αντηλιακών μπορεί να έχουν δράση ενδοκρινικών διαταραχών ή μπορεί να είναι καρκινογόνα, νευροτοξικά, βιοσυσσωρευτικά, αλλεργιογόνα ή τοξικά για την ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Ο στόχος αυτής της εργασίας είναι να συγκρίνει τα αντηλιακά φίλτρα που χρησιμοποιούνται σε συμβατικά εμπορικά αντηλιακά και σε φυσικά προϊόντα, εστιάζοντας κυρίως στις επιδράσεις ενδοκρινικής διαταραχής που μπορεί να προκαλούν.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο παραπάνω στόχος, μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν οι συνθέσεις διαφορετικών συμβατικών και φυσικών αντηλιακών. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν μέσω του ιστότοπου που ειδικεύεται στην ασφάλεια για τα καλλυντικά, Environmental Working Group (EWG), και του Μητρώου χημικών ουσιών και μειγμάτων στον κανονισμό της ΕΕ για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την έγκριση και τον περιορισμό των χημικών προϊόντων (REACH). Επιπλέον, τα δημοσιευμένα δεδομένα ασφάλειας για τα αντηλιακά φίλτρα ενισχύθηκαν με αναζήτηση δημοσιεύσεων σε άρθρα που ήταν διαθέσιμα στη βάση δεδομένων PubMed έως τα τέλη Σεπτεμβρίου 2022, χωρίς να τεθούν όρια στις ημερομηνίες δημοσίευσης. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι αναζήτησης: «αντηλιακά φίλτρα», «φίλτρα αντηλιακής κρέμας», «αντηλιακά». Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν οι πιθανές παρενέργειες επιλεγμένων φίλτρων UV σε καλλυντικά, ειδικά σε αντηλιακές κρέμες, δίνοντας έμφαση σε εκείνα τα αντηλιακά με ενδοκρινικές διαταραχές. Όλα τα άρθρα που αφορούσαν τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις των φίλτρων αντηλιακών κρεμών εξαιρέθηκαν καθώς επίσης αποκλείστηκαν και τα άρθρα που δεν δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά ή στα ισπανικά. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά συνοψίζονται τα διαθέσιμα στοιχεία για κάθε αντηλιακό φίλτρο και ο βαθμός ασφάλειάς τους:

Τα οργανικά φίλτρα μπορούν να προστατεύσουν από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVA και UVB) και είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα. Δρουν διασκορπίζοντας και απορροφώντας ακτινοβολία μέσω χημικών αντιδράσεων που παράγουν θερμότητα ή/και υποπροϊόντα αποδόμησης. Αρκετά οργανικά UV φίλτρα έχουν συσχετιστεί με ενδοκρινικές διαταραχές. Για παράδειγμα, η Benzophenone-3 (BP-3) μπορεί να απορροφηθεί σε ποσοστό 1% έως 9% και έχει συστηματικές επιδράσεις στις ορμόνες του φύλου και του θυρεοειδή αδένου σε ζωικά μοντέλα. Έχει βρεθεί σε μητρικό γάλα, πλακούντα και ούρα, ενώ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεογνικών δυσλειτουργιών και την αυξημένη κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων του μαστού και του πνεύμονα. Το παραμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) και τα παράγωγά του, όπως το Octyldimethyl PABA, είναι γνωστά ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες και προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις και περιβαλλοντική ρύπανση. Τα φίλτρα που ανήκουν στην κατηγορία των "κινναμικών" όπως η οκτινοξάτη είναι επίσης ενδοκρινικοί διαταράκτες, βιοσυσσωρευτικά και επιβλαβή για το περιβάλλον, επηρεάζοντας υδρόβιους πληθυσμούς και ρυπαίνοντας το νερό. Η χρήση τους απαγορεύεται σε κάποιες χώρες όπως η Δανία. Το οκτοκρυλένιο είναι κι αυτό ενδοκρινικός διαταράκτης και μπορεί να προκαλέσει και φωτοαλλεργίες. Η ενσουλίζολη απελευθερώνει ελεύθερες ρίζες, οι

οποίες βλάπτουν το DNA και ενδέχεται να προκαλέσουν καρκίνο του δέρματος. Το 4-MBC (4-methylbenzylidene camphor) είναι επίσης ανθεκτικό και μόνιμο και βιοσυσσωρεύεται, με τοξικές επιδράσεις στον θυρεοειδή και το περιβάλλον, γι' αυτό και απαγορεύεται στις ΗΠΑ. Τα σαλικυλικά όπως το οκτισαλικό μπορεί να είναι πιο αδύναμα φίλτρα, αλλά αυξάνουν την ισχύ άλλων απορροφητών ακτινοβολίας UVB και παρουσιάζουν ένα καλύτερο προφίλ ασφαλείας.

Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί νέα φίλτρα, τα φίλτρα ευρέος φάσματος (UVA και UVB) που απορροφούν, αντανακλούν και διασκορπίζουν το φως και αποτελούν ένα υβρίδιο μεταξύ ορυκτών και χημικών φίλτρων. Έχουν δημιουργηθεί για να αποφύγουν τα προβλήματα των παλαιών χημικών φίλτρων. Είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος μόρια, δεν απορροφώνται, δεν είναι ιδιαίτερα αλλεργιογόνα και προς το παρόν φαίνονται ασφαλή. Κάποια από αυτά είναι το Tinosorb M το οποίο δεν απορροφάται και είναι φωτοσταθερό, το Tinosorb S το οποίο και αυτό είναι φωτοσταθερό αλλά και μη οιστρογονικό, καθώς και η Ισκοτριζινόλη. Για τα συγκεκριμένα φίλτρα υπάρχουν λίγες μελέτες τοξικότητας, συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση τους.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα φυτά έχουν αναπτύξει προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι των επιβλαβών παρενεργειών του οξειδωτικού στρες και της υπερϊώδους ακτινοβολίας. *«Είναι γνωστό ότι οι φυσικές ενώσεις που απορροφούν την υπερϊώδη ακτινοβολία, έχουν αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα, επομένως θα μπορούσαν να αποτελούν μέρος ασφαλέστερων κρεμών».*

Οι πιο προηγμένες μελέτες, για τις οποίες υπάρχουν περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ως προς τον αποκλεισμό της υπερϊώδους ακτινοβολίας αλλά και ως προς τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες αναφέρονται σε βιολογικά φίλτρα. Η Λιγνίνη, η Σιλυμαρίνη, και θαλάσσια αντιοξειδωτικά που προέρχονται από θαλάσσιους οργανισμούς, και εκχυλίσματα φυτικής προέλευσης όπως το *Sphaeranthus indicus* Linn, το *Elaeagnus angustifolia*, το *Moringa oleifera*, το *Helianthus annuus*, το *Cistus incanus* L. και το *Cistus ladanifer* L μελετώνται για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους.

Όσον αφορά τα ανόργανα (ορυκτά) αντηλιακά φίλτρα, αναφέρεται ότι οι κίνδυνοι από τα νανοσωματίδια του ZnO και του TiO₂ για τον άνθρωπο είναι εξαιρετικά χαμηλοί, κυρίως λόγω της έλλειψης απορρόφησης ακόμα και στο κατεστραμμένο δέρμα καθώς παραμένουν στην κεράτινη στοιβάδα χωρίς να διεισδύουν στο δέρμα.

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις νέων ουσιών για τα καλλυντικά είναι απαραίτητο να μελετώνται πριν χρησιμοποιηθούν. Ο Κανονισμός της ΕΕ 2022/1176 το απαιτεί. Κατά καιρούς, εμφανίζονται νέα στοιχεία που σχετίζονται με ενώσεις που στο παρελθόν θεωρούνταν αβλαβείς και καταλήγουν είτε να τροποποιούνται στην σύνθεση τους ή/και να απαγορεύονται μετά από χρόνια χρήσης. Είναι σημαντικό επίσης να σημειωθεί ότι αν και η νομοθεσία επικαιροποιείται σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία για την ασφάλεια, ο τελικός καταναλωτής δεν έχει αρκετά εργαλεία/πληροφόρηση για να λάβει τη δική του απόφαση στο αν θα χρησιμοποιήσει κάποιο καλλυντικό προϊόν με αντηλιακά φίλτρα, καθώς η νομοθεσία δεν υποχρεώνει τους κατασκευαστές να προσδιορίζουν τη συγκέντρωση κάθε ουσίας στη συσκευασία. Τα συστατικά που περιέχονται στα καλλυντικά αναφέρονται ανάλογα με την παρουσία τους σε αυτά, πληροφορία που βασίζεται μόνο σε ποιοτικά αλλά όχι ποσοτικά δεδομένα.

4.2.9 Αλληλεπίδραση αρωμάτων με το κυτόχρωμα p-450 19. [29]

Η δραστηριότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (Cytochrome P450 - CYP) μπορεί να επηρεαστεί από διάφορα ξеноβιοτικά (π.χ. ρύπους, συστατικά τροφίμων, φαρμακευτικά προϊόντα και καλλυντικά προϊόντα), τα οποία μπορούν να διαταράξουν το ενδοκρινικό σύστημα διαταράσσοντας τα στεροειδογονικά ένζυμα του CYP.

«Το CYP19, γνωστό και ως αρωματάση, είναι ένα κρίσιμο ένζυμο που καταλύει το τελευταίο, μη αναστρέψιμο στάδιο της βιοσύνθεσης οιστρογόνων από τα ανδρογόνα και, ως εκ τούτου, παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των ανδρικών και θηλυκών στεροειδών ορμονών». Ενδοκρινικοί διαταράκτες, αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP19, οδηγώντας σε ανισορροπία στα επίπεδα των οιστρογόνων στο σώμα, επηρεάζοντας την αναπαραγωγή και προκαλώντας ασθένειες όπως οστεοπόρωση, αθηροσκλήρωση, άνοια, ορισμένους τύπους καρκίνου κ.α..

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση 10 εμπορικά διαθέσιμων, τυχαία επιλεγμένων, αρωμάτων στην μετατροπή της τεστοστερόνης σε 17β-οιστραδιόλη με τη μεσολάβηση του CYP19. Οι κύριες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτό το άρθρο ήταν υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High-Performance Liquid Chromatography - HPLC) με ανίχνευση UV και HPLC σε συνδυασμό με φασματομετρία

μάζας (Mass Spectrometry - MS) για να εξεταστεί η δραστηριότητα του CYP19 σε δείγματα με και χωρίς άρωμα.

Τα επιλεγμένα προϊόντα έδειξαν σημαντικά ανασταλτική δραστηριότητα αρωματάσης (CYP19), ειδικά όταν το προϊόν εκτέθηκε σε υπεριώδη ακτινοβολία. Επομένως, όλα τα αρώματα που δοκιμάστηκαν σε αυτή τη μελέτη πληρούσαν τα κριτήρια των ενδοκρινικών διαταρακτών.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλα τα αρώματα που δοκιμάστηκαν (σε αραιώση 300 φορές) είχαν ανασταλτική δράση στην καταλυόμενη από το CYP19 αντίδραση με ισχυρότερη ανασταλτική δράση την μείωση της παραγωγής 17β-οιστραδιόλης κατά 88% σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου, για ένα από τα δείγματα αρωμάτων.

Η διαφορά στην ανασταλτική ισχύ μεταξύ των δειγμάτων εξηγείται από τους συγγραφείς του άρθρου βάσει των διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις των συστατικών των αρωμάτων αυτών. Ωστόσο, αυτή η διαφορά πιθανότατα να προέρχεται και από το «κρυφό» συστατικό το οποίο αποτελεί προστατευόμενο εμπορικό μυστικό. *«Οι κατασκευαστές αρωμάτων δεν υποχρεούνται να αποκαλύπτουν τα συστατικά ή την ποσότητα των αρωματικών ενώσεων σύμφωνα με τους κανονισμούς» [30]*, με αποτέλεσμα ίσως οι πελάτες να εκτεθούν σε χημικές ουσίες όπως οι φθαλικές ενώσεις, οι οποίες δεν αναγράφονται στις ετικέτες των προϊόντων, αλλά ενέχουν πιθανούς κινδύνους για τους πελάτες.

Συχνά, τα αρώματα τοποθετούνται από τους καταναλωτές σε περιοχές του δέρματος που δεν καλύπτονται από ρούχα και, επομένως, εκτίθενται στο ηλιακό φως, με αποτέλεσμα τα φωτοπροϊόντα που προκύπτουν από την ακτινοβολία συστατικών λιγότερο σταθερών στην υπεριώδη ακτινοβολία να είναι δυνητικοί αναστολείς της αρωματάσης. Τα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να υποστούν φωτοχημική μετατροπή και να αλληλεπιδράσουν με άλλες χημικές ουσίες, οι οποίες στη συνέχεια αυξάνουν την ανασταλτική ισχύ στο CYP19 του αρώματος. *«Οι ενώσεις που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί επομένως να βοηθήσουν στη διατήρηση της σταθερότητας του αρώματος κάτω από έκθεση στο φως, αλλά έχουν επίσης τη δυνατότητα να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, ο μηχανισμός πίσω από αυτό το φαινόμενο αξίζει περαιτέρω έρευνα».*

Συμπερασματικά, όλα τα επιλεγμένα αρώματα ανέστειλαν τη δραστηριότητα του CYP19 σε διάφορους βαθμούς υπό τις πειραματικές συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη και η ανασταλτική τους ικανότητα μπορεί να ενισχυθεί με ακτινοβολία UV.

Τα ευρήματά αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της δοκιμής του τελικού προϊόντος και όχι μεμονωμένων συστατικών αρωμάτων για τον προσδιορισμό της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών τους και για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών, επειδή τα μείγματά τους μπορούν να επηρεάσουν ένα βασικό ένζυμο της βιοσύνθεσης οιστρογόνων. Αν και μεμονωμένα συστατικά αυτών των αρωμάτων έχουν ελεγχθεί για την ασφάλεια των καταναλωτών από τους κατασκευαστές τους, τα μίγματα τους πιθανά να δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες και κρίνεται σκόπιμο να διεξαχθούν περαιτέρω τοξικολογικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας μειγμάτων συστατικών σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας. Εγείρεται βέβαια το ερώτημα για το αν το επίπεδο έκθεσης στα αρώματα που χρησιμοποιούνται στην *in vitro* ανάλυση είναι συγκρίσιμο με αυτό στην καθημερινή χρήση αρωμάτων. Αυτή η ερώτηση είναι δύσκολο να απαντηθεί δεδομένης της έλλειψης πειραματικών δεδομένων από κλινικές δοκιμές.

4.2.10 Τοξικολογική διερεύνηση του lilyal. [31]

Το Lilyal γνωστό και ως lysmeral είναι ένα αρωματικό συστατικό που βρισκόταν σε πολλά καθημερινά καλλυντικά και προϊόντα οικιακής χρήσης. Η μέγιστη συγκέντρωση του στα καλλυντικά ήταν περιορισμένη και πρόσφατα, η χρήση του σε αυτά απαγορεύτηκε στην ΕΕ. Αυτή η ουσία ταξινομείται ως ισχυρό αλλεργιογόνο (ευαισθητοποιητής του δέρματος) και ως τοξικό για την αναπαραγωγή (ταξινόμηση KMT 1B / CMR1B, CMR - Carcinogenic, Mutagenic or Toxic to Reproduction). Επιπλέον, σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Προϊόντων (ECHA - European Chemicals Agency), είναι υπό αξιολόγηση ως πιθανός Ενδοκρινικός Διαταράκτης. Ο κύριος στόχος αυτής της εργασίας ήταν να διερευνηθεί η ικανότητα διαταραχής του ενδοκρινικού συστήματος από το lilyal και τους μεταβολίτες του, καθώς και να προσδιοριστεί η εντερική απορρόφηση, η κυτταροτοξικότητα, η νεφροτοξικότητα, η μεταλλαξιογένεση και η ενεργοποίηση των οδών σήματος που σχετίζονται με το κυτταρικό στρες. Αυτό πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα σύνολο *in vitro* αναλύσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης ρεσαζουρίνης για την κυτταροτοξικότητα, της δοκιμασίας μετάλλαξης γονιδίων κυττάρων θηλαστικών

CHO/HPRT (Chinese Hamster Ovary cell lines - CHO cells / Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) γονίδιο, μεταλλαξιόγonos βιοδείκτης), της ανάλυσης γονοτοξικότητας με βάση τους βιοδείκτες γH2AX, της qPCR (quantitative real-time polymerase chain reaction) για την νεφροτοξικότητα και in vitro αναλύσεων αναφοράς που βασίζονται στη φωταύγεια της λουσιφεράσης για την οιστρογονική, την ανδρογονική δραστηριότητα και για τα μονοπάτια σηματοδότησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB και NRF που σχετίζονται με τις κύριες κυτταρικές οδούς που διατηρούν την ισορροπία οξειδοαναγωγής και ελέγχουν την απόκριση στο οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή.

Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή προσδιορίστηκε ότι ούτε το lilial, ούτε οι μεταβολίτες του έχουν αρνητική επίδραση στη βιωσιμότητα των κυττάρων στο εύρος συγκέντρωσης από 1 μM έως 100 μM. Χρησιμοποιώντας ανθρώπινες κυτταρικές σειρές HeLa9903 και MDA-kb2, επαληθεύτηκε ότι αυτή η ουσία δεν είχε αγωνιστική δράση έναντι των υποδοχέων οιστρογόνων ή ανδρογόνων, αντίστοιχα. Ούτε το lilial ούτε οι μεταβολίτες του έδειξαν νεφροτοξική επίδραση στα ανθρώπινα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα (σειρά RPTEC/TERT1) και ταυτόχρονα δεν μπόρεσαν να ενεργοποιήσουν τη οδό σηματοδότησης NF-κB και NRF2 σε συγκέντρωση 50 μM. Τέλος, ούτε το lilial ούτε οι μεταβολίτες του έδειξαν μεταλλαξιόγono δράση στη δοκιμή μετάλλαξης γονιδίου *HPRT* σε κύτταρα CHO-K1, ούτε μπόρεσαν να προκαλέσουν θραύσματα διπλής αλυσίδας στο DNA στα κύτταρα CHO-K1 και HeLa.

Παρά την πρόσφατη απαγόρευση της χρήσης του lilial στην ΕΕ, δεν υπάρχει συναίνεση στη βιβλιογραφία σχετικά με τις τοξικολογικές του ιδιότητες. Συνοπτικά το Lilial στη παρούσα μελέτη δεν έδειξε κυτταροτοξικότητα, γονοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα ή ικανότητα διαταραχής του ενδοκρινικού συστήματος in vitro σε σχετικές συγκεντρώσεις. Θα ήταν σκόπιμο να διερευνηθεί περαιτέρω αν το lilial δεν είναι ανταγωνιστής υποδοχέων οιστρογόνων ή ανδρογόνων και ότι δεν αλληλοεπιδρά με το σύστημα του θυρεοειδούς. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αρνητικά αποτελέσματα σε τοξικολογικές δοκιμές in vitro, προτείνεται να διερευνηθεί αν ο πιθανός μηχανισμός δράσης συνδέεται με τον μεταβολίτη p-tert-βουτυλοβενζοϊκό οξύ που παράγεται στον οργανισμό και ο οποίος περαιτέρω συζευγνύεται με το συνένζυμο A και παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των λιπιδίων.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από την βιβλιογραφική έρευνα που πραγματοποιήθηκε για την εύρεση πηγών σχετικά με την διεξαγωγή μελετών ασφαλείας στα καλλυντικά προϊόντα αναφορικά με Καρκινογόνες, Μεταλλαξιογόνες, ή Τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες (KMT/CMR) καθώς και ενδοκρινικούς διαταράκτες (ΕΔ/EDs), διαπιστώνουμε πως από τα 1292 επιστημονικά άρθρα που μέσω της αναζήτησης προέκυψαν συνολικά σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, σε βάθος επταετίας, μόνο τα 10 αναφέρονταν σε καλλυντικά και αφορούσαν KMT (CMR) και ΕΔ (EDs). Αντικειμενικά το ποσοστό των άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια είναι πολύ μικρό, όμως αυτό ίσως να μπορεί να εκτιμηθεί/εξηγηθεί. Η έλλειψη μελετών ασφαλείας για τις ουσίες αυτές μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με την επιστημονική έρευνα, τους κανονισμούς, και τη φύση των συγκεκριμένων ουσιών.

Οι KMT (CMR) ουσίες απαιτούν εξειδικευμένες μεθόδους μελέτης για την αξιολόγηση των κινδύνων τους, καθώς οι επιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν χρόνια μετά την έκθεση. Οι καρκινογόνες ουσίες μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο μόνο μετά από μακροχρόνια χρήση, οι μεταλλαξιογόνες να οδηγήσουν σε γενετικές αλλοιώσεις που δεν είναι άμεσα εμφανείς, και οι τοξικές για την αναπαραγωγή ουσίες να επηρεάσουν τις επόμενες γενιές. Αυτή η μακροχρόνια φύση των επιπτώσεων καθιστά τις μελέτες πολύπλοκες και οι επιδημιολογικές μελέτες που χρειάζονται μεγάλα δείγματα πληθυσμού και εκτενή παρακολούθηση είναι ακριβές και χρονοβόρες.

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ / EDs) με τη σειρά τους, είναι ουσίες που επηρεάζουν το ορμονικό σύστημα, αλλά ο τρόπος με τον οποίο δρουν είναι αρκετά πολύπλοκος και εξαρτάται από παράγοντες όπως η δόση, η διάρκεια έκθεσης, και το συγκεκριμένο ορμονικό σύστημα που επηρεάζουν. Οι επιδράσεις τους μπορεί να είναι αργές και να εμφανιστούν μετά από χρόνια έκθεση, γεγονός που καθιστά δύσκολη την άμεση σύνδεση αιτίας-αποτελέσματος. Η ανάπτυξη τέτοιων μελετών απαιτεί μακροχρόνιες, εκτεταμένες και ακριβές έρευνες, κάτι που συχνά δεν προτιμάται από τις βιομηχανίες καλλυντικών.

Παρόλο που υπάρχουν κανονισμοί για τους ενδοκρινικούς διαταράκτες (ΕΔ / EDs) και τις KMT (CMR) ουσίες, η έρευνα για την ασφάλεια των συστατικών και του τελικού προϊόντος στα καλλυντικά δεν είναι προαπαιτούμενο για την κυκλοφορία τους. Προαπαιτούμενο είναι μόνο η μη παρουσία όσων συστατικών/ενώσεων έχουν ήδη χαρακτηριστεί ως KMT (CMR) ή/και ΕΔ (EDs). Αυτό ίσως αποτελεί, ένα έλλειμμα του

ρυθμιστικού πλαισίου. Οι κανονισμοί για τα καλλυντικά προϊόντα δεν απαιτούν εκτεταμένες μελέτες τοξικότητας για όλες τις ουσίες, ειδικά εάν οι ουσίες αυτές θεωρούνται ασφαλείς σε μικρές συγκεντρώσεις. Αυτό αφήνει ορισμένες δυνητικά επικίνδυνες ουσίες εκτός αυστηρής παρακολούθησης.

Οι περισσότερες μελέτες ασφαλείας και κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται σε βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις, όπως ερεθισμοί του δέρματος ή αλλεργικές αντιδράσεις, καθώς αυτές είναι πιο άμεσες και εύκολα μετρήσιμες. Η έλλειψη μελετών που να εξετάζουν τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας έκθεσης σε συστατικά των καλλυντικών οφείλεται στο ότι απαιτούν χρόνια έρευνας, συμμετοχή επαρκούς πληθυσμού και υψηλό κόστος.

Επίσης για πολλές ουσίες, είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια το όριο ασφαλούς χρήσης. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDs) μπορεί να προκαλέσουν επιδράσεις ακόμα και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, γεγονός που δημιουργεί επιπλοκές στη διεξαγωγή μελετών και στον καθορισμό ασφαλών επιπέδων. Η ίδια δυσκολία ισχύει και για τις KMT (CMR) ουσίες, για τις οποίες η έκθεση μπορεί να είναι μακροχρόνια και σωρευτική.

Οι εταιρείες καλλυντικών συχνά επικεντρώνονται περισσότερο στην καινοτομία και την προώθηση νέων προϊόντων παρά στη διεξαγωγή κλινικών μελετών για την ασφάλεια των υφιστάμενων συστατικών. Αυτό οδηγεί σε έλλειψη κινήτρων για την προώθηση έρευνας γύρω από τις εν λόγω ουσίες. Ωστόσο, με την αυξανόμενη ανησυχία του κοινού και τις πιέσεις για πιο ασφαλή προϊόντα, η επιστημονική κοινότητα ενδέχεται να στραφεί σε πιο εκτεταμένες μελέτες για να καλύψει αυτά τα κενά.

Από το μικρό ποσοστό μελετών ασφαλείας που εντοπίστηκαν στη παρούσα ανασκόπηση δεν προέκυψε κανένα αποτελέσματα κλινικής δοκιμής σε ανθρώπους. Η έλλειψη κλινικών μελετών και δοκιμών για τα συστατικά των καλλυντικών μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες. Γενικά, η πλειοψηφία των εταιριών με καλλυντικά, επικεντρώνονται στην ταχύτητα εισαγωγής προϊόντων στην αγορά. Δεδομένου ότι οι κανονισμοί για τα καλλυντικά επιτρέπουν πιο απλές μορφές αξιολόγησης, οι εταιρείες αποφεύγουν τη διαδικασία κλινικών δοκιμών, που απαιτεί σημαντικά κεφάλαια και χρόνο. Οι κανονισμοί για τα καλλυντικά προϊόντα διαφέρουν σημαντικά από εκείνους των φαρμάκων. Οι κλινικές δοκιμές και μελέτες συνήθως εστιάζουν σε ιατρικά προϊόντα που θεραπεύουν ή βελτιώνουν ασθένειες. Καθώς τα καλλυντικά προϊόντα στοχεύουν

στην εξωτερική εμφάνιση και όχι στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων, δεν εμπίπτουν στον ίδιο αυστηρό βαθμό ελέγχου και αξιολόγησης όπως τα φάρμακα. Τα καλλυντικά προϊόντα λοιπόν, δεν απαιτούν την ίδια αυστηρή διαδικασία κλινικών δοκιμών όπως τα φαρμακευτικά σκευάσματα. Αντίθετα, πρέπει να αποδειχθεί ότι τα προϊόντα είναι ασφαλή για την καθημερινή χρήση, αλλά η ασφάλεια αυτή συνήθως αξιολογείται σε εργαστηριακά περιβάλλοντα με δοκιμές *in vitro*, *in silico* και αυτές οι τοξικολογικές αναλύσεις είναι οι πιο κοινές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καλλυντικών συστατικών. Επίσης οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους απαιτούν αυστηρά ηθικά πλαίσια, ειδικά όταν αφορούν τη χρήση δυνητικά τοξικών ή επικίνδυνων ουσιών. Δεδομένου ότι πολλά συστατικά καλλυντικών θεωρούνται ασφαλή για εξωτερική χρήση και δεν έχουν συστηματικές επιπτώσεις όπως τα φάρμακα, η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών δεν θεωρείται απαραίτητη και μπορεί να μην εγκριθεί ηθικά για μια μελέτη που αφορά ένα μη θεραπευτικό προϊόν. Για όλους αυτούς τους λόγους, είναι λιγότερο πιθανό να βρει κανείς κλινικές μελέτες για καλλυντικά προϊόντα. Ωστόσο, υπάρχουν διαθέσιμες τοξικολογικές μελέτες και δοκιμές ασφαλείας στη βιβλιογραφία, που εξετάζουν τη δράση των συστατικών καλλυντικών προϊόντων στο δέρμα ή σε κυτταρικές δομές.

Η ανασκόπηση, που πραγματοποιήθηκε, ενισχύει την πιθανότητα ύπαρξης δυνητικών κινδύνων που κρύβονται πίσω από τη χρήση συγκεκριμένων ουσιών στα καλλυντικά προϊόντα, προσφέροντας μια πληρέστερη εικόνα των κατηγοριών που ήδη έχουν ταξινομηθεί ως επικίνδυνες και αναδεικνύει την παρουσία στα καλλυντικά νέων ουσιών που πιθανόν να ενταχθούν στις επικίνδυνες κατηγορίες και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης προέκυψαν σημαντικά δεδομένα που ενισχύουν τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση των εν λόγω ουσιών σε καθημερινά καλλυντικά προϊόντα. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποδεικνύουν ότι ουσίες που θεωρούνται ασφαλείς σε μικρές ποσότητες και υπάρχουν σε καλλυντικά σκευάσματα, μπορεί να έχουν σωρευτική χρόνια τοξική δράση ΚΜΤ (CMR) και ΕΔ (EDs). Ένα ακόμα κρίσιμο σημείο που αναδεικνύεται είναι η έλλειψη αξιολόγησης συνδυαστικών επιδράσεων μεταξύ διαφορετικών συστατικών των καλλυντικών και γενικότερα η αξιολόγηση μειγμάτων, όπως στη περίπτωση των ΒΡs (Benzophenones) που μπορεί να συνυπάρχουν μαζί με άλλα αντηλιακά φίλτρα, αλλά και στη περίπτωση συνδυασμού αρωματικών ενώσεων. Πολλές μελέτες επικεντρώνονται στις επιπτώσεις μεμονωμένων συστατικών, αλλά τα καλλυντικά αποτελούνται από πολλαπλά συστατικά, τα οποία μπορεί να έχουν σωρευτική ή συνεργιστική δράση.

Υπάρχει ανάγκη για πιο στοχευμένες μελέτες που να εξετάζουν τέτοιες συνδυαστικές επιδράσεις μειγμάτων, ώστε να προκύψουν σαφέστερα συμπεράσματα σχετικά με την τοξικότητά τους.

Συμπεραίνεται ότι υπάρχει ανάγκη εκτενέστερων μελετών και επανεξέτασης των ρυθμιστικών κανονισμών, καθώς για κάποιες ουσίες είτε υπάρχουν αντιφατικά βιβλιογραφικά αποτελέσματα σε μελέτες ή ελλιπή στοιχεία. Όπως συμβαίνει στη περίπτωση της Τρικλοζάνης, της BP-3 (Benzophenone-3), του Mintlactone, ορισμένων παραβένιων αλλά και ορισμένων συστατικών των αρωμάτων. Επαναξιολόγηση και περαιτέρω μελέτη δεν συνεπάγεται οπωσδήποτε μελλοντική κατάργηση συστατικών, μπορεί απλά κάποια ουσία να χρήζει μείωση της περιεκτικότητάς της στο τελικό προϊόν.

Αντιφατικά αποτελέσματα μελετών μπορεί να προκύψουν ακόμα και στη περίπτωση συστατικών που βρίσκονται ήδη στη «μαύρη λίστα» του κανονισμού, όπως στη περίπτωση του λιλιάλ, κάτι που ενισχύει ακόμα περισσότερο την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα επιτρεπόμενων μέχρι στιγμής ουσιών.

Μέσα από την μελέτη προκύπτει η ανάγκη να στραφεί η προσοχή και σε άλλα συντηρητικά όπως τα παραβένια, πέρα των ήδη απαγορευμένων ουσιών, όπως η φορμαλδεΰδη (και συντηρητικά που εκλύουν φορμαλδεΰδη), καθώς σύμφωνα με ένα από τα αποτελέσματα υπάρχουν συντηρητικά που προκάλεσαν γονοτοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα αρουραίων.

Ένα ακόμα σημείο που αξίζει την προσοχή είναι οι συσκευασίες που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία των καλλυντικών. Εκτός από τις μελέτες για τα συστατικά των καλλυντικών, η έρευνα θα μπορούσε να επεκταθεί περαιτέρω και στην αξιολόγηση των, συνήθως πλαστικών, συσκευασιών, καθώς όπως προκύπτει από την ανασκόπηση, υπάρχει πιθανότητα μετανάστευσης στο καλλυντικό προϊόν ουσιών που βρίσκονται στη συσκευασία και μπορούν να δρουν ως ενδοκρινικοί διαταράκτες.

Προβάλλεται επίσης η ανάγκη επιλογής αλλά και ανεύρεσης νέων αντηλιακών φίλτρων, πιο φιλικών ως προς τον άνθρωπο καθώς πολλά από τα ήδη χρησιμοποιούμενα έχουν χαρακτηριστεί ή χαρακτηρίζονται με την πάροδο του χρόνου ως ενδοκρινικοί διαταράκτες.

Τέλος είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι καταναλωτές θα πρέπει να ενημερώνονται καλύτερα για τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τις ουσίες των καλλυντικών, όπως για παράδειγμα στη περίπτωση των αντηλιακών φίλτρων και των αρωμάτων. Θα

πρέπει να έχουν πρόσβαση σε ακριβείς πληροφορίες για τις ουσίες που περιέχονται στα καλλυντικά προϊόντα μέσω σαφέστερων και αναλυτικότερων ετικετών και εύκολα κατανοητών ενημερωτικών εργαλείων. Η ενίσχυση της διαφάνειας θα αυξήσει την εμπιστοσύνη του καταναλωτικού κοινού και θα προωθήσει την υπεύθυνη κατανάλωση.

Συνοπτικά, παρά την πρόοδο στους ρυθμιστικούς κανονισμούς για τα καλλυντικά, η διεθνής βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα και αυστηρότερους κανονισμούς γύρω από τις επιτρεπόμενες συγκεντρώσεις και τη χρήση ουσιών με δυνητική καρκινογόνο, μεταλλαξιογόνο, τοξική για την αναπαραγωγή δράση και ενδοκρινολογική διαταραχή. Αν ληφθούν υπόψιν οι ραγδαίες εξελίξεις στην ανάπτυξη και την κυκλοφορία καλλυντικών προϊόντων, οι κανονισμοί πρέπει να προσαρμόζονται και να αναθεωρούνται συνεχώς για να παρακολουθούν την ένταξη νέων ουσιών στα προϊόντα και να διασφαλίζουν την προστασία της υγείας των καταναλωτών. Αν και αρκετές μελέτες επικεντρώνονται στις άμεσες επιπτώσεις της έκθεσης σε καλλυντικές ουσίες, η μακροχρόνια χρήση αυτών των προϊόντων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μελλοντικά ερευνητικά προγράμματα πρέπει να εστιάσουν στην αξιολόγηση των επιπτώσεων της χρόνιας έκθεσης. Η πρόληψη είναι καίριας σημασίας για τη μείωση της έκθεσης του κοινού σε τοξικές ουσίες. Οι καταναλωτές πρέπει να είναι σε θέση να επιλέγουν προϊόντα που δεν περιέχουν επικίνδυνες ουσίες, ενώ οι βιομηχανίες θα πρέπει να εντείνουν τις προσπάθειες τους στην αντικατάσταση αυτών των ουσιών με πιο βιώσιμες και ασφαλείς εναλλακτικές.

Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία εγείρει ερωτήματα για την αναγκαιότητα περαιτέρω ρύθμισης της αγοράς, με την υποστήριξη της επιστημονικής κοινότητας, προκειμένου να διασφαλιστεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των καταναλωτών.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation 12 th revision, 15 May 2023, corrigendum 1 on 26 October 2023, corrigendum 2 on 21 December 2023, SCCS/1647/22.
- [2] Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 30ής Νοεμβρίου 2009 , για τα καλλυντικά προϊόντα., «Eur-Lex Access to European Union Law,» European Union, 22 12 2009. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>.
- [3] Pratiwi R, Auliya As NN, Yusar RF, Shofwan AAA. Analysis of Prohibited and Restricted Ingredients in Cosmetics. *Cosmetics*. 2022; 9(4):87. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9040087>
- [4] Kessler B. California Woman in Semi-Comatose State Due to Mercury Poisoning from Mexican Skin Cream. NBC News [Internet]. 2019 Sep 12. Available online: <https://www.nbcnews.com/news/us-news/california-woman-semi-comatose-state-due-mercury-poisoning-mexican-skin-n1052961>
- [5] Mišić D. Raport [Internet]. [place unknown]: ResearchGate; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Dusan-Misic/publication/290439168_raport/links/5698b27308aec79ee32c3653/raport.pdf#page=138
- [6] Woutersen M, Beekman M, Pronk MEJ, Muller A, de Knecht JA, Hakkert BC. Does REACH provide sufficient information to regulate mutagenic and carcinogenic substances? *Human and Ecological Risk Assessment*. 2019;25(8). <https://doi.org/10.1080/10807039.2018.1480351>
- [7] Ferreira M, Matos A, Couras A, Marto J, Ribeiro H. Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World. *Cosmetics*. 2022; 9(4):72. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9040072>
- [8] Standards by ISO/TC 217 Cosmetics., «International Organization for Standardization /ISO,» International Organization for Standardization, 1 2022. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.iso.org/committee/54974/x/catalogue/>.
- [9] ChemSafetyPro. REACH Annex XVII Restrictions for CMR substances (1A and 1B) [Internet]. [place unknown]: ChemSafetyPro; 2023 [cited 2024 Sep 25]. Available from: https://www.chemsafetypro.com/Topics/Restriction/REACH_annex_xvii_restriction_CMR_substance_1A_1B.html
- [10] Platzek, Thomas & Kraetke, Renate. Risk assessment of colourants used in cosmetics in the EU, *household and Personal Care today* - n 4/2009

- [11] Balwierz R, Biernat P, Jasińska-Balwierz A, et al. Potential Carcinogens in Makeup Cosmetics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(6). doi:10.3390/ijerph20064780. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064780>
- [12] Monneret C. What is an endocrine disruptor? Vol. 340, *Comptes Rendus - Biologies*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2017.07.004>
- [13] Barbaud A, Lafforgue C. Risks associated with cosmetic ingredients. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2021;148(2). <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.04.027>
- [14] Kalofiri P, Biskanaki F, Kefala V, Tertipi N, Sfyri E, Rallis E. Endocrine Disruptors in Cosmetic Products and the Regulatory Framework: Public Health Implications. *Cosmetics*. 2023; 10(6):160. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10060160>
- [15] Ola G, Haggag, Nermeen A, Mahmoud, Mohammed F, Khodeary, Nesma I, Sharawy. Chronic Toxic Effect of Triclosan on Reproductive System of Albino Rats. *BMFJ* 2020; 37(3): 693-709, DOI: 10.21608/bmfj.2020.36243.1290
- [16] Zelicann R, Craig, Ayelet Ziv-Gal, Pretty Good or Pretty Bad? The Ovary and Chemicals in Personal Care Products, *Toxicological Sciences*, Volume 162, Issue 2, April 2018, Pages 349–360, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx285>
- [17] Mustieles V, Balogh RK, Axelstad M, Montazeri P, Márquez S, Vrijheid M, et al. Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. *Environ Int*. 2023;173:107739. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107739>
- [18] Ma J, Wang Z, Qin C, Wang T, Hu X, Ling W. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. *Chemosphere*. 2023;326. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138455>
- [19] Thakkar Y, Moustakas H, Api AM, Smith B, Williams G, Greim H, et al. Assessment of the genotoxic potential of mintlactone. *Food and Chemical Toxicology*. 2022;159. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112659>.
- [20] Wang J, Liu Y, Kam WR, Li Y, Sullivan DA. Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2020;196. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108057>
- [21] Chen X, Sullivan DA, Sullivan AG, Kam WR, Liu Y. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. *Experimental Eye Research*. 2018;170. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.020>
- [22] Martins FC, Oliveira MM, Gaivão I, A. Videira R, Peixoto F. The administration of methyl and butyl parabens interferes with the enzymatic antioxidant system and induces genotoxicity in rat testis: possible relation to male infertility. *Drug and Chemical Toxicology*. 2024;47(3). <https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2176512>

- [23] Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*. 2002;40(12). [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00204-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00204-1)
- [24] Todorovac, Emina, Irma Durmisevic, Selma Cajo, Anja Haverić, and Aner Mesic. 2020. “Evaluation of DNA and Cellular Damage Caused by Methyl-, Ethyl- and Butylparaben *in Vitro*.” *Toxicological & Environmental Chemistry* 103 (1): 85–103. doi:10.1080/02772248.2020.1851690.
- [25] Samarasinghe, S.V.A.C., et al., 2018. Parabens generate reactive oxygen species in human spermatozoa. *Andrology*, 6 (4), 532–541. <https://doi.org/10.1111/andr.12499>
- [26] Martins, F.C., et al., 2021. Parabens enhance the calcium-dependent testicular mitochondrial permeability transition: their relevance on the reproductive capacity in male animals. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35 (3), 1–8. <https://doi.org/10.1002/jbt.22661>
- [27] Bou-Maroun E, Dahbi L, Dujourdy L, Ferret P-J, Chagnon M-C. Migration Studies and Endocrine Disrupting Activities: Chemical Safety of Cosmetic Plastic Packaging. *Polymers*. 2023; 15(19):4009. <https://doi.org/10.3390/polym15194009>
- [28] Santander Ballestín S, Luesma Bartolomé MJ. Toxicity of Different Chemical Components in Sun Cream Filters and Their Impact on Human Health: A Review. *Applied Sciences*. 2023; 13(2):712. <https://doi.org/10.3390/app13020712>
- [29] Drejslarová I, Ječmen T, Hodek P. Interaction of Perfumes with Cytochrome P-450 19. *Cosmetics*. 2024; 11(2):33. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11020033>
- [30] FDA–U.S. Food and Drug Administration. *Fragrances in Cosmetics*. 2022. Available online: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/fragrances-cosmetics> (accessed on 5 January 2024)
- [31] Jablonská E, Míchal Z, Křížkovská B, Strnad O, Tran VN, Žalmanová T, et al. Toxicological investigation of lilyal. *Scientific Reports*. 2023;13(1). 18536 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45598-y>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Πίνακας 1Α

PubMed	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2019 Nov;33 Suppl 7:15-24. doi: 10.1111/jdv.15944. PMID: 31588615.
2	Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2019 Nov;33 Suppl 7:34-46. doi: 10.1111/jdv.15943. PMID: 31588611.
3	Petric Z, Ružić J, Žuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharm</i> . 2021 Mar 1;71(1):17-32. doi: 10.2478/acph-2021-0001. PMID: 32697748.
4	Chuberre B, Araviiskaia E, Bieber T, Barbaud A. Mineral oils and waxes in cosmetics: an overview mainly based on the current European regulations and the safety profile of these compounds. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2019 Nov;33 Suppl 7:5-14. doi: 10.1111/jdv.15946. PMID: 31588613.
5	Nabarretti BH, Rigon RB, Burga-Sánchez J, Leonardi GR. A review of alternative methods to the use of animals in safety evaluation of cosmetics. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2022 Feb 7;20:eRB5578. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RB5578. PMID: 35137796; PMCID: PMC8809649.
6	Ravichandran C, Badgujar PC, Gundev P, Upadhyay A. Review of toxicological assessment of d-limonene, a food and cosmetics additive. <i>Food Chem Toxicol</i> . 2018 Oct;120:668-680. doi: 10.1016/j.fct.2018.07.052. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30075315.
7	Ma J, Wang Z, Qin C, Wang T, Hu X, Ling W. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. <i>Chemosphere</i> . 2023 Jun;326:138455. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138455. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36944403.
8	Mahato DK, Lee KE, Kamle M, Devi S, Dewangan KN, Kumar P, Kang SG. Aflatoxins in Food and Feed: An Overview on Prevalence, Detection and Control Strategies. <i>Front Microbiol</i> . 2019 Oct 4;10:2266. doi: 10.3389/fmicb.2019.02266. PMID: 31636616; PMCID: PMC6787635.

9	He L, Michailidou F, Gahlon HL, Zeng W. Hair Dye Ingredients and Potential Health Risks from Exposure to Hair Dyeing. <i>Chem Res Toxicol</i> . 2022 Jun 20;35(6):901-915. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00427. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666914; PMCID: PMC9214764.
10	Lee JD, Lee JY, Kwack SJ, Shin CY, Jang HJ, Kim HY, Kim MK, Seo DW, Lee BM, Kim KB. Risk Assessment of Triclosan, a Cosmetic Preservative. <i>Toxicol Res</i> . 2019Apr;35(2):137-154. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.137. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015896; PMCID: PMC6467355.
11	Lee JK, Kim KB, Lee JD, Shin CY, Kwack SJ, Lee BM, Lee JY. Risk Assessment of Drometrizole, a Cosmetic Ingredient used as an Ultraviolet Light Absorber. <i>Toxicol Res</i> . 2019 Apr;35(2):119-129. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.119. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015894; PMCID: PMC6467354.
12	Kirkland D, Aardema MJ, Battersby RV, Beevers C, Burnett K, Burzloff A, Czich A, Donner EM, Fowler P, Johnston HJ, Krug HF, Pfuhrer S, Stankowski LF Jr. A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO ₂). <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> . 2022 Dec;136:105263. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105263. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36228836.
13	Pirow R, Blume A, Hellwig N, Herzler M, Huhse B, Hutzler C, Pfaff K, Thierse HJ, Tralau T, Vieth B, Luch A. Mineral oil in food, cosmetic products, and in products regulated by other legislations. <i>Crit Rev Toxicol</i> . 2019 Oct;49(9):742-789. doi: 10.1080/10408444.2019.1694862. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31939687.
14	Khezerlou A, Akhlaghi AP, Alizadeh AM, Dehghan P, Maleki P. Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. <i>Toxicol Rep</i> . 2022 May 2;9:1066-1075. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.04.027. PMID: 36561954; PMCID: PMC9764193.
15	Renita AA, Gajaria TK, Sathish S, Kumar JA, Lakshmi DS, Kujawa J, Kujawski W. Progress and Prospective of the Industrial Development and Applications of Eco-Friendly Colorants: An Insight into Environmental Impact and Sustainability Issues. <i>Foods</i> . 2023 Apr 3;12(7):1521. doi: 10.3390/foods12071521. PMID: 37048342; PMCID: PMC10093929.
16	Mirza FN, Mirza HN, Yumeen S, Zogg CK, Leffell DJ. Considering Sun Safety Policies in the United States. <i>Yale J Biol Med</i> . 2023 Jun 30;96(2):251-255. doi: 10.59249/FMWG8617. PMID: 37396978; PMCID: PMC10303261.
17	Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE, Zellmer S, Riebeling C, Gürtler R, Jung C, Kappenstein O, Tentschert J, Giulbudagian M, Merkel S, Pirow R, Lindtner O, Tralau T, Schäfer B, Laux P, Greiner M, Lampen A, Luch A, Wittkowski R, Hensel

	A. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. Arch Toxicol. 2019 Dec;93(12):3503-3521. doi: 10.1007/s00204-019-02599-z. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659427.
18	Taherian M, Mahin Samadi P, Rastegar H, Faramarzi MA, Rostami-Nejad M, Yazdi MH, Rezaei-Tavirani M, Yazdi Z. An Overview on Probiotics as an Alternative Strategy for Prevention and Treatment of Human Diseases. Iran J Pharm Res. 2019 Fall;18(Suppl1):31-50. doi: 10.22037/ijpr.2020.112232.13620. PMID: 32802088; PMCID: PMC7393061.
19	Renke G, Almeida VBP, Souza EA, Lessa S, Teixeira RL, Rocha L, Sousa PL, Starling-Soares B. Clinical Outcomes of the Deleterious Effects of Aluminum on Neuro-Cognition, Inflammation, and Health: A Review. Nutrients. 2023 May 8;15(9):2221. doi: 10.3390/nu15092221. PMID: 37432384; PMCID: PMC10180736.
20	Rolo D, Assunção R, Ventura C, Alvito P, Gonçalves L, Martins C, Bettencourt A, Jordan P, Vital N, Pereira J, Pinto F, Matos P, Silva MJ, Louro H. Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles-A Systematic Review. Nanomaterials (Basel). 2022 Sep 21;12(19):3275. doi: 10.3390/nano12193275. PMID: 36234403; PMCID: PMC9565478.
21	Hansa J, Merzenich H, Cascant Ortolano L, Klug SJ, Blettner M, Gianicolo E. Health risks of titanium dioxide (TiO ₂) dust exposure in occupational settings - A scoping review. Int J Hyg Environ Health. 2023 Jul;252:114212. doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114212. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37392523.
22	SCHEER. Electronic address: SANTE-SCHEER@ec.europa.eu; SCHEER Members; Vermeire TG, Hoet P, Ion RM, Krätke R, Proykova A, Scott M, de Jong WH; SCCS Member; SCHEER External Expert; SCHEER. Opinion of the Scientific Committee on health, environmental and emerging risks on the safety of titanium dioxide in toys. Regul Toxicol Pharmacol. 2024 Jan;146:105527. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105527. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38056706.
23	Felter SP, Llewelyn C, Navarro L, Zhang X. How the 62-year old Delaney Clause continues to thwart science: Case study of the flavor substance β-myrcene. Regul Toxicol Pharmacol. 2020 Aug;115:104708. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104708. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32522581.
24	Yang W, Tu A, Ma Y, Li Z, Xu J, Lin M, Zhang K, Jing L, Fu C, Jiao Y, Huang L. Chitosan and Whey Protein Bio-Inks for 3D and 4D Printing Applications with Particular Focus on Food Industry. Molecules. 2021 Dec 28;27(1):173. doi: 10.3390/molecules27010173. PMID: 35011406; PMCID: PMC8746959.

25	Guseva Canu I, Fraize-Frontier S, Michel C, Charles S. Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment: current state and further needs. <i>J Expo Sci Environ Epidemiol</i> . 2020 May;30(3):430-435. doi: 10.1038/s41370-019-0161-2. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420585.
26	Wu H, Gabriel TA, Burney WA, Chambers CJ, Pan A, Sivamani RK. Prospective, randomized, double-blind clinical study of split-body comparison of topical hydroquinone and hexylresorcinol for skin pigment appearance. <i>Arch Dermatol Res</i> . 2023 Jul;315(5):1207-1214. doi: 10.1007/s00403-022-02514-0. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36502500.
27	Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Florian J, Oh L, Bashaw E, Zineh I, Sanabria C, Kemp S, Godfrey A, Adah S, Coelho S, Wang J, Furlong LA, Ganley C, Michele T, Strauss DG. Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2019 Jun 4;321(21):2082-2091. doi: 10.1001/jama.2019.5586. PMID: 31058986; PMCID: PMC6549296.
28	Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: Systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. <i>J Formos Med Assoc</i> . 2020 Apr;119(4):781-792. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.015. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30100164.

Πίνακας 2Α

PubMed	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2019 Nov;33 Suppl 7:34-46. doi: 10.1111/jdv.15943. PMID: 31588611.
2	Petric Z, Ružić J, Žuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharm</i> . 2021 Mar 1;71(1):17-32. doi: 10.2478/acph-2021-0001. PMID: 32697748.
3	Ahmad R, Riaz M, Khan A, Aljamea A, Algheryafi M, Sewaket D, Alqathama A. <i>Ganoderma lucidum</i> (Reishi) an edible mushroom; a comprehensive and critical review of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties. <i>Phytother Res</i> . 2021 Nov;35(11):6030-6062. doi: 10.1002/ptr.7215. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34411377

4	Nabarretti BH, Rigon RB, Burga-Sánchez J, Leonardi GR. A review of alternative methods to the use of animals in safety evaluation of cosmetics. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2022 Feb 7;20:eRB5578. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RB5578. PMID: 35137796; PMCID: PMC8809649.
5	Alihosseini C, Kopelman H, Zaino M, Feldman SR. Avacopan for the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. <i>Ann Pharmacother</i> . 2023 Dec;57(12):1449-1454. doi: 10.1177/10600280231161592. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36975183.
6	Kuba S, Maeda S, Shibata K, Soutome S, Yamanouchi K, Matsumoto M, Tanaka A, Morita M, Hatachi T, Otsubo R, Yano H, Kawashita Y, Sato S, Taniguchi H, Kanetaka K, Umeda M, Nagayasu T, Eguchi S. EFFICACY AND SAFETY OF A DEXAMETHASONE-BASED MOUTHWASH TO PREVENT CHEMOTHERAPY-INDUCED STOMATITIS IN WOMEN WITH BREAST CANCER: A MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMISED PHASE 2 STUDY. <i>J Evid Based Dent Pract</i> . 2023 Sep;23(3):101896. doi: 10.1016/j.jebdp.2023.101896. Epub 2023 Jun 11. PMID: 37689451.
7	Kirkland D, Aardema MJ, Battersby RV, Beevers C, Burnett K, Burzlaff A, Czich A, Donner EM, Fowler P, Johnston HJ, Krug HF, Pfuhrer S, Stankowski LF Jr. A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO ₂). <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> . 2022 Dec;136:105263. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105263. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36228836.
8	Lee JK, Kim KB, Lee JD, Shin CY, Kwack SJ, Lee BM, Lee JY. Risk Assessment of Drometrizole, a Cosmetic Ingredient used as an Ultraviolet Light Absorber. <i>Toxicol Res</i> . 2019 Apr;35(2):119-129. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.119. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015894; PMCID: PMC6467354.
9	Khezerlou A, Akhlaghi AP, Alizadeh AM, Dehghan P, Maleki P. Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. <i>Toxicol Rep</i> . 2022 May 2;9:1066-1075. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.04.027. PMID: 36561954; PMCID: PMC9764193.
10	Vanaman Wilson MJ, Jones IT, Bolton J, Larsen L, Fabi SG. The Safety and Efficacy of Treatment With a 1,927-nm Diode Laser With and Without Topical Hydroquinone for Facial Hyperpigmentation and Melasma in Darker Skin Types. <i>Dermatol Surg</i> . 2018 Oct;44(10):1304-1310. doi: 10.1097/DSS.0000000000001521. PMID: 29659405.
11	Iannuzzi C, Liccardo M, Sirangelo I. Overview of the Role of Vanillin in Neurodegenerative Diseases and Neuropathophysiological Conditions. <i>Int J Mol Sci</i> . 2023 Jan 17;24(3):1817. doi: 10.3390/ijms24031817. PMID: 36768141; PMCID: PMC9915872.
12	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,7-dimethyl-3,6 octadienal, CAS registry number 55722-59-3. <i>Food Chem Toxicol</i> . 2020

	Oct 15;144 Suppl 1:111696. doi: 10.1016/j.fct.2020.111696. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853697.
13	Oral D, Yirun A, Erkekoglu P. Safety Concerns of Organic Ultraviolet Filters: Special Focus on Endocrine-Disrupting Properties. <i>J Environ Pathol Toxicol Oncol.</i> 2020;39(3):201-212. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020033188. PMID: 32865912.
14	Mujtaba SF, Masih AP, Alqasmi I, Alsulimani A, Khan FH, Haque S. Oxidative-Stress-Induced Cellular Toxicity and Glycooxidation of Biomolecules by Cosmetic Products under Sunlight Exposure. <i>Antioxidants (Basel).</i> 2021 Jun 23;10(7):1008. doi: 10.3390/antiox10071008. PMID: 34201737; PMCID: PMC8300617.
15	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, phenylethyl anthranilate, CAS Registry Number 133-18-6. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111470. doi: 10.1016/j.fct.2020.111470. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640364.
16	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-(2-butenylidene)-3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-one, CAS registry number 13215-88-8. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111377. doi: 10.1016/j.fct.2020.111377. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360215.
17	Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE, Zellmer S, Riebeling C, Gürtler R, Jung C, Kappenstein O, Tentschert J, Giulbudagian M, Merkel S, Pirow R, Lindtner O, Tralau T, Schäfer B, Laux P, Greiner M, Lampen A, Luch A, Wittkowski R, Hensel A. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. <i>Arch Toxicol.</i> 2019 Dec;93(12):3503-3521. doi: 10.1007/s00204-019-02599-z. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659427.
18	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-isopropylbenzyl alcohol, CAS Registry Number 536-60-7. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111338. doi: 10.1016/j.fct.2020.111338. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32335211.
19	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D,

	Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, furfuryl thioacetate, CAS Registry Number 13678-68-7. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111615. doi: 10.1016/j.fct.2020.111615. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781229. Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr,
20	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, decanoic acid, CAS Registry Number 334-48-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111465. doi: 10.1016/j.fct.2020.111465. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640335.
21	Sung CR, Kim KB, Lee JY, Lee BM, Kwack SJ. Risk Assessment of Ethylhexyl Dimethyl PABA in Cosmetics. Toxicol Res. 2019 Apr;35(2):131-136. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.131. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015895; PMCID: PMC6467356.
22	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cinnamyl alcohol, CAS Registry Number 104-54-1. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111337. doi: 10.1016/j.fct.2020.111337. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339751.
23	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, phenylacetaldehyde, CAS Registry Number 122-78-1. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111658. doi: 10.1016/j.fct.2020.111658. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835729.
24	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-ethyl-5 methoxybicyclo[2.2.1]heptane, CAS registry number 122795-41-9. Food Chem Toxicol. 2019 May 15;127 Suppl 1:S90-S99. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.031. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716353.
25	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C,

	Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-phenylpropionaldehyde, CAS Registry Number 93-53-8. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111697. doi: 10.1016/j.fct.2020.111697. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853699.
26	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-(4-methyl-3-pentenyl)-3-cyclohexene-1-carbonitrile, CAS registry number 68084-04-8. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111491. doi: 10.1016/j.fct.2020.111491. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634507.
27	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,1-diethoxyheptane, CAS Registry Number 688-82-4. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2018 Dec;122 Suppl 1:S558-S565. doi: 10.1016/j.fct.2018.10.019. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30300725.
28	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-acetylthiazole, CAS Registry Number 24295-03-2. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111468. doi: 10.1016/j.fct.2020.111468. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640359.
29	Narloch I, Wejnerowska G. An Overview of the Analytical Methods for them Determination of Organic Ultraviolet Filters in Cosmetic Products and Human Samples. <i>Molecules.</i> 2021 Aug 6;26(16):4780. doi: 10.3390/molecules26164780. PMID: 34443367; PMCID: PMC8400378.
30	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, tetrahydro- α -pentylfurfuryl acetate, CAS Registry Number 67634-08-6. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111622. doi: 10.1016/j.fct.2020.111622. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32771451.
31	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D,

	Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-nonanol, 2,4,6,8-tetramethyl-,acetate, CAS Registry Number 68922-14-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111640. doi: 10.1016/j.fct.2020.111640. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750448.
32	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 3-methylthiopropionate, CAS Registry Number 13327-56-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111469. doi: 10.1016/j.fct.2020.111469. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32629090.
33	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2,2-dimethyl-3-methyl-3-butenyl propanoate, CAS Registry Number 104468-21-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111489. doi: 10.1016/j.fct.2020.111489. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640356.
34	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-methylpentanoic acid, CAS Registry Number 646-07-1. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111456. doi: 10.1016/j.fct.2020.111456. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640362.
35	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl hexanoate, CAS Registry Number 6378-65-0. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111635. doi: 10.1016/j.fct.2020.111635. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781227.
36	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N,

	Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl isovalerate, CAS Registry Number 10032-13-0. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111341. doi: 10.1016/j.fct.2020.111341. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311383.
37	Sathyaseelan S, Rao BH, Anushmati S. Cosmeceuticals: A transit state from synthetic to natural. <i>Indian J Pharmacol.</i> 2024 Jan 1;56(1):42-51. doi: 10.4103/ijp.ijp_244_21. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38454588.
38	Pistollato F, Madia F, Corvi R, Munn S, Grignard E, Paini A, Worth A, Bal-Price A, Prieto P, Casati S, Berggren E, Bopp SK, Zuang V. Current EU regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. <i>Arch Toxicol.</i> 2021 Jun;95(6):1867-1897. doi: 10.1007/s00204-021-03034-y. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851225; PMCID: PMC8166712.
39	Babić Ž, Hallmann S, Havmose MS, Johansen JD, John SM, Symanzik C, Uter W, Weinert P, van der Molen HF, Kezic S, Macan J, Turk R. Genotoxicity of oxidative hair dye precursors: A systematic review. <i>Hum Exp Toxicol.</i> 2023 Jan-Dec;42:9603271231159803. doi: 10.1177/09603271231159803. PMID: 36879522.
40	Banavase Channakeshavaiah R, Andanooru Chandrappa NK. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial. <i>J Cosmet Dermatol.</i> 2020 May;19(5):1161-1164. doi: 10.1111/jocd.13145. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502392.
41	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-(2-methylprop-2-en-1-yl)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol, CAS Registry Number 526218-21-3. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111492. doi: 10.1016/j.fct.2020.111492. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634508.
42	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-α,α-trimethylbenzyl alcohol, CAS Registry Number 1197-01-9. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111427. doi: 10.1016/j.fct.2020.111427. Epub 2020 May 18. PMID: 32439589.
43	Wu H, Gabriel TA, Burney WA, Chambers CJ, Pan A, Sivamani RK. Prospective, randomized, double-blind clinical study of split-body comparison of topical hydroquinone and hexylresorcinol for skin pigment

	appearance. Arch Dermatol Res.2023 Jul;315(5):1207-1214. doi: 10.1007/s00403-022-02514-0. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36502500.
44	Kaufman BP, Alexis AF. Randomized, Double-Blinded, Split-Face Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Two Topical Products for Melasma. J Drugs Dermatol. 2020 Sep 1;19(9):822-827. doi: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5353. PMID: 33026755.

Πίνακας 3Α

PubMed	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Nov;33 Suppl 7:15-24. doi: 10.1111/jdv.15944. PMID: 31588615.
2	Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Nov;33 Suppl 7:34-46. doi: 10.1111/jdv.15943. PMID: 31588611.
3	Berardesca E, Zuberbier T, Sanchez Viera M, Marinovich M. Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Nov;33 Suppl 7:25-33. doi: 10.1111/jdv.15945. PMID: 31588614.
4	Asfour L, Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. 2023 Jan 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905192.
5	Rowdhwal SSS, Chen J. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. Biomed Res Int. 2018 Feb 22;2018:1750368. doi: 10.1155/2018/1750368. PMID: 29682520; PMCID: PMC5842715.
6	Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Epub 2021 May 4. Erratum in: Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 15;: Erratum in: Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug;19(8):551. PMID: 33948025; PMCID: PMC8387231.
7	Xerfan EMS, Sartor A, Samama M, Facina AS, Tomimori J, Andersen ML. Reproduction, skin aging, and sleep in middle-aged women. Clin

	Dermatol. 2022 Nov-Dec;40(6):813-819. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.11.001. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34780897.
8	Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Yiannias JA. Paraben Toxicology. Dermatitis. 2019 Jan/Feb;30(1):32-45. doi: 10.1097/DER.0000000000000428. PMID: 30570577.
9	Suh S, Pham C, Smith J, Mesinkovska NA. The banned sunscreen ingredients and their impact on human health: a systematic review. Int J Dermatol. 2020 Sep;59(9):1033-1042. doi: 10.1111/ijd.14824. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32108942; PMCID: PMC7648445
10	Ahmad A. Safety and Toxicity Implications of Multifunctional Drug Delivery Nanocarriers on Reproductive Systems <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i>. Front Toxicol. 2022 Jun 15;4:895667. doi: 10.3389/ftox.2022.895667. PMID: 35785262; PMCID: PMC9240477.
11	Magon N, Prasad S, Mahato C, Sharma JB. COVID-19 vaccine and pregnancy: A safety weapon against pandemic. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022 Mar;61(2):201-209. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.005. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35361377; PMCID: PMC8828426.
12	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 5- and 6-decenoic acid, CAS Registry Number 72881-27-7. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112172. doi: 10.1016/j.fct.2021.112172. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836208.
13	Chuberre B, Araviiskaia E, Bieber T, Barbaud A. Mineral oils and waxes in cosmetics: an overview mainly based on the current European regulations and the safety profile of these compounds. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Nov;33 Suppl 7:5-14. doi: 10.1111/jdv.15946. PMID: 31588613.
14	Nabarretti BH, Rigon RB, Burga-Sánchez J, Leonardi GR. A review of alternative methods to the use of animals in safety evaluation of cosmetics. Einstein (Sao Paulo). 2022 Feb 7;20:eRB5578. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RB5578. PMID: 35137796; PMCID: PMC8809649.
15	Luo Z, Li Z, Xie Z, Sokolova IM, Song L, Peijnenburg WJGM, Hu M, Wang Y. Rethinking Nano-TiO ₂ Safety: Overview of Toxic Effects in Humans and Aquatic Animals. Small. 2020 Sep;16(36):e2002019. doi: 10.1002/sml.202002019. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761797.
16	Handelsman DJ. Androgen Misuse and Abuse. Endocr Rev. 2021 Jul 16;42(4):457-501. doi: 10.1210/edrv/bnab001. PMID: 33484556.
17	Ma J, Wang Z, Qin C, Wang T, Hu X, Ling W. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. Chemosphere. 2023 Jun;326:138455. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138455. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36944403.

18	Sirois J. Environmental Effects of Ultraviolet (UV) Filters. <i>Curr Probl Dermatol</i> . 2021;55:236-258. doi: 10.1159/000517635. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34698046.
19	Califano G, Arcaniolo D, Ruvolo CC, Manfredi C, Smarrazzo F, Cilio S, Verze P. Glans penis augmentation: when, how, and why? <i>Int J Impot Res</i> . 2022 May;34(4):343-346. doi: 10.1038/s41443-021-00464-1. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34400809.
20	Niu D, Ma X, Yuan T, Niu Y, Xu Y, Sun Z, Ping Y, Li W, Zhang J, Wang T, Church GM. Porcine genome engineering for xenotransplantation. <i>Adv Drug Deliv Rev</i> . 2021 Jan;168:229-245. doi: 10.1016/j.addr.2020.04.001. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32275950.
21	Lee JD, Lee JY, Kwack SJ, Shin CY, Jang HJ, Kim HY, Kim MK, Seo DW, Lee BM, Kim KB. Risk Assessment of Triclosan, a Cosmetic Preservative. <i>Toxicol Res</i> . 2019 Apr;35(2):137-154. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.137. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015896; PMCID: PMC6467355.
22	Rajagopal M, Paul AK, Lee MT, Joykin AR, Por CS, Mahboob T, Salibay CC, Torres MS, Guiang MMM, Rahmatullah M, Jahan R, Jannat K, Wilairatana P, de Lourdes Pereira M, Lim CL, Nissapatorn V. Phytochemicals and Nano-Phytopharmaceuticals Use in Skin, Urogenital and Locomotor Disorders: Are We There? <i>Plants (Basel)</i> . 2022 May 8;11(9):1265. doi: 10.3390/plants11091265. PMID: 35567266; PMCID: PMC9099949.
23	Mustieles V, Balogh RK, Axelstad M, Montazeri P, Márquez S, Vrijheid M, Draskau MK, Taxvig C, Peinado FM, Berman T, Frederiksen H, Fernández MF, Marie Vinggaard A, Andersson AM. Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. <i>Environ Int</i> . 2023 Mar;173:107739. doi: 10.1016/j.envint.2023.107739. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36805158.
24	Kim MK, Kim KB, Lee JY, Kwack SJ, Kwon YC, Kang JS, Kim HS, Lee BM. Risk Assessment of 5-Chloro-2-Methylisothiazol-3(2H)-One/2-Methylisothiazol-3(2H)-One (CMIT/MIT) Used as a Preservative in Cosmetics. <i>Toxicol Res</i> . 2019 Apr;35(2):103-117. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.103. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015893; PMCID: PMC6467361.
25	Lee JK, Kim KB, Lee JD, Shin CY, Kwack SJ, Lee BM, Lee JY. Risk Assessment of Drometrizole, a Cosmetic Ingredient used as an Ultraviolet Light Absorber. <i>Toxicol Res</i> . 2019 Apr;35(2):119-129. doi: 10.5487/TR.2019.35.2.119. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31015894; PMCID: PMC6467354.
26	Tak Y, Kaur M, Kumar R, Gautam C, Singh P, Kaur H, Kaur A, Bhatia S, Jha NK, Gupta PK, Amarowicz R. Repurposing chia seed oil: A versatile novel functional food. <i>J Food Sci</i> . 2022 Jul;87(7):2798-2819. doi: 10.1111/1750-3841.16211. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708201.
27	Maksymowicz M, Ręka G, Machowiec P, Pieciewicz-Szczęsna H. Impact of Triclosan on Female and Male Reproductive System and Its Consequences on Fertility: A Literature Review. <i>J Family Reprod Health</i> . 2022

	Mar;16(1):33-42. doi: 10.18502/jfrh.v16i1.8592. PMID: 35903762; PMCID: PMC9287115.
28	Tian T, Luo YJ, Wang H, Chen HD, Li YH. Efficacy and Safety of a Sublative Bipolar Fractional Radiofrequency System Combined With Topical Tretinoin in Treating Striae Gravidarum: A Randomized Pilot Study. <i>Dermatol Surg.</i> 2019 Oct;45(10):1245-1252. doi: 10.1097/DSS.0000000000001933. PMID: 30893166.
29	Choudhary A, Singh S, Ravichandiran V. Toxicity, preparation methods and applications of silver nanoparticles: an update. <i>Toxicol Mech Methods.</i> 2022 Nov;32(9):650-661. doi: 10.1080/15376516.2022.2064257. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35403559.
30	Dhiman SK, Dureja H. Significance of and Challenges in Regulating Endocrine Disruptors - How Regulators and Industry Can Conquer? <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> 2020;20(10):1664-1681. doi: 10.2174/1871530320666200606225104. PMID: 32504507.
31	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-isobutyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol, CAS registry number 63500-71-0. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2019 Aug;130 Suppl 1:110564. doi: 10.1016/j.fct.2019.110564. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31199993.
32	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,7-dimethyl-3,6-octadienal, CAS registry number 55722-59-3. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111696. doi: 10.1016/j.fct.2020.111696. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853697.
33	Oral D, Yirun A, Erkekoglu P. Safety Concerns of Organic Ultraviolet Filters: Special Focus on Endocrine-Disrupting Properties. <i>J Environ Pathol Toxicol Oncol.</i> 2020;39(3):201-212. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020033188. PMID: 32865912.
34	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, phenylethyl anthranilate, CAS Registry Number 133-18-6. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111470. doi: 10.1016/j.fct.2020.111470. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640364.

35	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-(2-butenylidene)-3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-one, CAS registry number 13215-88-8. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111377. doi: 10.1016/j.fct.2020.111377. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360215.</p>
36	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexadeca-1,5-lactone, CAS Registry Number 7370-44-7. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112181. doi: 10.1016/j.fct.2021.112181. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839218.</p>
37	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-isopropylbenzyl alcohol, CAS Registry Number 536-60-7. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111338. doi: 10.1016/j.fct.2020.111338. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32335211.</p>
38	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, furfuryl thioacetate, CAS Registry Number 13678-68-7. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111615. doi: 10.1016/j.fct.2020.111615. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781229.</p>
39	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 2-methyl-4-pentenoate, CAS Registry Number 53399-81-8. Food</p>

	Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112170. doi: 10.1016/j.fct.2021.112170. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838174.
40	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, decanoic acid, CAS Registry Number 334-48-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111465. doi: 10.1016/j.fct.2020.111465. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640335.
41	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cinnamyl alcohol, CAS Registry Number 104-54-1. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111337. doi: 10.1016/j.fct.2020.111337. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339751.
42	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 2-methyl-1,3-dioxolane-2-acetate, CAS Registry Number 6413-10-1. Food Chem Toxicol. 2018 Dec;122 Suppl 1:S438-S444. doi: 10.1016/j.fct.2018.09.076. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30287335
43	Schmidt G, Zuschlag M, Gerlinger C, Endrikat J, Müller C, Gabriel L, Ströder L, Juhasz-Böss I, Solomayer EF. Efficacy and safety of two post-operative drains: results of a prospectively randomized clinical study in breast cancer patients after breast conserving surgery. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec;300(6):1687-1692. doi: 10.1007/s00404-019-05360-0. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686184.
44	Rolo D, Assunção R, Ventura C, Alvito P, Gonçalves L, Martins C, Bettencourt A, Jordan P, Vital N, Pereira J, Pinto F, Matos P, Silva MJ, Louro H. Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles-A Systematic Review. Nanomaterials (Basel). 2022 Sep 21;12(19):3275. doi: 10.3390/nano12193275. PMID: 36234403; PMCID: PMC9565478.
45	Api AM, Belsito D, Botelho D, Browne D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Parakhia R, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Thakkar Y, Theophilus EH, Tiethof AK,

	Tokura Y, Tsang S, Wahler J. RIFM fragrance ingredient safety assessment dihydro-β-terpinyl acetate, CAS Registry Number 26252-11-9. Food Chem Toxicol. 2018 May;115 Suppl 1:S206-S213. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.037. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29408617.
46	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, phenylacetaldehyde, CAS Registry Number 122-78-1. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111658. doi: 10.1016/j.fct.2020.111658. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835729
47	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-ethyl-5-methoxybicyclo[2.2.1]heptane, CAS registry number 122795-41-9. Food Chem Toxicol. 2019 May 15;127 Suppl 1:S90-S99. doi: 10.1016/j.fct.2019.01.031. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716353
48	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-phenylpropionaldehyde, CAS Registry Number 93-53-8. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111697. doi: 10.1016/j.fct.2020.111697. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853699
49	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-(4-methyl-3-pentenyl)-3-cyclohexene-1-carbonitrile, CAS registry number 68084-04-8. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111491. doi: 10.1016/j.fct.2020.111491. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634507
50	Goldberg D, Andriessen A, Gold M. Radial shockwave therapy for male erectile rejuvenation in a dermatology and/or medical aesthetic practice. J Cosmet Dermatol. 2019 Dec;18(6):1596-1600. doi: 10.1111/jocd.13022. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31187929

51	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y,</p> <p>Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,1-diethoxyheptane, CAS Registry Number 688-82-4. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2018 Dec;122 Suppl 1:S558-S565. doi: 10.1016/j.fct.2018.10.019. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30300725</p>
52	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y,</p> <p>Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-acetylthiazole, CAS Registry Number 24295-03-2. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111468. doi: 10.1016/j.fct.2020.111468. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640359</p>
53	<p>Saravanakumar K, De Silva S, Santosh SS, Sathiyaseelan A, Ganeshalingam A, Jamla M, Sankaranarayanan A, Veeraraghavan VP, MubarakAli D, Lee J, Thiripuranathar G, Wang MH. Impact of industrial effluents on the environment and human health and their remediation using MOFs-based hybrid membrane filtration techniques. <i>Chemosphere.</i> 2022 Nov;307(Pt 1):135593. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135593. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809745</p>
54	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, tetrahydro-α-pentylfurfuryl acetate, CAS Registry Number 67634-08-6. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111622. doi: 10.1016/j.fct.2020.111622. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32771451</p>
55	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A,</p> <p>Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-nonanol, 2,4,6,8-tetramethyl-,acetate, CAS Registry Number 68922-14-5. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111640. doi: 10.1016/j.fct.2020.111640. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750448</p>
56	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia</p>

	S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, butyl lactate, CAS registry number 138-22-7. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112174. doi: 10.1016/j.fct.2021.112174. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838173
57	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, isobutyl propionate, CAS Registry Number 540-42-1. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110607. doi: 10.1016/j.fct.2019.110607. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233870
58	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2,2-dimethyl-3-methyl-3-butenyl propanoate, CAS Registry Number 104468-21-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111489. doi: 10.1016/j.fct.2020.111489. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640356
59	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 3-methylthiopropionate, CAS Registry Number 13327-56-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111469. doi: 10.1016/j.fct.2020.111469. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32629090
60	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-methylpentanoic acid, CAS Registry Number 646-07-1. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111456. doi: 10.1016/j.fct.2020.111456. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640362
61	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D,

	Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl hexanoate, CAS Registry Number 6378-65-0. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111635. doi: 10.1016/j.fct.2020.111635. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781227
62	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, butyl 10-undecenoate, CAS Registry Number 109-42-2. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110619. doi: 10.1016/j.fct.2019.110619. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233879.
63	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl isovalerate, CAS Registry Number 10032-13-0. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111341. doi: 10.1016/j.fct.2020.111341. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311383
64	Menezo Y, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. Mol Reprod Dev. 2019 Oct;86(10):1273-1282. doi: 10.1002/mrd.23116. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30653787
65	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-ethylfuran, CAS Registry Number 3208-16-0. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112212. doi: 10.1016/j.fct.2021.112212. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872726
66	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, benzonitrile, CAS Registry Number 100-47-

	0. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112303. doi: 10.1016/j.fct.2021.112303. Epub 2021 May 24. PMID: 34038793
67	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, citral, CAS Registry Number 5392-40-5. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111339. doi: 10.1016/j.fct.2020.111339. Epub 2020 May 18. PMID: 32439587
68	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-mercaptohexanol, CAS Registry Number 51755-83-0. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111019. doi: 10.1016/j.fct.2019.111019. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31812738
69	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,5-dimethoxytoluene, CAS Registry Number 4179-19-5. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110617. doi: 10.1016/j.fct.2019.110617. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238139
70	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, undecane, CAS Registry Number 1120-21-4. Food Chem Toxicol. 2020 Dec 15;146 Suppl 1:111745. doi: 10.1016/j.fct.2020.111745. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32937169
71	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-phenoxyethanol, CAS Registry Number 122-99-6. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110629. doi: 10.1016/j.fct.2019.110629. Epub 2019 Jun 23. PMID: 3124243

72	Pistollato F, Madia F, Corvi R, Munn S, Grignard E, Paini A, Worth A, Bal-Price A, Prieto P, Casati S, Berggren E, Bopp SK, Zuang V. Current EU regulatory requirements for the assessment of chemicals and cosmetic products: challenges and opportunities for introducing new approach methodologies. <i>Arch Toxicol.</i> 2021 Jun;95(6):1867-1897. doi: 10.1007/s00204-021-03034-y. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851225; PMCID: PMC8166712.
73	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperro F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, decane, CAS registry number 124-18-5. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Dec 15;146 Suppl 1:111804. doi: 10.1016/j.fct.2020.111804. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33035631
74	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, xylene (mixed), CAS Registry Number 1330-20-7. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112299. doi: 10.1016/j.fct.2021.112299. Epub 2021 May 24. PMID: 34038792
75	Ao J, Tang W, Liu X, Ao Y, Zhang Q, Zhang J. Polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) as PFAS substitutes and precursors: An overview. <i>J Hazard Mater.</i> 2024 Feb 15;464:133018. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.133018. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37984148
76	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, benzaldehyde glyceryl acetal, CAS Registry Number 1319-88-6. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112173. doi: 10.1016/j.fct.2021.112173. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33845071
77	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cyclopropanemethanol, 1-methyl-2-[[[(1R,3R)-2,2,3-trimethylcyclopentyl]methyl]-, (1R,2R)-, CAS Registry

	Number 1181244-95-0. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112203. doi: 10.1016/j.fct.2021.112203. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872727
78	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, β -naphthyl anthranilate, CAS Registry Number 63449-68-3. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111531. doi: 10.1016/j.fct.2020.111531. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640363
79	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, acetic acid, CAS Registry Number 64-19-7. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:110828. doi: 10.1016/j.fct.2019.110828. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589915
80	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 9-decenoic acid, CAS Registry Number 14436-32-9. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111541. doi: 10.1016/j.fct.2020.111541. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640339
81	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, palmitic acid, CAS Registry Number 57-10-3. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110980. doi: 10.1016/j.fct.2019.110980. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31751645
82	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G,

	Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, stearic acid, CAS Registry Number 57-11-4. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110706. doi: 10.1016/j.fct.2019.110706. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31356914
83	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, isovaleric acid, CAS Registry Number 503-74-2. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110570. doi: 10.1016/j.fct.2019.110570. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189079
84	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,5-dimethylcyclohex-3-ene-1-methyl acetate, CAS Registry Number 67634-25-7. Food Chem Toxicol. 2020 Dec 15;146 Suppl 1:111746. doi: 10.1016/j.fct.2020.111746. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32941965.
85	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-methylbutyric acid, CAS Registry Number 116-53-0. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110574. doi: 10.1016/j.fct.2019.110574. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31199989
86	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, bicyclo[3.1.0]hexan-3-one, 4-methyl-1-(1-methylethyl)-, CAS Registry Number 1125-12-8. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110724. doi: 10.1016/j.fct.2019.110724. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421214
87	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y,

	Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl acetoacetate, CAS Registry Number 105-45-3. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110615. doi: 10.1016/j.fct.2019.110615. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238142
88	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 2-methoxybenzyl ether, CAS Registry Number 64988-06-3. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110613. doi: 10.1016/j.fct.2019.110613. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238143
89	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roper F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methoxy dicyclopentadiene carboxaldehyde, CAS Registry Number 86803-90-9. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110826. doi: 10.1016/j.fct.2019.110826. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111413. PMID: 31542432
90	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 6-nonenitrile, (Z)- (9CI), CAS Registry Number 80639-54-9. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112180. doi: 10.1016/j.fct.2021.112180. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33839217
91	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl cis-5-octenoate, CAS Registry Number 41654-15-3. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111382. doi: 10.1016/j.fct.2020.111382. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579996
92	Chen LL, Shen YC, Ke CC, Imtiyaz Z, Chen HI, Chang CH, Lee MH. Efficacy of cinnamon patch treatment for alleviating symptoms of overactive bladder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2021 Jan;80:153380. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153380. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33091856

93	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-(2-methylprop-2-enolxy)-2,2,4-trimethylpentan-3-ol, CAS Registry Number 526218-21-3. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111492. doi: 10.1016/j.fct.2020.111492. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634508</p>
94	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-α,α-trimethylbenzyl alcohol, CAS Registry Number 1197-01-9. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111427. doi: 10.1016/j.fct.2020.111427. Epub 2020 May 18. PMID: 32439589</p>
95	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, carbonic acid, 2-hydroxyethyl 5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexyl ester, CAS registry number 156679-39-9. Food Chem Toxicol. 2020 Dec 15;146 Suppl 1:111822. doi: 10.1016/j.fct.2020.111822. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091557</p>
96	<p>Zanfini BA, Biancone M, Famele M, Catarci S, Lavallo R, Frassanito L, Piersanti A, Olivieri C, Lanzone A, Draisci R, Draisci G. Comparison of ropivacaine plasma concentration after posterior Quadratus Lumborum Block in Cesarean Section with ropivacaine with epinephrine vs. plane. Minerva Anesthesiol. 2021 Sep;87(9):979-986. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15354-4. Epub 2021 May 3. PMID: 33938678</p>
97	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-heptanethiol, CAS Registry Number 1639-09-4. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112360. doi: 10.1016/j.fct.2021.112360. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34182040</p>

98	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-isopropyl-1-methyl-2-propenylbenzene, CAS Registry Number 14374-92-6. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112297. doi: 10.1016/j.fct.2021.112297. Epub 2021 May 25. PMID: 34044088</p>
99	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, δ-undecalactone, CAS Registry Number 710-04-3. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112208. doi: 10.1016/j.fct.2021.112208. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33864841.</p>
100	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, δ-dodecalactone, CAS Registry Number 713-95-1. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112295. doi: 10.1016/j.fct.2021.112295. Epub 2021 May 25. PMID: 34044087.</p>
101	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-(methylthio)-1-hexanol, CAS Registry Number 51755-66-9. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112204. doi: 10.1016/j.fct.2021.112204. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872723.</p>
102	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-methyldecanenitrile, CAS Registry Number 69300-15-8. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112296. doi: 10.1016/j.fct.2021.112296. Epub 2021 May 24. PMID: 34044085</p>

103	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, δ-decalactone, CAS Registry Number 705-86-2. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112142. doi: 10.1016/j.fct.2021.112142. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33774096.</p>
104	<p>Foley BM, Haglin JM, Tanzer JR, Etorai AEM. Patient care without borders: a systematic review of medical and surgical tourism. <i>J Travel Med.</i> 2019 Sep 2;26(6):taz049. doi: 10.1093/jtm/taz049. PMID: 31281926.</p>
105	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,2-dimethoxybenzene, CAS Registry Number 91-16-7. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2019 Aug;130 Suppl 1:110618. doi: 10.1016/j.fct.2019.110618. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31233873.</p>
106	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-dimethoxybenzene, CAS Registry Number 150-78-7. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2019 May 15;127 Suppl 1:S193-S199. doi: 10.1016/j.fct.2019.03.020. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890482.</p>
107	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, myrcenol, CAS Registry Number 543-39-5. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Apr 15;138 Suppl 1:111232. doi: 10.1016/j.fct.2020.111232. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135217.</p>
108	<p>Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperio F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cyclohexanone, CAS Registry Number 108-94-1. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2020 Apr 15;138 Suppl 1:111231. doi:</p>

	10.1016/j.fct.2020.111231. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32135213.
109	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4,7,7-trimethyl-6-thiabicyclo[3.2.1]octane, CAS Registry Number 68398-18-5. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111009. doi: 10.1016/j.fct.2019.111009. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31790772.
110	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-undecanone, CAS Registry Number 112-12-9. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110634. doi: 10.1016/j.fct.2019.110634. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31247263.
111	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-hexanone, CAS Registry Number 589-38-8. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110628. doi: 10.1016/j.fct.2019.110628. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31242433.
112	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 5-isopropenyl-2-methyl-2-vinyltetrahydrofuran, CAS registry number 13679-86-2. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111020. doi: 10.1016/j.fct.2019.111020. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31812733.
113	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-heptanone, CAS Registry Number 110-43-0. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110627. doi: 10.1016/j.fct.2019.110627. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31242431.
114	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La

	<p>Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM Fragrance ingredient safety assessment, 4-cyclohexyl-2-methyl-2-butanol, CAS Registry Number 83926-73-2. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110609. doi: 10.1016/j.fct.2019.110609. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233878.</p>
115	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-methyl-3-penten-2-one, CAS Registry Number 141-79-7. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111476. doi: 10.1016/j.fct.2020.111476. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574705.</p>
116	<p>Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 6-isopropyl-2(1H)-octahydronaphthalenone, CAS Registry Number 34131-98-1. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111005. doi: 10.1016/j.fct.2019.111005. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31783112.</p>
117	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1-cyclohexylethanol, CAS Registry Number 1193-81-3. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:110995. doi: 10.1016/j.fct.2019.110995. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31783111.</p>
118	<p>Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, γ-valerolactone, CAS Registry Number 108-29-2. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:110950. doi: 10.1016/j.fct.2019.110950. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31712108.</p>

119	<p>Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, γ-dodecalactone, CAS Registry Number 2305-05-7. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110895. doi: 10.1016/j.fct.2019.110895. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31669545.</p>
120	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, [2-(cyclohexyloxy)ethyl]benzene, CAS Registry Number 80858-47-5. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110636. doi: 10.1016/j.fct.2019.110636. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238149.</p>
121	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Browne D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Parakhia R, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Thakkar Y, Theophilus EH, Tiethof AK, Tokura Y, Tsang S, Wahler J. RIFM FRAGRANCE INGREDIENT SAFETY ASSESSMENT p-Methylanisole, CAS Registry Number 104-93-8. Food Chem Toxicol. 2018 May;115 Suppl 1:S241-S247. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.041. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29395419.</p>
122	<p>Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, isopropyl cinnamate, CAS Registry Number 7780-06-5. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112301. doi: 10.1016/j.fct.2021.112301. Epub 2021 May 24. PMID: 34033884.</p>
123	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, lavandulyl acetate, CAS Registry Number 25905-14-0. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112176. doi: 10.1016/j.fct.2021.112176. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33845069.</p>

124	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,2-cyclopentanedione, 3,4,4-trimethyl-, CAS Registry Number 33079-56-0. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112177. doi: 10.1016/j.fct.2021.112177. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838176.</p>
125	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cyclopropanemethanol, 1-methyl-2-[(1,2,2 trimethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)methyl]-, CAS Registry Number 198404-98-7. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112168. doi: 10.1016/j.fct.2021.112168. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33831501.</p>
126	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, S-(1-methylpropyl) 3-methylbut-2-enethioate, CAS Registry Number 34322-09-3. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2021 Jul;153 Suppl 1:112294. doi: 10.1016/j.fct.2021.112294. Epub 2021 May 24. PMID: 34044083.</p>
127	<p>Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-mentha-1,8-dien-7-ol, CAS Registry Number 2111-75-3. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2019 Dec;134 Suppl 1:110711. doi: 10.1016/j.fct.2019.110711. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31362086.</p>
128	<p>Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-(m-tert-</p>

	butylphenyl)-2-methylpropionaldehyde, CAS Registry Number 62518-65-4. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111496. doi: 10.1016/j.fct.2020.111496. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640358.
129	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl 2-methylbutyrate, CAS Registry Number 10032-15-2. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111463. doi: 10.1016/j.fct.2020.111463. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640346.
130	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, butyl butyrate, CAS Registry Number 109-21-7. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111464. doi: 10.1016/j.fct.2020.111464. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619554.
131	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-cresyl benzoate, CAS Registry Number 614-34-6. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:110969. doi: 10.1016/j.fct.2019.110969. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31738982.
132	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, anisyl phenylacetate, CAS Registry Number 102-17-0. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110626. doi: 10.1016/j.fct.2019.110626. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31247262.
133	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, propionic acid, CAS Registry Number 79-09-4. Food Chem Toxicol. 2019

	Aug;130 Suppl 1:110635. doi: 10.1016/j.fct.2019.110635. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31242432.
134	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 2-methylbutyrate, CAS Registry Number 868-57-5. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110614. doi: 10.1016/j.fct.2019.110614. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238141.
135	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-methoxybenzoic acid, CAS Registry Number 100-09-4. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110704. doi: 10.1016/j.fct.2019.110704. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31362087.
136	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 2,4-dimethyldioxolane-2-acetate, CAS Registry Number 6290-17-1. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110590. doi: 10.1016/j.fct.2019.110590. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31220538.
137	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-methylpentanoic acid, CAS Registry Number 105-43-1. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111534. doi: 10.1016/j.fct.2020.111534. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640344
138	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 2-

	nonynoate, CAS Registry Number 111-80-8. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:110967. doi: 10.1016/j.fct.2019.110967. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31743743.
139	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, $\beta,\beta,3$ -trimethyl benzenepropanol, CAS Registry Number 103694-68-4. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110650. doi: 10.1016/j.fct.2019.110650. Epub 2019 Jun 26. Erratum in: Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111408. PMID: 31254594.
140	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, linalyl anthranilate, CAS Registry Number 7149-26-0. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110610. doi: 10.1016/j.fct.2019.110610. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238138.
141	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, isobornyl methyl ether, CAS Registry Number 5331-32-8. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110726. doi: 10.1016/j.fct.2019.110726. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31369849.
142	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Seleccion D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, acetaldehyde dihexyl acetal, CAS Registry Number 5405-58-3. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112171. doi: 10.1016/j.fct.2021.112171. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33845067
143	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4H-1,3-

	benzodioxin, hexahydro-4-methyl-2-(phenylmethyl)-, CAS Registry Number 1373821-23-8. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111379. doi: 10.1016/j.fct.2020.111379. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360218.
144	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roper F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, dodecyldimethylamine oxide, CAS Registry Number 1643-20-5. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111424. doi: 10.1016/j.fct.2020.111424. Epub 2020 May 21. PMID: 32445786.
145	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 3-methylthiopropionate, CAS Registry Number 13532-18-8. Food Chem Toxicol. 2020 Jul 15;141 Suppl 1:111429. doi: 10.1016/j.fct.2020.111429. Epub 2020 May 16. PMID: 32428532.
146	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Seleccion D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2 furancarboxylic acid, tetrahydro-, ethyl ester, CAS Registry Number 16874-34-3. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112215. doi: 10.1016/j.fct.2021.112215. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872724.
147	Ficheux AS, Gomez-Berrada MP, Roudot AC, Ferret PJ. Consumption and exposure to finished cosmetic products: A systematic review. Food Chem Toxicol. 2019 Feb;124:280-299. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.060. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30529261
148	Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Florian J, Oh L, Bashaw E, Zineh I, Sanabria C, Kemp S, Godfrey A, Adah S, Coelho S, Wang J, Furlong LA, Ganley C, Michele T, Strauss DG. Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2082-2091. doi: 10.1001/jama.2019.5586. PMID: 31058986; PMCID: PMC6549296.
149	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC,

	Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, sec-butyl ethyl ether, CAS Registry Number 2679-87-0. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112169. doi: 10.1016/j.fct.2021.112169. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839216.
150	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,1-dihexyloxyhexane, CAS Registry Number 33673-65-3. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112304. doi: 10.1016/j.fct.2021.112304. Epub 2021 May 24. PMID: 34033885.
151	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 3,4,5,6-tetrahydro-7H-azepin-2-yl ether, CAS Registry Number 2525-16-8. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111467. doi: 10.1016/j.fct.2020.111467. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640341.
152	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4,8-undecadienenitrile, (4Z,8Z)-, CAS Registry Number 1882830-61-6. Food Chem Toxicol. 2021 Jul;153 Suppl 1:112302. doi: 10.1016/j.fct.2021.112302. Epub 2021 May 24. PMID: 34033883.
153	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roper F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, alpha-methyl-4-(1-methylethyl)-cyclohexanemethanol, CAS Registry Number 63767-86-2. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111001. doi: 10.1016/j.fct.2019.111001. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786351.
154	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco

	G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2,6,8-trimethylnonan-4-one, CAS Registry Number 123-18-2. Food Chem Toxicol.2019 Aug;130 Suppl 1:110624. doi: 10.1016/j.fct.2019.110624. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238147.
155	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 5-phenylhex-3-en-2-one, CAS Registry Number 60405-50-7. Food Chem Toxicol. 2020 Dec 15;146 Suppl 1:111780. doi: 10.1016/j.fct.2020.111780. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33017622.
156	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-isopropylacetophenone, CAS Registry Number 645-13-6. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110565. doi: 10.1016/j.fct.2019.110565. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195069.
157	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 5-hexen-2-one, CAS Registry Number 109-49-9. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110589. doi: 10.1016/j.fct.2019.110589. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31226430.
158	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-5-methoxy-4,7-methano-1H-indene, CAS Registry Number 53018-24-9. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110454. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.024. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31026538.
159	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment,

	decahydrospiro[furan-2(3H),5'-[4,7]methano[5H]indene], CAS Registry Number 68480-11-5. Food Chem Toxicol. 2020 Apr 15;138 Suppl 1:111201. doi: 10.1016/j.fct.2020.111201. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32081732.
160	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-methylpentyl 2-methylisocrotonate, CAS Registry Number 53082-58-9. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110633. doi: 10.1016/j.fct.2019.110633. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238137.
161	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, p-tolyl 3-methylcrotonate, CAS Registry Number 24700-20-7. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110567. doi: 10.1016/j.fct.2019.110567. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31185268.
162	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, n-hexyl 2-butenolate, CAS Registry Number 19089-92-0. Food Chem Toxicol. 2020 Apr 15;138 Suppl 1:111224. doi: 10.1016/j.fct.2020.111224. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32101768.
163	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 3-hydroxyhexanoate, CAS Registry Number 21188-58-9. Food Chem Toxicol. 2020 Apr 15;138 Suppl 1:111195. doi: 10.1016/j.fct.2020.111195. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32070684.
164	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N,

	Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 2-methylthiobutyrate, CAS Registry Number 42075-45-6. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111006. doi: 10.1016/j.fct.2019.111006. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31783106.
165	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, ethyl 2-ethyl-3,6,6-trimethylcyclohexenecarboxylate, CAS Registry Number 94333-50-3. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 1:110880. doi: 10.1016/j.fct.2019.110880. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622730.
166	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM Fragrance ingredient safety assessment, cis-3-hexenyl anthranilate, CAS Registry Number 65405-76-7. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110611. doi: 10.1016/j.fct.2019.110611. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233872.
167	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, methyl 3-hexenoate, CAS Registry Number 2396-78-3. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111466. doi: 10.1016/j.fct.2020.111466. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640343.
168	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-nonyl-1-al dimethylacetal, CAS Registry Number 13257-44-8. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111018. doi: 10.1016/j.fct.2019.111018. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31812734.
169	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y,

	Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, hexyl phenylacetate, CAS Registry Number 5421-17-0. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134 Suppl 2:111021. doi: 10.1016/j.fct.2019.111021. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31812730.
170	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 1,5-dimethylhexyl acetate, CAS Registry Number 67952-57-2. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110625. doi: 10.1016/j.fct.2019.110625. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31247260.
171	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Francis M, Fryer AD, Jones L, Joshi K, La Cava S, Lapczynski A, Liebler DC, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cyclohexyl butyrate, CAS Registry Number 1551-44-6. Food Chem Toxicol. 2019 Aug;130 Suppl 1:110566. doi: 10.1016/j.fct.2019.110566. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189080.
172	Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3-phenylbutanal, CAS Registry Number 16251-77-7. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111528. doi: 10.1016/j.fct.2020.111528. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32640337.
173	Api AM, Belmonte F, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cyclododecaneethanol, β -methyl-, CAS Registry Number 118562-73-5. Food Chem Toxicol. 2020 Oct 15;144 Suppl 1:111485. doi: 10.1016/j.fct.2020.111485. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645470.

Πίνακας 4Α

PubMed	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Nov;33 Suppl 7:15-24. doi: 10.1111/jdv.15944. PMID: 31588615.
2	Petric Z, Ružić J, Žuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharm.</i> 2021 Mar 1;71(1):17-32. doi: 10.2478/acph-2021-0001. PMID: 32697748.
3	Berardesca E, Zuberbier T, Sanchez Viera M, Marinovich M. Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Nov;33 Suppl 7:25-33. doi: 10.1111/jdv.15945. PMID: 31588614.
4	Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Yiannias JA. Paraben Toxicology. <i>Dermatitis.</i> 2019 Jan/Feb;30(1):32-45. doi: 10.1097/DER.0000000000000428. PMID: 30570577.
5	Dhiman SK, Dureja H. Significance of and Challenges in Regulating Endocrine Disruptors - How Regulators and Industry Can Conquer? <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> 2020;20(10):1664-1681. doi: 10.2174/1871530320666200606225104. PMID: 32504507.
6	Martín-Pozo L, Gómez-Regalado MDC, Moscoso-Ruiz I, Zafra-Gómez A. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. <i>Talanta.</i> 2021 Nov 1;234:122642. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122642. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34364451.
7	Lephart ED. Phytoestrogens (Resveratrol and Equol) for Estrogen-Deficient Skin-Controversies/Misinformation versus Anti-Aging In Vitro and Clinical Evidence via Nutraceutical-Cosmetics. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Oct 18;22(20):11218. doi: 10.3390/ijms222011218. PMID: 34681876; PMCID: PMC8538984.
8	Oral D, Yirun A, Erkekoglu P. Safety Concerns of Organic Ultraviolet Filters: Special Focus on Endocrine-Disrupting Properties. <i>J Environ Pathol Toxicol Oncol.</i> 2020;39(3):201-212. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2020033188. PMID: 32865912.
9	Vandenberg LN, Bugos J. Assessing the Public Health Implications of the Food Preservative Propylparaben: Has This Chemical Been Safely Used for Decades. <i>Curr Environ Health Rep.</i> 2021 Mar;8(1):54-70. doi: 10.1007/s40572-020-00300-6. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33415721.
10	Sokal A, Jarmakiewicz-Czaja S, Tabarkiewicz J, Filip R. Dietary Intake of Endocrine Disrupting Substances Presents in Environment and Their Impact on Thyroid Function. <i>Nutrients.</i> 2021 Mar 6;13(3):867. doi: 10.3390/nu13030867. PMID: 33800806; PMCID: PMC7998837.
11	Zhang C, Wu J, Chen Q, Tan H, Huang F, Guo J, Zhang X, Yu H, Shi W. Allosteric binding on nuclear receptors: Insights on screening of non-

	competitive endocrine-disrupting chemicals. <i>Environ Int.</i> 2022 Jan 15;159:107009. doi: 10.1016/j.envint.2021.107009. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883459.
12	Maksymowicz M, Ręka G, Machowiec P, Pieciewicz-Szczęśna H. Impact of Triclosan on Female and Male Reproductive System and Its Consequences on Fertility: A Literature Review. <i>J Family Reprod Health.</i> 2022 Mar;16(1):33-42. doi: 10.18502/jfrh.v16i1.8592. PMID: 35903762; PMCID: PMC9287115.
13	Ma J, Wang Z, Qin C, Wang T, Hu X, Ling W. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. <i>Chemosphere.</i> 2023 Jun;326:138455. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138455. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36944403.
14	Matwiejczuk N, Galicka A, Brzóska MM. Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. <i>J Appl Toxicol.</i> 2020 Jan;40(1):176-210. doi: 10.1002/jat.3917. PMID: 31903662.
15	Menezo Y, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. <i>Mol Reprod Dev.</i> 2019 Oct;86(10):1273-1282. doi: 10.1002/mrd.23116. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30653787.
16	Yeager DG, Lim HW. What's New in Photoprotection: A Review of New Concepts and Controversies. <i>Dermatol Clin.</i> 2019 Apr;37(2):149-157. doi: 10.1016/j.det.2018.11.003. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30850037.

Πίνακας 1B

Scopus	
A/A	AΠΘΠΑ
1	Li Y, Yan J, Ding W, Chen Y, Pack LM, Chen T. Genotoxicity and gene expression analyses of liver and lung tissues of mice treated with titanium dioxide nanoparticles. <i>Mutagenesis.</i> 2017;32(1):33-46. doi:10.1093/MUTAGE/GEW065
2	Saraji M, Shirvani N. Determination of residual 1,4-dioxane in surfactants and cleaning agents using headspace single-drop microextraction followed by gas chromatography–flame ionization detection. <i>International Journal of Cosmetic Science.</i> 2017;39(1):36-41. doi:10.1111/ics.12345
3	Díez-Sales O, Nácher A, Merino M, Merino V. Alternative Methods to Animal Testing in Safety Evaluation of Cosmetic Products.; 2018. doi:10.1016/B978-0-444-63508-2.00017-5
4	Doré JF, Chignol MC. UV Driven Tanning Salons: Danger on Main Street. Vol 996.; 2017.

5	Ho YB, Abdullah NH, Hamsan H, Tan ESS. Mercury contamination in facial skin lightening creams and its health risks to user. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2017;88:72-76. doi:10.1016/j.yrtph.2017.05.018
6	Gao P, Lei T, Jia L, et al. Bioaccessible trace metals in lip cosmetics and their health risks to female consumers. <i>Environmental Pollution</i> . 2018;238:554-561. doi:10.1016/j.envpol.2018.03.072
7	Damiá E, Chicharro D, Rubio M, et al. Can plasma rich in growth factors be safe for parental use? A safety study in the canine model. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2018;19(9). doi:10.3390/ijms19092701
8	Kamala Kumari PV, Akhila S, Srinivasa Rao Y, Rama Devi B. Alternative to artificial preservatives. <i>Systematic Reviews in Pharmacy</i> . 2019;10(1):S13-S16. doi:10.5530/srp.2019.1s.17
9	Chisvert A, Salvador A. Ultraviolet Filters in Cosmetics: Regulatory Aspects and Analytical Methods.; 2018. doi:10.1016/B978-0-444-63508-2.00005-9
10	Kim K, Kim YW, Lim SK, et al. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews</i> . 2017;20(3):155-182. doi:10.1080/10937404.2017.1290516
11	Ravichandran C, Badgujar PC, Gundev P, Upadhyay A. Review of toxicological assessment of d-limonene, a food and cosmetics additive. <i>Food and Chemical Toxicology</i> . 2018;120:668-680. doi:10.1016/j.fct.2018.07.052
12	Lee JK, Kim KB, Lee JD, et al. Risk assessment of drometrizole, a cosmetic ingredient used as an ultraviolet light absorber. <i>Toxicological Research</i> . 2019;35(2):119-129. doi:10.5487/TR.2019.35.2.119
13	Lim DS, Roh TH, Kim MK, et al. Risk assessment of N-nitrosodiethylamine (NDEA) and N-nitrosodiethanolamine (NDELA) in cosmetics. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues</i> . 2018;81(12):465-480. doi:10.1080/15287394.2018.1460782
14	Shanmugasundaram P, Bavenro, Rujaswini T. A review on food coloring agents – safe or unsafe? <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> . 2019;12(5):2503-2505. doi:10.5958/0974-360X.2019.00421.9
15	Sinharoy P, McAllister SL, Vasu M, Gross ER. Environmental Aldehyde Sources and the Health Implications of Exposure. Vol 1193.; 2019. doi:10.1007/978-981-13-6260-6_2
16	Kramer A, Eberlein T, Müller G, Dissemond J, Assadian O. Re-evaluation of polihexanide use in wound antiseptics in order to clarify ambiguities of two animal studies. <i>Journal of Wound Care</i> . 2019;28(4):246-255. doi:10.12968/jowc.2019.28.4.246
17	Rasheed N, Rahman SA, Hafsa S. Formulation and evaluation of herbal lipsticks. <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> . 2020;13(4):1693-1700. doi:10.5958/0974-360X.2020.00306.6
18	Al-Eitan LN, Aljamal HA, Alkhatib RQ. Gas chromatographic–mass spectrometric analysis of sunscreens and their effects on mice liver and kidney enzyme function. <i>Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology</i> . 2019;12:11-21. doi:10.2147/CCID.S190359

19	Tcheremenskaia O, Battistelli CL, Giuliani A, Benigni R, Bossa C. In silico approaches for prediction of genotoxic and carcinogenic potential of cosmetic ingredients. <i>Computational Toxicology</i> . 2019;11:91-100. doi:10.1016/j.comtox.2019.03.005
20	Pirow R, Blume A, Hellwig N, et al. Mineral oil in food, cosmetic products, and in products regulated by other legislations. <i>Critical Reviews in Toxicology</i> . 2019;49(9):742-789. doi:10.1080/10408444.2019.1694862
21	Özkal Baydin P. Micronucleus based genotoxicity tests Mikronükleus temelli genotoksisite testleri. <i>Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences</i> . 2019;39(1):108-112. doi:10.5336/medsci.2018-62147
22	Chen HY, Cheng KC, Wang HT, Hsieh CW, Lai YJ. Extracts of <i>Antrodia cinnamomea</i> mycelium as a highly potent tyrosinase inhibitor. <i>Journal of Cosmetic Dermatology</i> . 2021;20(7):2341-2349. doi:10.1111/jocd.13847
23	Chuberre B, Araviiskaia E, Bieber T, Barbaud A. Mineral oils and waxes in cosmetics: an overview mainly based on the current European regulations and the safety profile of these compounds. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2019;33(S7):5-14. doi:10.1111/jdv.15946
24	Shomar B, Rashkeev SN. A comprehensive risk assessment of toxic elements in international brands of face foundation powders. <i>Environmental Research</i> . 2021;192. doi:10.1016/j.envres.2020.110274
25	Schettino L, Benedé JL, Chisvert A, Salvador A. Development of a sensitive method for determining traces of prohibited acrylamide in cosmetic products based on dispersive liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography-ultraviolet detection. <i>Microchemical Journal</i> . 2020;159. doi:10.1016/j.microc.2020.105402
26	Vishnupriya S, Bhavaniramy S, Baskaran D, Karthiayani A. <i>Microbial Pigments and Their Application.</i> ; 2021. doi:10.1007/978-981-16-0045-6_9
27	Mahato DK, Lee KE, Kamle M, et al. Aflatoxins in Food and Feed: An Overview on Prevalence, Detection and Control Strategies. <i>Frontiers in Microbiology</i> . 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.02266
28	Felter SP, Llewelyn C, Navarro L, Zhang X. How the 62-year old Delaney Clause continues to thwart science: Case study of the flavor substance β -myrcene. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2020;115. doi:10.1016/j.yrtph.2020.104708
29	Li Y, Liu Z, Zhang Y, et al. Investigation and probabilistic health risk assessment of trace elements in good sale lip cosmetics crawled by Python from Chinese e-commerce market. <i>Journal of Hazardous Materials</i> . 2021;405. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.124279
30	He L, Michailidou F, Gahlon HL, Zeng W. Hair Dye Ingredients and Potential Health Risks from Exposure to Hair Dyeing. <i>Chemical Research in Toxicology</i> . 2022;35(6):901-915. doi:10.1021/acs.chemrestox.1c00427
31	Krishan M, Navarro L, Beck B, Carvajal R, Dourson M. A regulatory relic: After 60 years of research on cancer risk, the Delaney Clause continues to keep us in the past. <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> . 2021;433. doi:10.1016/j.taap.2021.115779

32	Khezerlou A, Akhlaghi AP, Alizadeh AM, Dehghan P, Maleki P. Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. <i>Toxicology Reports</i> . 2022;9:1066-1075. doi:10.1016/j.toxrep.2022.04.027
33	Dash DR, Pathak SS, Pradhan RC. Improvement in novel ultrasound-assisted extraction technology of high value-added components from fruit and vegetable peels. <i>Journal of Food Process Engineering</i> . 2021;44(4). doi:10.1111/jfpe.13658
34	Li Y, Fang Y, Liu Z, et al. Trace Metal Lead Exposure in Typical Lip Cosmetics From Electronic Commercial Platform: Investigation, Health Risk Assessment and Blood Lead Level Analysis. <i>Frontiers in Public Health</i> . 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.766984
35	Petric Z, Ruzić J, Zuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharmaceutica</i> . 2021;71(1):17-32. doi:10.2478/acph-2021-0001
36	Huang W. A quantitative study of carmine aqueous solution based on drop-coating Deposition Micro-Raman Spectroscopy (DCDR). In: <i>Journal of Physics: Conference Series</i> . Vol 2097. ; 2021. doi:10.1088/1742-6596/2097/1/012019
37	Reshetov IV, Korenev SV, Romanko YuS. MODERN ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF BASAL CELL SKIN CANCER СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ. <i>Biomedical Photonics</i> . 2022;11(3):35-39. doi:10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39
38	Bevacqua E, Occhiuzzi MA, Grande F, Tucci P. TiO ₂ -NPs Toxicity and Safety: An Update of the Findings Published over the Last Six Years. <i>Mini-Reviews in Medicinal Chemistry</i> . 2023;23(9):1050-1057. doi:10.2174/1389557522666220929152403
39	Mostafa A, Shaaban H. GC-MS Determination of Undeclared Phthalate Esters in Commercial Fragrances: Occurrence, Profiles and Assessment of Carcinogenic and Non-Carcinogenic Risk Associated with Their Consumption among Adult Consumers. <i>Molecules</i> . 2023;28(4). doi:10.3390/molecules28041689
40	Shaaban H, Issa SY, Ahmad R, et al. Investigation on the elemental profiles of lip cosmetic products: Concentrations, distribution and assessment of potential carcinogenic and non-carcinogenic human health risk for consumer safety. <i>Saudi Pharmaceutical Journal</i> . 2022;30(6):779-792. doi:10.1016/j.jsps.2022.03.014
41	Voica C, Iordache AM, Roba C, Nechita C. Determination of Toxic Elements in Facial Cosmetics from the Romanian Market and Their Health Risk Assessment. <i>Analytical Letters</i> . 2023;56(2):244-256. doi:10.1080/00032719.2022.2053699
42	Hosseini M, Chande O, Ngassapa F, Eunice M. Exposure to 1, 4-Dioxane and Disinfection by-Products Due to the Reuse of Wastewater.; 2022. doi:10.1016/B978-0-323-85160-2.00004-4
43	Santander Ballestín S, Luesma Bartolomé MJ. Toxicity of Different Chemical Components in Sun Cream Filters and Their Impact on Human

	Health: A Review. Applied Sciences (Switzerland). 2023;13(2). doi:10.3390/app13020712
44	Renke G, Almeida VBP, Souza EA, et al. Clinical Outcomes of the Deleterious Effects of Aluminum on Neuro-Cognition, Inflammation, and Health: A Review. Nutrients. 2023;15(9). doi:10.3390/nu15092221
45	Jolly YN, Surovi SA, Rahman SMM, et al. A Probabilistic-Deterministic Approach Towards Human Health Risk Assessment and Source Apportionment of Potentially Toxic Elements (PTEs) in Some Contaminated Fish Species. Biological Trace Element Research. 2023;201(4):1996-2010. doi:10.1007/s12011-022-03274-8
46	Hinz J, Mekonnen TF, Bergrath J, et al. Analysis of nine nitrosamines relevant to occupational safety by ion mobility spectroscopy and preliminary gas chromatographic separation. Journal of Chromatography Open. 2023;4. doi:10.1016/j.jcoa.2023.100102
47	Renita AA, Gajaria TK, Sathish S, et al. Progress and Prospective of the Industrial Development and Applications of Eco-Friendly Colorants: An Insight into Environmental Impact and Sustainability Issues. Foods. 2023;12(7). doi:10.3390/foods12071521
48	Kim ST, Shao K, Oleschke C, Hamilton R. Margin of exposure to free formaldehyde in personal care products containing formaldehyde-donor preservatives: Evidence for consumer safety. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2023;145. doi:10.1016/j.yrtph.2023.105519
49	Kunita R, Kawamoto T, Nishijima T, Miyazawa M. Evaluating the applicability of the Ames test for cosmetic packaging assessment by comparing carcinogenic risk levels of migrants from plastics with biological detection limits. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2023;139. doi:10.1016/j.yrtph.2023.105363
50	Kumari R, Viridi HS. Titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. In: AIP Conference Proceedings. Vol 2735. ; 2023. doi:10.1063/5.0141241
51	Wu H, Gabriel TA, Burney WA, Chambers CJ, Pan A, Sivamani RK. Prospective, randomized, double-blind clinical study of split-body comparison of topical hydroquinone and hexylresorcinol for skin pigment appearance. Archives of Dermatological Research. 2023;315(5):1207-1214. doi:10.1007/s00403-022-02514-0

Πίνακας 2B

Scopus	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> . 2018;157:198-228. doi:10.1016/j.ejmech.2018.07.076
2	Díez-Sales O, Nácher A, Merino M, Merino V. <i>Alternative Methods to Animal Testing in Safety Evaluation of Cosmetic Products.</i> ; 2018. doi:10.1016/B978-0-444-63508-2.00017-5
3	Pinto SR, Helal-Neto E, Paumgarten F, et al. Cytotoxicity, genotoxicity, transplacental transfer and tissue disposition in pregnant rats mediated by nanoparticles: the case of magnetic core mesoporous silica nanoparticles. <i>Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology</i> . 2018;46(sup2):527-538. doi:10.1080/21691401.2018.1460603
4	Wang S, Zhang S, Wang S, Gao P, Dai L. A comprehensive review on Pueraria: Insights on its chemistry and medicinal value. <i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i> . 2020;131. doi:10.1016/j.biopha.2020.110734
5	Du X, Gao S, Hong L, Zheng X, Zhou Q, Wu J. Genotoxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles using the mouse lymphoma assay and the Ames test. <i>Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis</i> . 2019;838:22-27. doi:10.1016/j.mrgentox.2018.11.015
6	Baderna D, Gadaleta D, Lostaglio E, et al. New in silico models to predict in vitro micronucleus induction as marker of genotoxicity. <i>Journal of Hazardous Materials</i> . 2020;385. doi:10.1016/j.jhazmat.2019.121638
7	Lee JK, Kim KB, Lee JD, et al. Risk assessment of drometrizole, a cosmetic ingredient used as an ultraviolet light absorber. <i>Toxicological Research</i> . 2019;35(2):119-129. doi:10.5487/TR.2019.35.2.119
8	da Silva GG, della Torre A, Braga LEDO, et al. Yellow-colored extract from cashew byproduct – Nonclinical safety assessment. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2020;115. doi:10.1016/j.yrtph.2020.104699
9	Sinharoy P, McAllister SL, Vasu M, Gross ER. <i>Environmental Aldehyde Sources and the Health Implications of Exposure</i> . Vol 1193.; 2019. doi:10.1007/978-981-13-6260-6_2
10	Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE, et al. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. <i>Archives of Toxicology</i> . 2019;93(12):3503-3521. doi:10.1007/s00204-019-02599-z
11	Schettino L, Benedé JL, Chisvert A, Salvador A. Development of a sensitive method for determining traces of prohibited acrylamide in cosmetic products based on dispersive liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography-ultraviolet detection. <i>Microchemical Journal</i> . 2020;159. doi:10.1016/j.microc.2020.105402
12	Silva BO, Orlando JB, Pires CL, et al. Genotoxicity induced by nerol, an essential oil present in citric plants using human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and HepG2/C3A cells as a model. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues</i> . 2021;84(12):518-528. doi:10.1080/15287394.2021.1902443

13	Nepalia A, Singh A, Mathur N, Kamath R, Pareek S, Agarwal M. Skincare Products as Sources of Mutagenic Exposure to Infants: An Imperative Study Using a Battery of Microbial Bioassays. <i>Archives of Environmental Contamination and Toxicology</i> . 2021;80(2):499-506. doi:10.1007/s00244-021-00814-6
14	Chen L, Li N, Liu Y, et al. A new 3D model for genotoxicity assessment: EpiSkin™ Micronucleus Assay. <i>Mutagenesis</i> . 2021;36(1):51-61. doi:10.1093/mutage/geaa003
15	Popiół J, Gunia-Krzyżak A, Stoczyńska K, et al. The involvement of xanthone and (E)-cinnamoyl chromophores for the design and synthesis of novel sunscreens agents. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2021;22(1):1-23. doi:10.3390/ijms22010034
16	Khantamat O, Dukaew N, Karinchai J, Chewonarin T, Pitchakarn P, Temviriyankul P. Safety and bioactivity assessment of aqueous extract of Thai Henna (<i>Lawsonia inermis</i> Linn.) Leaf. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues</i> . 2021;84(7):298-312. doi:10.1080/15287394.2020.1866129
17	Tcheremenskaia O, Benigni R. Toward regulatory acceptance and improving the prediction confidence of in silico approaches: a case study of genotoxicity. <i>Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology</i> . 2021;17(8):987-1005. doi:10.1080/17425255.2021.1938540
18	Petric Z, Ruzić J, Zuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharmaceutica</i> . 2021;71(1):17-32. doi:10.2478/acph-2021-0001
19	Pfuhler S, Pirow R, Downs TR, et al. Validation of the 3D reconstructed human skin Comet assay, an animal-free alternative for following-up positive results from standard in vitro genotoxicity assays. <i>Mutagenesis</i> . 2021;36(1):19-35. doi:10.1093/mutage/geaa009
20	Kumar R, Khan FU, Sharma A, et al. A deep neural network-based approach for prediction of mutagenicity of compounds. <i>Environmental Science and Pollution Research</i> . 2021;28(34):47641-47650. doi:10.1007/s11356-021-14028-9
21	Huang X, Lu J, Xing S, Sun L. Research progress on toxicology and risk assessment of zinc pyrithione as cosmetics ingredient 化妆品原料吡硫鎔锌毒理学及风险评估研究进展. <i>China Surfactant Detergent and Cosmetics</i> . 2021;51(12):1235-1241. doi:10.3969/j.issn.1001-1803.2021.12.011
22	Khezerlou A, Akhlaghi AP, Alizadeh AM, Dehghan P, Maleki P. Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. <i>Toxicology Reports</i> . 2022;9:1066-1075. doi:10.1016/j.toxrep.2022.04.027
23	Wu J, Zhang Y, Lv Z, Yu P, Shi W. Safety evaluation of Aloe vera soft capsule in acute, subacute toxicity and genotoxicity study. <i>PLoS ONE</i> . 2021;16(3 March). doi:10.1371/journal.pone.0249356
24	Sivagourounadin K. <i>Mutagenic Toxicity Testing</i> . Vol 3.; 2022. doi:10.1007/978-981-19-5343-9_43

25	Narloch I, Wejnerowska G. An overview of the analytical methods for the determination of organic ultraviolet filters in cosmetic products and human samples. <i>Molecules</i> . 2021;26(16). doi:10.3390/molecules26164780
26	Thakkar Y, Moustakas H, Api AM, et al. Assessment of the genotoxic potential of mintlactone. <i>Food and Chemical Toxicology</i> . 2022;159. doi:10.1016/j.fct.2021.112659
27	Huang W. A quantitative study of carmine aqueous solution based on drop-coating Deposition Micro-Raman Spectroscopy (DCDR). In: <i>Journal of Physics: Conference Series</i> . Vol 2097. ; 2021. doi:10.1088/1742-6596/2097/1/012019
28	Yurchenko VV, Akhaltseva LV, Yurtseva NA, Konyashkina MA, Lebedev AS. Evaluation of mutagenic activity of the food dye Ponceau 4R in a micronuclear test in mice Оценка мутагенной активности пищевого красителя Понсо 4R в микроядерном тесте на мышах. <i>Gigiena i Sanitariya</i> . 2023;102(11):1210-1214. doi:10.47470/0016-9900-2023-102-11-1210-1214
29	Wang D, Schramm V, Pool J, et al. The effect of alkyl substitution on the oxidative metabolism and mutagenicity of phenanthrene. <i>Archives of Toxicology</i> . 2022;96(4):1109-1131. doi:10.1007/s00204-022-03239-9
30	Gunia-Krzyżak A, Popiół J, Stoczyńska K, et al. In silico and in vitro evaluation of a safety profile of a cosmetic ingredient: 4-methoxychalcone (4-MC). <i>Toxicology in Vitro</i> . 2023;93. doi:10.1016/j.tiv.2023.105696
31	Ermis N, Zare N, Darabi R, et al. Recent advantage in electrochemical monitoring of gallic acid and kojic acid: a new perspective in food science. <i>Journal of Food Measurement and Characterization</i> . 2023;17(4):3644-3653. doi:10.1007/s11694-023-01881-0
32	Deravi LF, Cox NC, Martin CA. Evaluation of Biologically Inspired Ammonium Xanthommatin as a Multifunctional Cosmetic Ingredient. <i>JID Innovations</i> . 2022;2(3). doi:10.1016/j.xjidi.2021.100081
33	Iannuzzi C, Liccardo M, Sirangelo I. Overview of the Role of Vanillin in Neurodegenerative Diseases and Neuropathophysiological Conditions. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2023;24(3). doi:10.3390/ijms24031817
34	Yasmeen N, Usha kiranmai G, Sameer AS. <i>Genotoxic and Antimutagenic Activity of Ficus Carica Extracts.</i> ; 2023. doi:10.1007/978-3-031-16493-4_26
35	Kunita R, Kawamoto T, Nishijima T, Miyazawa M. Evaluating the applicability of the Ames test for cosmetic packaging assessment by comparing carcinogenic risk levels of migrants from plastics with biological detection limits. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2023;139. doi:10.1016/j.yrtph.2023.105363

Πίνακας 3B

Scopus	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Poniedziatek B, Niedzielski P, Kozak L, et al. Monitoring of essential and toxic elements in multi-ingredient food supplements produced in European Union. <i>Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit</i> . 2018;13(1):41-48. doi:10.1007/s00003-018-1148-y
2	Lanzerstorfer P, Sandner G, Pitsch J, Mascher B, Aumiller T, Weghuber J. Acute, reproductive, and developmental toxicity of essential oils assessed with alternative in vitro and in vivo systems. <i>Archives of Toxicology</i> . 2021;95(2):673-691. doi:10.1007/s00204-020-02945-6
3	Santander Ballestín S, Luesma Bartolomé MJ. Toxicity of Different Chemical Components in Sun Cream Filters and Their Impact on Human Health: A Review. <i>Applied Sciences (Switzerland)</i> . 2023;13(2). doi:10.3390/app13020712
4	Zainon NKR, Abdullah CAC, Shimar N. Toxicity of Nanomaterials. Vol 4.; 2023. doi:10.1007/978-3-031-16101-8_37

Πίνακας 4B

Scopus	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górski M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. <i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> . 2018;474:238-251. doi:10.1016/j.mce.2018.03.014
2	Feinstein D, Collins S. The personal care products safety act. <i>JAMA Internal Medicine</i> . 2018;178(5):601-602. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0064
3	Vinken M. 3rs toxicity testing and disease modeling projects in the European horizon 2020 research and innovation program. <i>EXCLI Journal</i> . 2020;19:775-784. doi:10.17179/excli2020-2450
4	Berardesca E, Zuberbier T, Sanchez Viera M, Marinovich M. Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2019;33(S7):25-33. doi:10.1111/jdv.15945
5	Matwiejczuk N, Galicka A, Brzóška MM. Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. <i>Journal of Applied Toxicology</i> . 2020;40(1):176-210. doi:10.1002/jat.3917
6	Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Yiannias JA. Paraben Toxicology. <i>Dermatitis</i> . 2019;30(1):32-45. doi:10.1097/DER.0000000000000428

7	Abbasi J. Chemicals in Consumer Products Associated with Early Puberty. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2019;321(16):1556. doi:10.1001/jama.2019.1111
8	Menezo Y, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. <i>Molecular Reproduction and Development</i> . 2019;86(10):1273-1282. doi:10.1002/mrd.23116
9	Ripamonti E, Alliffranchini E, Todeschi S, Bocchietto E. Endocrine disruption by mixtures in topical consumer products. <i>Cosmetics</i> . 2018;5(4). doi:10.3390/cosmetics5040061
10	Miralles P, Chisvert A, Salvador A. Determination of Phenolic Endocrine Disruptors in Cosmetics by High-Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry. <i>Analytical Letters</i> . 2018;51(5):717-727. doi:10.1080/00032719.2017.1352593
11	Nagar Y, Thakur RS, Parveen T, Patel DK, Ram KR, Satish A. Toxicity assessment of parabens in <i>Caenorhabditis elegans</i> . <i>Chemosphere</i> . 2020;246. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125730
12	Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2019;33(S7):15-24. doi:10.1111/jdv.15944
13	Dhiman SK, Dureja H. Significance of and challenges in regulating endocrine disruptors – how regulators and industry can conquer? <i>Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets</i> . 2020;20(10):1664-1681. doi:10.2174/1871530320666200606225104
14	Klingelhöfer I, Hockamp N, Morlock GE. Non-targeted detection and differentiation of agonists versus antagonists, directly in bioprofiles of everyday products. <i>Analytica Chimica Acta</i> . 2020;1125:288-298. doi:10.1016/j.aca.2020.05.057
15	Ng B, Quinete N, Maldonado S, et al. Understanding the occurrence and distribution of emerging pollutants and endocrine disruptors in sensitive coastal South Florida Ecosystems. <i>Science of the Total Environment</i> . 2021;757. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.143720
16	Kassotis CD, Trasande L. <i>Endocrine Disruptor Global Policy</i> . Vol 92.; 2021. doi:10.1016/bs.apha.2021.03.005
17	Vandenberg LN, Bugos J. Assessing the Public Health Implications of the Food Preservative Propylparaben: Has This Chemical Been Safely Used for Decades. <i>Current Environmental Health Reports</i> . 2021;8(1):54-70. doi:10.1007/s40572-020-00300-6
18	Petric Z, Ruzić J, Zuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. <i>Acta Pharmaceutica</i> . 2021;71(1):17-32. doi:10.2478/acph-2021-0001
19	Spielmann H, Kandarova H. <i>International Regulation of Toxicological Test Procedures</i> . Vol 2.; 2021. doi:10.1007/978-3-030-57499-4_41
20	Karthikeyan BS, Ravichandran J, Aparna SR, Samal A. DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations

	and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals. <i>Chemosphere</i> . 2021;267. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.128898
21	Knight J, Rovida C, Kreiling R, Zhu C, Knudsen M, Hartung T. Continuing Animal Tests on Cosmetic Ingredients for REACH in the EU. <i>Altex</i> . 2021;38(4):653-668. doi:10.14573/altex.2104221
22	Bodin L, Rogiers V, Bernauer U, et al. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final Opinion on propylparaben (CAS No 94-13-3, EC No 202-307-7). <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2021;125. doi:10.1016/j.yrtph.2021.105005
23	Sokal A, Jarmakiewicz-Czaja S, Tabarkiewicz J, Filip R. Dietary intake of endocrine disrupting substances presents in environment and their impact on thyroid function. <i>Nutrients</i> . 2021;13(3):1-25. doi:10.3390/nu13030867
24	Barthe M, Bavoux C, Finot F, et al. Safety testing of cosmetic products: Overview of established methods and new approach methodologies (nams). <i>Cosmetics</i> . 2021;8(2). doi:10.3390/cosmetics8020050
25	Martín-Pozo L, Gómez-Regalado MDC, Moscoso-Ruiz I, Zafra-Gómez A. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: A review. <i>Talanta</i> . 2021;234:122642. doi:10.1016/j.talanta.2021.122642
26	Popescu M, Feldman TB, Chitnis T. Interplay Between Endocrine Disruptors and Immunity: Implications for Diseases of Autoreactive Etiology. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.626107
27	Barbaud A, Lafforgue C. Risks associated with cosmetic ingredients. <i>Annales de Dermatologie et de Venerologie</i> . 2021;148(2):77-93. doi:10.1016/j.annder.2020.04.027
28	Lephart ED. Phytoestrogens (Resveratrol and equol) for estrogen-deficient skin—controversies/misinformation versus anti-aging in vitro and clinical evidence via nutraceutical-cosmetics. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2021;22(20). doi:10.3390/ijms222011218
29	Jiao L, Li S, Zhai J, et al. Propylparaben concentrations in the urine of women and adverse effects on ovarian function in mice in vivo and ovarian cells in vitro. <i>Journal of Applied Toxicology</i> . 2021;41(11):1719-1731. doi:10.1002/jat.4225
30	Khansari N, Adib N, Alikhani A, Babae T, Khosrokhavar R. Development and validation of a new method for determination of methylparaben in Iran market infant formulae by HPLC. <i>Journal of Environmental Health Science and Engineering</i> . 2021;19(1):565-572. doi:10.1007/s40201-021-00628-7
31	Liang J, Yang X, Liu QS, et al. Assessment of Thyroid Endocrine Disruption Effects of Parabens Using In Vivo, In Vitro, and In Silico Approaches. <i>Environmental Science and Technology</i> . 2022;56(1):460-469. doi:10.1021/acs.est.1c06562
32	de Miranda LLR, Harvey KE, Ahmed A, Harvey SC. UV-filter pollution: current concerns and future prospects. <i>Environmental Monitoring and Assessment</i> . 2021;193(12). doi:10.1007/s10661-021-09626-6

33	Wnuk W, Michalska K, Krupa A, Pawlak K. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? <i>Postepy Dermatologii i Alergologii</i> . 2022;39(1):26-33. doi:10.5114/ADA.2022.113617
34	Wang Y, Qin M, Wang X, et al. Residual behaviors and metabolic pathway of ethylparaben in <i>Drosophila melanogaster</i> . <i>Ecotoxicology and Environmental Safety</i> . 2022;230. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.113124
35	Deravi LF, Cox NC, Martin CA. Evaluation of Biologically Inspired Ammonium Xanthommatin as a Multifunctional Cosmetic Ingredient. <i>JID Innovations</i> . 2022;2(3). doi:10.1016/j.xjidi.2021.100081
36	Altıokka İ, Üner M. Safety in Cosmetics and Cosmetovigilance, Current Regulations in Türkiye. <i>Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences</i> . 2022;19(5):610-617. doi:10.4274/tjps.galenos.2021.40697
37	Uter W, Johansen JD, Havmose MS, et al. Protocol for a systematic review on systemic and skin toxicity of important hazardous hair and nail cosmetic ingredients in hairdressers. <i>BMJ Open</i> . 2021;11(12). doi:10.1136/bmjopen-2021-050612
38	Madadian E, Simakov DSA. Thermal degradation of emerging contaminants in municipal biosolids: The case of pharmaceuticals and personal care products. <i>Chemosphere</i> . 2022;303. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.135008
39	Mustieles V, Balogh RK, Axelstad M, et al. Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. <i>Environment International</i> . 2023;173. doi:10.1016/j.envint.2023.107739
40	Feng J, Sun M, Feng Y, Xin X, Ding Y, Sun M. Recent advances in the use of graphene for sample preparation. <i>Chinese Journal of Chromatography (Se Pu)</i> . 2022;40(11):953-965. doi:10.3724/SP.J.1123.2022.07012
41	Svobodova L, Kejlova K, Rucki M, et al. Health safety of parabens evaluated by selected in vitro methods. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> . 2023;137. doi:10.1016/j.yrtph.2022.105307
42	Madden JC. Editorial. <i>Alternatives to Laboratory Animals</i> . 2023;51(4):215-216. doi:10.1177/02611929231181730
43	Duntas LH. <i>Environmental Endocrinology and the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis</i> .; 2023. doi:10.1007/978-3-030-39044-0_3
44	Ma J, Wang Z, Qin C, Wang T, Hu X, Ling W. Safety of benzophenone-type UV filters: A mini review focusing on carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity. <i>Chemosphere</i> . 2023;326. doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138455
45	Matouskova K, Vandenberg LN. Towards a paradigm shift in environmental health decision-making: a case study of oxybenzone. <i>Environmental Health: A Global Access Science Source</i> . 2022;21(1). doi:10.1186/s12940-021-00806-y
46	Bou-Maroun E, Dahbi L, Dujourdy L, Ferret PJ, Chagnon MC. Migration Studies and Endocrine Disrupting Activities: Chemical Safety of Cosmetic Plastic Packaging. <i>Polymers</i> . 2023;15(19). doi:10.3390/polym15194009

47	Drejslarová I, Ječmen T, Hodek P. Interaction of Perfumes with Cytochrome P-450 19. <i>Cosmetics</i> . 2024;11(2). doi:10.3390/cosmetics11020033
48	Jyoti D, Sinha R. Physiological impact of personal care product constituents on non-target aquatic organisms. <i>Science of the Total Environment</i> . 2023;905. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.167229
49	An J, Roh HH, Jeong H, Lee KY, Rhim T. Rapid Assessment of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Migration from Consumer PVC Products. <i>Toxics</i> . 2024;12(1). doi:10.3390/toxics12010007
50	Lorigo M, Quintaneiro C, Breitenfeld L, Cairrao E. Effects associated with exposure to the emerging contaminant octyl-methoxycinnamate (a UV-B filter) in the aquatic environment: a review. <i>Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews</i> . 2024;27(2):55-72. doi:10.1080/10937404.2023.2296897
51	Ebmeyer J, Najjar A, Lange D, et al. Next generation risk assessment: an ab initio case study to assess the systemic safety of the cosmetic ingredient, benzyl salicylate, after dermal exposure. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1345992
52	Ao J, Tang W, Liu X, Ao Y, Zhang Q, Zhang J. Polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) as PFAS substitutes and precursors: An overview. <i>Journal of Hazardous Materials</i> . 2024;464. doi:10.1016/j.jhazmat.2023.133018
53	de Bruin W, van Zijl MC, Aneck-Hahn NH, Korsten L. Quality and safety of South African hand sanitisers during the COVID-19 pandemic. <i>International Journal of Environmental Health Research</i> . 2024;34(2):719-731. doi:10.1080/09603123.2023.2166020

Πίνακας 1Γ

Google Scholar	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Martins, F. C., Oliveira, M. M., Gaivão, I., A. Videira, R., & Peixoto, F. (2023). The administration of methyl and butyl parabens interferes with the enzymatic antioxidant system and induces genotoxicity in rat testis: possible relation to male infertility. <i>Drug and Chemical Toxicology</i> , 47(3), 322–329. https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2176512

Πίνακας 2Γ

Google Scholar	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Jablonská E, Michal Z, Křížkovská B, Strnad O, Tran VN, Žalmanová T, et al. Toxicological investigation of lilyal. <i>Scientific Reports</i> . 2023;13(1). 18536 (2023). https://doi.org/10.1038/s41598-023-45598-y

2	Jingyi Wang, Yang Liu, Wendy R. Kam, Ying Li, David A. Sullivan, Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells, <i>Experimental Eye Research</i> , Volume 196, 2020, 108057, ISSN 0014-4835, https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108057
---	--

Πίνακας 3Γ

Google Scholar	
A/A	ΑΡΘΡΑ
1	Drejslarová I, Ječmen T, Hodek P. Interaction of Perfumes with Cytochrome P-450 19. <i>Cosmetics</i> . 2024; 11(2):33. https://doi.org/10.3390/cosmetics11020033
2	Ola G. Haggag, Nermeen A. Mahmoud, Mohammed F. Khodeary, Nesma I. Sharawy. Chronic Toxic Effect of Triclosn on Reproductive System of Albino Rats. <i>BMFJ</i> 2020; 37(3): 693-709, DOI: 10.21608/bmfj.2020.36243.1290