



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Γεώργιος Θ. Παπαϊωάννου, Μιχαήλ Χρ. Ράλλης

4

ΑΘΗΝΑ
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το βιβλίο αυτό προορίζεται κατ' αρχήν για τους Φοιτητές της Φαρμακευτικής, σαν βοήθημα για το μάθημα «Έλεγχος και Αξιολόγηση Καλλυντικών Προϊόντων», αλλά πιστεύεται ότι αποτελεί και ένα βοήθημα για κάθε επιστήμονα γενικότερα, που ασχολείται με τα καλλυντικά.

Η ύλη του μαθήματος αυτού έρχεται να συμπληρώσει το μάθημα της Κοσμητολογίας, η οποία περιλαμβάνει τη «Σύνθεση – Παρασκευή – Χρήση» των καλλυντικών, με τον «Έλεγχο και Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας» τους.

Η συγγραφή έγινε με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και τα σύγχρονα σχετικά ερευνητικά δεδομένα.

Στο σημείο αυτό θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά τις κυρίες Ευγενία Τσαρτόλια και Φιλιώ Κόκκαλη στις οποίες οφείλονται αντίστοιχα τα κεφάλαια περί «ελέγχου των υλικών συσκευασίας» και «τροποποιήσεως της νομοθεσίας». Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλονται στον κύριο Χρήστο Ράλλη και στην κυρία Χαρίκλεια Ράλλη για την πολύτιμη συνεισφορά τους στην ολοκλήρωση του δοκιμίου. Τέλος δε θα έπρεπε να παραλείψουμε να ευχαριστήσουμε τους Ελένη Κομίνη, Δημήτρη Μελισσό, Βασιλική Παπαθανασίου, Νικόλαο Δοντά, Δήμητρα Παταργιά, Θάνια Ράλλη, Κωνσταντίνα Γραμμενάνδη και γενικότερα όσους συνέβαλαν στην συγγραφή αφενός μεν των εκδοθεισών σημειώσεων, αφετέρου δε του παρόντος συγγράμματος.

Τέλος, τυχόν παρατηρήσεις ή υποδείξεις από τον αναγνώστη θα γίνουν ευχαρίστως δεκτές για συζήτηση από τους συγγραφείς και θα ληφθούν υπ' όψη σε μελλοντική επανέκδοσή του.

Αθήνα, 1996

Γεώργιος Θ. Παπαϊωάννου
Μιχάλης Χρ. Ράλλης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αναπτυσσόμενο θέμα έχει ως σκοπό να δώσει μια πιο συμπυκνωμένη και ολοκληρωμένη εικόνα των γενικών γνώσεων για τα καλλυντικά και να αποτελέσει χρήσιμο συμπλήρωμα του μαθήματος της Κοσμητολογίας.

Είναι αναμφισβήτητο ότι το καλλυντικό προϊόν, το πρωτότυπο τουλάχιστον, δεν είναι μόνο αποτέλεσμα της σύνθεσης και της παρασκευής του, αλλά και του ελέγχου και της αξιολόγησής του.

Οι έλεγχοι ελάχιστα διαφέρουν ουσιαστικά από τους εφαρμοζόμενους στα φαρμακευτικά προϊόντα, που προορίζονται για τοπική χρήση.

Κατ' αρχήν αναφέρονται οι φυσικοχημικοί έλεγχοι, που πρέπει να εφαρμόζονται τόσο στις χρησιμοποιούμενες για την παρασκευή των καλλυντικών πρώτες ύλες, όσο και στο τελικό προϊόν. Η αναφορά θα είναι συνοπτική γιατί πολλές από τις μεθόδους έχουν ήδη εκτεθεί στη Φαρμακευτική Ανάλυση. Παράλληλα θα παρουσιασθούν οι ειδικοί φυσικοχημικοί έλεγχοι που απαιτούνται για κάθε κατηγορία καλλυντικού προϊόντος (π.χ. κρέμες – γαλακτώματα σαμπουάν – αφρόλουτρα). Έμφαση θα δοθεί στη δοκιμασία σταθερότητας του προϊόντος, ενώ θα γίνει αναφορά και στα φύλλα ασφαλείας υλικών και στις Ν – νιτροζαμίνες.

Ακολούθως αναφέρονται οι ειδικοί μικροβιολογικοί έλεγχοι, που απαραίτητα πρέπει να γίνονται τόσο πριν την επιλογή χρήσης του καταλληλότερου ανά περίπτωση συντηρητικού όσο και στον έλεγχο του τελικού προϊόντος.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι ειδικοί τοξικολογικοί έλεγχοι που πρέπει να γίνονται στα καλλυντικά προϊόντα και οι έλεγχοι αποτελεσματικότητας του προϊόντος.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η νομοθεσία που ρυθμίζει τα καλλυντικά προϊόντα είναι λιγότερο αυστηρή από αυτή που διέπει τα φάρμακα. Στο παρελθόν και μέχρι των ημερών μας η νομοθεσία δεν απαιτούσε ορισμένες δοκιμασίες τοξικότητας του τελικού προϊόντος, ούτε προέβλεπε την ύπαρξη στοιχείων για την απόδειξη της δράσης των καλλυντικών. Ασχολούνταν και εξακολουθεί να ασχολείται μόνο με τις ενδείξεις του καλλυντικού για να μην θεωρείται φάρμακο.

Όμως από το 1997 η ίδια νομοθεσία προβλέπει για κάθε καλλυντικό προϊόν την κατάθεση φακέλλου, που θα περιλαμβάνει μεταξύ άλλων δοκιμασίες τοξικότητας και αποτελεσματικότητας του προϊόντος.

Βέβαια στο σημείο αυτό πρέπει να προστεθεί ότι, σύμφωνα με τον κατά την νομοθεσία ορισμό του καλλυντικού, ο αποκλειστικός ή κύριος σκοπός ενός καλλυντικού είναι ο καθαρισμός, ο αρωματισμός, η προστασία, η μεταβολή της εμφάνισης και η εξαφάνιση των σωματικών οσμών. Αυτός ο ορισμός είναι, όπως γράφουν οι Kligman και Leyden, ασαφής και αμφίβολος, γιατί κάθε ουσία, η οποία έρχεται σε επαφή με το δέρμα, είναι δυνατό να επηρεάσει τη λειτουργικότητά του (π.χ. το νερό προκαλεί ενυδάτωση, ο ψυχρός αέρας ξηρότητα κ.λ.π.).

Τα όρια μεταξύ φαρμάκου και καλλυντικού δεν είναι σαφή, ούτε είναι αντικειμενικά εφικτό να διαχωρισθούν. Αναφέρεται ως παράδειγμα ότι οι καλλυντικές κρέμες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτες βοήθειες σε εγκαύματα, ερεθισμούς και μικρής σημασίας δερματικές αλλοιώσεις. Απ' ότι φαίνεται η νομοθεσία αναπροσαρμόζεται ώστε να αντιμετωπίζει τα καλλυντικά ως φάρμακα. Οι Kligman και Leyden έχουν προτείνει στο παρελθόν να αντιμετωπίζονται ως φάρμακα τα αντιπυριδικά, τα αντιδρωτικά, τα αντιηλιακά, τα δρώντα κατά της ακμής, και ίσως όσα προϊόντα προκαλούν ενυδάτωση.

Πάντως η στροφή της νομοθεσίας, που απαιτεί απόδειξη της δράσεως των καλλυντικών, είναι αρκετά σημαντική, αφού θα περιορίσει την παρατηρούμενη πολλές φορές «ασυδοσία» ως προς τις ενδείξεις των καλλυντικών. Ιδιαίτερως πρέπει να τονισθεί ότι

για το θέμα αυτό δεν είναι ίσως ανεύθυνο και το marketing που ασκεί ισχυρές πιέσεις για προϊόντα «θαύματα».

Για την τοξικότητα των καλλυντικών αναφέρονται οι πλέον διαδοσμένες in vivo και in vitro μελέτες, ενώ για την αποτελεσματικότητα οι πιο γνωστές, κατά κανόνα στον άνθρωπο, in vivo μελέτες. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ποικίλλουν, δυστυχώς, πολύ από μελέτη σε μελέτη, με συνέπεια τα αποτελέσματα που λαμβάνονται να μην είναι συγκρίσιμα.

Στην Κοσμητολογία για την αξιολόγηση των καλλυντικών χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια αρκετά όργανα, που βασίζονται στη βιοφυσική. Συνέπεια τούτου είναι ότι τα αποτελέσματα είναι δυνατόν να μην εκφράζονται με υποκειμενικό τρόπο (π.χ. κόκκινο, πολύ κόκκινο, για μία περίπτωση φλεγμονής), αλλά με πλέον αντικειμενικά κριτήρια, όπως ίσως το αξιώνει η εποχή μας.

Επί πλέον αναφέρονται ορισμένοι έλεγχοι, που πρέπει να γίνονται στα υλικά συσκευασίας.

Τέλος, παρασκευάζεται η ισχύουσα για τα καλλυντικά νομοθεσία, καθώς και λίγα στοιχεία, που αφορούν πρότυπα ποιότητας παραγωγής, όπως αυτά ορίζονται από την Διεθνή Οργάνωση Προτύπων (I.S.O.).

Βιβλιογραφία

1. Kligman A.M., Leyden J.J. In Preface of «Safety and Efficacy of Topical Drugs and Cosmetics», edited by Grume and Stratton, New York, London, Paris, pp. x-xi (1982).

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναγκαιότητα για τη μεγαλύτερη δυνατή τοξικολογική ασφάλεια των καλλυντικών προϊόντων και για την καλύτερη ποιότητά τους συνέτεινε ώστε να θεσπιστούν προδιαγραφές, δηλαδή ειδικές δοκιμασίες, το αποτέλεσμα των οποίων οφείλει να βρίσκεται εντός ορισμένων ορίων που έχουν τεθεί και εγγυώνται την από φυσικοχημική άποψη καταλληλότητα της χρήσεώς τους.

Οι προδιαγραφές που θεσπίζονται αφορούν τόσο τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά όσο και στα τελικά προϊόντα. Ορισμένες μάλιστα πρώτες ύλες, μερικές από τις οποίες αναφέρονται ως φιλικές προς το περιβάλλον, δίνουν και στοιχεία που αφορούν βιοδιασπασιμότητα στις προδιαγραφές τους.

Πρέπει να τονισθεί ότι ο πρώτος έλεγχος για την παρασκευή ενός καλλυντικού προϊόντος ξεκινά από το εργαστήριο ανάπτυξης του προϊόντος και πρέπει να γίνει πριν την τελική λήψη της απόφασης για την σύνθεση του τελικού προϊόντος. Αφορά δηλαδή τον έλεγχο των πρώτων υλών που επιλέχθηκαν κατά τις διατάξεις της κειμένης νομοθεσίας. Το Προεδρικό διάταγμα υπ. αριθμ. 40/28-2-1991 αναφέρει ουσίες, η χρήση των οποίων δεν επιτρέπεται ή επιτρέπεται υπό όρους και μόνο για ορισμένα καλλυντικά προϊόντα. Πρόσθετα αναφέρεται ότι η Ευρωπαϊκή Ένωση εκδίδει κατά καιρούς διάφορες οδηγίες με τις οποίες μπορεί να αποσύρει ή να αλλάζει τα ποσοστά ή να απαγορεύει τη χρήση ουσιών σε διάφορα καλλυντικά προϊόντα. Στη χώρα μας οι οδηγίες της Ε.Ε. καθίστανται συνήθως νόμοι του κράτους.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να καταβάλλεται στις χρωστικές, στα συντηρητικά και στις χρησιμοποιούμενες ανά προϊόν δραστικές πρώτες ύλες. Είναι εύκολη η εκ παραδρομής ολίσηση σε λάθη με τη χρησιμοποίηση πρώτης ύλης, που δεν επιτρέπεται πλέον ή

επιτράπηκε και απαγορεύθηκε ή που επιτράπηκε προσωρινά, οπότε είναι πιθανό να απαγορευθεί σύντομα. Έτσι η έλλειψη της πρόπωσης προσοχής μπορεί να οδηγήσει σε ζημιογόνα αποτελέσματα ή, το ελάχιστο, να χρειασθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα να επαναληφθεί η παρασκευή του προϊόντος με νέα πρώτη ύλη.

Πριν αναφερθούν οι κυριότεροι φυσικοχημικοί έλεγχοι θα πρέπει να σημειωθεί πως η δειγματοληψία τόσο των πρώτων υλών όσο και του τελικού προϊόντος γίνεται σε δύο μέρη, δηλαδή στη βιομηχανική παραγωγή του προϊόντος και στο εργαστήριο. Από τα διαλύματα, τις πάστες, γέλες και κρέμες μετά την ανάμειξη και ομογενοποίησή τους λαμβάνεται ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα από όλη την παραχθείσα ποσότητα του προϊόντος. Εάν το προϊόν έχει την τάση να διαχωρίζεται ή να ξηραίνεται, το δείγμα μπορεί να ληφθεί κατά την ανάμειξη ή πολύ σύντομα μετά το τέλος αυτής. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές φορές λαμβάνεται δείγμα και κατά την διάρκεια της παραγωγής μόνο και μόνο για να ελεγχθούν κάποια βασικά χαρακτηριστικά του προϊόντος όπως π.χ. το pH και το ιξώδες αυτού.

Συνήθως οι μέθοδοι, που ακολουθούνται για την ανάλυση των πρώτων υλών και των τελικών προϊόντων είτε δίδονται από τον παραγωγό της πρώτης ύλης είτε λαμβάνονται επιλεκτικά από τις διεθνείς Φαρμακοποιίες. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι παραγωγοί πρώτων υλών είναι δυνατόν πολλές φορές να προμηθεύουν την εταιρεία παραγωγής καλλυντικών και με τη μέθοδο ανάλυσης της πρώτης ύλης που πωλούν στο τελικό προϊόν.

Κάθε κατηγορία καλλυντικών προϊόντων απαιτεί ορισμένες δοκιμασίες. Μερικές όμως από τις δοκιμασίες αυτές είναι κοινές για πολλά ή και όλα τα καλλυντικά προϊόντα και τις πρώτες ύλες, που χρησιμοποιούνται σε αυτά. Πριν λοιπόν αναφερθούν οι δοκιμασίες κατ' είδος καλλυντικού, θα αναπτυχθούν συνοπτικά ορισμένοι έλεγχοι, που απαιτούνται είτε στην πλειονότητα είτε σε μεγάλο αριθμό καλλυντικών.

I. Περιγραφή του προϊόντος

Ο έλεγχος αυτός είναι από τους πλέον σημαντικούς, γιατί δείχνει αμέσως με προσεκτική παρατήρηση, χωρίς καμμία ειδική ανά-

λυση, πιθανό πρόβλημα του προϊόντος. Εφαρμόζεται τόσο στις πρώτες ύλες όσο και στα τελικά προϊόντα.

Με αυτόν τον έλεγχο εξετάζονται κυρίως η μορφή, το χρώμα, η γεύση, η οσμή, η παρουσία ή απουσία ξένων σωμάτων και μερικές φορές η διαλυτότητα του προϊόντος σε ορισμένους κοινούς διαλύτες (αλκοόλη, νερό, κ.λ.π.).

Η φύση του προϊόντος που εξετάζεται ορίζει και τον ακριβή τρόπο, με τον οποίο πρέπει να γίνει η δοκιμασία.

Σίγουρα τα χαρακτηριστικά που καταγράφονται δεν ανταποκρίνονται σε κάποιον αριθμό, αλλά συνήθως περιγράφονται οι διαπιστώσεις που γίνονται, ενώ πολύ συχνά χρησιμοποιούνται και όροι όπως: σχεδόν, περίπου, συνήθως, κ.ά.

Παρακάτω αναφέρονται αναλυτικά οι κυριότεροι έλεγχοι, που γίνονται στα πλαίσια της περιγραφής του προϊόντος:

α. Οπτικός έλεγχος

Όταν το προϊόν είναι υγρό και διαφανές, όπως π.χ. μία λοσιόν ή ένα στοματόπλυμα, το δείγμα είτε εξετάζεται με το μάτι στον περιέκτη του είτε σε ογκομετρικό κύλινδρο. Το δείγμα καλό είναι να συγκρίνεται με κάποιο πρότυπο, που θα περιέχεται σε παρόμοιο περιέκτη και στην ίδια ποσότητα. Σημειώνονται η διαύγεια, η απόχρωση, ο σχηματισμός ιζήματος, καθώς βέβαια και οποιοδήποτε ξένο σώμα ή άλλη διαφορά παρατηρηθεί σε σχέση με το πρότυπο. Προσοχή πρέπει να δίδεται, ώστε να αποφεύγονται κατά το δυνατόν οι φυσαλίδες μέσα στο δείγμα.

Εάν το δείγμα είναι στερεό μπορεί να εξετασθεί η κρυσταλλική ή η άμορφη σύστασή του, να σημειωθεί το χρώμα, να εξετασθεί το μέγεθος των σωματιδίων, και να ελεγχθεί η τυχόν παρουσία ξένων υλικών.

β. Έλεγχος οσμής

Ο έλεγχος οσμής δεν πρέπει να γίνει από άτομα, που για διάφορους λόγους, δεν μπορούν να μυρίσουν σωστά, όπως π.χ. συνάχι ή απώλεια της αισθήσεως της οσμής. Πρέπει να σημειωθεί

ότι ορισμένες ουσίες εισπνεόμενες μπορούν να νεκρώσουν την αίσθηση της οσμής για κάποιο διάστημα και κατά συνέπεια θα πρέπει να περάσει ένας εύλογος χρόνος έως ότου επανέλθει στη φυσιολογική της λειτουργία. Ακόμη προσοχή πρέπει να δοθεί ώστε κατά τον έλεγχο της οσμής να μην εισπνέονται τοξικές ερεθιστικές ουσίες. Εάν η πρώτη ύλη ή το προϊόν ορίζονται ως άοσμα, τότε σύμφωνα με την Αμερικανική Φαρμακοποιία πριν την εξέταση πρέπει να ανοιχθεί η συσκευασία του δείγματος και να εκτεθεί σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα για 15' λεπτά.

Για τα προϊόντα που έχουν οσμή, πρέπει να γίνει σύγκριση με το πρότυπο.

Για τα αρώματα χρησιμοποιούνται απορροφητικά χαρτάκια των οποίων το ένα άκρο εμποτίζεται στο άρωμα. Τα χαρτάκια αυτά είναι δυνατόν να εξεταστούν για την οσμή τους, που πολλές φορές αλλάζει με την πάροδο του χρόνου, π.χ. 2,5 λεπτά μετά τη δειγματοληψία και κατά μικρά διαστήματα μετά την εξαγωγή του άκρου, που είχε εμποτισθεί στο άρωμα. Το άρωμα συγκρίνεται συνήθως με το πρότυπο.

γ. Έλεγχος της συστάσεως του προϊόντος

Ο έλεγχος αυτός γίνεται με την αφή. Εξετάζεται η ύπαρξη ξένων σωμάτων και το πώς απλώνεται το προϊόν. Αναφέρεται κυρίως σε προϊόντα που δεν είναι απλά διαλύματα, όπως: αλοιφές, κρέμες, γαλακτώματα, πάστες.

Το «άπλωμα» του προϊόντος γίνεται συνήθως με επάλειψη στην εσωτερική επιφάνεια του αντιβραχίου ή στην εξωτερική της παλάμης.

II. Προσδιορισμός του pH

Αναφέρεται σε προϊόντα και πρώτες ύλες, υγρά, πάστες, γέλες, κρέμες, στερεά συστατικά που είναι υδατοδιαλυτά, εναιωρήματα αδιαλύτων ουσιών στο νερό. Δεν εφαρμόζεται σε αερολύματα ή σε γαλακτώματα τύπου νερό σε λάδι, αν και ακόμη και σε αυτά

είναι δυνατόν να ληφθεί για ένδειξη, εφόσον προστεθεί στο δείγμα του προϊόντος νερό.

Είναι μέθοδος μέτρησης του δυναμικού, στην οποία χρησιμοποιείται ηλεκτρόδιο υάλου, το οποίο είναι ευαίσθητο στη συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου. Σαν ηλεκτρόδιο αναφοράς χρησιμοποιείται καλομέλας. Συνήθως το ηλεκτρόδιο εμβαπτίζεται απευθείας στο δείγμα του προς εξέταση προϊόντος.

Αναμφίβολα είναι και αυτή μία από τις σπουδαιότερες μετρήσεις για τον έλεγχο των καλλυντικών, εφόσον το pH μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη σταθερότητα, αλλά και στην ερεθιστικότητα του προϊόντος. Πριν από τη μέτρηση του δείγματος ρυθμίζεται συνήθως το pHμετρο με ρυθμιστικά διαλύματα που έχουν pH 4,7 και 10. Τα υγρά, οι πάστες, οι γέλες ή οι κρέμες, εκτός των γαλακτωμάτων ή κρεμών τύπου νερό σε λάδι, μπορούν να δοκιμάζονται όπως έχουν ή με διάλυση σε ορισμένη αναλογία με νερό απιονισμένο. Άλλα δείγματα, συμπεριλαμβανομένων των πρώτων υλών, πρέπει να ελέγχονται όπως ορίζεται από τις προδιαγραφές τους.

III. Προσδιορισμός των πτητικών και μη – πτητικών συστατικών μετά από ξήρανση στους 105°C (Στερεό υπόλειμμα) 2

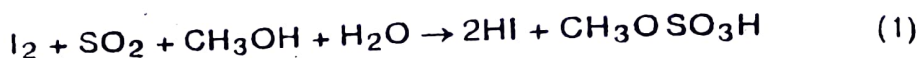
Εφαρμόζεται σε πρώτες ύλες και σε προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε νερό. Ποσότητα της ουσίας ξηραίνεται, μέχρις ότου αποκτήσει σταθερό βάρος στους 105°C. Υπολογίζεται η απώλεια της μάζας που είναι η διαφορά πριν και μετά την ξήρανση. Αυτή οφείλεται στα πτητικά συστατικά που είναι δυνατόν να περιέχονται.

IV. Προσδιορισμός του νερού με τη μέθοδο Karl Fisher 2, 3, 4

Εφαρμόζεται σε πρώτες ύλες και τελικά προϊόντα που περιέχουν χαμηλό ποσοστό νερού, αν και πρέπει να αναφερθεί ότι μπορεί να προσαρμοσθεί και για προϊόντα, που περιέχουν υψηλά πο-

σοστά νερού. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί σε προϊόντα, που διαλύονται ή διασπείρονται στη μεθανόλη. Επίσης δεν πρέπει να υπάρχουν ισχυρές βάσεις. Είναι μέθοδος τιτλοδότησης, που χρησιμοποιεί ιώδιο και SO_2 . Οι σύγχρονες συσκευές είναι εντελώς αυτόματες.

Η αντίδραση τιτλοδότησης είναι:



Προσοχή πρέπει να δίδεται, ώστε το δείγμα να μην έρχεται σε επαφή με την υγρασία του περιβάλλοντος.

Το ιώδιο με το διοξείδιο του θείου αντιδρούν μόνον με την παρουσία νερού, για να δώσουν ισοδύναμες ποσότητες υδροιωδίου και τριοξειδίου του θείου ($\text{I}_2 + \text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{HI} + \text{SO}_3$).

Η αντίδραση (1) γίνεται με την παρουσία περίσσειας ασθενούς βάσης, π.χ. πυριδίνης, η οποία εξουδετερώνει τα οξέα, που δημιουργούνται οδηγώντας την αντίδραση προς τα δεξιά έως την πλήρη κατανάλωση του νερού.

Η μέθοδος είναι ηλεκτρομετρική. Το τελικό σημείο υπολογίζεται από την διαφορά δυναμικού ενός ζεύγους ηλεκτροδίων από πλατίνα. Όταν όλο το νερό καταναλωθεί, το διάλυμα δεν άγει τον ηλεκτρισμό, ενώ δημιουργείται μια πολύ μεγάλη πόλωση των ηλεκτροδίων.

V. Προσδιορισμός της περιεκτικότητας σε νερό με αζεοτροπική απόσταξη (Μέθοδος Dean και Stark) 2, 4

Εφαρμόζεται σε πρώτες ύλες και τελικά προϊόντα με υψηλά ποσοστά νερού.

Το νερό λαμβάνεται από ένα ζυγισμένο εκ των προτέρων δείγμα με αζεοτροπική απόσταξη και υπολογίζεται ο όγκος του.

VI. Προσδιορισμός του ιξώδους 5, 6, 7, 8

Ένας κλάδος της επιστήμης, που ονομάζεται ρεολογία, ασχολείται με τη ροή των υγρών και την παραμόρφωση των στερεών. Η

ρεολογία στα καλλυντικά και στα φαρμακευτικά σκευάσματα του δέρματος είναι απαραίτητη, γιατί πολλά από τα προϊόντα κρίνονται από την εμφάνιση, που έχει σχέση με τη ρευστότητά τους. Π.χ. μία κρέμα πρέπει να είναι μαλακής υφής και να εφαρμόζεται εύκολα, ένα πολύ ρευστό σαμπουάν μπορεί να κριθεί πολύ φτωχό σε δραστικά συστατικά, μία οδοντόκρεμα πρέπει να βγαίνει εύκολα από το σωληνάριό της, αλλά και να στέκεται στην οδοντόβουρτσα. Επίσης ένα αντιιδρωτικό προϊόν σε μορφή εναιωρήματος πρέπει να έχει τέτοιες ρεολογικές ιδιότητες, ώστε, μετά από ανακίνηση του προϊόντος, το δραστικό τους συστατικό να παραμένει σε απαιώρηση για το χρόνο τουλάχιστον, που απαιτείται για την εφαρμογή του.

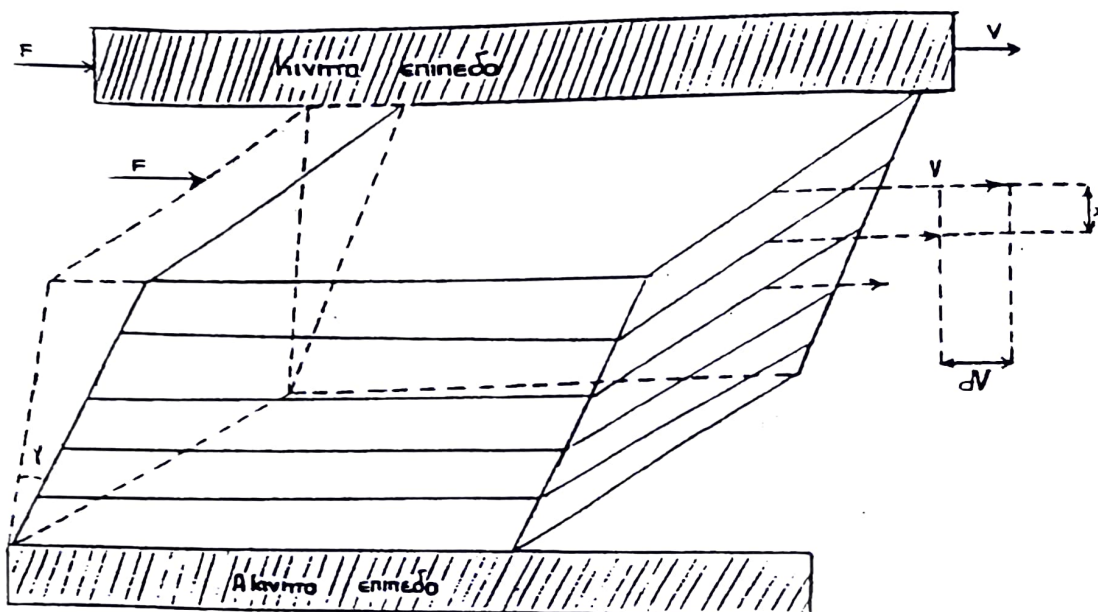
Ο παρασκευαστής, τόσο στο εργαστήριο όσο και στην παραγωγή, λαμβάνει υπόψη του τα ρεολογικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, καθώς και τις μεταβολές του προϊόντος ως προς τη ροή σε σχέση με το χρόνο.

Τα ρεολογικά χαρακτηριστικά των καλλυντικών προϊόντων μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα του προϊόντος και το βαθμό απορρόφησης του στο δέρμα. Τα χαρακτηριστικά αυτά επηρεάζονται σημαντικά από την ποιοτική και ποσοτική επιλογή των πρώτων υλών, που συμμετέχουν στη σύνθεση του προϊόντος, καθώς επίσης και από τις τεχνικές και τα μηχανήματα παρασκευής τους.

Η έννοια του ιξώδους μπορεί να κατανοηθεί καλύτερα, εάν γίνει προσομοίωση του υγρού με ένα σύνολο μορίων, που είναι διατεταγμένα σε παράλληλες στοιβάδες (σχήμα 1). Όταν σε μία στοιβάδα εφαρμοστεί μία δύναμη, τότε η στοιβάδα μετακινείται σε σχέση με άλλη. Η κίνηση μεταδίδεται μερικώς στην τελευταία στοιβάδα, ενώ συγχρόνως μειώνεται η ταχύτητα μετατόπισης της πρώτης στοιβάδας. Σαν ιξώδες ορίζεται η επιβράδυνση της ταχύτητας που προξενείται από την ακίνητη στην κινούμενη στοιβάδα.

Το ιξώδες λοιπόν είναι μέτρηση της εσωτερικής τριβής ενός υγρού. Είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στη ροή του υγρού και οφείλεται σε ενδομοριακές δυνάμεις Van Der Waals.

Συνάγεται ότι ο ποσοτικός προσδιορισμός του ιξώδους επιτρέπει την αξιολόγηση των συνεκτικών δυνάμεων μεταξύ των μορίων.



Σχήμα 1. Ανάπτυξη αντίστασης, όταν μια επίπεδη επιφάνεια τείνει να μετακινηθεί σε σχέση με μία άλλη. F : Δύναμη μετατοπίσεως, dv : ταχύτητα μετατοπίσεως.

Είναι λοιπόν αυτές οι δυνάμεις του ιξώδους, που σταματούν την παραμόρφωση ενός υγρού και χαρακτηρίζουν την μικρότερη ή μεγαλύτερη ευκολία ροής του.

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, η επιφάνεια που κινείται παρασύρει μόρια υγρού, που βρίσκονται σε άμεση επαφή με αυτή και η κίνηση μεταδίδεται από στρώμα σε στρώμα μέχρι τη σταθερή επιφάνεια. Έτσι στο εσωτερικό του υγρού δημιουργούνται στρώματα, που κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες και μάλιστα ανάλογες με την απόστασή τους από τη σταθερή πλάκα. Μεταξύ δύο παραλλήλων στρωμάτων, που απέχουν dx και οι ταχύτητές του διαφέρουν dv αναπτύσσεται δύναμη εσωτερικής τριβής F .

$$F = \eta \frac{dv}{dx} \quad (1)$$

Η δύναμη αυτή, που είναι επαπτομενική δύναμη ανά μονάδα επιφανείας, καλείται δύναμη μετατοπίσεως, ενώ η μεταβολή της

ταχύτητας ανά μονάδα απόστασης ή ανά πάχος κάθε στοιβάδας, λέγεται ταχύτητα μετατοπίσεως.

Ο παράγων η καλείται ιξώδες.

Η κυριότερη μονάδα που χρησιμοποιείται στα καλλυντικά είναι το Cp (centipoise) = 0,01 p (poise) = 0,01 dynes · sec/cm².

Το ιξώδες επηρεάζεται κυρίως από τη δύναμη, που ασκείται στο προϊόν από την πίεση και από την θερμοκρασία. Στα καλλυντικά ενδιαφέρει πολύ ο παράγοντας θερμοκρασία, ενώ προσοχή πρέπει να δίνεται, ώστε ο όγκος του ελεγχόμενου προϊόντος να είναι κατάλληλος για τη μέτρηση του ιξώδους.

Το ιξώδες μεταβάλλεται σημαντικά με τη θερμοκρασία. Γενικά μειώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Πρακτικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να ελέγχεται η ομοιομορφία της θερμοκρασίας σε όλο τον όγκο του υπό εξέταση δείγματος.

Η σταθερότητα της θερμοκρασίας, στην οποία γίνεται η μέτρηση, είναι πρωταρχικής σημασίας για την ακρίβεια κάθε μέτρησης του ιξώδους.

Αλλαγή της θερμοκρασίας κατά 1°C μπορεί να αλλάξει το ιξώδες κατά 0,8% για το νερό, σε 10%/°C για τα λάδια υψηλού ιξώδους.

Υπάρχουν δύο τύποι ροής: Η στρωτή και η στροβιλοειδής.

Κατά τη στρωτή ή νηματώδη, η επιφάνεια ενός υγρού κινείται πάνω σε άλλη χωρίς μεταφορά ύλης. Η ροή είναι κανονική.

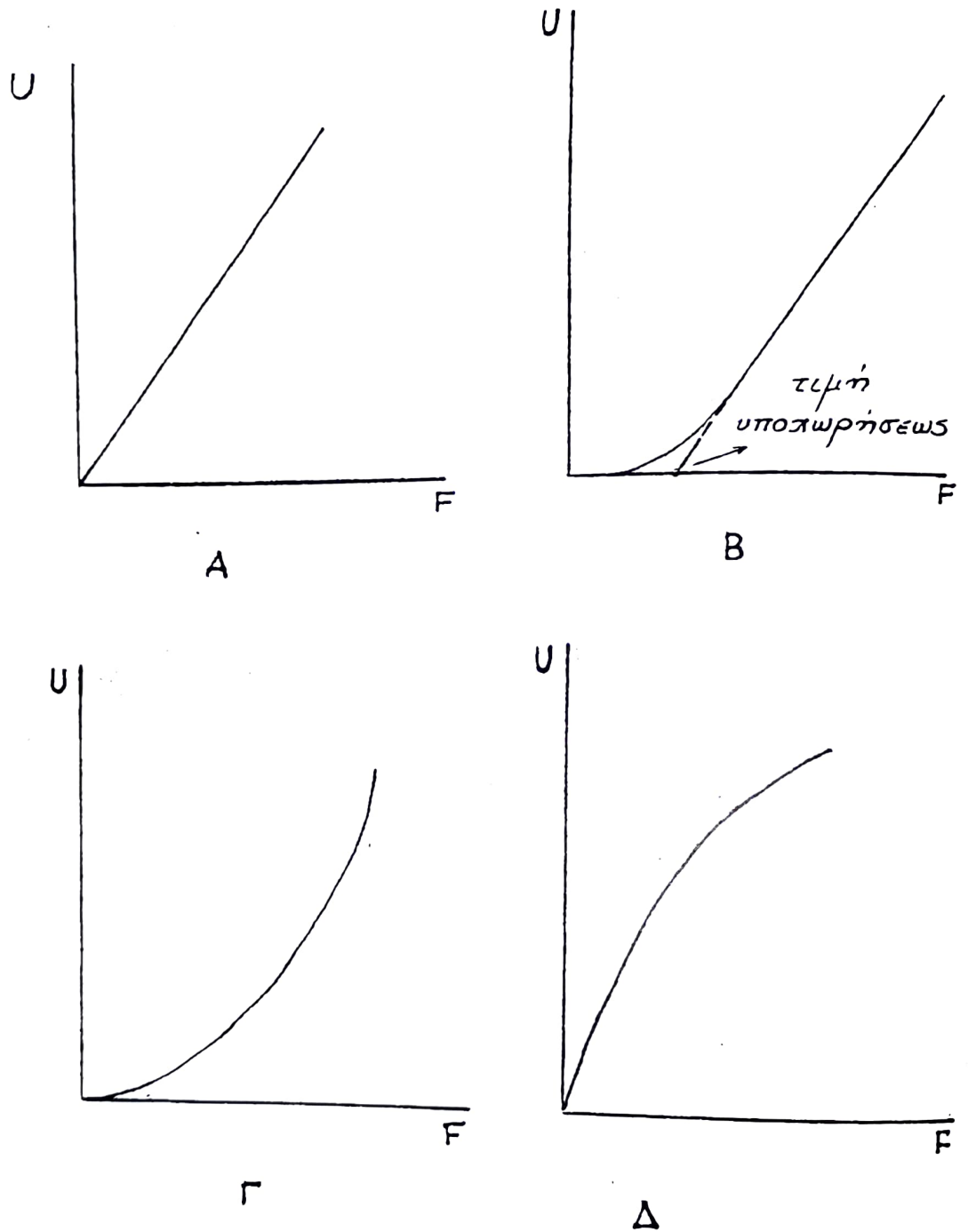
Κατά τη στροβιλοειδή, μόρια πηδούν από την μια επιφάνεια στην άλλη και η κίνηση των μορίων είναι συνεχής και άτακτη, με αποτέλεσμα το ιξώδες να φαίνεται πολύ σημαντικότερο από το φυσιολογικό.

Στα καλλυντικά συνήθως συναντάται η στρωτή ροή.

Η ρεολογική συμπεριφορά των υγρών μπορεί να καταταγεί σε δύο κατηγορίες. Σε υγρά που ακολουθούν το νόμο ροής του Νεύτωνα και σ' αυτά που δεν ακολουθούν. Στα υγρά που ακολου-

λουθούν τον νόμο του Νεύτωνα το ιξώδες $\eta = \frac{F}{\frac{dv}{dt}}$ παραμένει στα-

θερό (Σχήμα 2α).



Σχήμα 2. Τύποι ροής. Α: Νευτωνικά, Β: Απλή πλαστική, Γ: Ψευδοπλαστική, Δ: Διασταλτική, U: Ταχύτητα Μετατοπίσεως, F: Δύναμη Μετατοπίσεως.

Προϊόντα όπως το νερό, τα φυτικά λάδια ή τα παραφινέλαια, η γλυκερίνη, το σιρόπι ζάχαρης, ή τα κολλοειδή διαλύματα, που είναι πολύ αραιά, ακολουθούν Νευτώνεια ροή. Τα καλλυντικά προϊόντα, που ανταποκρίνονται σ' αυτή τη συμπεριφορά, είναι οι κολώνιες, προϊόντα για χρήση μετά το ξύρισμα, αντηλιακά λάδια, λοσιόν υδατικές ή αλκοολικές.

Πολλές από τις ουσίες και τα τελικά προϊόντα παρουσιάζουν παρεκκλίσεις σε σχέση με την ρεολογική τους συμπεριφορά. Ο λόγος της δύναμης μετατοπίσεως προς την ταχύτητα μετατοπίσεως στην περίπτωση αυτή, δεν είναι σταθερός και η ροή είναι μη Νευτωνική.

Στηριζόμενοι στη μορφή των ρεογραμμάτων που λαμβάνονται, η μη Νευτωνική ροή μπορεί να διακριθεί στις εξής κατηγορίες:

a. Πλαστική ροή (σχήμα 2β)

Στο σχήμα 2β η καμπύλη παριστάνει ένα σύστημα, που δείχνει πλαστική ροή.

Η καμπύλη της πλαστικής ροής δεν διέρχεται από την αρχή των αξόνων. Η προέκταση του ευθυγράμμου τμήματος της καμπύλης τέμνει τον άξονα της δυνάμεως μετατοπίσεως σ' ένα σημείο, που λέγεται **τιμή υποχωρήσεως**.

Τα σώματα αυτά ρέουν μόνο όταν η ασκούμενη δύναμη μετατοπίσεως αποκτήσει μια ωρισμένη τιμή, ίση προς την τιμή υποχωρήσεως. Η τιμή της δύναμης μετατοπίσεως είναι χαρακτηριστική για κάθε σύστημα. Οι κρέμες δείχνουν πλαστική ροή. Τούτο αποδεικνύεται από το γεγονός ότι για να εξέλθει μια κρέμα από το σωληνάριο, πρέπει πρώτα να πιεσθεί αυτό με τα δάκτυλα, μέχρις ότου η εφαρμοζόμενη δύναμη μετατοπίσεως καταστεί τουλάχιστο ίση με την τιμή υποχωρήσεως. Το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση, που η κρέμα βρίσκεται μέσα σε βάζο, δηλαδή και πάλι με τα δάκτυλα εφαρμόζεται μια δύναμη μετατοπίσεως τουλάχιστο ίση προς την τιμή υποχωρήσεως και έτσι η κρέμα αρχίζει να ρέει (λαμβάνεται στα δάκτυλα).

Όταν ασκούνται δυνάμεις μετατοπίσεως μεγαλύτερες από την τιμή υποχωρήσεως του συστήματος, τα σώματα συμπεριφέρονται όπως και τα Νευτωνικά, διότι κάθε αύξηση της δυνάμεως μετατοπίσεως προκαλεί μια ανάλογη αύξηση της ταχύτητας αυτής.

Πλαστική ροή έχουν τα ετερογενή συστήματα που αποτελούν την πλειονότητα των καλλυντικών προϊόντων, ιδιαίτερα τα εναιωρήματα ή τα γαλακτώματα. Παράδειγμα: αλοιφές, οδοντόκρεμες, πάστες, ορισμένες γέλες, κρέμες, γαλακτώματα κ.ά.

β. Ψευδοπλαστική Ροή (σχήμα 2γ)

Υπάρχει αναλογία με την πλαστική ροή, με τη διαφορά ότι δεν εμφανίζεται ποτέ τιμή υποχωρήσεως.

Δεν υπάρχει κανένα μέρος της καμπύλης που να είναι ευθύ, συνεπώς το ιξώδες (απόλυτο) ενός ψευδοπλαστικού συστήματος δεν μπορεί να εκφραστεί με μία μόνο απλή τιμή. Όμως, μπορεί αντί του απόλυτου ιξώδους να προσδιορισθεί το **φαινομενικό ιξώδες** σε οποιαδήποτε ταχύτητα μετατοπίσεως από την κλίση, που έχει η εφαπτομένη της καμπύλης σ' ένα ορισμένο σημείο.

Η σύγκριση ανάμεσα στα διάφορα ψευδοπλαστικά συστήματα είναι πιο δύσκολη απ' ό,τι ανάμεσα στα Νευτωνικά ή πλαστικά συστήματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα μεν Νευτωνικά συστήματα ορίζονται πλήρως όταν υπολογισθεί το ιξώδες τους, τα δε πλαστικά όταν υπολογισθούν η τιμή υποχωρήσεως και το πλαστικό ιξώδες τους. Αντίθετα, δεν είναι δυνατόν να υπολογισθούν για τα ψευδοπλαστικά συστήματα, ώστε να μπορούν να περιγραφούν πλήρως.

Η ροή αυτή συναντάται συχνά στα διαλύματα κόμμεων, τραγάκανθας, ζελατίνης, αλγινικών αλάτων, μεθυλοκυτταρίνης, καρβοξυμεθυκυτταρίνης, υδρόφιλων γλισχρασμάτων. Οι ουσίες αυτές μπορούν να αυξήσουν σημαντικά το ιξώδες των σκευασμάτων και χρησιμοποιούνται σαν πηκτικοί παράγοντες.

γ. Διασταλτική Ροή (σχήμα 2δ)

Αφορά ουσίες οι οποίες αυξάνουν τον όγκο τους με την ανάδευση. Λίγα παραδείγματα υπάρχουν στα καλλυντικά. Η ροή αυτή συναντάται σε ουσίες διεσπαρμένες σε υψηλά ποσοστά ή σε ουσίες που είναι μόλις διαλυτές ή αδιάλυτες. Παραδείγματα είναι το αλεύρι από καλαμπόκι μέσα σε νερό, ορισμένες χρωστικές.

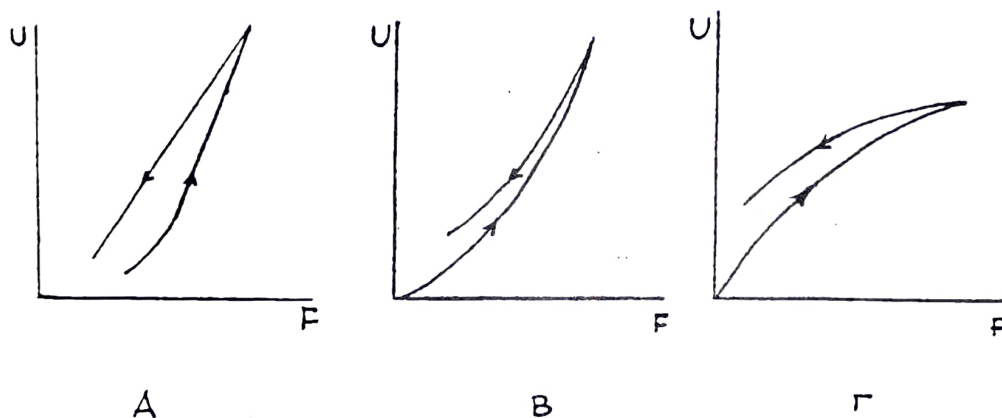
VI.1 Θιξοτροπία – Αντιθιξοτροπία – Ρεοπηξία

α. Θιξοτροπία

Σαν θιξοτροπία χαρακτηρίζεται η ιδιότητα την οποία έχουν τα περισσότερα μη νευτωνικά υλικά να επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση αργά και ισόθερμα μόλις παύσει να εξασκείται δύναμη μετατοπίσεως και αφεθούν σε ηρεμία. Τα υλικά αυτά ονομάζονται θιξοτροπικά.

Οι θιξοτροπικές ουσίες έχουν την ιδιότητα να γίνονται πιο ρευστές μετά από ανάδευση. Έχουν επίσης την ιδιότητα να επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση, όταν σταματά η ανάδευση.

Τα ρεογράμματα των τριών βασικών θιξοτροπικών μη νευτωνίων υλικών φαίνονται στο σχήμα 3. Παρατηρούμε ότι το ανερχόμενο



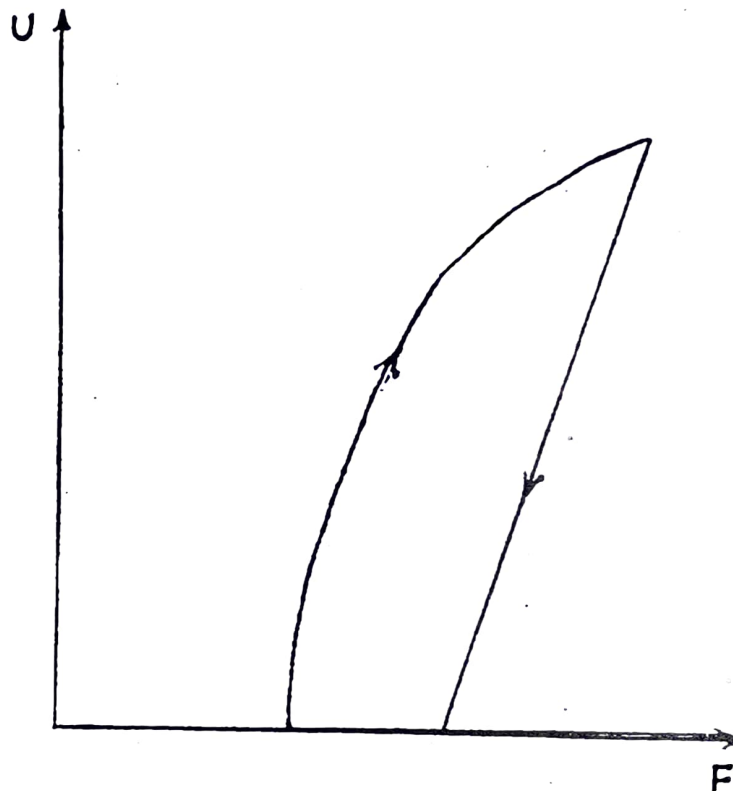
Σχήμα 3. Ρεογράμματα θιξοτροπικών μη Νευτωνικών υλικών: Α: Πλαστικού, Β: Ψευδοπλαστικού, Γ: Διασταλτικού, U: Ταχύτητα Μετατοπίσεως, F: Δύναμη Μετατοπίσεως.

τμήμα της καμπύλης δεν ταυτίζεται με το κατερχόμενο και ότι μεταξύ αυτών σχηματίζεται ένας «βρόχος» που ονομάζεται «βρόχος θιξοτροπικής υστέρησης» (hysteresis loop). Αν το υλικό είναι απλό Νευτωνικό, τότε το ανερχόμενο και κατερχόμενο τμήμα της καμπύλης ταυτίζονται.

Αυτό οφείλεται στην καταστροφή της δομής (κανονικής τοποθέτησης) των διεσπαρμένων σταγονιδίων αυτών των συστημάτων, που δεν επανέρχεται αμέσως μετά, όταν δηλαδή η δύναμη μετατοπίσεως μειωθεί ή μηδενισθεί.

Αντιθιξοτροπία (Σχήμα 4)

Είναι το αντίθετο της θιξοτροπίας. Οι ουσίες γίνονται πιο στερεές με την ανάδευση, ενώ επανέρχονται πάλι στην αρχική τους κατάσταση, όταν η ανάδευση σταματήσει.



Σχήμα 4. Ρεόγραμμα αντιθιξοτροπικού υλικού. U : Ταχύτητα Μετατοπίσεως, F : Δύναμη Μετατοπίσεως.

Ρεοπηξία (σχήμα 4)

Είναι φαινόμενο, κατά το οποίο ένα στερεό σχηματίζει γέλη αμέσως μετά από μια ελαφρά ανακίνηση. Μοιάζει με την αντιθιξοτροπία, με την διαφορά ότι η μεν ρεοπηξία αναφέρεται σε αποσυσσωματωμένα συστήματα υψηλής συγκέντρωσης σε στερεά (> 50% κατ' όγκον), ενώ η αντιθιξοτροπία εμφανίζεται σε συστή-

ματα που περιέχουν χαμηλά ποσοστά στερεού (1 - 10%) και είναι συσσωματωμένα.

Γενικά τα καλλυντικά προϊόντα είναι δυνατόν να εμφανίσουν διάφορες συμπεριφορές κατά τη διάρκεια της παραγωγής τους, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της ψύξης όπου για παράδειγμα, μια συμπεριφορά Νευτωνική γίνεται πλαστική με ή χωρίς φαινόμενο θιξοτροπίας.

VI.2. Μέτρηση Ιξώδους

Αυτή εξαρτάται από την χρησιμοποίηση του κατάλληλου οργάνου. Για τα Νευτωνικά προϊόντα, επειδή η ταχύτητα μετατοπίσεως είναι ανάλογη με την δύναμη μετατοπίσεως, ο προσδιορισμός ενός μονάχα σημείου στο ρεόγραμμα είναι αρκετός, γιατί έτσι προσδιορίζονται πλήρως οι ρεολογικές ιδιότητες του προϊόντος, όταν συνδεθεί αυτό το σημείο με την αρχή των αξόνων.

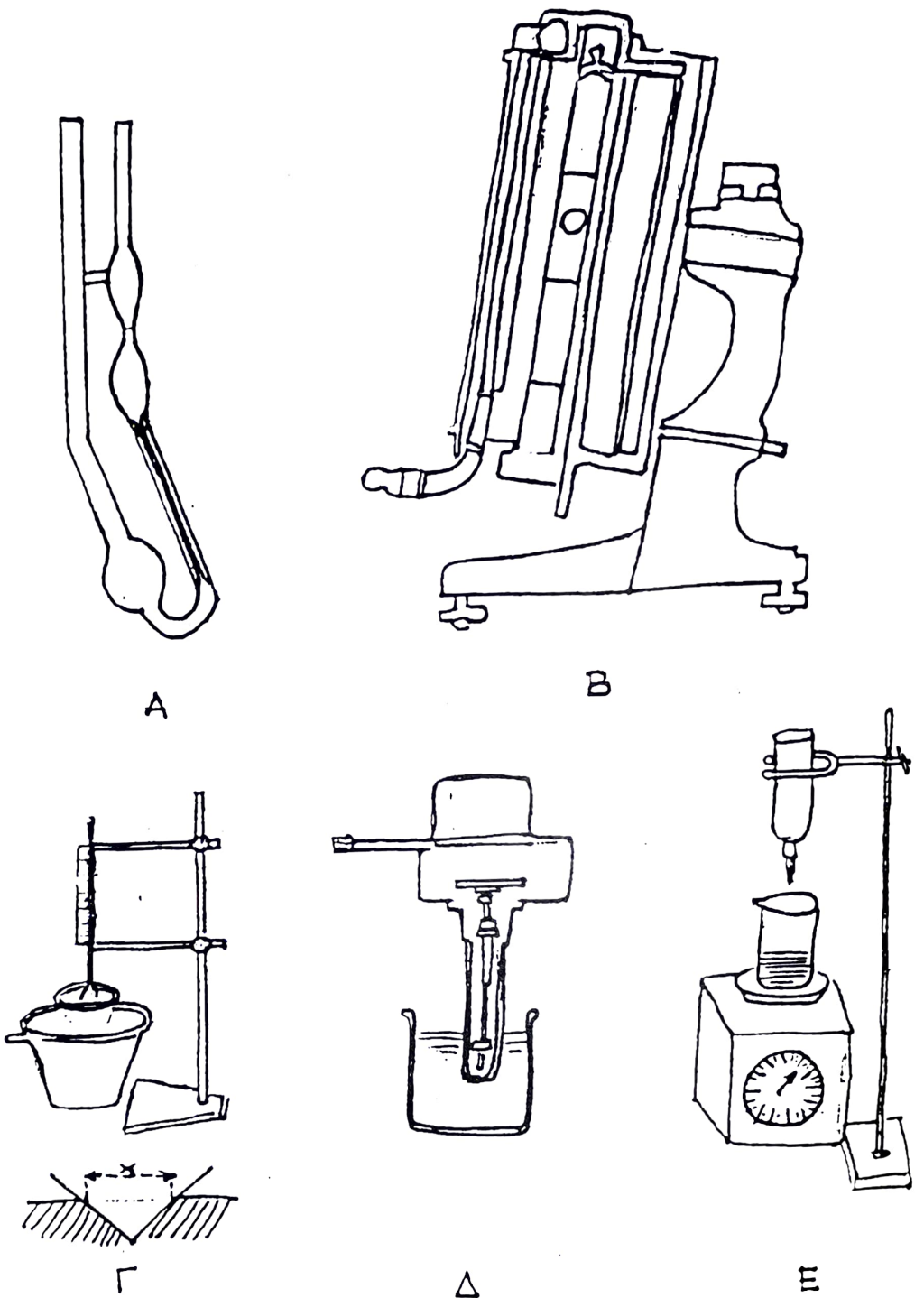
• Το ίδιο, όμως, δεν συμβαίνει και με τα μη-Νευτωνικά προϊόντα, στα οποία χρειάζεται να προσδιορισθούν περισσότερα από ένα σημεία. Ο προσδιορισμός ενός μόνο σημείου, ακόμη και για ποιοτικό έλεγχο αυτών των προϊόντων, είναι λανθασμένος, γιατί υπάρχει περίπτωση διαφορετικά προϊόντα (πλαστικά, ψευδοπλαστικά, διασταλτικά) να έχουν την ίδια τιμή ταχύτητας μετατοπίσεως για μια ορισμένη τιμή δυνάμεως μετατοπίσεως.

Διακρίνουμε τα εξής ιξωδόμετρα:

VI.2.1. Μέτρηση Ιξώδους Νευτωνικών Συστημάτων (Ιξωδόμετρα ενός σημείου)

a. Τριχοειδικά

Το ιξώδες ενός Νευτωνικού καλλυντικού προϊόντος μπορεί να προσδιορισθεί, όταν μετρηθεί ο χρόνος που χρειάζεται το προϊόν



Σχήμα 5. A: Ostwald, B: Kappeler, Γ: Κώνου (Σκληρότητα), Δ: Brookfield, Ε: Redwood.

να διέλθει μεταξύ δύο σημείων, όταν αυτό ρέει κάτω από την επίδραση της βαρύτητας δια μέσου ενός κατακόρυφου τριχοειδούς σωλήνα, που είναι γνωστός σαν ιξωδόμετρο Ostwald (σχήμα 5a).

Ο χρόνος ροής μεταξύ δύο σημείων του οργάνου του εξεταζόμενου προϊόντος συγκρίνεται με τον χρόνο ροής ενός υγρού με γνωστό ιξώδες π.χ. του νερού. Αν n και n_w είναι αντίστοιχα τα ιξώδη του άγνωστου προϊόντος και του νερού, d και d_w οι πυκνότητές τους, t και t_w οι χρόνοι ροής τους σε sec, το ιξώδες του προϊόντος υπολογίζεται τότε από την εξίσωση (2).

$$n = n_w \frac{d t}{d_w t_w} \quad (2)$$

Παραδείγματα ιξωδομέτρων του εμπορίου είναι: α. Ostwald-Cannon-Fenske, β. Ubbelohde. Είναι ακόμη δυνατόν να χρησιμοποιηθεί μεταλλικός περιέκτης με ειδική οπή και να μετρηθεί ο χρόνος ροής (παραδείγματος χάριν διαδικασία Redwood).

β. Πίπτουσα σφαίρα

Το ιξώδες προσδιορίζεται με την μέτρηση του χρόνου, που απαιτείται για να πέσει μια γυάλινη ή χαλύβδινη σφαίρα μεταξύ δύο ορισμένων σημείων. Η λειτουργία του ιξωδόμετρου αυτού βασίζεται στο νόμο του Stokes που αναφέρει ότι όταν ένα σώμα πέφτει μέσα σε ένα υγρό, υφίσταται αντίσταση από αυτό. Έτσι, στην αρχή η επίδραση της βαρύτητας προκαλεί επιταχυνόμενη κίνηση, η οποία στη συνέχεια γίνεται ομαλή, όταν η δύναμη της βαρύτητας εξισορροπηθεί από την αντίσταση του υγρού. Τότε ισχύει η εξίσωση (3) η οποία προκύπτει ως εξής:

$$3\pi n d u = \frac{\pi}{6} d^3 g (\rho - \rho') \quad (3)$$

$$n = \frac{d^2 g (\rho - \rho')}{18 u}$$

όπου d = διάμετρος σφαίρας
 g = επιτάχυνση της βαρύτητας
 ρ = πυκνότητα σφαίρας
 ρ' = πυκνότητα υγρού
 $u = h/t$ οριακή ταχύτητα πτώσης σφαίρας

Παράδειγμα ιξωδομέτρου είναι αυτό του Hoerpler (σχήμα 5β).

VI.2.2. Μέτρηση Ιξώδους Μη Νευτωνικών Συστημάτων

α. Πολλαπλού σημείου τύπου Ferant – Shirley

Αυτό αποτελείται από ένα περιστρεφόμενο κώνο και μια ακίνητη πλάκα. Το προϊόν, του οποίου το ιξώδες πρόκειται να μετρηθεί, τοποθετείται στο κέντρο της πλάκας και στην συνέχεια αυτή υψώνεται και έρχεται σ' επαφή με τον κώνο. Ο κώνος περιστρέφεται με διάφορες ταχύτητες και η αντίσταση της περιστροφής του, που εξαρτάται από την τιμή του ιξώδους του προϊόντος, καταγράφεται σε βαθμολογημένη κλίμακα που υπάρχει πάνω στο όργανο.

β. Πολλαπλού σημείου τύπου Brookfield (σχήμα 5γ)

Ο έλεγχος γίνεται με την μέτρηση της δύναμης περιστροφής, η οποία ασκείται σε άξονα κατά την περιστροφή του με καθορισμένη και σταθερή ταχύτητα μέσα στο υπό έλεγχο υλικό. Είναι το πλέον διαδεδομένο στη βιομηχανία και στα εργαστήρια όργανο μέτρησης του ιξώδους.

Για τη μέτρηση πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε το δείγμα να μην περιέχει φυσαλίδες και να τοποθετείται σε υδατόλουτρο, ώστε αυτό να αποκτήσει την κατάλληλη θερμοκρασία (συνήθως απαιτούνται 20°C), η οποία αναφέρεται στο φύλλο ελέγχου του προϊόντος. Εφαρμόζεται ο κατάλληλος άξονας και λαμβάνεται η μέτρηση, όταν σταθεροποιηθεί η αναγραφόμενη ένδειξη. Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα του παραπάνω ιξωδομέτρου είναι ότι μπορεί να μετράει τα ιξώδη υγρών τόσο παχύρευστων όσο και λεπτόρευστων.

VI.2.3. Μέτρηση Σκληρότητας (Κώνος Mahler, σχήμα 5δ)

Εφαρμόζεται σε πάστες, κρέμες, κραγιόν, κεριά. Η μέτρηση γίνεται ως εξής: ένα στέλεχος, που καταλήγει σε κώνο ορισμένου βάρους επαλείφεται με ελαφρά επίστρωση βαζελίνης και κατόπιν εμβαπτίζεται σε τάλκη. Αφήνεται στην επιφάνεια ενός προϊόντος να εισχωρήσει σ' αυτό επί 3 λεπτά. Στο ανώτερο σημείο όπου ο τάλκης εξαφανίζεται, μετράται η διάμετρος του κώνου (σχήμα 5δ).

VI.2.4. Ροή Γαλακτωμάτων (Μέθοδοι Engler και Redwood)

Με τη μέτρηση του χρόνου ροής ορισμένης ποσότητας γαλακτωμάτων σε καθορισμένη θερμοκρασία, εκτιμάται η ροή τους. Κάνοντας τη μέτρηση σε διάφορους χρόνους, μπορεί να εκτιμηθεί, εάν ένα γαλακτώμα είναι θιξότροπο. Δεν μετράει ιξώδες, αλλά χρόνο ροής. Στην περίπτωση της μεθόδου Redwood εφαρμόζεται ο όρος ψευδο-ιξώδες. Δεν εφαρμόζεται στα λεπτόρευστα γαλακτώματα, στα οποία μπορεί να ισχύσει ο νόμος του Νεύτωνα και κατά συνέπεια σε αυτά τα γαλακτώματα μπορεί να εφαρμοσθεί η μέθοδος της πίπτουσας σφαίρας. Στο σχήμα 5ε απεικονίζεται ο τρόπος ροής σύμφωνα με τη μέθοδο Redwood.

Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι: το ιξώδες σ' ένα προϊόν μπορεί να επηρεασθεί εύκολα π.χ. λόγω μικροβιακής μόλυνσης του προϊόντος, λόγω χρήσης αλάτων, κεριών, κ.λ.π. Ρόλο μπορεί να παίξει το ιξώδες και στην επιλογή πρώτων υλών, διότι ύλες με υψηλό ιξώδες είναι πολλές φορές δύσκολο να ζυγιστούν. Το ιξώδες μαζί με το pH και την περιγραφή του προϊόντος αποτελούν τους πιο σημαντικούς ελέγχους, που γίνονται στα καλλυντικά.

VII. Προσδιορισμός ειδικού βάρους – πυκνότητας 5, 7

Εφαρμόζεται σε πρώτες ύλες και τελικά προϊόντα. Το ειδικό βάρος εκφράζεται σαν ο λόγος του βάρους της προς μέτρηση ουσίας στον αέρα σε δεδομένη θερμοκρασία, προς το βάρος ενός ίσου όγκου προς το δείγμα νερού στην ίδια θερμοκρασία.

Για τον προσδιορισμό του ειδικού βάρους των στερεών και των υγρών λαμβάνεται σαν μονάδα το νερό.

Η πυκνότητα είναι ο λόγος της μάζας της ουσίας προς τον όγκο της, σε ορισμένη θερμοκρασία (20°C).

Το ειδικό βάρος προσδιορίζεται πιο γρήγορα, αλλά με μικρότερη ακρίβεια, με τα **αραιόμετρα** (υδρόμετρα).

Υπάρχουν δύο είδη αραιομέτρων:

- Αυτά που προορίζονται για υγρά βαρύτερα του νερού.
- Αυτά που προορίζονται για υγρά ελαφρότερα του νερού.

Τα όργανα αυτά έχουν υποδιαιρέσεις, από τις οποίες το ειδικό βάρος βρίσκεται με τη βοήθεια πινάκων.

Υπάρχουν επίσης ειδικού τύπου αραιόμετρα, με τα οποία είναι δυνατός ο άμεσος προσδιορισμός του ειδικού βάρους των υγρών φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων. Π.χ. σιροπίων, ελαίων, αλκοόλης, κρασιού κ.λ.π.

Αλκοολόμετρα είναι αραιόμετρα, τα οποία φέρουν θερμόμετρο και κλίμακα της εκατοσπιαίας περιεκτικότητας ανά όγκο του υδατοαλκοολικού μείγματος σε αλκοόλη ή των βαθμών αυτής παράλληλα με τις αντίστοιχες τιμές του ειδικού βάρους.

Σε περίπτωση υγρών υψηλού ιξώδους, όπως π.χ. για πάστες, χρησιμοποιείται πυκνόμετρο, που αποτελείται από κράμα αλουμινίου (grease up). Επίσης χρησιμοποιείται ζυγός τύπου Mohr-Westphal, ενώ τελευταία χρησιμοποιούνται αυτόματα πυκνόμετρα, τα οποία όμως δεν μπορούν να δώσουν μετρήσεις σε προϊόντα υψηλού ιξώδους.

VIII. Σημείο τήξης 9

Εφαρμόζεται σε λιπαρές πρώτες ύλες και λιπαρά τελικά προϊόντα. Χαρακτηρίζεται από δύο θερμοκρασίες. Η μία είναι εκείνη, όπου το προϊόν γίνεται υγρό από στερεό και η άλλη, όπου το προϊόν γίνεται υγρό διαφανές. Στις αναλύσεις ρουτίνας χρησιμοποιείται μόνο η πρώτη θερμοκρασία, ενώ σε περιπτώσεις ακριβούς προσδιορισμού της λιπαρής ουσίας ή σε εξέταση γήρανσης του προϊόντος, προσδιορίζονται ακριβώς και τα δύο σημεία.

ΙΧ. Δείκτης διάθλασης 7, 10

Εφαρμόζεται σε λάδια, λιπαρές πρώτες ύλες και μείγματα λιπαρών οξέων. Καθορίζεται από τη σχέση της ταχύτητας του φωτός ορισμένου μήκους κύματος στο κενό, προς την ταχύτητα του φωτός στην ουσία.

Πριν τη μέτρηση, φιλτράρεται και ξηραίνεται τελείως το προς ανάλυση προϊόν.

Οι μετρήσεις γίνονται στους 20°C για τα λάδια, ενώ για τα στερεά λίπη και τα μείγματα λιπαρών οξέων στους 40, 60, 80°C ή σε ανώτερες θερμοκρασίες. Ο προσδιορισμός γίνεται με διαθλασίμετρο Abbe.

Χρησιμεύει στην ταυτοποίηση των ουσιών και την ανίχνευση τυχόν ξένων προσμίξεων σε αυτές.

Χ. Προσδιορισμός αριθμού οξύτητας, βαθμού εστεροποίησης και αριθμού σαπωνοποίησης 2

Εφαρμόζεται σε λιπαρές πρώτες ύλες και σε τελικά προϊόντα, όπως γαλακτώματα, σαπούνια και γενικά σε προϊόντα, που περιέχουν λιπαρές πρώτες ύλες.

α) Ο αριθμός οξύτητας εκφράζει τα χιλιοστόγραμμα (mg) του υδροξειδίου του καλίου, που απαιτούνται για την εξουδετέρωση των λιπαρών οξέων, που περιέχονται σε ένα γραμμάριο δείγματος.

β) Ο βαθμός εστεροποίησης εκφράζεται με τον αριθμό των χιλιοστογράμμων υδροξειδίου του καλίου, που απαιτούνται για τη σαπωνοποίηση των λιπαρών εστέρων, που περιέχονται σε 1 γραμμάριο δείγματος.

γ) Ο αριθμός σαπωνοποίησης εκφράζεται με τα χιλιοστόγραμμα (mg) υδροξειδίου του καλίου, που απαιτούνται για τη σαπωνοποίηση των λιπαρών οξέων και των λιπαρών εστέρων, που περιέχονται σε 1 γραμμάριο του δείγματος. Είναι συνεπώς ίσος με το άθροισμα των δύο προηγούμενων αριθμών. Στους παραπάνω ορισμούς στηρίζονται και οι αρχές προσδιορισμού των αντιστοίχων τιμών.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τιτλοδοτούνται με το αλκάλιο. Το δείγμα κατόπιν βράζεται με περίσσεια αλκάλειας για να σαπωνοποιήσει τους λιπαρούς εστέρες. Η περίσσεια του αλκάλειος τιτλοδοτείται με οξύ σε μέσο, το οποίο περιέχει υψηλό ποσοστό αλκοόλης.

XI. Προσδιορισμός ασαπωνοποιητών 2

Εφαρμόζεται σε μερικές πρώτες ύλες, που περιέχουν ασαπωνοποιητά. Σε τελικά προϊόντα η μέθοδος είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό λιπαρών αλκοολών, στερολών, κ.λ.π.

Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στη σαπωνοποίηση του δείγματος και στην εξαγωγή των ασαπωνοποιητών με εκχύλιση με πετρελαικό αιθέρα, ξήρανση και ζύγιση.

XII. Προσδιορισμός αζώτου 2

Εφαρμόζεται σε κάθε πρώτη ύλη ή τελικό προϊόν που περιέχει οργανικά ενωμένο N_2 . Το άζωτο μετατρέπεται σε θειϊκό αμμώνιο, το διάλυμα γίνεται αλκαλικό και η αμμωνία αποστάζεται σε περίσσεια οξέος. Η περίσσεια του οξέος τιτλοδοτείται με υδροξείδιο ενός αλκαλίου, γνωστής συγκέντρωσης.

Τυχόν άλατα αμμωνίου που περιέχονται στο δείγμα μας προσδιορίζονται επίσης με την παραπάνω μέθοδο. Χρησιμοποιείται η συσκευή απόσταξης Kjeldahl.

XIII. Αριθμός Ιωδίου 5

Εφαρμόζεται σε λιπαρές πρώτες ύλες. Δείχνει το βαθμό ακορεστότητας των λιπαρών πρώτων υλών. Εκφράζει τα γραμμάρια ιωδίου, που προστίθεται στους διπλούς δεσμούς 100 γραμμαρίων λιπαρής ουσίας.

XIV. Αριθμός υπεροξειδίων 11

Αναφέρεται στις λιπαρές πρώτες ύλες και δείχνει το βαθμό αλλοίωσής τους.

Είναι τα μικρογραμμάρια του ενεργού οξυγόνου, που προσκολλάται σε υπεροξειδική μορφή σε ένα γραμμάριο λιπαρής ουσίας. Είναι ιωδομετρική μέθοδος, που γίνεται εν ψυχρώ. Η αρχή της στηρίζεται στην οξειδωση διαλύματος ιωδιούχου καλίου σε όξινο περιβάλλον από υπεροξείδιο του υδρογόνου με απελευθέρωση ιωδίου, που μετράται με τη βοήθεια τιτλοδοτημένου διαλύματος θειοθειϊκού νατρίου με την παρουσία αμύλου σαν δείκτη.

XV. Γενικά περί χρωματογραφικών μεθόδων ανάλυσης στα καλλυντικά 7, 12

Ως γνωστόν οι χρωματογραφικές μέθοδοι στηρίζονται κυρίως στην προσρόφηση, στην κατανομή και στην ιοντοανταλλαγή.

α. Αέριος Χρωματογραφία 12, 13

Ο τύπος της αέριας χρωματογραφίας που χρησιμοποιείται είναι ο τύπος της αέριας-υγρής χρωματογραφίας, που βασίζεται κυρίως στην κατανομή της ουσίας μεταξύ της κινητής και ακίνητης φάσης (κολώννας).

Είναι απαραίτητη για το διαχωρισμό, ταυτοποίηση, ποσοτική ανάλυση και απομόνωση ουσιών από μία μεγάλη ποικιλία καλλυντικώνσκευασμάτων. Τα συστατικά των καλλυντικών και των πρώτων υλών μπορούν να διαχωρισθούν γρήγορα με αυτή την τεχνική, συνήθως σε λιγότερο από μία ώρα και σε πολλές περιπτώσεις να ταυτοποιηθούν και να προσδιορισθούν, αν και βρίσκονται σε πολύ μικρά ποσοστά.

Ιδιαίτερη εφαρμογή βρίσκει στις αναλύσεις σε κολώνιες στην αντιγραφή πρωτότυπων αρωμάτων, στην εύρεση πιθανών προσμείξεων σε αιθέρια έλαια.

β. Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Πίεσης 14

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης είναι μία προέκταση των θεωριών της προσρόφησης, της κατανομής και της ιοντοα-νταλλαγής στη χρωματογραφική κολώνα. Οι συνηθέστεροι ανιχνευτές, που χρησιμοποιούνται, είναι αυτοί του υπεριώδους και ορατού.

Χρησιμοποιείται ευρύτατα στα καλλυντικά, κυρίως για τον προσδιορισμό δραστικών ουσιών και των συντηρητικών, όπως των εστέρων του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος (parabens) και των μετά νατρίου αλάτων αυτών, της φαινοξετόλης, της ιμιδαζολινιλικής ουρίας, μείγματος ισοθειαζολινονών (KathonCG).

γ. Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας 14

Στηρίζεται στο βαθμό προσρόφησης του υλικού στη χρωματογραφική πλάκα. Χρησιμοποιείται ευρύτατα στα καλλυντικά τόσο για τις πρώτες ύλες όσο και για τα τελικά προϊόντα. Σε αιθέρια έλαια έχουν διαπιστωθεί διάφορα προϊόντα όπως Κιτρονέλλα, Ψωραλένια. Μπορεί να γίνει πιστοποίηση των χρωστικών και προϊόντων, όπως συμβαίνει με τη χρωστική π-φαινυλενοδιαμίνη σε αλκαλικό περιβάλλον. Μπορεί να γίνει επίσης πιστοποίηση συντηρητικών και εύρεση του τύπου των επιφανειοδραστικών ουσιών, που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν σε ένα προϊόν.

XVI. Γενικά περί φασματοσκοπικών μεθόδων ανάλυσης των καλλυντικών

Υπενθυμίζεται ότι το γενικό σχήμα εργασίας είναι ουσία-φασματικό όργανο-φάσμα-ερμηνεία του φάσματος.

α. Υπέρυθρη Φασματοσκοπία 15

Όπως είναι γνωστό, στην περιοχή του υπέρυθρου (2,5 - 15 μm) οι οργανικές ενώσεις απορροφούν ενέργεια σε ορισμένα μήκη κύματος.

Το φάσμα υπέρυθρου χρησιμεύει στο χαρακτηρισμό ή την ταυτοποίηση ενός καλλυντικού ή μιας πρώτης ύλης.

Η ανάλυση γίνεται λαμβάνοντας το υπέρυθρο φάσμα του μη πτητικού κλάσματος του δείγματος.

Τα καλλυντικά, που περιέχουν νερό, όπως κρέμες, σαμπουάν, βαφές για τα μαλλιά, αντιδρωτικά προϊόντα, κ.λ.π., υφίστανται ξήρανση με θέρμανση είτε σε φούρνο θερμοκρασίας 105°C είτε σε ατμόλουτρο. Το υγρό ή ξηρό δείγμα επιστρώνεται σε ειδικά πλακίδια.

Η μελέτη ειδικά της περιοχής 2-9 μμ, όπου οι κορυφές απορρόφησης σε ορισμένα μήκη κύματος, μπορούν να συσχετισθούν με ορισμένες λειτουργικές ομάδες.

Έτσι είναι δυνατόν να λάβει κανείς μία σύντομη ένδειξη ύπαρξης ή απουσίας αλκοολών, αμινών, οξέων, αιθέρων, αμιδίων, σαπώνων, νιτριλίων κ.ά. ομάδων. Παρόμοιας δομής συστατικά μπορούν να συγκριθούν με το αποτύπωμα, που αφήνουν στην περιοχή 9-15 μμ, όπου μπορούν να ληφθούν δευτερεύουσες πληροφορίες. Οι απορροφήσεις δίνουν και μία χονδρική αξιολόγηση του ποσοστού του κάθε συστατικού μέσα στο προϊόν.

Εάν το ποσοστό των πτητικών συστατικών του προϊόντος καθώς και το pH και το υπέρυθρο φάσμα συμπίπτουν για δύο ουσίες ή δύο καλλυντικά σκευάσματα, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι τα προϊόντα είναι ταυτόσημα. Φαίνεται π.χ. εάν ο παραγωγός έχει ουσιαστικά αλλάξει τη σύνθεση του προϊόντος.

β. Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού 14

Κυρίως η τεχνική εφαρμόζεται στο υπεριώδες (200-400 nm) και αφορά την απορρόφηση αρωματικών ενώσεων ή αλειφατικών ενώσεων με συζυγείς διπλούς δεσμούς, κετόνες, μερκαπτάνες.

Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε το pH του διαλύματος να είναι το κατάλληλο. Π.χ. ορισμένα αρωματικά αντιηλιακά φίλτρα πρέπει να προσδιορίζονται μόνο σε αλκαλικό pH, γιατί σε όξινο είναι ασταθή.

Η σημαντικότητα της φασματοσκοπίας υπεριώδους στην ανάλυση των καλλυντικών φαίνεται από παραδείγματα ουσιών, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν πρώτες ύλες καλλυντικών, όπως αλκυλαρυλσουλφονικά παράγωγα, κάμφορα, εξαχλωροφαίνιο, φθα-

λάτες, διχλωροφαίνιο, σαλικυλικά, τεταρτοταγή άλατα, που περιέχουν αρύλιο, σιλκόνες, που περιέχουν φαινύλια κ.ά. Συστατικά των καλλυντικών, τα οποία ανήκουν σε γενικές κατηγορίες πρώτων υλών, όπως ορισμένα αντιηλιακά φίλτρα, συντηρητικά κ.ά., μπορούν να προσδιοριστούν με φασματοσκοπία υπεριώδους.

Στην φασματοσκοπία ορατού (400-800 nm) φαίνονται ορισμένα συστατικά καλλυντικών να δίνουν χρώμα, που είναι ορατό με γυμνό μάτι.

Η πολυβινυλοπυρρολιδόνη, η κιτρονέλλα, η αιθανόλη είναι δυνατόν να δώσουν χρωστικές αντιδράσεις και να προσδιορισθούν με φασματοσκοπία ορατού.

γ. Φθορισμομετρία 15

Όταν επιλεγούν μήκη κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας, τα οποία διεγείρουν ορισμένους τύπους χημικών ουσιών, τότε εκπέμπεται χαρακτηριστικό φως μεγαλύτερου μήκους κύματος.

Συστατικά αρωμάτων (μπεργαπτένια), το συντηρητικό φορμαλδεΰδη, το αργίλιο, που χρησιμοποιείται σε αντιδρωτικά προϊόντα, μπορούν να προσδιορισθούν με φθορισμομετρία.

δ. Φασματοσκοπία μάζας 15

Υπενθυμίζεται ότι πολύ μικρά δείγματα καθαρών ουσιών, μικρότερα του μικρογραμμαρίου, μπορούν να ταυτοποιηθούν με τη μέθοδο αυτή.

Γίνεται ανάλυση σε φασματογράφο μάζας για την επαλήθευση δομών παραγώγων των συστατικών, τα οποία χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά. Διάφορες αλκανολαμίνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε αερολύματα για τα μαλλιά, πρέπει να ακετυλιωθούν για να προσδιορισθούν σε αέριο χρωματογράφο. Ο φασματογράφος μάζας τα προσδιορίζει ανεξάρτητα εάν έχει ή όχι ακετυλιωθεί η αμινομάδα, ή τυχόν υδροξύλια έχουν οξειδωθεί σε κετόνες.

ε. Φάσματα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) 15

Χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση συστατικών και την εύρεση δομών.

Πάντως δεν πρέπει κανείς, όταν ψάχνει πιθανές δομές, να στηρίζεται μόνο σε μία φασματοσκοπική τεχνική, αλλά να χρησιμοποιεί, π.χ. όταν ψάχνει τη δομή κάποιου συστατικού αιθερίου ελαίου συνδυασμό χημικής και φασματοσκοπικής τεχνικής, ώστε να μειώνεται το πιθανό σφάλμα στο ελάχιστο.

XVII. Ειδικές μέθοδοι ελέγχου των καλλυντικών ανά κατηγορία προϊόντος

α. Γαλακτώματα–Κρέμες 16

- Περιγραφή προϊόντος (χρώμα, οσμή, μορφή)
- Ευκολία με την οποία απλώνεται στο χέρι
- Προσδιορισμός τύπου γαλακτώματος

1. Ο παραπάνω προσδιορισμός γίνεται με επίχριση μίας λεπτής στοιβάδας του προϊόντος και ραντισμό του προϊόντος με ένα λιποδιαλυτό χρώμα (π.χ. D & C Red No. 18) και ενός υδατοδιαλυτού χρώματος (FD & C Blue No. 1) σε άλλη περιοχή του χρίσματος. Άπλωμα των σταγόνων του ελαιοδιαλυτού χρώματος δηλώνει γαλάκτωμα νερό σε λάδι, άπλωμα του υδατοδιαλυτού δηλώνει λάδι σε νερό.

2. Με ανάμιξη είτε με ποσότητα παραφινελαίου είτε νερού. Όταν αναμιγνύεται το παραφινέλαιο, τότε έχουμε γαλάκτωμα τύπου ν/λ, ενώ όταν αναμιγνύεται το νερό τότε έχουμε τύπου λ/ν.

3. Με τη βοήθεια της ηλεκτρικής αγωγιμότητας. Το γαλάκτωμα τύπου λ/ν άγει τον ηλεκτρισμό, ενώ το γαλάκτωμα τύπου ν/λ δεν το άγει.

Το παραπάνω συμπέρασμα συνάγεται συνήθως από το εάν ανάβει ή όχι η ηλεκτρική λάμπα. Σε περίπτωση που η λάμπα τρεμοπαίζει, δηλαδή σκοτεινιάζει–λάμπει εναλλάξ, ή λάμπει μετά από συνεχή εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος, τότε δεν αποκλείεται να έχουμε διπλό γαλάκτωμα ή βαθμιαία αναστροφή του γαλακτώματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι είναι δυνατόν το γαλάκτωμα τύπου νερό σε λάδι να άγει τον ηλεκτρισμό, εφόσον περιέχει υψηλά ποσοστά ηλεκτρολυτών.

- pH του γαλακτώματος

Μπορεί να μετρηθεί σε γαλάκτωμα λ/ν, όπως έχει ή κατόπιν αραιώσης αυτού σε αναλογία 1 μέρος γαλακτώματος προς 9 μέρη νερού (1:9).

Χρήσιμη πληροφορία είναι δυνατόν να ληφθεί και με αραιώση του γαλακτώματος τύπου ν/λ σε αναλογία 1:9.

- Στερεό Υπόλειμμα
- Ιξώδες
- Σκληρότητα (για τις κρέμες)
- Προσδιορισμός λιπαρών

Η λιπαρή και η υδατική φάση διαχωρίζονται με θέρμανση σε υδατόλουτρο με την παρουσία οξέος. Η λιπαρή φάση λαμβάνεται και ζυγίζεται.

Το δείγμα ζυγίζεται σε κάψα, προστίθεται πυκνό ΗCl και ικανή ποσότητα απιονισμένου νερού. Η κάψα τοποθετείται στο υδατόλουτρο. Διαχωρίζονται οι φάσεις, οπότε προστίθεται ποσότητα κεριού μέλισσας και στεατικού οξέος. Αφού τα δύο αυτά συστατικά υγροποιηθούν, απομακρύνεται η κάψα από το υδατόλουτρο και το μείγμα πλέον των δύο φάσεων αφήνεται να κρυώσει. Η στερεοποιημένη στην επιφάνεια λιπαρή φάση απομακρύνεται από την υδάτινη, στεγνώνει και ζυγίζεται. Κατά τον υπολογισμό, από την ποσότητα της λιπαρής φάσης, η οποία ζυγίζεται, αφαιρείται η γνωστή ποσότητα κεριού μέλισσας και στεατικού οξέος, η οποία προστέθηκε.

- Προσδιορισμός υγρασίας (π.χ. με τη μέθοδο Carl Fisher)
- Προσδιορισμός ουδετέρων λιπών και ολικών λιπαρών οξέων

Γίνεται με εκχύλιση με πετρελαϊκό αιθέρα ή και χλωροφόρμιο. Με τον πετρελαϊκό αιθέρα λαμβάνονται το παραφινέλαιο, οι σιλικόνες, οι λιπαρές αλκοόλες, οι λιπαροί εστέρες και τα περισσότερα κεριά. Η υδατική στοιβάδα οξινίζεται, οπότε τα λιπαρά οξέα λαμβάνονται με πετρελαϊκό αιθέρα. Εάν ο πετρελαϊκός αιθέρας δεν μπορεί να εκχυλίσει όλα τα ουδέτερα λιπαρά, τότε η εκχύλιση γίνεται με χλωροφόρμιο.

- Σαπωνοποίηση των ουδετέρων λιπαρών
- Έλεγχος ασαπωνοποιητών
- Προσδιορισμός σιλικονών

Εξαγωγή με μείγμα διαλυτών διοξανίου-τολουολίου και λήψη φάσματος υπερύθρου.

- Προσδιορισμός της πυκνότητας στους 20°C
- Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός συντηρητικών

Ο ποιοτικός έλεγχος μπορεί να γίνει μετά από εκχύλιση και ανάπτυξη σε χρωματογραφική πλάκα, όπου συγκρίνονται τα χρωματογραφήματα του δείγματος και της πρότυπης ουσίας.

Οι μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού εξαρτώνται από το χρησιμοποιούμενο συντηρητικό.

Τα parabens (εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος), τα οποία είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συντηρητικά στα καλλυντικά και τα μετά νατρίου άλατα αυτών, προσδιορίζονται με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (H.P.L.C.). Επίσης είναι δυνατόν να προσδιορισθούν με φασματοφωτομετρία και μέτρηση στο υπεριώδες.

Η ιμιδαζολιδουρία, η οποία χρησιμοποιείται σχετικά πολλές φορές σε συνδυασμό με τα parabens, προσδιορίζεται επίσης με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης.

- Προσδιορισμός της δραστικής ουσίας
Γίνεται ανάλογα με τη φύση της συγκεκριμένης ουσίας.
- Άλλες δοκιμασίες είναι ο προσδιορισμός των βαρέων μετάλλων και ο ποιοτικός προσδιορισμός των χρωμάτων

β. Σαμπουάν-Αφρόλουτρα 11, 16

- Περιγραφή του προϊόντος (χρώμα, οσμή, εμφάνιση)
- pH
- Πυκνότητα
- Ιξώδες
- Στερεό Υπόλειμμα

Φάσμα υπεριώθρου

Με το φάσμα υπεριώθρου εξετάζεται η πιθανή παρουσία σαπώνων, αλκυλο-θειικών, πολυοξαιθυλιομένων μορίων, τεταρτοταγών αλάτων του αμμωνίου.

- Προσδιορισμός αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος
- Προσδιορισμός των μη ιονικής φύσεως συστατικών

Είναι μέθοδος κατά την οποία το προϊόν περνάει διαμέσου μίας ιονοανταλλακτικής στήλης -ρητίνης-, η οποία συγκρατεί όλα τα συστατικά ιονικής φύσεως.

- Ανίχνευση επιφανειοδραστικών ουσιών με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (T.L.C.).

Με τη σύγκριση γνωστών και ευρέως χρησιμοποιούμενων επιφανειοδραστικών ουσιών, είναι δυνατόν να αναλυθούν άγνωστα δείγματα σαμπουάν-αφρόλουτρων, όσον αφορά τη σύστασή τους σε επιφανειοδραστικές ουσίες.

- Προσδιορισμός των διαλυτών στην ισοπροπανόλη ουσιών.

Ο παραπάνω προσδιορισμός έχει σκοπό τον καθορισμό του ποσοστού των οργανικών (κυρίως επιφανειοδραστικών) ουσιών στα απορρυπαντικά σκευάσματα.

Το δείγμα ξηραίνεται και εκχυλίζεται σε συσκευή Soxhlet με ισοπροπανόλη. Από το βάρος του τελικού στερεού υπολείμματος, που προκύπτει με την εξάτμιση της ισοπροπανόλης, υπολογίζεται το ποσοστό των «ενεργών» οργανικών ουσιών. Το αδιάλυτο τμήμα του δείγματος, το οποίο παραμένει στον ηθμό, αποτελείται κυρίως από αλάτι (NaCl). Ο προσδιορισμός των διαλυτών σε αιθανόλη ουσιών δεν παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές.

- Προσδιορισμός των αντιπυριδικών ουσιών

Μετά ψευδαργύρου άλας της πυριθειόνης (Zinc pyrithion)

Προσδιορίζεται είτε ογκομετρικά με I_2 με την παρουσία οξεικού οξέος και αμύλου, είτε φασματοφωτομετρικά με δημιουργία συμπλόκου του σιδήρου III με την υδροξυ-πυριθειόνη και μέτρηση της απορρόφησης στα 608 nm.

Πιροκτονολαμίνη (Piroctone olamin – Octopirox)

Προσδιορίζεται φασματοφωτομετρικά (440 nm) μετά από προσθήκη αντιδραστήριου, που περιέχει σίδηρο II σε διάλυμα του οξεικού οξέος 80%, στο οποίο προστίθεται ορισμένη ποσότητα του σαμπουάν (4%).

- Προσδιορισμός ανιονικών και κατιονικών επιφανειοδραστικών ουσιών

Οι ανιονικές και κατιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες τιτλοδοτούνται με επιφανειοδραστικές ουσίες αντίθετου φορτίου σε ένα σύστημα δύο φάσεων (νερό, χλωροφόρμιο).

Η τιτλοδότηση γίνεται με την παρουσία μείγματος ανιονικού και κατιονικού δείκτη. Η τιτλοδότηση παρακολουθείται με την αλλαγή χρώσης της χλωροφορμικής στοιβάδας.

Η παραπάνω μέτρηση είναι σημαντική για τα σαμπουάν και αφρόλουτρα, δεδομένου ότι αποτελούνται από σημαντικό ποσοστό ανιονικών επιφανειοδραστικών ουσιών.

- Ποσοτικός προσδιορισμός των χλωριούχων

Γίνεται για τον προσδιορισμό του NaCl που περιέχεται. Τα ιόντα Cl^- στα αφρώδη προϊόντα καταβυθίζονται με διάλυμα $AgNO_3$. Η περίσσεια των ιόντων Ag^+ προσδιορίζεται ογκομετρικά με πρότυπο διάλυμα θειοκυανιούχου αμμωνίου NH_4SCN . Το αποτέλεσμα εκφράζεται σε % NaCl.

- Προσδιορισμός των συντηρητικών

Ποιοτικά προσδιορίζονται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (T.L.C.). Ποσοτικά, επειδή συνήθως προσδιορίζονται εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος (parabens) σε συνδυασμό πολλές φορές με ιμιδαζολιδυλινουρία, αυτά προσδιορίζονται, όπως ήδη αναφέρθηκε, με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (H.P.L.C.).

Επίσης χρησιμοποιούνται συχνά και τα μείγματα ισοθειαζολινοών (συντηρητικό Kathon CG), τα οποία προσδιορίζονται με H.P.L.C.

- Προσδιορισμός αμφοτερικών επιφανειοδραστικών ουσιών

Γίνεται είτε με ογκομέτρηση είτε με χρωματογραφικές μεθόδους.

Η ογκομέτρηση των αμφοτερικών και ειδικότερα των αλκυλαμιδοβηταϊνών, οι οποίες είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες ουσίες στα αφρώδη προϊόντα, έδειξε ότι η τιτλοδόσή τους με υπερχλωρικό οξύ σε παγόμορφο οξεικό οξύ, δίνει σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Πάντως ο καλύτερος προσδιορισμός των αλκυλαμιδοβηταϊνών γίνεται με H.P.L.C.

Ο προσδιορισμός με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας γίνεται περισσότερο για ποιοτικό και όχι για ποσοτικό έλεγχο.

- Προσδιορισμός δραστικών ουσιών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα συμπεράσματα γύρω από το διαχωρισμό και προσδιορισμό των επιφανειοδραστικών ουσιών στηρίζονται στην ερμηνεία του συνόλου των πληροφοριών, που λαμβάνονται από τις διάφορες μεθόδους.

γ. Οδοντόκρεμες—Γέλες 2, 11, 17

- Περιγραφή (όψη, χρώμα, οσμή, γεύση)
- Πυκνότητα
- Ιξώδες
- pH
- Περιεκτικότητα σε νερό
- Ταυτοποίηση γλυκαντικών ουσιών

Γίνεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας μετά από εκχύλιση με οξεικό αιθύλιο, ενώ ποσοτικά η σακχαρίνη μπορεί να προσδιορισθεί με H.P.L.C.

- Προσδιορισμός απορρυπαντικού

Όπως στα σαμπουάν—αφρόλουτρα, η επιφανειοδραστική ουσία ανιονικής φύσης προσδιορίζεται με τη βοήθεια κατιονικής επιφανειοδραστικής ουσίας.

Η ανιονική ουσία προσδιορίζεται με τη χρήση δείκτη σε μείγμα χλωροφορμίου—νερού.

- Διαχωρισμός υδατοδιαλυτού—μη υδατοδιαλυτού κλάσματος
Γίνεται με προσθήκη νερού και φυγοκέντρηση. Το μη υδατοδιαλυτό κλάσμα αντιστοιχεί στο λειαντικό παράγοντα της οδοντόκρεμας.

- Προσδιορισμός γλυκερίνης ή σορβιτόλης

Είναι εφικτός, εφόσον περιέχεται είτε το ένα είτε το άλλο συστατικό. Η πολυόλη οξειδώνεται και προσδιορίζεται το σχηματιζόμενο φορμικό οξύ με τιτλοδότηση αυτού με πρότυπο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου ή καλίου.

- Προσδιορισμός φθορίου

Τα ιόντα φθορίου προσδιορίζονται σε ένα εκχύλισμα του προϊόντος με μέτρηση του ηλεκτρικού δυναμικού με τη βοήθεια εκλεκτικού ηλεκτροδίου του φθορίου. Το ηλεκτρόδιο δίνει απαντήσεις, οι

οποίες προσεγγίζουν τις αναμενόμενες από το νόμο του Nernst. Το ηλεκτρόδιο είναι ευαίσθητο μόνο σε ιόντα φθορίου. Μόνο φθοροφωσφορικά ιόντα μπορούν να μετρηθούν μετά από όξινη υδρόλυση σε ιόντα φθορίου και ορθοφωσφορικά.

- Προσδιορισμός πυροφωσφορικών

Τα πυροφωσφορικά χρησιμοποιούνται στις οδοντόκρεμες, που διεκδικούν δράση κατά της οδοντικής πέτρας.

Αφού εξαχθεί η επιφανειοδραστική ουσία, η οποία παρεμποδίζει τον προσδιορισμό, ρυθμίζεται το pH ώστε το πυροφωσφορικό άλας να βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά υπό μορφή ιόντων.

Με προσθήκη ιόντων αργύρου (Ag^+) ελευθερώνονται ιόντα υδρογόνου (H^+), τα οποία προσδιορίζονται με πιτλοδότηση με πρότυπο διάλυμα υδροξειδίου του K ή του Na.

- Προσδιορισμός και ταυτοποίηση συντηρητικών

Η ταυτοποίηση μπορεί να γίνει με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας T.L.C., ενώ, εάν ως συντηρητικό χρησιμοποιούνται τα parabens, ο ποσοτικός τους προσδιορισμός γίνεται, όπως ήδη αναφέρθηκε, με H.P.L.C.

- Προσδιορισμός άλλης δραστικής ουσίας

Ο προσδιορισμός είναι ανάλογος της φύσης της ουσίας.

δ. Κραγιόν 11

- Περιγραφή (μορφή, γεύση, οσμή, χρώμα)

- Σημείο Τήξης

- Σημείο, όπου το κραγιόν αρχίζει να μαλακώνει

Λαμβάνεται δείγμα υπό μορφή «ροδέλλας» συγκεκριμένου πάχους, πάντοτε του ίδιου, το οποίο υπόκειται σε θέρμανση.

Σημειώνεται η θερμοκρασία, στην οποία μαλακώνει.

- Αντίσταση στη θέρμανση.

Είναι έλεγχος της όψης και ομοιογένειας του προϊόντος, μετά από τοποθέτηση του προϊόντος για 24 ώρες σε φούρνο θερμοκρασίας $37^{\circ}C$.

- Κατανομή των χρωστικών

Γίνεται με μελέτη στο μικροσκόπιο θρυμμάτων και τομών.

- Προσδιορισμός συντηρητικών – αντιοξειδωτικών ουσιών.
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.
- Προσδιορισμός των δραστικών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.

ε. Χρωστικές για τα Μαλλιά

- Περιγραφή
- Ιξώδες
- pH
- Περιεκτικότητα σε αμμωνία
Η αλκαλικότητα εκφρασμένη σε αμμωνία τιτλοδοτείται ποτενσιομετρικά σε αιθανολικό διάλυμα με HCL 0.5 N.
- Προσδιορισμός οξειδωτικών ουσιών
Ο προσδιορισμός αναφέρεται στο υπεροξειδίο του υδρογόνου ή στα βρωμικά (BrO_3^-). Με ιωδιούχο κάλιο ελευθερώνεται I_2 , που μπορεί να τιτλοδοτηθεί με θειοθειικά ιόντα με την παρουσία δείκτη αμύλου.
- Ταυτοποίηση των οξειδωτικών χρωστικών
Οι χρωστικές των μαλλιών είναι δυνατόν να περιέχουν αρυλαμίνες, φαινόλες, αμινοφαινόλες.
Σημειώνεται ότι η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας επιτρέπει την έρευνα για την ουσία παρα-φαινυλενοδιαμίνη, η οποία είναι απαγορευμένη στη Γαλλία.

στ. Αντιηλιακά Προϊόντα (κρέμες, γαλακτώματα, λάδια) 11, 18, 19

1. Γαλακτώματα – Κρέμες

- Περιγραφή
- Πώς απλώνεται
- Ξηρό υπόλειμμα
- Φάσμα υπερύθρου (I.R.)
- pH
- Υγρασία

- Ιξώδες
- Τύπος Γαλακτώματος
- Προσδιορισμός του αντιηλιακού φίλτρου

Τα αντιηλιακά φίλτρα κατά κανόνα πρέπει να εκχυλισθούν με τη βοήθεια κατάλληλου διαλύτη από το τελικό προϊόν. Από τις πολλές τεχνικές, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, οι καταλληλότερες είναι η αέριος χρωματογραφία (G.C.), η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (H.P.L.C.) και σε περίπτωση έλλειψης των παραπάνω οργάνων, η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (T.L.C.).

Η μέθοδος εκλογής των περισσοτέρων αντιηλιακών φίλτρων είναι η αέριος χρωματογραφία. Στην περίπτωση μόνο που η εκχύλιση των φίλτρων είναι δύσκολη ή το φίλτρο είναι μη πτητικό, όπως τα φίλτρα υπό μορφή αλάτων, σαν την σαλικυλική τριαιθανολαμίνη ή τη διαιθανολαμίνη του π-μεθοξικιναμικού οξέος, τότε η μέθοδος εκλογής είναι η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης H.P.L.C.

Στη περίπτωση της αέριας χρωματογραφίας, το αντιηλιακό φίλτρο εκχυλίζεται από το καλλυντικό προϊόν με οργανικούς διαλύτες; όπως μεθανόλη, χλωριούχο μεθυλένιο, χλωροφόρμιο ή τολουένιο.

Η μέτρηση του δείγματος γίνεται σε σύγκριση με πρότυπο δείγμα μείγματος αντιηλιακών φίλτρων. Στο δείγμα του προϊόντος προστίθεται και μικρή ποσότητα διαιθυλοφθαλάτης.

Το μέσο σφάλμα της μεθόδου είναι μικρότερο του 5%. Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης χρησιμοποιείται ευρύτατα, ενώ στο παρελθόν χρησιμοποιούνταν συχνά και η φασματοσκοπία υπεριώδους.

- Προσδιορισμός των συντηρητικών
Ισχύει ό,τι έχει αναφερθεί στις κρέμες και τα γαλακτώματα.
- Προσδιορισμός τυχόν άλλων δραστικών ουσιών
Γίνεται αναλόγως της φύσης αυτών.

2. Έλαια

- Περιγραφή
- Φάσμα υπερύθρου (I.R.)

- Προσδιορισμός αντιηλιακού φίλτρου
- Προσδιορισμός συντηρητικών-αντιοξειδωτικών ουσιών

ζ. Αλκοολική Λοσιόν 11

- Περιγραφή
- pH
- Ξηρό υπόλειμμα
- Περιεκτικότητα σε αλκοόλη

Μπορεί να γίνει σε ειδική βαθμονομημένη φιάλη με τη βοήθεια αιθέρα ο οποίος διαλύει την αλκοόλη. Είναι επίσης δυνατόν να μετρηθεί με τη βοήθεια του αλκοολομέτρου Gay-Lussac.

- Προσδιορισμός συντηρητικών
- Προσδιορισμός δραστικών ουσιών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση του.
- Εάν είναι υπό μορφή αερολύματος, που περιέχει προωθητικό αέριο, η ταυτοποίηση του προωθητικού αερίου γίνεται με φάσμα υπερύθρου ή με αέριο χρωματογραφία.

η. Αντιιδρωτικά-Αποσμητικά 20

- Περιγραφή
- Πυκνότητα ή ειδικό βάρος
- pH
- Ξηρό υπόλειμμα
- Ιξώδες
- Φάσμα υπερύθρου (I.R.)
- Προσδιορισμός του αργιλίου

Το αργίλιο σχηματίζει σύμπλοκο άλας με περίσσεια αιθυλενο-διαμινο-τετραοξεικού οξέος (E.D.T.A.). Η περίσσεια του E.D.T.A. τιτλοδοτείται με ιόντα ψευδαργύρου. Εάν υπάρχει στο προϊόν και ζιρκόνιο, τιτλοδοτείται και τούτο.

Ο τρόπος λήψης του δείγματος του τελικού προϊόντος για τον προσδιορισμό του αργιλίου, εξαρτάται από τον τύπο του προϊόντος (αερόλυμα, λοσιόν, κρέμα, ραβδίο).

- Προσδιορισμός του χλωρίου
Γίνεται πιτλοδότηση του χλωρίου ποτενσιομετρικά με νιτρικό άργυρο.
- Προσδιορισμός του ανψηπτικού παράγοντα
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.
- Προσδιορισμός του συντηρητικού

θ. Προϊόντα Βοστρυχώσεως – Ισιώματος των Μαλλιών 2, 20

- Περιγραφή
- ρΗ
- Ειδικό βάρος ή πυκνότητα
- Προσδιορισμός θειογλυκολικού οξέος
Γίνεται με πιτλοδότηση με ιωδικό κάλιο με την παρουσία ιωδιούχου καλίου.
- Προσδιορισμός αμμωνίας
Γίνεται με απόσταξη και πιτλοδότηση αυτής.
- Προσδιορισμός συντηρητικών

ι. Βερνίκια Νυχιών

Περιγραφή

Φάσμα υπερύθρου (I.R.)

Ξηρό υπόλειμμα

κ. Αποτριχωτικά

- Περιγραφή
- ρΗ
- Φάσμα υπερύθρου (I.R.)
- Προσδιορισμός δραστικών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.
- Προσδιορισμός συντηρητικών

λ. Πούδρες

- Περιγραφή
- ρΗ (σε διάλυμα 1:10)

- Προσδιορισμός συντηρητικών
- Ταυτοποίηση χρωμάτων

μ. Στοματοδιαλύματα

- Περιγραφή
- pH
- Στερεό υπόλειμμα
- Ειδικό βάρος
- Προσδιορισμός γλυκερίνης–σορβιτόλης
- Προσδιορισμός αλκοόλης
Γίνεται με αέριο χρωματογραφία (G.C.)
- Προσδιορισμός φθορίου
Γίνεται ποτενσιομετρικά με εκλεκτικό ηλεκτρόδιο φθορίου.
- Προσδιορισμός δραστικών
Εάν είναι κατιονικής φύσης, όπως το χλωριούχο κετυλπυριδίνιο (C.P.C.), ο προσδιορισμός γίνεται με διάλυμα ουσίας ανιονικής φύσης. Αλλιώς γίνεται ανάλογα με την περίπτωση, π.χ. το triclosan προσδιορίζεται με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (H.P.L.C.).
- Προσδιορισμός συντηρητικών

ν. Έλαια

- Περιγραφή
- Ειδικό βάρος
- Δείκτης διάθλασης
- Προσδιορισμός συντηρητικών (εφόσον περιέχονται)
- Προσδιορισμός αντιοξειδωτικών
- Προσδιορισμός δραστικών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους.

ξ. Γέλες

- Περιγραφή
- pH

- Ιξώδες
- Υγρασία
- Ειδικό βάρος
- Προσδιορισμός αλκοόλης (εφόσον περιέχεται)
- Προσδιορισμός συντηρητικών
- Προσδιορισμός δραστικών ουσιών
Γίνεται ανάλογα με τη φύση τους

Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές από τις παραπάνω κατηγορίες προϊόντων, όπως τα αντιιδρωτικά-αποσμητικά προϊόντα, μπορούν να εμφανισθούν σε διάφορες καλλυντικοτεχνικές μορφές π.χ. υπό μορφή κρέμας, λοσιόν, ραβδίου, αερολύματος.

Κατά συνέπεια, αναλόγως της καλλυντικοτεχνικής μορφής, μπορεί να γίνουν ή να μη γίνουν και ορισμένες από τις δοκιμασίες που αναφέρονται.

Βιβλιογραφία

1. Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, Τεύχος πρώτο, Αθήνα 29 Φεβρουαρίου 1991, Αρ. φύλλου 23, σελ. 263-286.
2. Cullum D.C.: «Analytical methods» in «Pouchers Perfumes Cosmetics and Soaps», Vol 3, edited by H. Butler, 9th edition, Chapman Hall, London, New York, Tokyo, pp. 443-489 (1992).
3. DGF Standard Methods-Departments-Fats, C-III, 13a (68).
4. Παπαϊωάννου Γ.Θ., «Κοσμητολογία», Αθήνα 1992.
5. USP XXII, 1990, p. 1630.
6. Brulos M.F., «Controle physicochimique et rhéologique des émulsions», Fevrier 1974, Université de Lyon I.
7. Γεωργαράκης Μ., Μέθοδοι ελέγχου φαρμάκων, Θεσσαλονίκη 1993.
8. Παπαϊωάννου Γ.Θ., «Μαθήματα Φαρμακευτικής Φυσικής και Φαρμακοτεχνίας», Αθήνα 1993.

9. DGF: Standard analytical methods - Division C - Fats, C-IV 3a (52).
10. DGF: Standard analytical methods - Division C - Fats, C-IV5 (52).
11. Martini M.C., «Travaux pratiques de controle physicochimique applicable aux preparations cosmétiques», Institut de Pharmacie Industrielle, Laboratoire de Pharmacie Industrielle et de Technologie Parapharmaceutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université Lyon I.
12. Wisneski H.H., «Gas chromatography in Cosmetic Analysis», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis», edited by Senjel A.J., Association of Official Analytical Chemists, London, pp. 1-13 (1977).
13. DiGiacomo A., «Huiles essentielles d' argumes et fraudes - les methodes de détection», Labo-Pharma Problemes et Techniques, 277, 508-514 (1978).
14. Wisneski H.H., «Other chromatographic Techniques in Cosmetic Analysis», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis» edited by Senjel A., Association of Official Analytical Chemists, London, pp. 14-23 (1977).
15. Wisneski H.H., «Spectroscopy in Cosmetic Analysis», in «Newburger's Manual Cosmetic Analysis», edited by Senjel A., Association of Official Analytical Chemists London, pp. 24-31 (1977).
16. «Analysis of Shampoos», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis», edited by Senjel A., Association of Official Analytical Chemists, London, pp. 53-60 (1977).
17. Simpko J.P., «Analysis of Toothpastes», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis», edited by Senjel A., Association of Official, Analytical Chemists, London, pp. 141-146 (1977).
18. Davis H.M., «Analysis of sunscreen products», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis», edited by Senjel A., Association of Official, Analytical Chemists, London, p. 92 (1977).
19. Shaath N.A. «Analysis of Sunscreen chemicals - Separation and identification techniques», Cosmet & Toilet; 104, 75-84 (1989).

20. Wisneski H.H., «Analysis of cold wave solutions», in «Newburger's Manual of Cosmetic Analysis», edited by Senjel A., Association of Official Analytical Chemists, London, pp. 78-82 (1977).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Ι. ΦΥΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ (1)

Παρέχουν τις βασικές πληροφορίες ασφαλείας σε εκείνους, που μπορεί να έλθουν σε επαφή με το υλικό λόγω της ασχολίας τους. Σκοπό έχουν να επιβεβαιώσουν ότι η επικινδυνότητα της ουσίας έχει αιτιολογηθεί και η πληροφορία έχει φτάσει στους εργοδότες και στους υπαλλήλους.

Εκείνοι που ασχολούνται με τα καλλυντικά πρέπει να γνωρίζουν τα βασικά σημεία ενός φύλλου στοιχείων ασφαλείας για δύο λόγους:

Πρώτον για λόγους ασφαλείας και

Δεύτερον, γιατί είναι δυνατό να τους ζητηθεί να προετοιμάσουν ένα τέτοιο έγγραφο. Το φύλλο ασφαλείας τυπικά περιλαμβάνει:

α) Ονομασία του προϊόντος (διεθνής ονοματολογία των συστατικών, που μπαίνουν στα καλλυντικά, αριθμός των chemical abstracts), την εταιρεία παραγωγής (διεύθυνση, τηλέφωνο) και ορισμένες φυσικοχημικές ιδιότητες, όπως ειδικό βάρος, σημείο πήξης κ.ά.

β) Επισήμανση της επικινδυνότητας της ουσίας, δηλαδή πληροφορίες για την επίδραση της ουσίας στην υγεία π.χ. καρκινογένεση. Αναφέρονται τα όρια τα οποία δεν πρέπει να ξεπερνά η συγκέντρωση της ουσίας στην ατμόσφαιρα. Επίσης πρέπει να σημειωθεί η δόση (γνωστή σαν LD₅₀) η οποία προκαλεί τον θάνατο του 50% των πειραματοζώων στα οποία έχει χορηγηθεί η ουσία.

γ) Μέτρα πρώτων βοηθειών, στα οποία περιλαμβάνονται οι βασικές πληροφορίες, που θα βοηθήσουν σε περίπτωση ανάγκης π.χ. σε περίπτωση κατάποσης αν πρέπει να προκληθεί έμετος.

δ) Πρόκληση πυρκαϊάς και έκρηξης. Δίδεται π.χ. η θερμοκρασία ανάφλεξης, καθώς και οδηγίες για την κατάσβεση του υλικού σε περίπτωση πυρκαϊάς.

ε) Χημική δραστηριότητα π.χ. αν είναι ισχυρός αναγωγικός ή οξειδωτικός παράγοντας.

στ) Μέτρα για την περίπτωση κατά την οποία το υλικό χυθεί στον εργαστηριακό ή εργοστασιακό ή άλλο χώρο. Σ' αυτήν την περίπτωση δίδονται οδηγίες, π.χ. εάν είναι ανάγκη να φέρονται προστατευτικές μάσκες και γάντια, να υποδεικνύεται ο τρόπος καθαρισμού του υλικού, να ενημερώνονται αμέσως ειδικοί επί του αντικειμένου άνθρωποι και ό,τι άλλο κρίνεται αναγκαίο για την αποτελεσματική προστασία των ανθρώπων και του περιβάλλοντος.

ζ) Μεταφορά του υλικού: αναφέρονται οι συνθήκες μεταφοράς του.

η) Πληροφορίες σχετικές με τις οδηγίες που δίνουν διεθνείς οργανισμοί για την ουσία αυτή.

Σε ορισμένα τελικά καλλυντικά προϊόντα, περιέχονται ουσίες, οι οποίες μπορεί να είναι καυστικές (όπως στα προϊόντα βοστρυχώσεως) ή αναφλέξιμες (όπως στα αερολύματα, που το μείγμα της αλκοόλης-νερού-προωθητικού αερίου καθορίζει την ευφλεξιμότητα του προϊόντος) και γι' αυτό πρέπει να αναφέρονται οι πιθανοί κίνδυνοι. Οι υπεύθυνοι δηλαδή της παρασκευής του προϊόντος πρέπει να συντάσσουν φύλλα ασφαλείας.

Επειδή τα τελικά προϊόντα είναι γενικώς μείγματα πολλών πρώτων υλών, είναι ενδεχόμενο να αυξηθεί η τοξικότητα ή να δημιουργηθούν άλλοι κίνδυνοι από τη συνεργεία και αλληλεπίδραση δύο ή περισσότερων ουσιών. Γι' αυτό το λόγο πρέπει πάντοτε να αξιολογείται η επικινδυνότητα του τελικού προϊόντος. Επίσης πρέπει να γίνεται γνωστή η επικινδυνότητα της πιο τοξικής ουσίας η οποία συμμετέχει στο προϊόν. Π.χ. σε προϊόντα όπως κρέμες και λοσιόν, που περιέχουν μείγματα ουσιών (επιφανειοδραστικές ουσίες, λάδι, άρωμα, συντηρητικά) χρήσιμο είναι να γίνεται τοξικολογική μελέτη για να προσδιορίζονται οι πιθανοί κίνδυνοι.

Βιβλιογραφία

1. Schueller R., Romanowski P., «Material Safety Data Sheets», Cosmet. Toilet 109, 47-51 (1994).

II. ΕΛΕΓΧΟΣ Ν-ΝΙΤΡΟΖΑΜΙΝΩΝ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Η τάξη των Ν-Νιτροζαμινών, που είναι καρκινογόνες ουσίες και χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη της ομάδας $-N-N=O$, έχει βρεθεί σε μεγάλη ποικιλία καλλυντικών προϊόντων. Σχηματίζονται κατά την αντίδραση συνήθως δευτεροταγών αμινών σε όξινο περιβάλλον με ουσίες, οι οποίες μπορούν να δώσουν άζωτο Ν, όπως με τα νιτρώδη.

Μελέτες έδειξαν ότι στα καλλυντικά οι ουσίες αυτές μπορούν να σχηματισθούν και σε ουδέτερο ή αλκαλικό pH με την παρουσία φορμαλδεϋδης. Υπεισέρχονται στα καλλυντικά είτε από «μολυσμένες» πρώτες ύλες είτε δημιουργούνται εντός αυτών.

Περιορισμένης έκτασης μελέτη σε πρώτες ύλες έδειξε ότι περίπου το 30% αυτών περιείχε νιτροζαμίνες, που περιστασιακά έφταναν σε συγκέντρωση έως 1 ppm.

Πηγή αμινών, που μπορούν να υποστούν νίτρωση, είναι τα αμίδια, αλκανολαμίνες, αλκανολαμίδια λιπαρών οξέων, δευτεροταγείς αμίνες, τεταρτοταγείς αμίνες, αμινοξείδια, αμινοξέα, πεπτίδια, πρωτεΐνες, ουρία και ουρείδια.

Προσμίξεις οι οποίες βρίσκονται σε πρώτες ύλες, όπως η παρουσία ελεύθερης διαιθανολαμίνης που ευρισκομένη σαν πρόσμιξη μέσα σε τριαιθανολαμίνη, μπορεί εύκολα να δεχτεί ένα άζωτο και να μετατραπεί σε Ν-νιτροδιαιθανολαμίνη δηλ. νιτροζαμίνη.

Μέσα στο τελικό προϊόν ουσίες, όπως το συντηρητικό 2 βρωμο-2 νιτρο-1,3 προπανεδιόλη (Βροποροί), μπορούν να ελευθερώσουν νιτρώδη με την πάροδο του χρόνου και να αποτελέσουν πηγή νιτρωδών στα καλλυντικά. Αλκανολαμίνες, που περιέχουν νιτρώδη ή οξείδια του αζώτου, μπορούν να δημιουργήσουν αλκυ-

λονιτρώδη, τα οποία είναι δυνατόν να εκχωρήσουν το άζωτο ακόμη και σε μη όξινες συνθήκες. Ανόργανες πρώτες ύλες βρέθηκαν να περιέχουν νιτρώδη σε συγκεντρώσεις έως 5 ppm. Επίσης οξείδια του αζώτου, που βρίσκονται στον αέρα, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες νιτροποίησης.

Αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως το ασκορβικό οξύ και το υποθειώδες νάτριο, δρουν ανασταλτικά σε υδατικό περιβάλλον στην δημιουργία νιτροζαμινών. Επίσης άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βουτυλο-υδροξυ-ανισόλη, το βουτυλο-υδροξυ-τολουένιο, η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό νάτριο, η ασκορβική παλμιτάτη αποδείχθηκαν αποτελεσματικές στην αναστολή του σχηματισμού των νιτροζαμινών σε αρκετά -όχι όμως σε όλα τα προϊόντα.

Σε γαλακτώματα, όπου ως γνωστόν υπάρχουν δύο φάσεις, ίσως είναι χρήσιμο να χρησιμοποιούνται αντιοξειδωτικές ουσίες και στις δύο φάσεις.

Το 1977 αναφέρθηκε σε καλλυντικά (λοσιόν, σαμπουάν, κλπ) η παρουσία N-νιτροδιαιθανολαμίνης (NDELA). Εκτοτε βρέθηκαν και άλλοι τύποι N-νιτροζαμινών σε μεγάλη ποικιλία καλλυντικών, όπως π.χ. N-νιτροδιμεθυλαμίνη, N-νιτροδιαιθυλαμίνη κ.ά.

Η αντιηλιακή ουσία radimate-o (2-αιθυλεξυλ-4-(N, N-διμεθυλαμινο)βενζοάτη) και η πρόσμιξη της 2-αιθυλεξυλ-4-(N-μεθυλαμινοβενζοάτη) μπορούν εύκολα να δεχτούν άζωτο και να σχηματίσουν 2-αιθυλεξυλ-4-νιτρο N-μεθυλαμινο-βενζοάτη.

Πάντως η νιτροζαμίνη του παραπάνω αντιηλιακού φίλτρου αποσυντίθεται γρήγορα κάτω από την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας.

Η απορρόφηση των νιτροζαμινών από το δέρμα γενικά φαίνεται να είναι πολύ μικρή. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι σχετικά υδρόφιλες νιτροζαμίνες, οι οποίες φέρουν μικρές αλυσίδες ατόμων άνθρακα και είναι σχετικά υδρόφιλες, όπως είναι N-Νιτροδιαιθανολαμίνες (NDELA), απορροφώνται σε μεγαλύτερο βαθμό από τις πολύ λιπόφιλες, με μακρύτερη αλυσίδα ατόμων άνθρακα διαλκυλονιτροζαμίνες, όπως η N-νιτρομεθυλο-δωδεκυλαμίνη.

Ο προσδιορισμός των νιτροζαμινών γίνεται για μεν τις πτητικές ουσίες με αέριο χρωματογράφο, για δε τις μη πτητικές με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης.

Η μέθοδος επιλογής είναι μάλλον η χημειοφωταύγεια, σε συνδυασμό με αέριο χρωματογραφία (ευαισθησία της τάξης των 100 pgr) ή σε συνδυασμό με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (10 pgr).

Μπροστά στο φαινόμενο της μόλυνσης των καλλυντικών με νιτροζαμίνες τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική ελήφθησαν μέτρα. Στην Γερμανία π.χ. συνιστάται η τριαιθανολαμίνη να περιέχει λιγότερο από 1% διαιθανολαμίνη, να έχει δηλαδή καθαρότητα 99%.

Το 1992 η Ευρωπαϊκή Ένωση εξέδωσε οδηγία σχετικά με την παρουσία νιτροζαμινών στις πρώτες ύλες και στα τελικά προϊόντα. Η βιομηχανία καλλυντικών μπορεί να λάβει έναν αριθμό μέτρων, που θα βοηθήσουν στην μείωση των επιπέδων των N-νιτροζαμινών στα προϊόντα της. Τέτοια μέτρα είναι:

- Διακοπή της χρήσης δευτεροταγών αμινών σαν συστατικά των καλλυντικών
- Χρησιμοποίηση πρώτων υλών με χαμηλή παρουσία προσμίξεων σε δευτεροταγείς αμίνες
- Αποφυγή της χρήσης των συντηρητικών, που δρουν απελευθερώνοντας φορμαλδεΰδη, σε συνθέσεις στις οποίες περιέχονται δευτεροταγείς αμίνες
- Μείωση των επιπέδων των νιτροδών στις πρώτες ύλες
- Αποφυγή επαφής του τελικού προϊόντος και των πρώτων υλών με οξειδία του αζώτου
- Ενσωμάτωση ουσιών, που παρεμποδίζουν την γένεση N-νιτροζαμινών
- Συχνές αναλύσεις για τον προσδιορισμό πιθανής ύπαρξης N-νιτροζαμινών

Βιβλιογραφία

1. Havery D.C., Chou H.J., «N-Nitrozamines in Cosmetic Products», *Cosmet & Toilet*, 109, 53-62 (1994).
2. Getting S.D., Dressler W.E., Franj T.J., Kelling C.K., Howes D., Walter K.A., «Assessing risk from N-nitrosamines in cosmetic products», *Cosmet & Toilet*, 110, 72-80 (1995).

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ (1, 2, 3, 4, 5)

Σταθερότητα ενός προϊόντος ονομάζεται, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Φαρμακοποιία, η περίοδος κατά την οποία ένα προϊόν διατηρεί τις ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά, που είχε κατά τον χρόνο της παρασκευής του.

Η δοκιμασία της σταθερότητας δείχνει την ικανότητα του προϊόντος να διατηρεί τα αρχικά αισθητικά, φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά του κάτω από καθορισμένες συνθήκες, οι οποίες σχεδιάστηκαν για να επιταχύνουν τη γήρανση του προϊόντος.

Αυτές οι δοκιμασίες μπορούν να αποτελέσουν πρωθύστερη ένδειξη προβλημάτων, τα οποία είναι δυνατόν να συμβούν σε διάφορους τύπους προϊόντων. Με τον τρόπο αυτό καθοδηγούν τον υπεύθυνο του προϊόντος κατά την περίοδο της ανάπτυξής του, επιβεβαιώνουν ότι το προϊόν θα εξακολουθήσει να είναι αισθητικά αποδεκτό από τον καταναλωτή, να είναι ασφαλές και δραστικό και προειδοποιούν τον παραγωγό για τα πιθανά προβλήματα, που είναι δυνατόν να εμφανιστούν μετά την αγορά του προϊόντος από τον καταναλωτή.

Ο χρόνος σταθερότητας του προϊόντος μεταφράζεται για τον καταναλωτή ως ο χρόνος ζωής και η ημερομηνία λήξης. Ο χρόνος αυτός περιλαμβάνει κανονικά τον χρόνο αποθήκευσης του προϊόντος από τον παραγωγό, τον χρόνο αποστολής του προϊόντος, τον χρόνο παραμονής στα ράφια ή την αποθήκη του πωλητή, καθώς και τον χρόνο, που απαιτείται μέχρι να χρησιμοποιηθεί το προϊόν από τον τελευταίο καταναλωτή.

Ένα προϊόν θεωρείται ότι έχει λήξει, όταν με τις δοκιμασίες αποδειχτεί ότι έχει απομακρυνθεί από τις προδιαγραφές του.

Ο χρόνος ζωής, που δεν είναι μικρότερος των δύο ετών ούτε μεγαλύτερος των πέντε, είναι ο συνήθως αποδεκτός για τα περισσότερα καταναλωτικά προϊόντα.

Για τα καλλυντικά οι κοινοτικές οδηγίες αναφέρουν ότι καλλυντικά προϊόντα, που έχουν σταθερότητα μικρότερη των 3 ετών, πρέπει να αναγράφουν την ημερομηνία λήξης.

Συνήθως με τον όρο ημερομηνία λήξης νοείται ότι ο χρόνος ζωής είναι η περίοδος, κατά την οποία το 90% της ποσότητας της δραστικής ουσίας παραμένει αναλλοίωτο και μπορεί να απελευθερωθεί από το έκδοχο.

Ι. Αλλαγές που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε προϊόντα με την πάροδο του χρόνου 4, 5

Οι αλλαγές που μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης σε ένα προϊόν μπορεί να είναι:

α. Φυσικές

1. Ιξώδες
2. Περιγραφή του προϊόντος (υφή και χρώμα)
3. pH
4. Απώλεια πτητικών συστατικών
5. Μείωση του ποσοστού του νερού στο προϊόν.

β. Χημικές

1. Αποικοδόμηση των δραστικών ή μη συστατικών
2. Αντίδραση μεταξύ των συστατικών
3. Απώλεια συστατικών λόγω προσρόφησής τους από τα υλικά συσκευασίας.

γ. Μικροβιολογικές

Μικροβιολογική μόλυνση

δ. Αλλαγές στα υλικά συσκευασίας

1. Διαρροή
2. Διάβρωση
3. Ράγισμα λόγω πιέσεων.

Σε λουσιόν ή διαλύματα είναι δυνατόν να εμφανιστεί ίζημα, σε αλοιφές και κρέμες να προκληθεί έκκριση λαδιού ή νερού, καθώς και αλλοίωση των ρεολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων.

Απορρόφηση ή προσρόφηση συστατικών από τα υλικά συσκευασίας, τα οποία μπορεί να είναι από τα σημαντικότερα συστατικά ενός προϊόντος, όπως είναι η περίπτωση των συντηρητικών και των αρωμάτων. Εάν το ποσοστό των συντηρητικών πέσει κάτω από το 90% της αρχικής συγκεντρώσεως, μπορεί να μην προστατεύεται πλήρως το προϊόν από τη μικροβιακή μόλυνση και ανάπτυξη των μικροβίων.

Η υδρόλυση μιας επιφανειοδραστικής ουσίας μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα το διαχωρισμό ενός γαλακτώματος ή την απώλεια της καθαριστικής ικανότητας ενός προϊόντος το οποίο προορίζεται για καθαρισμό του προσώπου.

Αποικοδόμηση μιας ουσίας μπορεί να προκαλέσει τη γένεση τοξικών ή ερεθιστικών προϊόντων. Η παραγωγή αμμωνίας από μια μαλακτική κρέμα, που περιέχει ουρία για παράδειγμα, θα μειώσει την δραστηριότητα και την ασφάλεια του προϊόντος.

II. Κυριότερα αίτια των παρατηρούμενων αλλαγών – Παράγοντες που τις προκαλούν 4

Οι παρατηρούμενες αλλαγές οφείλονται σε δύο κυρίως λόγους. Ο ένας είναι η σύνθεση του προϊόντος, δηλ. η σταθερότητα των πρώτων υλών που την αποτελούν και η συμβατότητα μεταξύ τους. Ο δεύτερος είναι η συμβατότητα μεταξύ των συστατικών του προϊόντος και του υλικού συσκευασίας.

Οι αλλαγές αυτές μπορεί να προκληθούν ή να επιταχυνθούν από παράγοντες, όπως υψηλή θερμοκρασία, αυξημένη υγρασία, έκθεση στο ηλιακό φως.

III. Περιπτώσεις που πρέπει να γίνεται η δοκιμασία σταθερότητας του προϊόντος 2, 4, 5

Κατά την ανάπτυξη ενός προϊόντος γίνονται δοκιμασίες για την επιλογή της καλύτερης και πλέον σταθερής συνθέσεως.

Απαραίτητες είναι ακόμη οι μελέτες σταθερότητας του προϊόντος, που προέρχεται από την κανονική παραγωγή. Τέτοια μελέτη πρέπει να γίνεται, γιατί, ως γνωστόν, οι συνθήκες της παραγωγής είναι διαφορετικές από αυτές του εργαστηρίου. Π.χ. οι διαφορετικές συνθήκες θέρμανσης, ψύξης και ανάδευσης μπορεί να επηρεάσουν το προϊόν.

Δοκιμασία σταθερότητας πρέπει να γίνεται και με το υλικό συσκευασίας, το οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Όλα τα υλικά συσκευασίας είναι δυνατόν να διαφέρουν στις ιδιότητές τους, όπως στη θερμική αντίσταση ή τη διαπερατότητα του οξυγόνου, ακόμη και εάν είναι ομοειδή π.χ. διαφορετικά είδη πλαστικών.

Δοκιμασία σταθερότητας πρέπει να γίνεται και σε περιπτώσεις αλλαγής μιας πρώτης ύλης, προμήθειας της πρώτης ύλης από άλλο προμηθευτή (συνήθως τα εργοστάσια φροντίζουν να έχουν εναλλακτική λύση προμηθευτή), αλλαγής της σύνθεσής του προϊόντος, αλλαγής του τρόπου παρασκευής, αλλαγής του προμηθευτή των υλικών συσκευασίας. Στις περιπτώσεις αυτές, επειδή είναι γνωστά αρκετά στοιχεία σχετικά με την σταθερότητα του πρωτότυπου προϊόντος, το πρόγραμμα δοκιμασιών για το τροποποιημένο προϊόν μπορεί κανονικά να μειωθεί σε σχέση με αυτό το οποίο ακολουθήθηκε για τη δοκιμασία του πρωτότυπου προϊόντος.

IV. Παράμετροι που εξετάζονται 2, 4, 5

Οι παράμετροι, που συνήθως εξετάζονται, είναι η περιγραφή του προϊόντος (εμφάνιση, οσμή, χρώμα, γεύση), η υφή, το βάρος, το ιξώδες, το pH, ο προσδιορισμός της δραστικής ουσίας και των συντηρητικών καθώς και challenge test για τα συντηρητικά.

Στην περίπτωση της μελέτης σταθερότητας, η μέθοδος με την οποία προσδιορίζεται η δραστική ουσία πρέπει να είναι τέτοια, ώστε να μην συμπροσδιορίζει και προϊόντα διάσπασης αυτής.

Φυσικά γίνονται και ειδικές δοκιμασίες ανάλογα με το προϊόν που εξετάζεται π.χ. σε ένα εναιώρημα εξετάζεται η καθίζηση, σε

ένα γαλάκτωμα ο διαχωρισμός των φάσεων, σ' ένα κραγιόν η πίεση θρυμματισμού. Στα γαλακτώματα είναι δυνατόν να εξεταστούν και το μέγεθος των σωματιδίων, η αγωγιμότητα, η διηλεκτρική σταθερά, το ζήτη δυναμικό.

Όταν εξετάζεται η επίδραση του ηλιακού φωτός στη σταθερότητα του προϊόντος πλην του χρώματος, που είναι η εμφανής αλλαγή, είναι δυνατόν να γίνονται και άλλοι έλεγχοι, όπως ο προσδιορισμός ουσιών, που είναι φωτοευαίσθητες.

V. Συνθήκες κάτω από τις οποίες γίνονται συνήθως οι δοκιμασίες 4, 5

Η διάρκεια ζωής των προϊόντων εκφράζεται σε χρόνια. Για να καταστεί λοιπόν δυνατό να κυκλοφορήσει το προϊόν με ασφάλεια, γίνονται δοκιμασίες κάτω από συνθήκες, οι οποίες επιταχύνουν την γήρανση του προϊόντος και διαρκούν σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα.

a) Θερμοκρασία

Με αύξηση της θερμοκρασίας οι φυσικές και χημικές μεταβολές, που παράγονται σε ένα προϊόν, επιταχύνονται και λαμβάνονται αρκετές πληροφορίες σε σχετικά σύντομο χρόνο. Αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10°C διπλασιάζει τον αριθμό των χημικών αντιδράσεων.

Ένα προϊόν, που είναι ασταθές σε υψηλή θερμοκρασία, δεν είναι απαραίτητα ασταθές σε συνθήκες περιβάλλοντος. Αντιθέτως ένα προϊόν, που είναι σταθερό σε υψηλή θερμοκρασία, είναι φυσιολογικά σταθερό και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από μια μελέτη σταθερότητας ενός προϊόντος, είναι απαραίτητο να αποθηκευθεί, το δείγμα του προϊόντος σε διαφορετικές (όχι λιγότερες των τριών) θερμοκρασίες. Τάξεις μεγέθους θερμοκρασιών, που θα μπορούσαν να προταθούν (σε συνθήκες υγρασίας περιβάλλοντος), είναι οι ακόλουθες: 4°C , 25°C , 37°C , 45°C .

Οι θερμοκρασίες οι οποίες αναφέρονται δεν είναι ανάγκη να είναι οι ίδιες και δεν είναι οι ίδιες, αφού πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούν τη δική τους κλίμακα θερμοκρασιών. Είναι απλώς ενδεικτικές, ενώ αυτό που έχει σημασία είναι να βρίσκονται λογικά κατανεμημένες. Συχνά χρησιμοποιείται αντί των 37°C ή 45°C η θερμοκρασία των 40°C .

Η θερμοκρασία των 25°C αντιστοιχεί στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος και είναι καλύτερα να ελέγχεται, ώστε να είναι πάντα σταθερή στους 25°C . Η δοκιμασία, δηλαδή, είναι καλύτερα να γίνεται σε χώρο ελεγχόμενης θερμοκρασίας παρά στο περιβάλλον.

Στη χαμηλή σχετικά θερμοκρασία των 4°C μικρές αλλαγές αναμένονται να συμβούν στο δείγμα, σε σχέση με τις υψηλότερες θερμοκρασίες.

Θερμοκρασίες υψηλότερες των $45-50^{\circ}\text{C}$ συνήθως δεν επιλέγονται, γιατί ενδεχόμενη αστάθεια του προϊόντος σ' αυτές τις θερμοκρασίες δεν συνεπάγεται αναγκαία και αστάθεια σε θερμοκρασίες περιβάλλοντος.

β) Υγρασία

Πολλά προϊόντα επηρεάζονται δυσμενώς από την υγρασία. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο, στα πλαίσια της μελέτης σταθερότητας, το προϊόν εξετάζεται για την αντοχή του σε συνθήκες υψηλής υγρασίας. Αξιοσημείωτο είναι πάντως το γεγονός ότι κάτω από αυτές τις συνθήκες η παραπάνω δοκιμασία αποτελεί μια εξέταση της συσκευασίας του προϊόντος, εάν δηλαδή το προφυλάσσει αποτελεσματικά από την ατμοσφαιρική υγρασία.

Συνιστάται τα δείγματα του προϊόντος να φυλάσσονται σε συνθήκες σχετικής υγρασίας, που να μη ξεπερνά το 80%. Σε μεγαλύτερη των 80% σχετική υγρασία αναπτύσσονται μύκητες, κάτι που σπάνια συμβαίνει ακόμα και σε περιοχές, που έχουν υψηλή υγρασία.

Για να αυξηθεί το ποσοστό της σχετικής υγρασίας αποτελεσματικά, είναι απαραίτητο να αυξηθεί και η θερμοκρασία κι έτσι οι δοκιμασίες γίνονται συνήθως σε συνθήκες, όπως 37°C και 80% σχετική υγρασία.

γ) Κυκλικές δοκιμασίες

Δοκιμασίες κάτω από συνθήκες, οι οποίες αλλάζουν κατά περιόδους, μπορούν να υποβάλλουν τα δείγματα σε μεγαλύτερες πιέσεις για αλλαγές συγκριτικά με τα δείγματα, τα οποία δοκιμάζονται σε σταθερές συνθήκες. Π.χ. το δείγμα μπορεί να υποβληθεί σε συνθήκες 37°C/80% σχετική υγρασία, εναλλασσόμενες ανά 24ωρο με 20°C/υγρασία περιβάλλοντος. Πάντως η επιλογή των συνθηκών θα εξαρτηθεί από τις συνθήκες, οι οποίες επικρατούν στην αγορά για την οποία προορίζεται το δείγμα.

Οι κυκλικές δοκιμασίες αποκαλύπτουν ειδικότερα προβλήματα συνρμοστικότητας των υλικών συσκευασίας με το προϊόν, τα οποία είναι δυνατόν να μην φανούν με τις δοκιμασίες σε σταθερές συνθήκες.

δ) Κύκλος ψύξης-απόψυξης

Είναι η 24ωρη εναλλαγή θερμοκρασίας του δείγματος από τους -30°C στη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η δοκιμασία αυτή είναι επιθυμητή για όλα τα διαλύματα, γαλακτώματα, κρέμες και άλλα υγρά ή ημιστερεά προϊόντα. Δείχνει την τάση των υγρών προϊόντων να κρυσταλλώνουν ή να σχηματίζουν θόλωμα ή τη φυσική σταθερότητα κρεμών και γαλακτωμάτων.

ε) Έκθεση στο φως

Για προϊόντα, τα οποία μπορεί να εκτεθούν στο φως είτε κατά την παραμονή τους στα ράφια είτε κατά τη χρήση τους, είναι αναγκαίο να διερευνάται το αποτέλεσμα, που θα προκαλέσει η έκθεση του προϊόντος στο φως.

Αν και η αλλαγή του χρώματος του προϊόντος είναι ένδειξη των αποτελεσμάτων του φωτός, μπορεί να συμβούν και άλλες λιγότερο φανερές αλλαγές.

Τα προϊόντα εκτίθενται συνήθως σε φως, που προέρχεται από ειδικές λάμπες, όπως αυτό της λάμπας ξένον. Το φάσμα της ακτινοβολίας, που προέρχεται από τη λάμπα ξένον, μιμείται καλύτερα το ηλιακό. Πάντως η δόση, με την οποία πρέπει να ακτινοβοληθεί το προϊόν, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί.

στ) Μηχανικές δοκιμασίες

Προϊόντα, που περιέχουν κόνεις ή κοκκία υφίστανται για μια περίοδο λίγων ωρών δόνηση, με την οποία αξιολογείται η συμπεριφορά των προϊόντων κατά τη διάρκεια της μεταφοράς και αποθήκευσής τους. Με τη δοκιμασία αυτή είναι δυνατόν να φανεί πιθανή απόμιξη των συστατικών. Στα γαλακτώματα γίνεται φυγοκέντρηση, η οποία μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη τάση διαχωρισμού των συστατικών του.

VI. Χρονοδιάγραμμα δοκιμασίας (4)

Οι παρακάτω χρόνοι είναι ενδεικτικοί και εξαρτώνται από το εργαστήριο, που εκτελεί τις δοκιμασίες

- | | |
|--------------------------------|--|
| α. 4° C/υγρασία περιβάλλοντος | } → μελέτη σταθερότητας για όλη την προτεινόμενη διάρκεια ζωής του προϊόντος |
| β. 25° C/υγρασία περιβάλλοντος | |
| γ. 37° C/υγρασία περιβάλλοντος | → 6 μήνες |
| δ. 45° C/υγρασία περιβάλλοντος | → 1 - 3 μήνες |
| ε. 37° C/80% σχετική υγρασία | → 1 μήνα το ανώτερο (maximum) |
| στ. έκθεση στο ηλιακό φως | → 1 μήνα το ανώτερο |

Πρέπει να αναφερθεί πως, εάν το προϊόν προορίζεται για τις τροπικές χώρες, τότε είναι δυνατόν τα προϊόντα αυτά να δοκιμαστούν στη μέση ανώτερη θερμοκρασία κάτω από τη μέση ανώτερη σχετική υγρασία για όλη την προτεινόμενη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

VII. Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες (4)

Η περιγραφή του προϊόντος (εμφάνιση, χρώμα, γεύση, οσμή) και η υφή του εκτιμώνται με υποκειμενικό τρόπο. Για τις κρέμες και τα γαλακτώματα καλόν είναι να εξετάζεται το προϊόν και μικροσκοπικά, σημειώνοντας τα μεγέθη των σταγονιδίων.

Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στη συσκευασία, της οποίας η αξιολόγηση γίνεται και με την μέτρηση του βάρους του προϊόντος στη συσκευασία του. Όταν στη σύνθεση του προϊόντος εμπεριέχονται πτητικά ή υγροσκοπικά συστατικά, πρέπει να γίνονται μετρήσεις της απώλειας ή απόκτησης βάρους, ειδικότερα για δείγματα τα οποία φυλάσσονται σε υψηλές θερμοκρασίες και υγρασίες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας γίνεται με τέτοια αναλυτική μέθοδο, με την οποία διακρίνονται τα πιθανά προϊόντα αποδόμησης της ουσίας από την ίδια την ουσία. Φυσικά η αναλυτική μέθοδος η οποία επιλέγεται πρέπει να είναι αιτιολογημένη ως προς την ακρίβεια και γραμμικότητά της. Η επίδραση του ηλιακού φωτός στο προϊόν μπορεί να αιτιολογηθεί εκτός από την πιθανή αλλαγή του χρώματος και με άλλους τρόπους, εφόσον είναι αναγκαίο. Π.χ. μερικά συστατικά είναι φωτο-ευαίσθητα και κατά συνέπεια θα πρέπει να εξεταστούν ως προς αυτά.

Γίνονται αναλύσεις για να πιστοποιηθεί εάν το σύστημα συντήρησης είναι αναλλοίωτο. Επίσης γίνονται δοκιμασίες και ως προς την αποτελεσματικότητα του συστήματος συντηρήσεως με τις ειδικές δοκιμασίες (challenge test).

VIII. Εκτίμηση του χρόνου ζωής του προϊόντος (5)

Εάν η δοσολογία των δραστικών ουσιών υπό θερμοκρασία 37°C έως 40°C και σχετική υγρασία 75% ή μεγαλύτερη, βρίσκεται μέσα στις προδιαγραφές του προϊόντος σε χρονικό διάστημα 3 μηνών, τότε το προϊόν εκτιμάται ότι έχει χρόνο ζωής για μία περίοδο 2 ετών. Αυτή η παραπάνω δοκιμασία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε στερεές και ημιστερεές συνθέσεις.

Εάν ένα προϊόν έχει φυλαχθεί στους 40°C σε σχετική υγρασία περιβάλλοντος για ένα χρόνο και υποστεί την δοκιμασία των 40°C/75% σχετική υγρασία, μπορεί να θεωρηθεί ότι ο χρόνος ζωής του ισουδυναμεί με 3 χρόνια.

Το Τμήμα της Διοίκησης Φαρμάκων και Τροφίμων της Αμερικής, που ασχολείται με τα οφθαλμιατρικά, δέχεται ότι δύο εβδομάδες

τεχνητής γήρανσης του προϊόντος στους 40°C/60% σχετική υγρασία ισοδυναμεί με 1 χρόνο φύλαξης σε συνθήκες περιβάλλοντος.

Μια συμβατική προσεγγιστική μέθοδος εκτίμησης του αποτελέσματος της αύξησης της θερμοκρασίας στο ρυθμό των αντιδράσεων, βασίζεται στον κανόνα που λέει ότι στην ανύψωση της θερμοκρασίας κατά 10°C μπορεί να διπλασιάσει, τριπλασιάσει ή τετραπλασιάσει το ρυθμό των αντιδράσεων αναλόγως της ενέργειας ενεργοποίησης του καθενός συστατικού.

ΙΧ. Ορισμένες πρακτικές οδηγίες 2, 3, 4

α) Για γαλακτώματα, που μόλις έχουν παραχθεί, καλό είναι να μην αρχίζει αμέσως η διαδικασία σταθερότητας. Εμπειροί στη σύνθεση γαλακτωμάτων προτιμούν να τα αφήνουν για μία περίοδο 24 ή 48 ωρών.

Η εξήγηση της μη άμεσης έναρξης της δοκιμασίας σταθερότητας βρίσκεται στην εσωτερική αστάθεια των γαλακτωμάτων. Κατά την διάρκεια της παρασκευής του, το γαλακτώμα ίσως δεν είχε το χρόνο να ισορροπήσει τελείως. Η θερμοκρασία και η ανάδευση (και μερικές φορές η προσθήκη των αρωμάτων, των δραστικών συστατικών ή των εκχυλισμάτων σε χαμηλές θερμοκρασίες) ευθύνονται για την έλλειψη ισορροπίας των γαλακτωμάτων αμέσως μετά την παρασκευή τους.

β) Μπορεί να εξετασθεί το προϊόν ανεξάρτητα από την συσκευασία του και σε γυάλινη συσκευασία, για να διαπιστωθεί πιθανή ασυμβατότητα, λόγω υλικού συσκευασίας.

Επίσης όταν παρασκευάζεται εργαστηριακά το προϊόν μπορεί π.χ. να κρατηθεί δείγμα απ' αυτό πριν προστεθεί το άρωμα ή άλλο συστατικό, οπότε πιθανή ασυμβατότητα κάποιου από αυτά μπορεί να διαπιστωθεί ευκολότερα.

Ακόμη εάν το άρωμα, το χρώμα ή και η συσκευασία ενός προϊόντος δεν έχει καθορισθεί, χρήσιμο είναι το προϊόν να μπαίνει σε μελέτη σταθερότητας, διότι έτσι μπορεί να ληφθούν πολύτιμα στοιχεία και να κερδηθεί χρόνος.

Πολλές από τις σημαντικές ιδιότητες ενός προϊόντος, όπως η εμφάνιση, το χρώμα, η οσμή, η γεύση, η υφή του, εκτιμώνται με υποκειμενικό τρόπο και δεν μπορούν να προσδιοριστούν ποσοτικά.

Σε μία μελέτη σταθερότητας, όπου ενδιαφέρει η ποσοτική εικόνα της αλλαγής, θα μπορούσαν να εκφραστούν με ποσοτικά κριτήρια σύμφωνα με την παρακάτω κλίμακα:

1. καμμία αλλαγή
2. δυσκόλως διακρινόμενη
3. ελαφρά
4. διακριτική
5. αξιολογημένη
6. πολύ σημαντική

Βιβλιογραφία

1. USP XXII, «Stability consideration in dispersing practice», pp. 1703-1705 (1990).
2. Schueller R., Romanowski P., «To test or not to test. The philosophy of stability testing». *Cosmet. & Toilet*, 108, 47-50 (1993).
3. Rieger M.M., «Stability testing of macroemulsions», *Cosmet. & Toilet*, 106, 59-69 (1991).
4. Cannel J.S., «Stability testing», in *Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps, Volume 3 Cosmetics*, edited by H. Butler, 9th edition, pp. 620-636 (1992).
5. Cadwallader D.E., *Stability testing*, *Cosmet. & Toilet*, 104, 87-102 (1989).

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλά καλλυντικά, όπως τα γαλακτώματα και οι κρέμες, παρουσιάζουν υπόστρωμα ευνοϊκό για ανάπτυξη βακτηριδίων και μυκήτων.

Τα καλλυντικά προϊόντα δεν χρειάζεται να είναι στείρα, εφ' όσον ανοίγονται και χρησιμοποιούνται στη μεγάλη πλειονότητά τους πολλές φορές. Με τη χρήση τους τα μικρόβια μεταδίδονται από τον άνθρωπο στο καλλυντικό και αντιστρόφως. Αυτός είναι και ο λόγος που είναι δυνατόν να βρει κανείς σε ανοιγμένα καλλυντικά τους ίδιους τύπους μικροβίων με αυτά του ανθρώπινου σώματος.

Για την πιο σωστή κατά το δυνατόν συντήρηση των καλλυντικών προϊόντων έχουν θεσπιστεί από την Αγγλική και την Αμερικανική Ένωση Καλλυντικών και Αρωματικών Προϊόντων όρια για τον αριθμό και το είδος των μικροβίων, τα οποία μπορεί να φέρει ένα καλλυντικό προϊόν. Με την πάροδο του χρόνου, επειδή η ανάπτυξη των μικροβίων είναι δυνατόν να συμβεί σε στάδιο μεταγενέστερο της παραγωγής, πραγματοποιούνται μικροβιολογικοί έλεγχοι. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται φάκελλος ο οποίος αφορά την αποτελεσματικότητα του συστήματος συντήρησης.

Οι περισσότερες εταιρείες επιτυγχάνουν την σωστή συντήρηση των προϊόντων τους με τους ακόλουθους τρόπους:

- α. Με τη δοκιμασία των προϊόντων με τη χρήση επιλεγμένων μικροοργανισμών κατά το στάδιο της αναπτύξεως του προϊόντος και κατά το στάδιο της παραγωγής (τελικό προϊόν).
- β. Με την αγορά «καθαρών» μικροβιολογικά πρώτων υλών.
- γ. Με την εφαρμογή σωστών συνθηκών υγιεινής κατά την παραγωγή, το γέμισμα και την αποθήκευση του προϊόντος.

- δ. Με την περιοδική μικροβιολογική δοκιμασία, σε όλους τους χώρους παραγωγής και αποθηκεύσεως των προϊόντων στο εργοστάσιο
- ε. Με την απόκτηση γνώσεων γύρω από την συμπεριφορά του προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες χρήσης.

I. Επίδραση των μικροβίων στο καλλυντικό προϊόν 1, 2, 4

Όταν ένα προϊόν μολυνθεί από μικρόβια είναι δυνατόν να παρατηρηθούν:

- Ανάπτυξη των μικροοργανισμών (όπως π.χ. μυκήτων), που μπορεί οπτικά να παρατηρηθεί συνήθως στην επιφάνεια του προϊόντος ή στην εσωτερική επιφάνεια της συσκευασίας του.
- Ανάπτυξη των μικροοργανισμών, που μπορεί να φανεί οπτικά σαν σχηματισμός ιζήματος ή θολώματος στο προϊόν.
- Αλλαγή χρώματος, που μπορεί να οφείλεται σε αλλαγή του pH, στο δυναμικό οξειδοαναγωγής ή στην παραγωγή χρωστικής από τον μικροοργανισμό, όπως π.χ. τις μπλέ-πράσινες έως καφέ χρωστικές, που παράγονται από το βακτηρίδιο *Pseudomonas*.
- Αέρια, τα οποία οφείλονται στο μεταβολισμό μερικών μικροοργανισμών, μπορεί να γίνουν αντιληπτά από τις φυσαλίδες ή τον αφρό, ο οποίος σχηματίζεται σε υγρά προϊόντα. Μερικές φορές τα δημιουργούμενα αέρια μπορεί να προκαλέσουν παραμόρφωση στο υλικό συσκευασίας ή ακόμη να το κάνουν να σπάσει π.χ. όταν τεθεί σε γυάλινη συσκευασία.
- Διαχωρισμό του γαλακτώματος.
- Αλλαγή στο ιξώδες ή αλλαγή στην υφή του προϊόντος.
- Σχηματισμό δυσάρεστης οσμής ταγγίσματος ή σήψης.
- Αποχρωματισμό του προϊόντος.

II. Επίδραση των μολυσμένων από μικρόβια καλλυντικών προϊόντων στο δέρμα και τα μάτια 1, 2, 3

Γενικά το υγιές δέρμα είναι αρκετά ανθεκτικό στη μόλυνση από βακτηρίδια. Έχει δείχτει ότι η χλωρίδα του υγιούς δέρματος είναι η

πιο σημαντική άμυνά του ενάντια στον εποικισμό του από παθογόνους μικροοργανισμούς, ενώ το δέρμα με το φραγμό του εμποδίζει την είσοδο μικροοργανισμών από το περιβάλλον. Η έκθεση του δέρματος σε παθογόνους μικροοργανισμούς δεν οδηγεί από μόνη της σε ασθένεια. Σε ειδικές όμως συνθήκες μπορεί να είναι αναγκαία η λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη μόλυνσης από βακτηρίδια, τα οποία μπορεί να βρουν κατάλληλο υπόστρωμα και να δημιουργήσουν ασθένειες.

Ειδικές συνθήκες που απαντώνται συχνά είναι:

- Δέρμα τραυματισμένο ή που έχει υποστεί εκδορά επιτρέπει την εισβολή μικροβίων. Ο *Staphylococcus Aureus* μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία.
- Κατά την διάρκεια μιας ασθένειας, όπου γενικά η αντίσταση του οργανισμού έχει μειωθεί.
- Δέρμα «ευαίσθητο», όπως στις πολύ μικρές ηλικίες, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι ανεπτυγμένο ή στους ηλικιωμένους, στους οποίους επίσης το ανοσοποιητικό σύστημα έχει καμφθεί.
- Μάτια, που είναι πολύ ευάλωτα, κυρίως γιατί είναι πολύ υγρά. Η *pseudomonas aeruginosa* αναπτύσσεται εύκολα κάτω από συνθήκες υψηλής υγρασίας.
- Καταναλωτής, ο οποίος βρίσκεται κάτω από θεραπεία με στεροειδή ή αντιβιοτικά.
- Δέρμα υγρό και ζεστό.
- Δέρμα υγρό στα νεογέννητα παιδιά τις πρώτες πέντε ημέρες και στα παιδιά που φορούν πάνες.

Σοβαρός κίνδυνος από μολυσμένα καλλυντικά υπάρχει κυρίως, όταν το δέρμα ή τα μάτια είναι τραυματισμένα και όταν έχει δημιουργηθεί μια ειδική ευαισθησία λόγω της θεραπείας με αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή ή κατασταλτικά του ανοσοποιητικού συστήματος φάρμακα.

Επίσης ένας συγκριτικά μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει στους διαβητικούς λόγω της αυξημένης γλυκόζης τους.

Τα καλλυντικά για τη περιοχή των ματιών χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή, γιατί είναι δυνατόν να δημιουργηθούν παθογόνα για τα μάτια μικρόβια μια εβδ ομάδα μετά από μια μετριοπαθή χρήση τους.

III. Είδη μικροβίων, αντιδράσεις αυτών. Ενδεικτικά όρια ανοχής αυτών στις διάφορες κατηγορίες καλλυντικών 2, 3, 4, 5

Τα κυριότερα είδη μικροβίων, που απαντώνται στα καλλυντικά είναι τα βακτηρίδια και οι μύκητες.

Οι διαφορές μεταξύ των ειδών των μικροβίων οφείλονται κυρίως στην κυτταρική τους δομή. Οι μύκητες, που ανήκουν στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, έχουν πυρήνα με πυρηνική μεμβράνη. Όλα τα κύτταρα έχουν πυρήνα, που φέρει 1000 ή περισσότερα γονίδια, τα οποία διπλασιάζονται πριν από κάθε κυτταρική διαίρεση. Η δραστηριότητα των κυττάρων καταλύεται από ένζυμα.

Οι μικροοργανισμοί κατατάσσονται μορφολογικά ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα, την κινητικότητα, τη χρώση, που δίνουν κατόπιν ειδικής αντίδρασης κ.ά.

III.1. Βακτηρίδια ή σχιζομύκητες

Υπάρχουν πάνω από 1600 γνωστά είδη. Έχουν διάφορα σχήματα και η διάμετρος τους κυμαίνεται μεταξύ 1–3 μm. Είναι μονοκύτταροι οργανισμοί, των οποίων τα κυτταρικά τοιχώματα επιτρέπουν στα βακτηρίδια, που βρίσκονται σε κατάσταση υψηλής οσμωτικής πίεσης, να επιζούν στο νερό, όπου η οσμωτική πίεση είναι χαμηλή. Περιέχουν πυρήνα, ο οποίος δεν περιβάλλεται από μεμβράνη, αλλά εμφανίζεται με τη μορφή πυρηνιακών ζωνών.

Οι πιο κατάλληλες συνθήκες για τον πολλαπλασιασμό τους είναι η υγρασία, η θερμοκρασία των 37°C και το ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον (pH 7,2-7,6). Είναι δυνατόν να καταστραφούν σε υψηλές θερμοκρασίες, σε ελαφρώς όξινο pH (περίπου 6,5) και αν εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία ή σε ακτίνες X.

Διακρίνονται ανάλογα με τη χρώση τους κατά Gram, την ανάγκη τους για οξυγόνο και το σχήμα τους.

Μπορούν να εμφανιστούν πολλές παραλλαγές. Ορισμένα κινούνται, ορισμένα, εκτός από το τοίχωμά τους, φέρουν ένα εξωτερικό προστατευτικό περίβλημα (βακτηριδιακή κάψα) ενώ ορισμένα παράγουν ανθεκτικά σπόρια.

Σύμφωνα με τη χρώση, τα βακτηρίδια διακρίνονται σε κατά Gram θετικά και σε κατά Gram αρνητικά. Τα επόμενα βακτηρίδια παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τα καλλυντικά.

α) Κατά Gram θετικά: *Staphylococcus aureus*, *Propionibacteria*, *Gaffkya*, *Sarcina* και *Staphylococcus epidermidis* (είναι βακτηρίδιο, που περιέχεται σε μεγάλο ποσοστό στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος).

β) Κατά Gram αρνητικά: *Pseudomonas* και *Enterobacteria* (*Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Shigella*).

Τα πλέον επικίνδυνα βακτήρια είναι η *Pseudomonas aeruginosa* και ο *Staphylococcus aureus*.

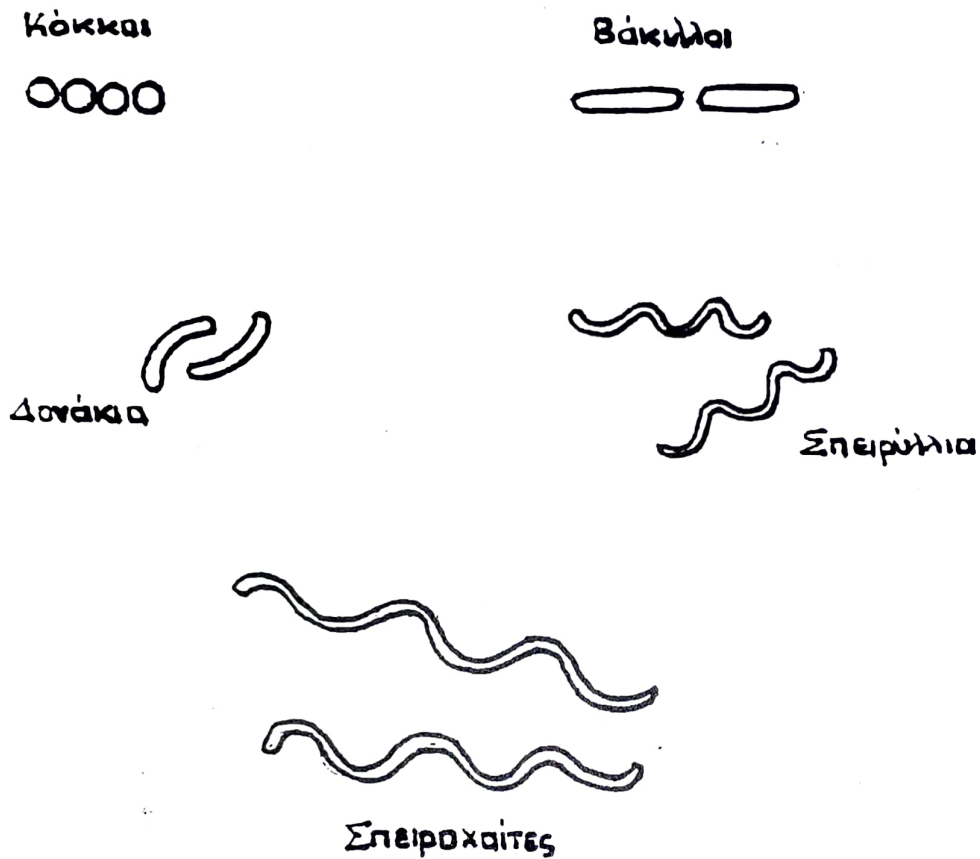
Ο *Staphylococcus aureus* είναι ο μόνος παθογόνος για τον άνθρωπο σταφυλόκοκκος, που προκαλεί διάφορες δερματικές σταφυλοκοκκιάσεις (ακμή, επιμολύνσεις τραυμάτων κ.ά.).

Η *pseudomonas aeruginosa* είναι ένα από τα πλέον παθογόνα βακτηρίδια. Σχηματίζει με ευκολία ανθεκτικά στελέχη, τα οποία είναι δύσκολο να φονευθούν.

Σύμφωνα με την ανάγκη τους σε οξυγόνο, τα βακτηρίδια διακρίνονται κυρίως σε αερόβια, τα οποία χρειάζονται ατμοσφαιρικό οξυγόνο για να επιβιώσουν, και σε αναερόβια, που δεν το έχουν ανάγκη.

Σύμφωνα με το σχήμα τους τα βακτηρίδια διακρίνονται σε (σχήμα 6)

- σφαιρικά → κόκκοι (Σταφυλόκοκκοι – *Staphylococcus aureus*)
- ραβδία → Βάκιλλοι (Ψευδομονάδες – *Pseudomonas aeruginosa* Εντεροβακτηρίδια – *Escherichia coli*)
- σπειροειδή (ελικοειδή) → σπειροχαίτες (*Treponema pallida*)
- μορφή σαν κόμμα → δονάκιο (vibrioner) (*Desulfovibrio desulfucians*)
- ινώδη → μοιάζουν με μύκητες (Κορυνοβακτηρίδια – *Propionibacterium acnes*)



Σχήμα 6. Είδη βακτηριδίων διαφορετικής μορφής.

III.2. Μύκητες

Διακρίνονται στους κυρίως μύκητες ή ευρωτομύκητες ή μούχλες, που είναι συνήθως πολυκύτταροι μικροοργανισμοί, και στους ζυμομύκητες ή ζύμες, οι οποίοι είναι μονοκύτταροι μικροοργανισμοί.

α. Κυρίως μύκητες ή ευρωτομύκητες

Οι εκβλαστήσεις των ζυρωτομυκήτων είναι άχρες, αλλά τα σπόρια που σχηματίζουν φέρουν διάφορα χρώματα. Πολλαπλασιάζονται με εκβλάστηση, με φυλετική σύζευξη ή με σχηματισμό σπορίων.

Κατάλληλες συνθήκες για τον πολλαπλασιασμό τους είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος ή λίγο ανώτερη από αυτήν (28-30°C), το όξινο pH (2-6) και η μεγάλη οσμωτική πίεση διαλυμάτων σακχάρων ή άλλων οργανικών αλάτων.

Μερικά από τα σπουδαιότερα γένη τους είναι τα πενικίλλια (*Penicillium Spp*), οι ασπέργιλοι (*Aspergillus Niger*), τα ριζόποδα (*Rhizopus Spp*).

β. Ζυμομύκητες

Έχουν διάφορα χρώματα και η μέση διάμετρός τους είναι περίπου 5μπ. Πολλαπλασιάζονται με τη βλάστηση, με σχάση ή με δημιουργία ασκοσπορίου.

Αναπτύσσονται καλύτερα σε υπόστρωμα, που περιέχει σάκχαρα σε pH, κατά προτίμηση όξινο, και σε θερμοκρασίες 17°C - 20°C. Χρειάζονται οξυγόνο για να αναπτυχθούν.

Τα κυριότερα γένη τους είναι οι σακχαρομύκητες (*Saccharomyces ellipsoideus*), κρυπτόκοκκοι (*Cryptococcus neoformans*) και οι κάντιντες (*Candida albicans*).

III.3. Αντιδράσεις – Όρια μικροβίων

Κατά την ανάπτυξη των μικροβίων πραγματοποιούνται πολλές χημικές αντιδράσεις που έχουν σαν αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στο άμεσο περιβάλλον τους και τη σύνθεση νέου πρωτοπλάσματος. Οι αντιδράσεις αυτές γίνονται με τη βοήθεια ενζύμων. Ορισμένες από τις κυριότερες αντιδράσεις που παράγονται είναι: α) αφυδάτωσης, β) υδρόλυσης, γ) οξειδωσης, δ) αναγωγής, ε) αποκαρβοξυλίωσης, στ) απαμίνωσης, ζ) φωσφορυλίωσης, η) αποφωσφορυλίωσης.

Όπως τα δερματολογικά φάρμακα, έτσι και τα καλλυντικά απαιτείται να έχουν χαμηλό αριθμό μικροβίων ανά ποσότητα τελικού προϊόντος, δηλ. απαιτείται να έχουν χαμηλό μικροβιακό φορτίο.

Χωρίς να υπάρχει ειδική νομοθετική πρόβλεψη για το μικροβιακό φορτίο, στη Μ. Βρετανία έχει εκδοθεί οδηγία από την Ένωση

Καλλυντικών και Αρωματικών Προϊόντων (CTPA Cosmetics Toiletries and Perfumery Association) η οποία προβλέπει:

α) Τα προϊόντα, που προορίζονται για μωρά ή για την περιοχή των ματιών, πρέπει να περιέχουν λιγότερα των 100 μικροβίων ανά gr ή ml προϊόντος.

β) Όλα τα άλλα προϊόντα πρέπει να περιέχουν λιγότερα των 1000 μικροβίων ανά gr ή ml προϊόντος.

γ) Μικρόβια, που είναι παθογόνα δεν πρέπει να περιέχονται καθόλου στο προϊόν.

Η οδηγία της Μικροβιολογικής Επιτροπής της αντίστοιχης Αμερικάνικης Ένωσης (CTFA: Cosmetics, Toiletries and Fragrance Association) διαφέρει στο όριο, που προβλέπει για τα προϊόντα, που απευθύνονται σε μωρά, ή για την περιοχή των ματιών, όπου προτείνει τα όρια των 500 μικροβίων ανά gr ή ml προϊόντος.

Τα παθογόνα μικρόβια, που η έλλειψή τους εξετάζεται είναι συνήθως ο *Staphylococcus aureus*, η *Pseudomonas aeruginosa* και εντεροβακτηρίδια.

IV. Πηγές προέλευσης της μικροβιακής μόλυνσης 4, 6

Η μόλυνση των καλλυντικών προϊόντων προέρχεται κυρίως από τρεις πηγές:

- από τις πρώτες ύλες
- από την διαδικασία παρασκευής-παραγωγής
- από τη χρήση από τον καταναλωτή

V. Είδος καλλυντικού προϊόντος – Πρώτες ύλες και μικροβιακή μόλυνση 1, 3, 5

Το προαπαιτούμενο συστατικό για την ανάπτυξη μικροβίων σε ένα καλλυντικό προϊόν είναι το νερό, το οποίο βρίσκεται σε πολλά καλλυντικά προϊόντα, όπως γαλακτώματα, γέλες, σαμπουάν, αφρόλουτρα κ.ά.

Γαλακτώματα, τα οποία έχουν ως συνεχή εξωτερική φάση το νερό, είναι δηλαδή τύπου λάδι σε νερό (λ/ν), είναι πολύ ευπρόσβλητα στα βακτηρίδια, που έχουν σαν εξωτερική φάση το λάδι, αν και τα βακτηρίδια έχουν απομονωθεί και σε μη άριστα συντηρημένα γαλακτώματα τύπου νερό σε λάδι (ν/λ).

Αλκοολικά προϊόντα, που περιέχουν αλκοόλη σε περιεκτικότητα ανώτερη του 20%, δεν εμφανίζουν κατά κανόνα μικροβιακή μόλυνση.

Λάδια και γενικώς λιπαρά προϊόντα, που δεν περιέχουν νερό όπως π.χ. κραγιόν για τα χείλη, δεν αντιμετωπίζουν συνήθως πρόβλημα μικροβίων.

Προϊόντα υπό μορφή σκόνης, που είναι ξηρά, συνήθως δεν εμφανίζουν πρόβλημα. Αντίθετα, εάν η επιφάνειά τους είναι λίγο υγρή, μπορούν να αναπτυχθούν μύκητες. Σε πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των παραπάνω προϊόντων, όπως στον τάλκη, στις διάφορες χρωστικές, στα άμυλα, μπορεί να βρεθούν περιστασιακά ζύμες, ευρωτομύκητες και κλωστρίδια, τα οποία δημιουργούν σπόρους. Τα make-up, τα οποία περιέχουν εκτός από χρωστικές και γλίσχρασμα φυτικής προέλευσης (όπως αραβικό κόμμι), πρέπει να συντηρούνται με προσοχή.

Είναι δυνατόν με τη χρήση ορισμένων πρώτων υλών να μειωθεί η διαθέσιμη προς μικροβιακή μόλυνση ποσότητα του νερού η οποία εμπεριέχεται στο προϊόν. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση π.χ. υδρόφιλων κολλοειδών, όπως το κόμμι του ξανθενίου, η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, το carbomer, καθώς και με τη διάλυση ουσιών, που συγκρατούν μόρια νερού.

Πρέπει να αναφερθεί πάντως ότι και σε άνυδρα καλλυντικά προϊόντα έχουν αναπτυχθεί μικρόβια. Μια εξήγηση που δίνεται είναι η εισαγωγή υγρασίας μέσα στο προϊόν.

Η μορφή του προϊόντος από ένυδρο υγρό έως άνυδρο συμπαγές στερεό έχει μεγάλη σημασία, γιατί προσφέρει ένα διαφορετικό περιβάλλον στους μικροοργανισμούς.

Το pH των τελικών προϊόντων επιδρά τόσο στο προϊόν όσο και στα μικρόβια, επηρεάζοντας π.χ. το βαθμό ιονισμού των ουσιών και το ηλεκτρικό φορτίο των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηριδίων και των μυκήτων.

Η ζωντανή ημιπερατή μεμβράνη, η οποία περιβάλλει τους μικροοργανισμούς μπορεί να διαρραγεί λόγω οσμωτικής πίεσης με αποτέλεσμα να αφυδατωθεί ο μικροοργανισμός. Γι' αυτό τον λόγο η οσμωτική πίεση μπορεί να αποτελέσει περιοριστικό παράγοντα ανάπτυξης των μικροβίων.

Καλλυντικά που περιέχουν συγκεντρώσεις 40 και 50% γλυκερίνης και σορβιτόλης, αποτελούν λόγω οσμωτικής πίεσης αναστολείς αναπτύξεως των μικροβίων. Υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών μπορεί να έχουν την ίδια περιοριστική δράση.

Επίσης η ύπαρξη επιφανειοδραστικών ουσιών έχει σημασία στην ανάπτυξη των μικροβίων. Πολλά αρνητικά κατά Gram μικρόβια αναπτύσσονται σε περιβάλλον, που είναι πλούσιο σε επιφανειοδραστικές ουσίες. Οι ψευδομονάδες αναπτύσσονται σε σαμπουάν, όπου, ως γνωστόν, υπάρχει συνήθως μεγάλη σχετικά ποσότητα ανιονικού επιφανειοδραστικού, ενώ συχνά υπάρχει και αμφοτερικής ή μη ιονικής φύσης επιφανειοδραστικό.

Οι ψευδομονάδες αναπτύσσονται επίσης, σε σημαντικό βαθμό και στην υδατική φάση γαλακτωμάτων, που είναι προϊόντα που επίσης περιέχουν επιφανειοδραστικές ουσίες, συνήθως μη ιονικής φύσης.

Οι κατιονικές και οι αμφοτερικές επιφανειοδραστικές ουσίες είναι, σε όξινο pH, τοξικές για πολλούς μικροοργανισμούς (μικροβιοστατικές ουσίες), οι ανιονικές για λίγους, ενώ οι μη ιονικές σχεδόν για κανένα.

Το σημαντικότερο βέβαια ρόλο στην ανάπτυξη των μικροβίων παίζει το σύστημα συντήρησής του. Εάν τα συντηρητικά που περιέχονται είναι δραστικά μόνο για ένα περιορισμένο φάσμα μικροβίων, το προϊόν είναι ευάλωτο σε μόλυνση από τους υπόλοιπους μικροοργανισμούς.

Η θερμοκρασία συντήρησης του προϊόντος μπορεί επίσης να παίζει ρόλο π.χ. εάν το προϊόν φυλάσσεται σε δροσερό μέρος ή είναι έκθετο στον ήλιο. Θερμοκρασίες της τάξης των 30-37°C ευνοούν την ανάπτυξη βακτηριδίων, ενώ θερμοκρασίες της τάξης των 20-25°C ευνοούν την ανάπτυξη μυκήτων.

Ορισμένες πρώτες ύλες, ειδικά αυτές που προέρχονται από τη φύση, έχουν πιθανότητα να είναι μολυσμένες. Τέτοιες είναι ο τάλ-

κης, ο μπεντονίτης, ο καολίνης, χρωστικές και φυσικά κόμμεα. Άλλες αποτελούν τροφικά υποστρώματα, των οποίων η παρουσία βοηθά στην ανάπτυξη των μικροβίων. Τέτοιες ουσίες είναι τα φυτικά εκχυλίσματα, το αυγό, τα άμυλα, τα ανθρώπινα και ζωικά παράγωγα, οι βιταμίνες, τα ένζυμα και ορισμένες οργανικές συνθετικές ενώσεις.

VI. Είδη μικροβιακών ελέγχων

VI.1. Μελέτη αποτελεσματικότητας των συντηρητικών (Challenge Test) 2, 5

Μελέτη της αποτελεσματικότητας των συντηρητικών πραγματοποιείται στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του προϊόντος, καθώς και σε περίπτωση τροποποίησης της σύνθεσης του προϊόντος. Με τον τρόπο αυτό οδηγείται ο παρασκευαστής στην παραγωγή ενός προϊόντος μικροβιολογικά σταθερού και ασφαλούς.

Ο σκοπός της δοκιμασίας της αποτελεσματικότητας των συντηρητικών, είναι ο προσδιορισμός του τύπου και της μικρότερης δυνατής συγκέντρωσης των συντηρητικών, που απαιτείται για την πρόληψη της μικροβιακής μόλυνσης από την ώρα της παραγωγής του προϊόντος έως την πλήρη χρήση του από τον καταναλωτή.

Τα συντηρητικά έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν ζωικές χημικές αντιδράσεις, που προκαλούνται μέσα στα κύτταρα. Η δράση τους εκτιμάται με την αξιολόγηση της δυνατότητας να προλαμβάνουν την ανάπτυξη μικροβίων, που προστίθενται (εμβολιάζονται) σε προϊόντα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Αυτές οι συνθήκες μπορεί να ποικίλλουν και εξαρτώνται κυρίως από τις εταιρείες και από τα μικροβιολογικά εργαστήρια που διαθέτουν. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η ικανότητα του προϊόντος να αναστέλλει ή μη την ανάπτυξη των μικροβίων κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες συντήρησης. Εκτιμάται λοιπόν η αποτελεσματικότητα του συστήματος συντηρήσεως σε σχέση με την ικανότητα του να μειώνει τους μικροοργανισμούς.

Γενικά κρίνεται ότι το προϊόν είναι ατελώς συντηρημένο, αν το αρχικό μικροβιακό φορτίο, που εκτίθεται στο προϊόν αυξάνει ή παραμένει σταθερό.

Ουσιαστικά διακρίνονται δύο τύποι ελέγχου της αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης. Ο ένας αφορά τα πρώτα προκαταρκτικά στάδια μελέτης του προϊόντος και ο δεύτερος αφορά τον έλεγχο συντηρήσεως του τελικού προϊόντος.

α. Προκαταρκτική δοκιμασία αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης 2

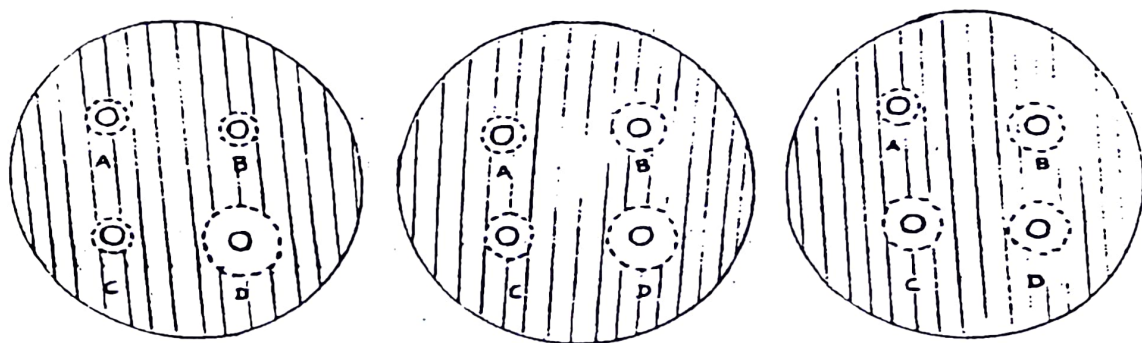
Με την παραπάνω δοκιμασία προσδιορίζεται ο τύπος, η αποτελεσματικότητα και η μικρότερη συγκέντρωση του συντηρητικού ή ο συνδυασμός αυτών, που χρειάζεται για να είναι δραστικό μέσα στο προϊόν.

Υπάρχει ποικιλία μεθόδων, που ακολουθούνται για τη δοκιμασία αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης (Challenge Test), η οποία πραγματοποιείται σε πρώτο στάδιο. Βέβαια στο ίδιο προϊόν, χωρίς να εκτελεσθεί καμία δοκιμασία, μία αλλαγή του pH ή του χρώματος του προϊόντος είναι δυνατόν να δείξει ότι το σύστημα προστασίας του προϊόντος από τα μικρόβια είναι ατελές.

Ένας από τους τρόπους είναι η εφαρμογή της μεθόδου της γρήγορης δοκιμασίας αποτελεσματικότητας (Challenge Test). Κατ' αυτή ελέγχεται η αναστολή ανάπτυξης βακτηριδίων και μυκήτων και εφαρμόζεται για κρέμες, γέλες, λοσιόν με μεγάλο ιξώδες και παρόμοια προϊόντα που περιέχουν νερό.

Τα είδη των βακτηριδίων και μυκήτων, που συνήθως επιλέγονται για τον σκοπό αυτό, είναι μη παθογόνα. Παραδείγματα μικροοργανισμών είναι η *escherichia coli*, *staphylococcus albus*, *aspergillus niger*, *saccharomyces cerevisiae*. Αυτά καλλιεργούνται και αναπτύσσονται σε ειδικά υποστρώματα (ειδικοί τύποι άγαρ). Αφού αναπτυχθούν, κόβονται σε τρεις ισομεγέθεις πλάκες ανά προϊόν, όπου σε τέσσερα διαφορετικά σημεία του άγαρ τίθεται στο ένα το προϊόν χωρίς συντηρητικά και στα άλλα τρία τίθονται τα διαφορετικής σύστασης ή συγκέντρωσης σε συντηρητικά προϊόντα και ελέγχεται σε ειδική θερμοκρασία η αναστολή ή μή της ανάπτυξης

των βακτηριδίων και των μυκήτων σε χρόνο συνήθως μιας εβδομάδος (σχήμα 7).



Σχήμα 7. Τριπλά δείγματα προϊόντος κατασκευασμένου με διαφορετικά ή/και διαφορετικών συγκεντρώσεων συντηρητικά.

Άλλη μέθοδος είναι η επαναλαμβανόμενη δοκιμασία του συστήματος συντήρησης (Repeat challenge test), σύμφωνα με την οποία σε δείγματα του καλλυντικού προϊόντος εμβολιάζονται καθημερινά επιλεγμένα στελέχη μικροβίων. Σε ένα ml ή σε ένα gr του δείγματος εξετάζεται καθημερινά ο συνολικός αριθμός των μικροβίων. Η δοκιμασία σταματάει, όταν ο συνολικός αριθμός των μικροβίων ξεπεράσει τα 100 ανά ml ή gr για δύο συνεχείς ημέρες. Με τη δοκιμασία αυτή μπορούν να συγκριθούν διαφορετικά συντηρητικά ή το ίδιο το συντηρητικό ή το μείγμα των συντηρητικών σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.

β. Δοκιμασία του συστήματος συντήρησης στο τελικό προϊόν 7, 8, 9, 10

Πολλές εταιρείες διεξάγουν, ανάλογα με τις ανάγκες τους, τις δικές τους δοκιμασίες. Οι πλέον «επίσημες» δοκιμασίες είναι οι προτεινόμενες από την Αμερικάνικη φαρμακοποιία (USP) και από την Αμερικάνικη Ένωση Καλλυντικών και Αρωματικών Προϊόντων (CTFA).

Βεβαίως πολλές εταιρείες χρησιμοποιούν τις δικές τους δοκιμασίες, οι οποίες δεν φαίνεται να διαφέρουν ουσιαστικά από τις δοκιμασίες κατά USP και CTFA.

Σύμφωνα με τη μέθοδο USP οι μικροοργανισμοί προς δοκιμασία, οι οποίοι θεωρούνται παθογόνοι, είναι οι κάτωθι πέντε:

Pseudomonas Aeruginosa } (Βακτηρίδια κατά Gram αρνητικά)
 Escherichia coli }
 Staphylococcus aureus (Βακτηρίδιο κατά Gram θετικό)
 Candida Albicans (Ζυγομύκητας)
 Aspergillus niger (Ευρωτομύκητας)

Σε αυτούς τους μικροοργανισμούς οφείλονται συχνότερα οι μολύνσεις τόσο των πρώτων υλών όσο και του τελικού προϊόντος. Στους ελέγχους των παραπάνω μικροοργανισμών μπορεί να επιλεγούν ή να προστεθούν άλλοι, ανάλογα με την εκτίμηση του μικροβιολόγου, το ιστορικό της παραγωγής, τα μικρόβια που μπορεί να εισαχθούν κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος.

Τα μικρόβια καλλιεργούνται στους ενδεδειγμένους ανά περίπτωση τύπους άγαρ, έτσι ώστε να φτιάξουν αποικίες, που να περιέχουν συνήθως μία ορισμένη ποσότητα μικροβίων. Για το λόγο αυτό ο αριθμός τους ελέγχεται, μετρώντας τα μικρόβια σε πλάκα.

0,1 ml εναιωρήματος του μικροβίου εμβολιάζεται σε 20 ml τελικού προϊόντος και αναμειγνύεται. Η συγκέντρωση του προς δοκιμή σκευάσματος μετά την ανάμειξη, πρέπει να είναι μεταξύ 10^5 και 10^6 μικροοργανισμών ανά ml ή gr. Προσεγγιστικά για τα βακτηρίδια θα πρέπει να είναι 10^6 ανά gr ή ml δείγματος και για τους μύκητες 10^5 ανά gr ή ml.

Μετά τον εμβολιασμό του μικροβίου προσδιορίζεται με μέτρηση σε πλάκα η αρχική συγκέντρωση των μικροβίων ανά ml ή gr προϊόντος. Κατόπιν το δείγμα αφήνεται για επώαση σε θερμοκρασία 20 έως 25°C (θερμοκρασία δηλ. δωματίου).

Το δείγμα ελέγχεται ξανά 7, 14 και 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό του μικροβίου. Κατά τον έλεγχο καταγράφονται τυχόν αλλαγές στην εμφάνιση του δείγματος, ενώ προσδιορίζεται με την μέτρηση σε πλάκα ο αριθμός των ζώντων οργανισμών σε κάθε χρόνο. Για τη διευκόλυνση της μέτρησης, 1 ml ή 1 gr δείγματος,

υπόκειται σε διαλύσεις στη σειρά συνήθως σε 1:12 και 1:100 πριν τη μέτρηση σε πλάκα (τριβλίο). Οι διαλύσεις μπορεί να φθάσουν και σε συγκέντρωση της τάξης του 10^{-6} του αρχικού δείγματος. Κατόπιν με ειδική διαδικασία (προσθήκες, διαλύματα άγαρ και επώαση για 24 ώρες) αξιολογείται ο αριθμός των μικροοργανισμών σε τριβλίο Petri.

Ο τύπος και ο αριθμός των τυχόν επιζώντων μικροβίων μετά τη λήξη της δοκιμασίας, θα προσδιορίσει την ανάγκη ή μή βελτίωσης του συστήματος συντήρησης του προϊόντος.

Η συντήρηση του προϊόντος κρίνεται αποτελεσματική, εάν πληρεί τους ακόλουθους όρους:

α) οι συγκεντρώσεις των ζώντων βακτηριδίων μειώθηκαν σε όχι περισσότερο του 0,1% της αρχικής συγκέντρωσης την 14η μέρα, δηλαδή σε όχι περισσότερο των 1000 βακτηριδίων ανά gr ή ml δείγματος.

β) οι συγκεντρώσεις των ζώντων ευρωτομυκήτων και ζυμομυκήτων παραμένουν στην αρχική ή σε μικρότερη της αρχικής συγκέντρωση κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών.

γ) Η συγκέντρωση καθενός δοκιμαζόμενου μικροοργανισμού παραμένει στην παραπάνω ή σε μικρότερη της παραπάνω κατά τη διάρκεια των υπολοίπων από τις 28 ημέρες, που διαρκεί η δοκιμασία.

Για να αιτιολογηθεί η μακροχρόνια δραστηριότητα των συντηρητικών, γίνονται μετρήσεις του αριθμού των μικροβίων σε πλάκα μετά την πάροδο 6 και 12 μηνών. Στο διάστημα αυτό τα δείγματα διατηρούνται σε θερμοκρασίες των 20°C και 37°C . Σε αυτή την περίπτωση τα δείγματα πρέπει να βρίσκονται εντός των θεσπιζόμενων ορίων, π.χ. τα βακτηρίδια πρέπει να είναι λιγότερα των 1000 ανά gr ή ml του προϊόντος.

Μια τυπική παραλλαγή της μεθόδου USP είναι ο εμβολιασμός στο υπό δοκιμασία προϊόν όλων των δοκιμαζόμενων μικροοργανισμών, σαν μία μεικτή καλλιέργεια.

Ορισμένοι θεωρούν τη μέθοδο της μεικτής καλλιέργειας πιο κοντά στην πραγματικότητα, διότι τα καλλυντικά προϊόντα εκτίθενται μάλλον σε περισσότερα του ενός είδους μικροοργανισμών.

Η μεικτή καλλιέργεια μικροβίων υποβάλλει το σύστημα συντήρησης του προϊόντος σε μεγαλύτερη δοκιμασία και επιτρέπει στα είδη που επικρατούν να αναπτυχθούν.

Μια άλλη παραλλαγή της USP δοκιμασίας χρησιμοποιεί ένα δεύτερο εμβολιασμό της μεικτής καλλιέργειας στο τέλος της τρίτης εβδομάδας και η δοκιμασία απαιτεί συνολικά χρόνο πέντε εβδομάδων. Ο δεύτερος εμβολιασμός με τους μικροοργανισμούς αυξάνει την ένταση της δοκιμασίας του συστήματος συντήρησης του προϊόντος. Εάν το σύστημα συντηρήσεως μειώνει σε σημαντικό βαθμό τον αριθμό των μικροοργανισμών, που εμβολιάστηκαν τη δεύτερη φορά, μπορεί να θεωρηθεί ότι το σύστημα συντήρησης του προϊόντος λειτουργεί άψογα.

Η Αμερικανική Ένωση Καλλυντικών και Αρωμάτων πρότεινε δύο μεθόδους, M-3 και M-4, οι οποίες επίσης σχετικά είναι διαδεδομένες δοκιμασίες. Με τη μέθοδο M-3 γίνεται ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης σε καλλυντικά προϊόντα, που είναι αναμείξιμα με το νερό και με τη μέθοδο M-4 δοκιμάζεται η ικανότητα συντήρησης των προϊόντων, που προορίζονται για την περιοχή των ματιών.

Οι μικροοργανισμοί, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην πρώτη δοκιμασία (M-3) είναι οι *Staphylococcus aureus* (Gram+βακτήριο) *Pseudomonas Aeruginosa* και *Escherichia Coli* (Gram-), *Candida Albicans* (Ζυμομύκητας), *Penicillium Luteum* και *Aspergillus Niger* (Ευρωτομύκητες) και επιπλέον ή προαιρετικός *Bacillus Subtilis* ή *Bacillus Careus* σαν βακτηρίδια, που μπορούν να σχηματίσουν σπόρους.

Για την δοκιμασία M-4 των προϊόντων, που προορίζονται για την περιοχή των ματιών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι *staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona aeruginosa* και είδη του *Proteus* σαν βακτηρίδια και *Aspergillus fumigatus*, *Candida Parapsilosis* και *Fusarium Solani* σαν μύκητες. Είναι δυνατόν να προστεθούν για έλεγχο και άλλοι μικροοργανισμοί, εάν έχουν διαπιστωθεί προβλήματα, που να οφείλονται και σε άλλα είδη μικροβίων.

Η ποσότητα του καλλυντικού προϊόντος, που απαιτείται για τη διεξαγωγή της δοκιμασίας, δεν πρέπει να είναι μικρότερη των

20 gr για κάθε ένα μικροοργανισμό. Η ποσότητα πρέπει να είναι επαρκής, ώστε να λαμβάνονται δείγματα για κάθε χρόνο εξέτασης και να μένει στο τέλος μια επαρκής ποσότητα για να καλύψει την περίπτωση που θα κριθούν αναγκαίες επιπλέον εξετάσεις.

Αν και η επαναλαμβανόμενη δοκιμασία με καλλιέργειες κάθε φορά ενός τύπου μικροοργανισμού είναι περισσότερο κοπιαστική, οι «καθαρές» αυτές καλλιέργειες είναι προτιμότερες, γιατί δίνουν ειδικά στοιχεία για το κάθε μικρόβιο. Μεταξύ των μικροβίων είναι δυνατόν να υπάρχει ανταγωνισμός, όταν χρησιμοποιούνται μείγματα μικροοργανισμών.

Τα επίπεδα του αριθμού των μικροοργανισμών, που εμβολιάζονται ανά gr ή ml του προϊόντος κυμαίνονται μεταξύ 10^4 και 10^6 . Όσον αφορά τα βακτηρίδια, είναι συνήθως 10^6 ενώ οι μύκητες 10^4 ή 10^5 ανά gr ή ml τελικού προϊόντος. Όλα τα προϊόντα πρέπει να αναμειγνύονται καλά μετά τον εμβολιασμό, ώστε να διανέμονται τα μικρόβια ομοιογενώς μέσα στο προϊόν.

Δείγματα λαμβάνονται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα για την αξιολόγηση των ζώντων μικροοργανισμών.

Η συχνότητα λήψης μπορεί να είναι μετά την ανάμειξη (χρόνος 0) και μεταφορά από 1, 2, 3, 7, 14, 21 και 28 ημέρες.

Πριν τη λήψη του δείγματος προς εκτίμηση του αριθμού των μικροοργανισμών, το εμβολιασμένο δείγμα πρέπει να αναδεύεται επαρκώς, ώστε να εξασφαλίζεται η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Αυτό πρέπει να γίνεται, γιατί ορισμένα μικρόβια αναπτύσσονται κατά προτίμηση σε ορισμένες περιοχές όπως π.χ. κάποια αερόβια, που αναπτύσσονται στην επιφάνεια του καλλυντικού προϊόντος, που βρίσκεται σε επαφή με τον αέρα. Το δείγμα, που λαμβάνεται είναι της τάξης του 1 gr ή 1 ml. Αυτό πριν την μέτρηση του σε πλάκα (τριβλίο) υπόκειται σε διαδοχικές αραιώσεις, ώστε να γίνει δυνατή η μέτρηση των μικροβίων. Ο διαλύτης με τον οποίο γίνονται οι αραιώσεις περιλαμβάνει ουσίες, που εξουδετερώνουν το συντηρητικό, καθώς και μία βιολογικά αδρανή επιφανειοδραστική ουσία, η οποία θα προλάβει τυχόν συγκόλληση των μικροβίων. Το μέσο ανάκτησης (άγαρ) των μικροβίων στην

πλάκα (τριβλίο Petri) πρέπει να περιέχει το κατάλληλο τροφικό υλικό για την ανάπτυξη των μικροβίων. Όπως στο διάλυμα αραιώσης έτσι και στο μέσο ανάκτησης (άγαρ) των μικροβίων από το αραιωμένο διάλυμα του δείγματος, πρέπει να προστίθονται παράγοντες εξουδετέρωσης του συντηρητικού, ώστε να αντιμετωπιστεί η μεταφορά του συντηρητικού από το διάλυμα αραιώσης στο άγαρ.

Κάποιες φορές παρατηρείται το εξής φαινόμενο: ενώ οι μικροοργανισμοί στα αρχικά στάδια της δοκιμασίας του συστήματος συντήρησης (challenge test) είναι κάτω του ορίου προσδιορισμού, εντούτοις αργότερα, λόγω προσαρμογής του μικροοργανισμού στο σύστημα συντήρησης, αναπτύσσεται ο μικροοργανισμός στα επόμενα στάδια.

Η τελική κρίση γύρω από την ικανότητα συντήρησης του προϊόντος δεν πρέπει να γίνει πριν την ολοκλήρωση λήψης των στοιχείων, δηλ. το τέλος της μελέτης.

Η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον μία φορά, ειδικά για τα καλλυντικά προϊόντα, που προορίζονται για τα μάτια, αλλά και γενικότερα για τα προϊόντα, τα οποία μπορούν να υποστούν επανειλημμένες προσβολές από μικρόβια κατά τη διάρκεια της χρήσης τους από τον καταναλωτή.

Τα υδατικά υγρά και ημιστερεά καλλυντικά, που προορίζονται για τα μάτια, μπορούν να θεωρηθούν ότι συντηρούνται άριστα, εφόσον πληρούν τις πιο κάτω προϋποθέσεις:

α) Μείωση των βακτηριδίων μέσα σε 7 ημέρες κατά 99,9% και συνεχής μείωση αυτών κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

β) Μείωση των μυκήτων μεγαλύτερη του 90% μέσα σε 7 ημέρες και συνεχής μείωση αυτών κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

γ) Εκδήλωση βακτηριοστατικής ενέργειας ενάντια στους σπόρους κατά την διάρκεια όλης της δοκιμασίας.

Υπάρχει περίπτωση ένα προϊόν να θεωρηθεί ως συντηρημένο υπέρ το δέον, όταν τα κριτήρια χρόνου, που θεσπίζονται για να θεωρηθεί ένα προϊόν σαν άριστα συντηρημένο, επιτυγχάνονται σε μικρότερους χρόνους από αυτούς, που καθορίζονται π.χ. από τις προδιαγραφές της Αμερικάνικης Φαρμακοποιίας (USP) ή της

Αμερικάνικης Ένωσης Καλλυντικών και Αρωματικών προϊόντων (CTFA).

Εάν η παραπάνω υπερπροστασία συνοδευθεί και από συμπληρωματικές δοκιμασίες, όπως π.χ. δοκιμασία εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της συντήρησης του προϊόντος, όταν αυτό έχει υποστεί γήρανση, τότε, αφού συνεκτιμούνται τα δεδομένα, είναι δυνατόν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το προϊόν χρειάζεται μείωση του ποσοστού των συντηρητικών που χρησιμοποιούνται.

γ. Γρήγορες δοκιμασίες αξιολόγησης του συστήματος συντήρησης του καλλυντικού προϊόντος 2, 7, 11, 12

Οι δοκιμασίες για την αξιολόγηση του συστήματος συντήρησης των καλλυντικών προϊόντων απαιτούν αρκετό χρόνο για την ολοκλήρωσή τους. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν άλλες πιο γρήγορες μέθοδοι, οι οποίες μπορούν να χαρακτηρισθούν σαν προκαταρκτικές μέθοδοι. Οι δοκιμασίες αυτές ονομάζονται γρήγορες, γιατί μπορούν να πραγματοποιηθούν εντός ημερών αντί εβδομάδων, που απαιτεί η δοκιμασία της συντήρησης του τελικού προϊόντος (Challenge Test).

Οι μέθοδοι αυτές χρησιμεύουν για μία αδρή εκτίμηση των προϊόντων ως προς τη συντήρησή τους. Ο σκοπός δηλ. των γρήγορων μεθόδων δεν είναι να υποκαταστήσουν τη δοκιμασία συντήρησης του τελικού προϊόντος (Challenge test), όπως αυτό αναφέρθηκε ήδη με τις δοκιμασίες, που προτείνονται από την Αμερικάνικη Φαρμακοποιία (USP) και την Ένωση Καλλυντικών και Αρωματικών Προϊόντων (CTFA).

Οι γρήγορες αυτές δοκιμασίες είναι χρήσιμες για μια πρώτη διερεύνηση του συστήματος συντήρησης, για τη γρήγορη επιλογή των προϊόντων με τις καλύτερες συγκεντρώσεις των συντηρητικών. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια ανάπτυξης ενός προϊόντος, όπου μπορούν π.χ. να δείξουν πιθανή αδρανοποίηση των συντηρητικών από άλλα συστατικά του προϊόντος.

Μια από τις πλέον διαδεδομένες μεθόδους είναι αυτή της Γραμμικής Παλινδρόμησης, η οποία έχει προταθεί από τον Orth και τους συνεργάτες του. Χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των συντηρητικών σε χρόνο 2 ημερών για τα βακτηρίδια και τους ζυμομύκητες και 7 ημερών για τους ευρωτομύκητες.

Ο ρυθμός αδρανοποίησης των υπό δοκιμή μικροοργανισμών δίνεται από την τιμή D , η οποία είναι ο χρόνος, που απαιτείται για την αδρανοποίηση του 90% του μικροβιακού πληθυσμού, ο οποίος έχει εκτεθεί σε ένα σύστημα συντηρητικών. Κατ' αυτόν το χρόνο θα επέλθει μείωση του πληθυσμού των μικροβίων κατά 1 log, π.χ. θα θανατωθούν τόσα μικρόβια, ώστε θα επέλθει μείωση των ζώντων μικροοργανισμών από 10^6 στα 10^5 .

Η παραπάνω δοκιμασία πραγματοποιείται με τον εμβολιασμό σε 50 gr δείγματος του προϊόντος με 0,1 ml εναιωρήματος του μικροβίου το οποίο μελετάται σε δόση 10^7 μικρόβια/ml.

Οι μικροοργανισμοί οι οποίοι χρησιμοποιούνται μπορεί να είναι *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* και κάποιο είδος βακίλλου (*Bacillus Sp.*) που σχηματίζει σπόρους.

Οι μετρήσεις των μικροοργανισμών γίνονται αμέσως μετά τον εμβολιασμό (χρόνος 0) και σε 2, 4, 24, 48 και 168 ώρες (1 εβδομάδα). Οι μετρήσεις σταματούν, όταν λαμβάνονται λιγότερα από 10 μικρόβια ανά gr προϊόντος.

Με βάση τα αποτελέσματα κατασκευάζεται για κάθε μικροοργανισμό μία καμπύλη επιβίωσης, τοποθετώντας στον ένα άξονα του διαγράμματος τον log του αριθμού των ζώντων μικροοργανισμών ανά gr ή ml του προϊόντος και στον άλλο άξονα το χρόνο.

Με βάση την ευθεία που λαμβάνεται, υπολογίζεται ο χρόνος που απαιτείται για τη μείωση των επιζώντων μικροοργανισμών κατά 1 log. Η τιμή αυτή του χρόνου αντιστοιχεί στην τιμή D , δηλ. στο ρυθμό αδρανοποίησης.

Τα προϊόντα κρίνονται ότι συντηρούνται αποτελεσματικά, εάν η τιμή $D \leq 4$ ώρες για τα παθογόνα βακτηρίδια, ενώ η τιμή $D \leq 28$ ώρες για τα μη παθογόνα βακτηρίδια και τους μύκητες και επίσης,

εάν είναι τα προϊόντα βακτηριοστατικά ή βακτηριοκτόνα για τους σπόρους του βακίλλου.

Απ' αυτά τα παραπάνω κριτήρια είναι προφανές ότι υπάρχει κέρδος χρόνου συγκριτικά με τις μεθόδους κατά CTFA και USP, όπου ο μικροβιακός πληθυσμός πρέπει να μειωθεί κάτω από μια συγκεκριμένη τιμή την έβδομη (7) ή δέκατη τετάρτη (14) ημέρα και κατόπιν να συνεχίζει να μειώνεται ο πληθυσμός ή να μένει σταθερός έως την 28η ημέρα. Ένα άλλο πλεονέκτημα της παραπάνω μεθόδου είναι ότι υπολογίζεται και ο ρυθμός θανάτωσης των μικροοργανισμών. Υπάρχουν βέβαια και τα μειονεκτήματα όπως π.χ. ότι οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί δεν μπορούν να αξιολογηθούν άριστα με την παραπάνω μέθοδο.

Μια άλλη μέθοδος είναι αυτή της **Μικρότερης Ανασταλτικής Συγκεντρώσεως (Minimum Inhibitory Concentration)**. Η παραπάνω δοκιμασία προσδιορίζει τη χαμηλότερη συγκέντρωση του συστήματος συντήρησης, η οποία μειώνει την μικροβιακή ανάπτυξη. Όπως και στο Challenge test, η μέθοδος της Μικρότερης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (M.I.C.) χρησιμοποιεί εμβολιασμό με διάφορους μικροοργανισμούς, επώαση και μέτρηση σε πλάκες (τριβλία) για τον προσδιορισμό της πιθανής μικροβιακής ανάπτυξης.

Στις δύο προαναφερθείσες μεθόδους μπορεί να γίνει σύγκριση της δραστικότητας διαφορετικών συντηρητικών στους ίδιους τύπους μικροοργανισμών. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση διαφορετικών συγκεντρώσεων του ίδιου συντηρητικού ή να συγκρίνουν διαφορετικά προϊόντα, που βρίσκονται στο στάδιο των δοκιμών (προϊόντα υπό ανάπτυξη).

Άλλες μέθοδοι είναι:

α) Το υποθετικό Challenge test, που είναι μια προσαρμογή της μεθόδου της Μικρότερης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (MIC). Για την εφαρμογή του απαιτείται περίπου διάστημα 48 ωρών και η αξιολόγηση της δραστικότητας του συστήματος συντήρησης γίνεται με τη χρήση υποκειμενικής κλίμακας όπως 0, +, ++, +++, +++++, όπου στο 0 αντιστοιχεί ανυπαρξία ανάπτυξης μικροοργανισμών, στο + ανάπτυξη λίγων αποικιών, στο ++ ανάπτυξη του 50% σε σχέση με το μάρτυρα κλπ.

β) Η μέθοδος της **Γρήγορης Καμπύλης Θανάτου** των μικροοργανισμών, μοιάζει με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης. Προσδιορίζει το ρυθμό θανάτου, παίρνοντας δείγματα και μετρώντας ανά τακτά χρονικά διαστήματα στις πρώτες 24 ώρες. Οι π-μές D υπολογίζονται από αυτά τα αποτελέσματα. Πραγματοποιείται και αυτή εντός περίπου 48 ωρών.

γ) Η Μέθοδος της Γρήγορης Δοκιμασίας Συντήρησης. Με τη μέθοδο αυτή αξιολογούνται συστήματα συντήρησης νωρίς, κατά το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος, και προβλέπεται η επιτυχία τους όταν υποστούν challenge test. Η παραπάνω μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέσο απόρριψης προϊόντων, των οποίων η συντήρηση είναι ανεπαρκής, και προϊόντων τα οποία είναι συντηρημένα υπέρ το δέον (υπερσυντηρημένα). Οι μικροβιολογικές δοκιμασίες γίνονται μετά από 2 και 7 ημέρες για τα βακτηρίδια και μετά από 2,7 και 12 ημέρες για τους ευρωτομύκητες.

Τα κριτήρια επιτυχούς δοκιμασίας είναι η μείωση 2-3 λογαριθμών (log) των βακτηριδίων τη 2η μέρα και η απουσία βακτηριδίων από το δείγμα κατά την 7η μέρα. Όσον αφορά στους ευρωτομύκητες, η αξιολόγησή τους γίνεται ανά περίπτωση προϊόντος. Η μέθοδος αυτή θεωρείται αρκετά αυστηρή και τα αποτελέσματά της συσχετίζονται κατά τις κλασικές μεθόδους αξιολόγησης (challenge test).

δ. *Γρήγορες μέθοδοι αξιολόγησης της Μικροβιακής Μόλυνσης των καλλυντικών 2, 3, 4, 14*

1. ΗΛΕΚΤΡΙΚΕΣ

Οι αλλαγές της μεταβολικής δραστηριότητας των μικροβίων μπορούν να αξιολογηθούν με μέτρηση της μεταβολής της ηλεκτρικής αντίστασης, χωρητικότητας και αγωγιμότητας και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της μικροβιακής ανάπτυξης.

Και οι τρεις μέθοδοι, πλην της αξιολόγησης της περιεκτικότητας ενός δείγματος σε μικρόβια, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και για την πραγματοποίηση ενός είδους challenge test, κα-

θώς και για μια αδρή εκτίμηση της αντιμικροβιακής δραστικότητας των συντηρητικών.

α) Ηλεκτρική Αντίσταση

Στηρίζεται στην ικανότητα ενός οργάνου να επισημαίνει την ανάπτυξη των μικροβίων ενός δείγματος, μετρώντας αλλαγές στην ηλεκτρική αντίσταση. Ένα όργανο που χρησιμοποιείται είναι το Bactometer, το οποίο φέρει ζεύγος ηλεκτροδίων, στο οποίο εφαρμόζεται σταθερή διαφορά δυναμικού. Όταν αυτό εμβαπτισθεί σε δείγμα μικροβίων, το ρεύμα που δημιουργείται εξαρτάται από την ηλεκτρική αντίσταση του υλικού μέσου ανάπτυξης των μικροβίων. Η ιδιότητα αυτή σχετίζεται στενά με το μεταβολισμό των μικροοργανισμών. Καθώς μεταβολίζονται, φορτισμένα τελικά προϊόντα μεταβολισμού ελευθερώνονται στο υλικό μέσο ανάπτυξης. Οι ηλεκτροχημικές αλλαγές, που οφείλονται στην απελευθέρωση αυτών των τελικών προϊόντων, έχουν σαν αποτέλεσμα μικρές αλλά μετρήσιμες αλλαγές της ηλεκτρικής αντίστασης του υλικού ανάπτυξεως των μικροβίων, οι οποίες και καταγράφονται από το όργανο. Χρησιμοποιείται από εταιρείες, που έχουν να μετρήσουν καθημερινά μεγάλο αριθμό δειγμάτων.

β) Ηλεκτρική Αγωγιμότητα

Ένα όργανο που χρησιμοποιείται είναι το Malthus. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση ειδικά ορισμένων μικροοργανισμών.

γ) Ηλεκτρική Χωρητικότητα

Είναι χρήσιμη σε μέσα ανάπτυξης υψηλής αγωγιμότητας και για την ανίχνευση ευρωτομυκήτων και ζυμομυκήτων. Οι μύκητες προκαλούν μικρές αλλαγές σε φορτισμένους μεταβολίτες, αλλά προκαλούν μεγάλες αλλαγές στην ηλεκτρική αντίσταση. Οι χρόνοι δοκιμασίας για τους μύκητες είναι μικρότεροι συγκριτικά με τη μέθοδο μέτρησής τους με τις πλάκες (τριβλία), αλλά, επειδή ο ρυθμός ανάπτυξής τους είναι βραδύς, ο χρόνος ανίχνευσής τους

μπορεί να είναι της τάξης των 48 ωρών ή μακρύτερος για πολύ μικρές αρχικές συγκεντρώσεις των μυκήτων.

2. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΦΩΤΑΥΓΕΙΑΣ

Μετράται η φωταύγεια, που προκαλείται από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) των μικροβίων. Η προκαλούμενη φωταύγεια είναι ανάλογη της ποσότητας της τριφωσφορικής αδενοσίνης στο δείγμα, δηλαδή τελικά ανάλογη του αριθμού των μικροοργανισμών του δείγματος.

Αρχικά γίνεται μια καμπύλη αναφοράς με δείγματα γνωστής περιεκτικότητας σε μικρόβια και κατόπιν υπολογίζεται το άγνωστο. Αν και αρκετά ευαίσθητη μέθοδος, δεν χρησιμοποιείται ευρέως για οικονομικούς και άλλους λόγους.

Υπάρχουν και άλλες μέθοδοι, όπως αυτή της χρήσης ραδιενεργού άνθρακα, της οποίας το μειονέκτημα είναι η χρήση ραδιενεργού υλικού. Ακόμη υπάρχουν στο εμπόριο έτοιμα κουτιά (kits), με τα κατάλληλα υλικά, με τα οποία μπορεί να γίνει η ταυτοποίηση ορισμένων μικροβίων, που πιθανόν να είναι η αιτία μόλυνσης του προϊόντος.

VI.2. Έλεγχος μικροβιακού φορτίου 2, 7

Ελέγχεται η περιεκτικότητα σε μικρόβια όχι μόνο του τελικού προϊόντος, αλλά και των παραγόντων, που επεμβαίνουν στην παραγωγή του. Έτσι ελέγχονται ως προς το μικροβιακό φορτίο τους οι πρώτες ύλες και το νερό.

Οι πρώτες ύλες ελέγχονται κατά την άφιξή τους στον τόπο παραγωγής. Εάν η φύλαξή τους χρειάζεται να παραταθεί, γίνεται επανέλεγχος. Οι πρώτες ύλες θα πρέπει να συνοδεύονται από προδιαγραφές, όσον αφορά το μικροβιακό τους φορτίο. Σε περίπτωση, που μια πρώτη ύλη βρεθεί με υψηλή περιεκτικότητα μικροβίων, η απόφαση αποδοχής ή απόρριψής της θα εξαρτηθεί από

την συγκέντρωσή της στο τελικό προϊόν και από τη διαδικασία παραγωγής.

Το νερό ελέγχεται πολύ συχνά, επειδή σ' αυτό οφείλονται πολλά από τα προβλήματα μόλυνσής του τελικού προϊόντος. Λιγότερα των 100 μικροβίων/ml και παντελής έλλειψη ψευδομονάδων είναι από τα διαδεδομένα κριτήρια αποδοχής της χρήσης του.

Έλεγχος γίνεται στα μηχανήματα παραγωγής συσκευασίας, σε μικρότερες συσκευές, καθώς και στους χώρους, που βρίσκονται τα μηχανήματα, γιατί πιθανή ύπαρξη μικροβίων μπορεί να μολύνει όλο το προϊόν. Τα μικρόβια ελέγχονται π.χ. κατόπιν «καθαρισμού» των επιφανειών με αποστειρωμένο βαμβάκι.

Ελέγχεται επίσης ο αέρας και τα φίλτρα του συμπιεσμένου αέρα, που χρησιμοποιούνται για να απαλλάξουν από τη σκόνη τα υλικά συσκευασίας. Όλα τα συστήματα, εάν δεν συντηρούνται σωστά, ενδεχομένως να αποτελέσουν σημαντική πηγή ανάπτυξης μικροοργανισμών.

Έλεγχος φυσικά πρέπει να γίνεται και στο τελικό προϊόν. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να είναι αρκετά συχνός, εάν το προϊόν παράγεται για πρώτη φορά. Η αρχική περίοδος ελέγχου των δειγμάτων πρέπει να κρατάει το λιγότερο 3 μήνες, ενώ αργότερα ο έλεγχος των δειγμάτων θα εξαρτηθεί από την «ευαισθησία» του προϊόντος στην ανάπτυξη των μικροβίων.

Τα δείγματα, που λαμβάνονται από το τελικό προϊόν, το νερό, το σύστημα του αέρα, τα μηχανήματα ή από τις επιφάνειες του εργοστασίου, ελέγχονται για την περιεκτικότητά τους σε μικρόβια και ταυτοποιούνται οι παθογόνοι μικροοργανισμοί, απλώνοντας μικρές ποσότητες του δείγματος σε πλάκες (τριβλία) με άγαρ και επωάζοντας σε ειδικές συνθήκες, για να επιταχυνθεί η ανάπτυξή τους.

Τα περισσότερα δείγματα, πριν την τελική τους μέτρηση απαιτούν ορισμένες διαδικασίες, όπως π.χ. την εν σειρά διάλυσή τους, ώστε να επιτευχθούν μικροβιακές συγκεντρώσεις, τέτοιες που να μπορούν να μετρηθούν.

Στο στάδιο της διάλυσης του δείγματος του τελικού προϊόντος προστίθονται στο διαλύτη και ουσίες, που αδρανοποιούν τα συντηρητικά, ώστε να προληφθεί πιθανή δράση τους κατά την επώαση των μικροοργανισμών.

Η γενική μέθοδος μέτρησης των ζώντων μικροοργανισμών είναι η εξής: Ένα ml από κάθε τελικό διάλυμα, που προήλθε από τις διαδοχικές αραιώσεις, τίθεται σε κάθε ένα από τα δύο τριβλία Petri, που τελικά χρησιμοποιούνται. Στο ένα τριβλίο προστίθεται στους 45°C άγαρ σόγιας tryptone (T.S.A.). Στο άλλο τριβλίο προστίθεται άγαρ δεξτρόζης Sabouraud (S.D.A.).

Τα τριβλία που περιέχουν άγαρ σόγιας tryptone (T.S.A.) επωάζονται σε 28-30°C και εξετάζονται καθημερινά επί 7 ημέρες, μετρώντας τις αποικίες των μικροβίων, εάν είναι λιγότερες των 300. Εάν είναι περισσότερες, η παραγωγή πρέπει να απορριφθεί. Σ' αυτά τα τριβλία, που περιέχουν T.S.A., εξετάζεται η ανάπτυξη των βακτηριδίων στο προϊόν.

Τα τριβλία, που περιέχουν άγαρ δεξτρόζης Sabouraud (S.D.A.) και που επωάζονται στους 25°C, εξετάζονται μετά από 48 ώρες, ενώ η επώαση συνεχίζεται για ένα ελάχιστο χρόνο 5 ημερών. Η μέτρηση των αποικιών σε αυτά τα τριβλία θα είναι συνήθως μηδενική ή πολύ χαμηλή, εάν η ανάπτυξη του προϊόντος είναι επιτυχής και οι συνθήκες καλής παραγωγής του προϊόντος (Good Manufacturing Practice, G.M.P.) έχουν τηρηθεί. Με τα τριβλία, που περιέχουν SDA, εξετάζεται η ανάπτυξη μυκήτων.

Με τη χρησιμοποίηση ειδικών υποστρωμάτων και ειδικών συνθηκών ανά περίπτωση, είναι δυνατόν να γίνει έλεγχος της ύπαρξης ή μη ειδικών μικροβίων. Π.χ. χρησιμοποιώντας ζυμό βοδινού κρέατος ως θρεπτικό υλικό, γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη *Staphylococcus aureus*, χρησιμοποιώντας άγαρ MacConkey για την ύπαρξη *Escherichia coli*, άλλο ειδικό για ψευδομονάδες άγαρ που περιέχει και αντιβιοτικό για την ύπαρξη *Pseudomonas Aeruginosa*, υπόστρωμα από μαγειρεμένο κρέας για τον έλεγχο του *Clostridium* spp, άγαρ B1664 για την ύπαρξη *Candida albicans*.

Όπως προαναφέρθηκε, στα αποδεκτά όρια μικροβίων, εάν το προϊόν περιέχει λιγότερα των 1000 μικροβίων στο άθροισμα των

δύο τριβλίων Petri, που είχαν T.S.A. και S.D.A. και δεν είχαν και παθογόνους μικροοργανισμούς, τότε τα προϊόντα αυτά μπορούν να θεωρηθούν κατάλληλα για χρήση.

VII. Αξιολόγηση του συστήματος συντήρησής του προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες από τον καταναλωτή 2, 8

Οι δοκιμασίες αυτές είναι επωφελείς, γιατί σε περίπτωση επιτυχούς αποτελέσματος κατοχυρώνεται η αποδοχή και ασφάλεια του συστήματος συντήρησης από τον καταναλωτή, επαναλαμβάνονται και λαμβάνουν κύρος τα *in vitro* αποτελέσματα του challenge test και προβλέπεται η σταθερότητα του προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες χρήσεως.

Το μέγεθος του δείγματος των ανθρώπων ποικίλλει. Πολλοί επιλέγουν έως 50 ανθρώπους. Ο μέσος χρόνος χρήσης του προϊόντος ποικίλλει από 4 έως 12 εβδομάδες. Οι εταιρείες που κάνουν τις δοκιμασίες αυτές μετρούν την περιεκτικότητα σε μικρόβια πριν και μετά τη χρήση. Τα κριτήρια συνήθως είναι ο αριθμός των μικροβίων και η ύπαρξη παθογόνων μικροοργανισμών.

Από αποτελέσματα που πάρθηκαν από εταιρείες καλλυντικών, φαίνεται ότι υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων του *in vitro* challenge test και της δοκιμασίας χρήσης του προϊόντος σε κανονικές συνθήκες *in vivo*.

Συνοψίζοντας του μικροβιολογικούς ελέγχους, είναι δυνατόν να αναφερθεί ότι:

α) Στο τελικό προϊόν, αλλά και κατά τη σύνθεση του πρέπει να αξιολογείται η αποτελεσματικότητα του συστήματος συντήρησής του.

β) Να ελέγχονται οι πρώτες ύλες κατά την έλευση και αποθήκευσή τους ως προς το μικροβιολογικό φορτίο τους, ενώ ιδιαίτερη φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται για την καθαρότητα του νερού, που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

γ) Κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων παραγωγής, συσκευασίας και αποθήκευσης να τηρούνται οι κανόνες καλής παραγωγής (G.M.P.).

δ) Εάν είναι δυνατόν να γίνονται μικροβιολογικοί έλεγχοι του προϊόντος σε κανονικές συνθήκες.

Βιβλιογραφία

1. Wilkinson J.B., Moore R.J., «Harry's Cosmeticology», George Godwin editions, 7th edition, London, pp. 673-706 and 877-897 (1982).
2. Butler H., «Microbiological Control of Cosmetics», edited by Butler H., in «Poucher's Perumes, Cosmetics and Soaps», Vol. 3, Cosmetics, Chapman & Hall, London-Glasgow, pp. 572-606 (1993).
3. Nowak G.A., «Microbiology, GMP (Good Manufacturing Practice), Disinfection, Water Treatment, Preservation», in «Cosmetic Preparations», Vol. 1, edited by Nowon G.A., Verlag für Chem. Industrie H., Ziolkowsky K.G., Augsburg 109-201 (1985).
4. Παπαϊωάννου Γ.Θ., «Κοσμητολογία», Αθήνα 1992.
5. Orth D.S., «Microbiological Considerations in Cosmetic Formula Development and Evaluation», Cosmet & Toilet, 104, 49-64 (1989).
6. Levy E., «Insights into Microbial Adaptation to Cosmetic and Pharmaceutical Products», Cosmet & Toilet, 102, 69-74 (1987).
7. Parsons T., «A microbiology primer», Cosmet & Toilet., 105, 73-77 (1990).
8. «C.T.F.A. Survey: Test Methods Companies Use», Cosmet. & Toilet., 105, 79-82 (1990).
9. Muscatiello M.J., «C.T.F.A's Preservation Guidelines», Cosmet. & Toilet., 108, 53-59 (1993).
10. Moral J., «Screening Formulations for Optimum Preservative Levels», Cosmet. & Toilet., 108, 49-51 (1993).
11. Mulberry G.K., Entrup M.R., Agin J.R., «Rapid Screening Methods for Preservative Efficacy Evaluations», Cosmet. & Toilet., 102, 47-54 (1987).

12. Orth D.S., «Standardizing Preservative Efficacy Test Data», *Cosmet. & Toilet.*, 106, 45-51 (1991).
13. Moral J., «Cosmetic Microbiology: New Ingredients, New Preservation Strategies», *Cosmet. & Toilet.*, 107, 65-72 (1992).
14. Muscatiello M.J., Penicnak A.J., «Evaluation of Impedance Microbiology», *Cosmet. & Toilet.*, 102, 41-46 (1987).

ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

Είναι πολύ σημαντικό τα καλλυντικά να είναι απολύτως ασφαλή τόσο για τον καταναλωτή όσο και για τους επαγγελματίες που τα χρησιμοποιούν. Τα καλλυντικά, ως γνωστόν, πωλούνται ελεύθερα και κατά συνέπεια είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν από μεγάλο αριθμό ανθρώπων.

Η νομοθεσία απαιτεί να μην εμφανίζουν καμία παρενέργεια.

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, ουσίες που χορηγούνταν για τοπική χρήση, δεν θεωρούνταν ικανές να εμφανίσουν προβλήματα τοξικότητας. Το δέρμα δεν θεωρούνταν ακόμη μία σημαντική «πόρτα» εισόδου των ουσιών στον οργανισμό.

Το τραγικό ατύχημα, που συνέβη στη Γαλλία το 1972 με την πούδρα εξαχλωροφαινίου, άλλαξε ριζικά αυτή την πεποίθηση.

Όταν ένα νέο μόριο έλθει σε επαφή με το δέρμα οι κίνδυνοι που είναι δυνατόν θεωρητικά να υπάρξουν, είναι πολλοί. Μεταξύ αυτών οι συχνότερα αναφερόμενοι είναι:

1. Απλός ερεθισμός, 2. Αλλεργία εξ επαφής, 3. Φωτοτοξικότητα, 4. Φωτοαλλεργία, 5. Ακμή, 6. Δυσχρωμία, 7. Καρκινογένεση, 8. Εξάνθημα, 9. Εκδηλώσεις λόγω συστηματικής απορρόφησης.

Οι κίνδυνοι οι οποίοι συναντώνται συνήθως στην πράξη, μετά από τη χρήση καλλυντικού ή καλλυντικών προϊόντων, είναι ο ερεθισμός, η αλλεργία, η φωτοτοξικότητα και η φωτοαλλεργία.

Καλλυντικά προϊόντα είναι δυνατόν να εμφανίσουν τοξικολογική δράση, γιατί αυξήθηκε παραδείγματος χάριν το ποσοστό κάποιου ή κάποιων συστατικών ή ακόμη και χωρίς τη παραμικρή προσθήκη, λόγω των προσμίξεων των πρώτων υλών ή της δημιουργίας μέσα στο πα-

ρασκεύασμα τοξικών ουσιών, όπως παραδείγματος χάριν της ήδη αναφερόμενης καρκινογόνου ουσίας N-νιτροδιαιθανολαμίνης (NDELA).

Πολλά καλλυντικά προϊόντα μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι βαφές των μαλλιών και τα προϊόντα βοστρύχωσης. Η Αμερικάνικη Διοίκηση Τροφίμων και Φαρμάκων δέχεται περί τις 500 καταγγελίες για τοξικές αντιδράσεις από καλλυντικά προϊόντα.

Μελέτη που έγινε σε ασθενείς με δερματίτιδα εξ επαφής έδειξε ότι το 6% των περιπτώσεων οφείλεται σε καλλυντικά προϊόντα. Κατά σειρά οι περισσότερες διαμαρτυρίες γίνονται για προϊόντα βοστρύχωσης, σαμπουάν, βαφές για τα μαλλιά και χρωστικές, προϊόντα ενυδατώσεως κ.ά.

Από τις πρώτες ύλες, που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, τα περισσότερα προβλήματα τοξικότητας οφείλονται στα συστατικά των αρωμάτων, που χρησιμοποιούνται στα συντηρητικά, στις χρωστικές, στα επιφανειοδραστικά, στα φίλτρα προστασίας από την ηλιακή ακτινοβολία. Λόγω λοιπόν του κινδύνου να εμφανίσει ένα καλλυντικό τοξικολογικές παρενέργειες, γίνονται, όσον μεν αφορά τις πρώτες ύλες πριν τη πώλησή τους στους παραγωγούς, όσον δε αφορά τα τελικά προϊόντα πριν την εισαγωγή τους στην αγορά, δοκιμαστικοί τοξικολογικοί έλεγχοι, που εγγυώνται, μέσα στα όρια ασφαλείας, που μπορούν να δώσουν τα πειραματικά δεδομένα, την ασφαλή τους χρήση από τον καταναλωτή.

Οι μελέτες αυτές γίνονται *in vivo* σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο, ενώ τελευταία έχουν αναπτυχθεί και *in vitro* μελέτες.

Πριν αναφερθούν οι πιο διαδεδομένες από προαναφερόμενες μελέτες, πρέπει να τονιστεί ότι συνήθως η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από τον βαθμό απορρόφησης των ουσιών, που προκαλούν το τοξικολογικό αποτέλεσμα δια μέσου του δέρματος. Συνεπώς η εκτίμηση της διαπερατότητας των ουσιών στο δέρμα, αν και δεν αποτελεί ειδική δοκιμασία τοξικότητας ενός προϊόντος, εν τούτοις τουλάχιστον για τις τοξικές ουσίες είναι απαραίτητο να γίνεται, για να μπορεί να καθοριστεί και η ασφαλής δοσολογία αυτών.

Η Αμερικάνικη νομοθεσία δεν επεξηγεί τις ακριβείς δοκιμασίες, οι οποίες πρέπει να γίνονται στα καλλυντικά ή στα συστατικά

τους. Όμως η Αμερικάνικη Διοίκηση Τροφίμων και Φαρμάκων απαιτεί ο κατασκευαστής να εξασφαλίζει την ασφάλεια τόσο των πρώτων υλών όσο και του τελικού προϊόντος. Εάν η ασφάλεια αυτή δεν έχει εξασφαλισθεί, τότε στο προϊόν πρέπει να αναφέρεται ότι «η ασφάλεια αυτού του προϊόντος δεν έχει προσδιορισθεί».

Η δοκιμασία του Draize (1944), που υπέστη με τα χρόνια μερικές τροποποιήσεις και αναφέρεται παρακάτω, έχει ορισθεί λεπτομερώς και συμφωνήθηκε να είναι η μέθοδος αναφοράς όσον αφορά τις δοκιμασίες ερεθιστικότητας. Αυτή η δοκιμασία που αφορά το μάτι αναφέρεται και στην Αμερικάνικη Φαρμακοποιία.

Η οδηγία της Ευρωπαϊκής Ενώσεως (Ε.Ε.) δεν αναφέρεται σε ειδικές δοκιμασίες στα ζώα ή στον άνθρωπο, αλλά εξασφαλίζει την ασφάλεια του προϊόντος. Κάνει την αυστηρή δήλωση ότι τα καλλυντικά προϊόντα, που διατίθενται στο εμπόριο, δεν πρέπει να προξενούν βλάβη στην υγεία, ενώ πρόνοια πρέπει να λαμβάνεται και για τα πλέον ευπαθή ανατομικά μέρη, όπου μπορεί να εφαρμοσθεί ένα καλλυντικό προϊόν. Αυτή η δήλωση αναγνωρίζει την ανάγκη απόδειξης της ασφαλείας των προϊόντων.

Εξ άλλου η Ε.Ε. από το 1997 θα απαιτεί για κάθε καλλυντικό προϊόν την ύπαρξη φακέλλου, που θα περιλαμβάνει και στοιχεία τοξικότητας του προϊόντος.

Πάντως άλλες χώρες έχουν την δική τους νομοθεσία όπως π.χ. η Γαλλία από το 1973 απαιτεί την ύπαρξη φακέλλου για τα καλλυντικά προϊόντα, που να εμπεριέχουν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ερεθιστικότητας σε υγιές δέρμα, που τεχνητά έχει υποστεί αμυχές (δοκιμασία Draize για το δέρμα).

Όσον αφορά τις πρώτες ύλες, στην Αμερική ειδική επιτροπή συλλέγει στοιχεία για την ασφάλειά τους (Cosmetic Ingredient Review) και μετά αποφασίζει για την ασφάλεια τους με ή χωρίς περιορισμούς. Στην Ευρώπη η Ένωση Ευρωπαίων Βιομηχάνων Καλλυντικών (COLIPA) επεξεργάζεται κατάλογο πρώτων υλών, που θεωρούνται ασφαλείς και δεν θα έχουν ανάγκη ειδικών δοκιμασιών για να χρησιμοποιηθούν στα καλλυντικά.

Υπενθυμίζεται ότι ο ερεθισμός του δέρματος προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση, που εκδηλώνεται με ερύθημα, οίδημα, πόνο και έκλυση θερμότητας. Υποκειμενικά φαινόμενα όπως αισθήματα καύσου, φαγούρας και τσιμπήματος μπορεί να αναφερθούν.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθητοποίησης-αλλεργίας προκαλούν επίσης φλεγμονώδη αντίδραση, της οποίας τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι ουσιαστικά όμοια με αυτά του ερεθισμού. Η διαφορά βρίσκεται στον μηχανισμό πρόκλησης της φλεγμονής. Η φλεγμονή, που προκαλείται από την έκθεση σε ουσίες γνωστές σαν αλλεργιογόνα, οφείλεται σε μια διαφορετική κυτταρική διαδικασία από τη φλεγμονή, που προκαλείται από την έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες.

Η ευαισθητοποίηση είναι απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος, που εκδηλώνεται διαμέσου των Τ κυττάρων.

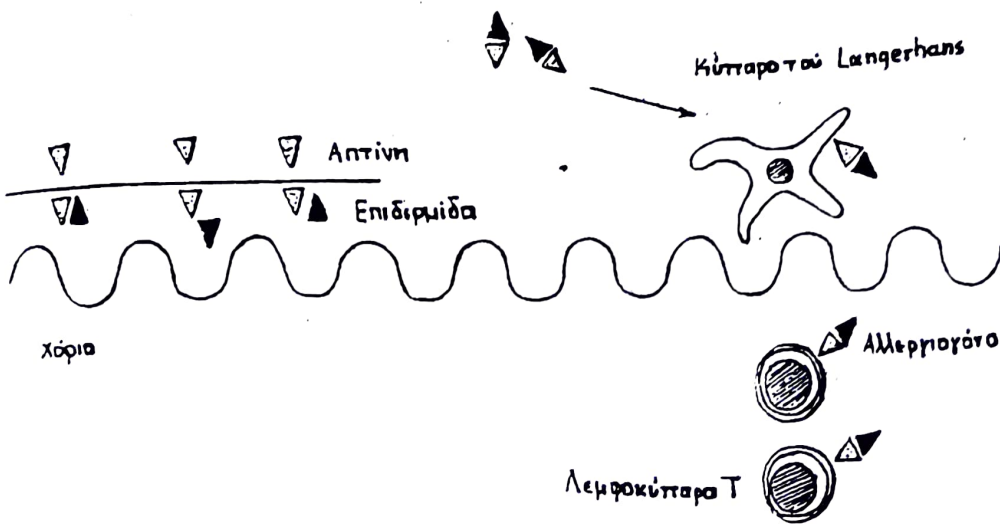
Το ατελές αλλεργιογόνο ή ατελές αντιγόνο ή απτίνη, που εισέρχεται στο δέρμα, συμπλέκεται με πρωτεΐνες του δέρματος και σχηματίζεται το αλλεργιογόνο ή πλήρες αντιγόνο. Τα κύτταρα του Λάγκερχανς αντιδρούν με το αλλεργιογόνο και μεταφέρονται στους λεμφαδένες. Εκεί ευαισθητοποιούνται τα Τ κύτταρα από το αλλεργιογόνο, εγκαταλείπουν τον λεμφαδένα και όταν συναντούν το αλλεργιογόνο, ελευθερώνουν ουσίες που καλούνται λεμφοκίνες, οι οποίες με φαινόμενο χημειοταξίας ελκύουν άλλα λευκοκύτταρα στο σημείο της συνάντησης (σχήμα 8).

Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, τα αλλεργιογόνα μεταφέρονται από τα μακροφάγα, που βρίσκονται στο χόριο στα Τ λεμφοκύτταρα των λεμφαδένων. Και στις δύο περιπτώσεις, δηλαδή του ερεθισμού και της ευαισθητοποίησης, εκλύεται ισταμίνη από τα βασεόφιλα κύτταρα.

Αν και το φαινόμενο της ευαισθητοποίησης-αλλεργίας αντίθετα με το φαινόμενο του ερεθισμού, έχουν γίνει συγκριτικά πολλές δημοσιεύσεις και έχει ασχοληθεί πολύ ο τύπος, εν τούτοις το φαινόμενο αυτό δεν εμφανίζεται τόσο συχνά όσο αυτό του ερεθισμού.

Η ένταση και των δύο φαινομένων εξαρτάται:

α) Από τη φύση της ουσίας π.χ. αν και δεν υπάρχει μια κλίμακα ερεθιστικότητας των ουσιών, υπάρχουν ουσίες που δρουν ερεθι-



Σχήμα 8. Διείσδυση της απτίνης στην επιδερμίδα και σχηματισμός του αλλεργιογόνου.

στικά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, οπότε οι ουσίες αυτές χαρακτηρίζονται σαν ισχυρές ερεθιστικές και ουσίες, που δρουν ερεθιστικά σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις και χαρακτηρίζονται σαν ασθενώς ερεθιστικές και

β) Από τη διαπερατότητα της στο δέρμα, ιδίως όσον αφορά τις ουσίες που δρουν ερεθιστικά, δηλαδή εξαρτάται από τις παραμέτρους εκείνες που επηρεάζουν το φαινόμενο της απορρόφησης στο δέρμα, όπως η φύση του εκδόχου, μέσα στο οποίο βρίσκεται η ουσία, από τη συγκέντρωση της ουσίας στο προϊόν, από το χρόνο εφαρμογής της στο δέρμα, από τη συχνότητα εφαρμογής της, από το ανατομικό μέρος, από τις διαφορές από άνθρωπο σε άνθρωπο κ.ά.

Ι. Δοκιμασίες στα ζώα

α. Προσδιορισμός της τοξικότητας από το στόμα (LD50) 9, 10, 11, 12

Ο προσδιορισμός της τοξικότητας από το στόμα γίνεται συνήθως στα ποντίκια και στους αρουραίους και παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα. Είναι απλή, γρήγορη και σχετικά φτηνή.

Επιτρέπει τη γνώση των τοξικολογικών κινδύνων σε περίπτωση κατάποσης προϊόντων, όπως μπορεί να συμβεί π.χ. με την κατάποση ενός προϊόντος από ένα παιδί. Ισχύει για το σύνολο των καλλυντικών προϊόντων, που μπορούν να καταποθούν, τόσο δηλαδή για τα προϊόντα, που απευθύνονται στο δέρμα, όπως τις κρέμες, όσο και στο στόμα, όπως τα στοματοπλύματα και τις οδοντόκρεμες, ή στα χείλη όπως το κραγιόν.

Επιπλέον δεχόμενοι ότι σε ίση δόση η τοξικότητα από το στόμα είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με το δέρμα, γιατί η απορρόφηση από το στόμα είναι μεγαλύτερη, τότε μπορεί να γίνει μία εκτίμηση της τοξικότητας της ουσίας και από το δέρμα. Έτσι η απουσία τοξικών φαινομένων από τη λήψη της ουσίας – σκευάσματος από το στόμα μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα της ασφάλειας του προϊόντος από το δέρμα. Αντίθετα σε περίπτωση που το προϊόν είναι τοξικό χορηγούμενο από το στόμα, δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι αυτή η τοξικότητα θα παρατηρηθεί και όταν χορηγηθεί το προϊόν από το δέρμα.

Η μέθοδος προσδιορισμού της τοξικότητας από το στόμα χρησιμοποιεί στην αξιολόγηση τόσο των πρώτων υλών όσο και των τελικών προϊόντων. Ιδιαίτερα για νέες πρώτες ύλες, για τις οποίες λείπουν παντελώς τα στοιχεία της τοξικότητάς τους, ο προσδιορισμός της τοξικότητας από το στόμα LD50 (θανατηφόρος δόση 50 – Lethal Dose 50) είναι η πρώτη μελέτη τοξικότητας, που μπορεί να γίνει για την αξιολόγηση της ασφαλείας της ύλης αυτής. Πολλές πρώτες ύλες στα φύλλα ασφαλείας τους συνοδεύονται από την ένδειξη της LD50, που είναι η απαιτούμενη δόση, ώστε να θανατωθεί το 50% των πειραματόζων, στα οποία γίνεται η δοκιμασία.

Οι δοκιμασίες που εκτελούνται είναι δύο. Η μία είναι ο προσδιορισμός της οξείας τοξικότητας και η άλλη της χρόνιας τοξικότητας.

Για την οξεία τοξικότητα δίδεται *per os* (εφάπαξ δόση) η ουσία σε 10 συνήθως πειραματόζωα, 5 αρσενικά και 5 θηλυκά, και παρακολουθείται κατόπιν η θνησιμότητά τους για 14 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου γίνεται νεκροψία και, εάν χρειάζεται, γίνεται ιστοπαθολογική εξέταση των κυριότερων οργάνων τους.

Οι δόσεις που δίνονται είναι σε τέτοια κλίμακα, ώστε να βρεθεί η δόση κατά την οποία το 50% των πειραματόζων θανατώνεται. Αυτή η δόση είναι η LD50.

Με βάση την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία, η LD50 δεν χρειάζεται να προσδιορισθεί, εφόσον δεν παρατηρείται θανάτωση κανενός πειραματόζωου (LD0) σε δόση μεγαλύτερη των 2 gr/kg. Συνήθως η μελέτη σταματάει σε δόσεις των 5 ή 10 gr/kg.

Με μικρές δόσεις στα πειραματόζωα σε καθημερινή βάση επί 28 ημέρες προσδιορίζεται η χρόνια τοξικότητα. Συγχρόνως παρακολουθείται η συμπεριφορά τους και γίνονται ορισμένες αιματολογικές (π.χ. αιματοκρίτης) και βιοχημικές (π.χ. επίπεδα ολικών πρωτεϊνών) εξετάσεις. Στο τέλος γίνεται αυτοψία και ιστοπαθολογικός έλεγχος των κυριότερων οργάνων.

Υπάρχουν συγγραφείς που αναφέρουν ότι σε περίπτωση όπου για δόση 5 gr/kg δεν υπάρχει θάνατος ζώου (LD0) καθώς και η χορήγηση του σκευάσματος επί 4 εβδομάδες δεν έδειξε τίποτε ιδιαίτερο, τότε τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών θα μπορούσαν να υποκαταστήσουν τη μελέτη της τοξικότητας στο δέρμα.

β. Δοκιμασία ερεθιστικότητας στο δέρμα (Draize Test) 1, 2, 13, 14

Η μεθοδολογία Draize (1944) χρησιμοποιείται παγκοσμίως. Έχει υποστεί ορισμένες αλλαγές – διαφοροποιημένη μέθοδος του Draize – όπως αναφέρεται στο Αμερικάνικο Code of Federal Regulations. Η μελέτη γίνεται συνήθως σε κουνέλια αλφικά (albinos) συνήθως του τύπου Νέας Ζηλανδίας.

Η μακροχρόνια (24 ώρες) έκθεση του δέρματος στο πολύ διαπερατό, δέρμα του κουνελιού, συγκριτικά με του ανθρώπου, σε μεγάλες συνήθως δόσεις, δημιουργεί το πρόβλημα της υπερεκτίμησης της ερεθιστικότητας του δέρματος.

Πάντως δίνει την ασφαλιστική δικλείδα ότι προϊόντα, που είναι τοξικά στα κουνέλια, είναι πιθανό να μην είναι τοξικά στον άνθρωπο, ενώ προϊόντα, που είναι ερεθιστικά για τον άνθρωπο είναι ερεθιστικά και για τα κουνέλια.

Την προηγούμενη του πειράματος οι πλευρές και η πλάτη του ζώου ξυρίζονται με προσοχή, ώστε να μη δημιουργηθεί ερεθισμός και να ελευθερωθεί μια επιφάνεια διαστάσεων 14 cm x 14 cm. Την ημέρα του πειράματος μέρος της δεξιάς πλευράς υφίσταται απόξεση της επιδερμίδας, με τη βοήθεια ειδικής βελόνας (π.χ. υποδερμικής) με τρόπο ώστε να μην θιγεί το χόριο. Κριτήριο σωστής απόξεσης είναι και η παντελής έλλειψη αιμορραγίας (αντίθετα με το χόριο δεν υπάρχει αιματική κυκλοφορία στην επιδερμίδα).

0.5 ml ή gr του προϊόντος εφαρμόζεται με συνθήκες έμφραξης, που γίνεται με τη βοήθεια ελαστικού επιδέσμου ή patch, τόσο στη ζώνη που υπέστη προηγουμένως απόξεση στη δεξιά πλευρά όσο και σε αυτή που δεν υπέστη στην αριστερή πλευρά. Η επιφάνεια εφαρμογής είναι της τάξης των 6.2 cm². Το προϊόν που εφαρμόζεται στο δέρμα κάτω από αυτές τις συνθήκες μένει σε επαφή με αυτό επί 24 ώρες. Κατόπιν η ζώνη καθαρίζεται και η επιφάνεια εφαρμογής αξιολογείται ως προς το σχηματισμό ερυθήματος και οιδήματος με βάση βαθμονομημένη κλίμακα ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων. Οι χρόνοι στους οποίους αξιολογείται η ερεθιστικότητα είναι η μισή ώρα και οι 48 ώρες μετά το τέλος της 24ωρης εφαρμογής του προϊόντος. Αναλόγως της βαθμολογίας, η οποία ονομάζεται ένδειξη ερεθιστικότητας, το προϊόν κατατάσσεται σε μια κλίμακα, που ποικίλλει από μη ερεθιστικό έως πολύ ερεθιστικό.

Ιστοπαθολογική μελέτη των ερεθισμένων ανατομικών επιφανειών είναι καλή βοηθός και οδηγός σε μια πιο εξειδικευμένη ανάλυση του βαθμού ερεθισμού, εκτίμησης της φλεγμονής και της επιδερμικής βλάβης. Μια τέτοια μελέτη μπορεί να είναι ενδιαφέρουσα μόνο σε πολύ ειδικές περιπτώσεις και δεν μπορεί να πραγματοποιείται στις συνήθεις τακτικές αξιολογήσεις.

Εκτός από την παραπάνω μέθοδο υπάρχει και η μέθοδος, η οποία αξιολογεί το προϊόν μετά από επανειλημμένες εφαρμογές. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει ενδιαφέρον, γιατί τα καλλυντικά είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται καθημερινά ή πολύ συχνά από τους καταναλωτές. Με τη μέθοδο λοιπόν αυτή το προϊόν τίθεται σε μεγαλύτερη δοκιμασία και έτσι είναι δυνατόν να φανούν ανπδράσεις,

που πιθανόν να μην γίνονται αντιληπτές από την 24ωρη εφάπαξ εφαρμογή του προϊόντος.

Σύμφωνα με τη μέθοδο, που πραγματοποιείται επίσης στο κουνέλι, η εφαρμογή του προϊόντος γίνεται επί 6 εβδομάδες σε καθημερινή σχεδόν βάση, 5 ημέρες από τις 7 της εβδομάδας.

Αξιολογείται το ερύθημα και το οίδημα και βρίσκεται η ένδειξη ερεθιστικότητας του προϊόντος. Αξιολογείται επίσης το πάχος της πτυχής του δέρματος στο κέντρο της ζώνης εφαρμογής του προϊόντος, η πιθανή ξηροδερμία, η επίδραση του προϊόντος στην ανάπτυξη των τριχών του κουνελιού. Μετά το τέλος της δοκιμασίας των 6 εβδομάδων γίνεται ιστολογική εξέταση του δέρματος του κουνελιού.

Στη Γαλλία, εκτός από την τροποποιημένη μέθοδο του Draize αναγνωρίζεται από τη νομοθεσία και η μέθοδος των επανειλημμένων εφαρμογών.

γ. Δοκιμασία ερεθιστικότητας στο μάτι (Draize test) 1, 8, 15

Η δοκιμασία της ερεθιστικότητας ορισμένων καλλυντικών προϊόντων στο μάτι αποτελεί κλασική δοκιμασία της αξιολόγησης του προϊόντος. Πράγματι ένα από τα πλέον σημαντικά μέτρα ασφαλείας, που πρέπει να ληφθεί για ένα προϊόν, είναι να εξασφαλισθεί η ασφάλεια του σε περίπτωση, που αυτό έλθει σε επαφή με το μάτι.

Εφαρμόζεται η δοκιμασία αυτή σε προϊόντα, που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στην περιοχή γύρω από τα μάτια, για την ψιμυθίωση (μακιγιάζ) του προσώπου, για προϊόντα όπου τα χέρια χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή τους όπως σαμπουάν, conditioners, κρέμες και λοσιόν. Παραδείγματα τέτοιων προϊόντων είναι η mascara, σκιές για τα μάτια, πούδρες, γαλακτώματα demaquillant κ.ά.

Η μέθοδος που ακολουθείται είναι αυτή του Draize και συνεργατών, η οποία με την πάροδο του χρόνου έχει υποστεί βελτιώσεις. Η δοκιμασία πραγματοποιείται στα αλφικά κουνέλια (albinos).

0.1 ml του προϊόντος ενσταλλάζεται στον κάτω θόλο του επιπεφυκότα του δεξιού ματιού (το αριστερό χρησιμεύει σαν μάρτυρας). Ακολούθως, μετά από 1 ώρα και μετά από 1, 2, 3, 4 και 7 ημέρες

μετά τη χορήγηση του προϊόντος, γίνεται οφθαλμική εξέταση, κατά την οποία αξιολογούνται με βάση αριθμητική κλίμακα τα εξής:

α. Βλάβες του επιπεφυκότα και δακρύρροια

Οι βλάβες αυτές αξιολογούνται από το οίδημα και ερεθιστικότητα του επιπεφυκότα, καθώς και από τη δακρύρροια.

β. Βλάβες της κόρης και της ίριδας

Εξετάζεται η άμεση αντίδραση στο φως της κόρης και γίνεται σύγκριση αυτής με την κόρη του ματιού, που χρησιμεύει σαν μάρτυρας. Με τη βοήθεια λάμπας εξετάζεται το χρώμα, η ομοιογένεια και η υφή της ίριδας.

γ. Βλάβες του κερατοειδούς χιτώνα

Διαπιστώνεται η ύπαρξη θολερότητας ή αδιαφάνειας και αξιολογείται η επιφάνεια που καταλαμβάνει και ο βαθμός αδιαφάνειας της με τη βοήθεια διαλύματος του μετά νατρίου άλατος της φλουορεσκεΐνης (2%). Χωρίς αριθμητική κλίμακα, αλλά μόνο ποιοτικά, αξιολογείται η βλάβη του κερατοειδούς χιτώνα με τον προσδιορισμό της παρουσίας ελκών και κοκκιώσεων.

Ο δείκτης ερεθιστικότητας προσδιορίζεται για κάθε κουνέλι από το άθροισμα των πμών (οι πμές πολλαπλασιάζονται πριν με κάποιο παράγοντα και κατόπιν αθροίζονται), που λαμβάνονται από τον επιπεφυκότα, την ίριδα-κόρη και τον κερατοειδή χιτώνα. Η μέση τιμή αυτών των δεικτών ερεθιστικότητας για κάθε κουνέλι αποτελεί τον μέσο δείκτη ερεθιστικότητας.

Με βάση την τιμή του μέγιστου μέσου δείκτη ερεθιστικότητας, ο οποίος μπορεί να είναι ο μέσος δείκτης ερεθιστικότητας κάποιας από τις χρονικές περιόδους, που γίνεται η οφθαλμική εξέταση, δηλαδή της 1ης ώρα ή της 1ης ή 2ης ή 3ης ή 4ης ή 7ης ημέρας, κατατάσσεται το προϊόν σε κατηγορίες σε μια κλίμακα, που κυμαίνεται μεταξύ του «καθόλου ερεθιστικό» έως «λίαν ερεθιστικό».

δ. Δοκιμασία ευαισθητοποίησης (Πρόκλησης αλλεργίας) 1, 2, 13, 14, 15, 16

Κάθε χημική ουσία, μπορεί να ευαισθητοποιήσει κάποιον άνθρωπο σε κάποιο μέρος της γης.

Το αντικείμενο της αξιολόγησης της ασφαλείας των καλλυντικών, όσον αφορά τη πρόκληση αλλεργίας, είναι η μείωση των ευαισθητοποιημένων ανθρώπων σ' έναν ελάχιστο αριθμό. Η ύπαρξη προϊόντος, που να μη δίνει σε κανένα άνθρωπο αντίδραση ευαισθητοποίησης, είναι ένας ανέφικτος στόχος.

Οι μέθοδοι ελέγχου λοιπόν σε αυτόν τον τομέα έχουν σαν στόχο τον ορισμό της σχετικής δυνατότητας ευαισθητοποίησης ενός σκευάσματος ή μιας πρώτης ύλης.

Από τις μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της πρόκλησης αλλεργίας στα καλλυντικά, ορισμένες σιγά-σιγά επιβλήθηκαν και αποτελούν μεθόδους αναφοράς.

Το ινδικό χοιρίδιο είναι το πειραματόζωο επιλογής για τη δοκιμασία της πρόκλησης αλλεργίας εξ επαφής.

Οι μελέτες περιλαμβάνουν κοινά σημεία που είναι:

1. η φάση επαγωγής, κατά την οποία γίνεται προσπάθεια πρόκλησης ευαισθητοποίησης του οργανισμού στην υπό εξέταση ουσία και
2. η φάση της αποκάλυψης, κατά την οποία φαίνεται εάν η ουσία προκαλεί αλλεργία (έχει όντως ευαισθητοποιήσει τον οργανισμό).

Πολλές από τις δοκιμασίες υπερτιμούν την ευαισθητοποίηση στο προϊόν μειώνοντας την ικανότητα, που έχει η κεράτινη στοιβάδα της επιδερμίδας να δρα σαν φραγμός. Αυτές οι δοκιμασίες περιλαμβάνουν ερεθισμό του σημείου εφαρμογής της ουσίας ή του σκευάσματος, ενδοδερμική ένεση, έγκλειση του σημείου εφαρμογής.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτερα και η οποία διαλέχθηκε και σαν τη προτιμότερη μέθοδο από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε.), είναι η μέθοδος μεγιστοποίησης, που εκτελείται στα ινδικά χοιρίδια (*maximization test*), όπως αυτή προτείνεται στο πρωτόκολλο των Magnuson και Kligman (1969). Αναφέρεται σαν η πλέον ευαίσθητη στον προσδιορισμό της πρόκλησης αλλεργίας στο ινδικό χοιρίδιο, ενώ τα αποτελέσματα που λαμβάνονται, σχετίζονται με αυτά που λαμβάνονται στη δοκιμασία μεγιστοποίησης στον άνθρωπο.

Χρησιμοποιούνται 20 ινδικά χοιρίδια για τη δοκιμασία και περίπου ίδιος αριθμός (10-20) για μάρτυρες.

Η δοκιμασία των Magnusson και Kligman περιλαμβάνει δύο φάσεις: τη φάση επαγωγής της ευαισθητοποίησης και τη φάση της αποκάλυψης. Για την αποφυγή ψεύτικων θετικών αποτελεσμάτων οι μάρτυρες πρέπει να υπόκεινται στην ίδια μεταχείριση με τα ζώα, στα οποία γίνονται οι δοκιμασίες.

Η φάση της επαγωγής περιλαμβάνει δύο στάδια.

Στο πρώτο ενίονται ενδοδερμικά: 1. το αντιδραστήριο του Freund, 2. το προς δοκιμή τελικό προϊόν, 3. το μείγμα του αντιδραστηρίου του Freund και του προϊόντος σε αναλογία 1:1 αλλά σε συγκέντρωση της δραστικής ουσίας ίδια με αυτή του τελικού προϊόντος.

Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την τοπική εφαρμογή του προϊόντος.

Μια εβδομάδα μετά την τέλεση των ενδοδερμικών ενέσεων, η περιοχή που έγιναν οι ενέσεις ξυρίζεται. Εάν η προς δοκιμή ουσία δεν είναι ερεθιστική, τότε εφαρμόζεται για 24 ώρες διάλυμα του ανιονικού επιφανειοδραστικού λαουρικό θειικό νάτριο (10%) με σκοπό τη δημιουργία τοπικού ερεθισμού.

Μία ημέρα αργότερα το προς δοκιμασία σκεύασμα εφαρμόζεται τοπικά κάτω από συνθήκες έγκλεισης (π.χ. patch test) επί 48 ώρες.

Η φάση της αποκάλυψης πραγματοποιείται δύο εβδομάδες αργότερα από τη τοπική εφαρμογή του προϊόντος. Περιλαμβάνει, αφού έχει προηγηθεί ξύρισμα, εφαρμογή επί 24 ώρες του προς εξέταση προϊόντος με συνθήκες έγκλεισης και κατόπιν ανάγνωση του βαθμού ερυθρότητας της ζώνης με υποκειμενικό τρόπο, με βαθμολογία σε κλίμακα από 0 έως 3, 24 και 48 ώρες μετά την αφαίρεση του σκευάσματος από το δέρμα.

Η δοκιμασία μπορεί να συνοδευθεί και από ιστολογική μελέτη του δερματολογικού σημείου εφαρμογής του σκευάσματος στη περίπτωση, που υπάρχουν αμφιβολίες, εάν η ερυθρότητα προέρχεται από αλλεργία ή ερεθισμό.

Η τελική αξιολόγηση της ευαισθητοποίησης, που μπορεί να προκαλέσει το προϊόν, δεν γίνεται με βάση την ένταση της ερυθρότητας, αλλά με βάση τη συχνότητα της εμφάνισης της ερυθρού-

τητας μεταξύ των ινδικών χοιριδίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη δοκιμασία της ευαισθητοποίησης.

Ανάλογα με τον αριθμό των ινδικών χοιριδίων που ευαισθητοποιούνται, φαινόμενο παρατηρούμενο στο τέλος της δοκιμασίας ως ερύθημα, που μπορεί να συνοδεύεται και με οίδημα, τα προϊόντα μπορούν να καταταγούν σε μία κλίμακα από πολύ ασθενώς αλλεργικά έως πολύ ισχυρώς αλλεργικά. Άλλες δοκιμασίες πρόβλεψης της πρόκλησης αλλεργίας από τις ουσίες ή τα σκευάσματα σε ινδικά χοιρίδια είναι: 1. δοκιμασία του Buhler που αν και μπορεί να δώσει λιγότερα ψευδοθετικά αποτελέσματα, δηλαδή προβλήματα ερεθισμού να ληφθούν σαν προβλήματα αλλεργίας, εν τούτοις δεν είναι τόσο ευαίσθητη, 2. δοκιμασία του Maguire, που ακολουθεί το πρωτόκολλο των Magnusson και Kligman με λίγες αλλαγές, χωρίς όμως η τεχνική του να χρησιμοποιείται ακόμη στις τοξικολογικές δοκιμασίες, που πραγματοποιούνται συνήθως, 3. δοκιμασία των Guillot, Gonnet, Clement, Brulos, των οποίων το πρωτόκολλο είναι επίσης ελαφρώς διαφοροποιημένο ως προς αυτό των Magnusson και Kligman.

ε. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας-Φωτοαλλεργίας 13

Οι δοκιμασίες φωτοτοξικότητας-φωτοαλλεργίας αφορούν μόνο τα προϊόντα, που εφαρμόζονται στο δέρμα και εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία. Εν τούτοις είναι δύσκολο να βεβαιώσει κανείς ότι ένα συστατικό δεν εφαρμόζεται ποτέ στο δέρμα, το οποίο εκτίθεται στην ηλιακή ακτινοβολία. Έχει γίνει λοιπόν συνήθεια να εξετάζονται όλες οι νέες πρώτες ύλες ως προς τη δυνατότητά τους να προκαλέσουν προβλήματα φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας.

Συστατικά, τα οποία δεν απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία, δεν θεωρείται ότι παρουσιάζουν πρόβλημα και δεν χρειάζονται περαιτέρω μελέτη, ως προς τη δυνατότητα πρόκλησης φωτοτοξικότητας ή φωτοαλλεργίας.

Ένα ειδικό πρόβλημα είναι ότι τα συμπτώματα των φωτοερεθιστικών και φωτοαλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να είναι πιο έντονα από τις αντίστοιχες αντιδράσεις χωρίς τη παρέμβαση του ηλιακού φωτός.

Για το λόγο αυτό απαιτείται ειδική μέριμνα ως προς την αξιολόγηση της ασφάλειας των φωτοτοξικών ή φωτοαλλεργικών προϊόντων.

1. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας 1, 2

Η φωτοτοξικότητα είναι μία αντίδραση ερεθισμού, μη ανοσολογικής φύσης, η οποία θα μπορούσε να συμβεί στον καθένα, που εκτίθεται σε ηλιακό φως ορισμένης έντασης και μήκους κύματος και στον οποίο έχει εφαρμοσθεί στο δέρμα του σε ικανή δόση ουσία, που ενεργοποιείται από το φως.

Η ουσία μπορεί να φτάσει στο δέρμα και με έμμεσο τρόπο μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, π.χ. ουσία η οποία ελήφθη από το στόμα.

Οι φωτοτοξικές αντιδράσεις φαίνεται να προκαλούν δερματικές αλλοιώσεις στα εκτεθειμένα μέρη του σώματος. Τα όρια αυτών των αλλοιώσεων στο δέρμα είναι αρκετά σαφή. Αναπαράγουν αρκετά πιστά το κλινικό μοντέλο των ηλιακών εγκαυμάτων, που είναι ερύθημα σε αρχικό στάδιο και οίδημα-φλύκταινες σε προχωρημένο στάδιο.

Μεταξύ των φωτοτοξικών ουσιών αναφέρονται: 1. το μπεργκαπτένιο ή 5-μεθοξυψωραλένιο, που είναι συστατικό του περγαμόντου, 2. το 8-μεθοξυψωραλένιο, που χρησιμοποιείται για τη ψωρίαση σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου A (UVA), 3. ορισμένα παράγωγα της πίσσας. Για τη δοκιμασία των φωτοτοξικών ουσιών, απαραίτητη είναι η έκθεση σε μη ερυθματογόνο υπεριώδες φως (UVA: 320-400 nm), καθώς επίσης η ύπαρξη στοιχείων διαπερατότητας της φωτοτοξικής ουσίας από το δέρμα.

Τα πλέον κατάλληλα ζώα για τη φωτοτοξική δοκιμασία των ουσιών είναι το άτριχο ποντίκι, το κουνέλι, ο χοίρος και το ινδικό χοιρίδιο.

Επειδή δεν είναι βέβαιο ότι όλες οι δοκιμασίες θα δίνουν παρόμοια αποτελέσματα στον άνθρωπο. Ιδίως για νέες ουσίες, θα πρέπει να γίνονται δοκιμασίες σε ίσως περισσότερα του ενός είδους ζώων, ενώ θα πρέπει να μετρώνται και οι δόσεις (π.χ. σε joules/cm²) της ηλιακής ακτινοβολίας, στην οποία εκτίθονται.

2. Δοκιμασίες φωτοαλλεργίας 1, 2, 17

Η φωτοαλλεργική αντίδραση είναι πλέον σπάνια, γιατί συμβαίνει μόνο σε άτομα ευαισθητοποιημένα μετά από μία χρονική περίοδο λιγότερο ή περισσότερο μακρά. Συνήθως αφορά ουσίες μικρού σχετικά μοριακού βάρους, οι οποίες δεν προκαλούν αλλεργία εξ επαφής παρά μόνο μετά από αλλαγή, που υφίστανται με την παρέμβαση της ηλιακής ακτινοβολίας.

Αναγνωρίζονται εύκολα οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις, γιατί εντοπίζονται στον βραχίονα, στην εξωτερική πλευρά της παλάμης, στο πρόσωπο, στο λαιμό.

Η ανάπτυξη της αντίδρασης είναι ανεξάρτητη της δόσης, στην οποία εφαρμόζεται το υπεύθυνο προϊόν, καθώς και της δόσης της ακτινοβολίας στην οποία υπόκειται. Γενικώς η αντίδραση εμφανίζεται αργότερα (48 ώρες) από το χρόνο έκθεσης στην ακτινοβολία. Οι βλάβες, που αρχικά τοποθετούνται στα εκτεθειμένα, όπως αναφέρθηκε, στο φως μέρη του σώματος μπορεί να απλωθούν σε δεύτερη φάση και σε μέρη, που είναι καλυμμένα.

Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζονται είναι το οξύ έκζεμα με κύστεις. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι και ο κνησμός. Εξαιρετικά μπορεί να εμφανιστεί κνησμός μερικά λεπτά μετά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία.

Πολλές πρώτες ύλες καλλυντικών μπορούν να εμφανίσουν φωτοαλλεργικές αντιδράσεις. Μεταξύ αυτών διακρίνουμε: 1. τις χρωστικές εωσίνη, φλουορεσκεΐνη, ροζ του μπενγκάλ, 2. τα αντισηπικά αλογονωμένα σαλικυλανιλίδια που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα στα σαπούνια, σαμπουάν και αποσμητικά. Τα πλέον χαρακτηριστικά για τη δυνατότητα πρόκλησης ευαισθητοποίησης είναι τα τετραχλωροσαλικυλανιλίδια και τα τριβρωμοσαλικυλανιλίδια, τα οποία δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Το τριχλωροκαρβανιλίδιο προκαλεί, αντίθετα, ασθενή αντίδραση φωτοευαισθητοποίησης. Το ίδιο πρόβλημα ισχύει και με τις φαινόλες, όπου η βιθειονόλη δεν χρησιμοποιείται πλέον, ενώ αντίθετα χρησιμοποιείται το εξαχλωροφαίνιο, του οποίου η σχετική επικινδυνότητα ως προς την πρόκληση αλλεργίας είναι μειωμένη.

Τα αρώματα προκαλούν δερματίτιδες λόγω των φουροκουμαρινών ή των αιθερίων ελαίων (λαβάντα, κέδρος, βανίλλια) που περιέχουν. Το συνθετικό άρωμα (musc ambrette) προκαλεί επίσης φωτοαλλεργικές αντιδράσεις. Σπανίως εμφανίζονται προβλήματα με το μετά ψευδαργύρου άλας της πυριθειόνης, την παραφαινυλοδιαμίνη, την κινίνη. Προβλήματα εμφανίζονται σπάνια με τα αντιηλιακά φίλτρα, εκτός ίσως από το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) και στους εστέρες του. Το πειραματόζωο επιλογής είναι το ινδικό χοιρίδιο.

Η μεθοδολογία, όπως προτείνεται από τους Harber και Shalita (1977), πλησιάζει αυτήν τη μεθοδολογία, που χρησιμοποιείται στις δοκιμασίες ευαισθητοποίησης. Η φάση επαγωγής περιλαμβάνει τρεις εφαρμογές της ουσίας η οποία ελέγχεται, σε περίοδο μίας εβδομάδας. Τριάντα λεπτά μετά από κάθε εφαρμογή, η επιφάνεια του δέρματος υπόκειται σε υπεριώδη ακτινοβολία μήκους κύματος μεγαλύτερου των 320 nm (UVA).

Μετά από μία περίοδο ανάπαυσης δύο εβδομάδων, ακολουθεί η φάση της αποκάλυψης, κατά την οποία η μελετώμενη ουσία εφαρμόζεται σε διαφορετικά σημεία από εκείνα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην φάση επαγωγής και ακτινοβολείται με τον ίδιο τρόπο. Κατά τη φάση της επαγωγής η συγκέντρωση της ουσίας είναι μεγαλύτερη από αυτήν η οποία χορηγείται στη φάση της αποκάλυψης.

Υπάρχει πάντως πρόβλημα ως προς την κλινική σημασία των αποτελεσμάτων και την αναγωγή τους στον άνθρωπο.

Μέρος του προβλήματος οφείλεται στο γεγονός ότι τα περισσότερα φωτοαλλεργιογόνα είναι επίσης αλλεργιογόνα εξ επαφής.

Εφόσον λοιπόν ισχύει αυτό, είναι πολύ ευκολότερο να ταυτοποιηθούν με τη μέθοδο προσδιορισμού, που αφορά την ευαισθητοποίηση και όχι τη φωτοευαισθητοποίηση. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πολύ λιγότερα φωτοαλλεργιογόνα από τα αλλεργιογόνα εξ επαφής.

Κατά συνέπεια, για να μη γίνουν λανθασμένες εκτιμήσεις, ίσως είναι προτιμότερο να προηγηθεί της μελέτης φωτοευαισθητοποίησης η δοκιμασία της ευαισθητοποίησης εξ επαφής.

στ. Δοκιμασία ερεθιστικότητας σε βλεννογόνους 13, 14

Τα καλλυντικά που προορίζονται για τα χείλη, την περιοχή γύρω από τα μάτια και τη περιγεννητική περιοχή μπορούν είτε από ατύχημα είτε ηθελημένα να έλθουν σε επαφή με βλεννογόνους. Οι βλεννογόνοι, μη έχοντας την προστατευτική κεράτινη στοιβάδα του δέρματος, είναι περισσότερο εκτεθειμένοι στις ερεθιστικές ουσίες. Μερικά συστατικά μπορεί να είναι αποδεκτό να χρησιμοποιηθούν στο δέρμα, αλλά να μην είναι κατάλληλα να έλθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους.

Η μέθοδος δοκιμασίας των ουσιών ή σκευασμάτων, που μπορεί να έλθουν σε επαφή με βλεννογόνο, συνίσταται στην εξέταση του προϊόντος ή της ουσίας στο βλεννογόνο του ορθού του κουνελιού, που διαλέχτηκε λόγω της δυνατότητάς του να απορροφά σε σημαντικό βαθμό τις ουσίες, λόγω της ευαισθησίας του και της ευκολίας στη χρήση του.

Η μέθοδος συνίσταται στη καθημερινή εφαρμογή του προϊόντος υπό μορφή υπόθετου επί δύο εβδομάδες στο ορθό των κουνελιών. Κατόπιν εκτιμάται μετά από αυτοψία η κατάσταση του βλεννογόνου.

ζ. Δοκιμασία πρόκλησης ακμής 1, 2

Λάδια που υπάρχουν στη βιομηχανία, κυρίως τα ορυκτέλαια, μπορούν να προκαλέσουν γένεση φαγεσώρων. Αυτό σημαίνει ότι η επαφή τους με το δέρμα για μεγάλη χρονική περίοδο ευνοούν την ανάπτυξη φαγεσώρων. Μάλλον δρουν ερεθίζοντας το στόμιο του τριχικού θυλακίου με αποτέλεσμα την υπερκεράτωση από αντίδραση.

Ο έλεγχος γίνεται στον εξωτερικό ακουστικό πόρο του ενός αυτιού του κουνελιού (το άλλο χρησιμεύει ως μάρτυρας). Το προϊόν εφαρμόζεται 5 φορές την εβδομάδα επί δύο εβδομάδες. Τα αυτιά παρακολουθούνται καθημερινά για τη γένεση φαγεσώρων (εμφάνιση υπερκεράτωσης). Στο τέλος της περιόδου των δύο εβδομάδων λαμβάνεται το δέρμα τόσο από το αυτί, στο οποίο είχε εφαρμοσθεί η ουσία προς διερεύνηση ή τελικό προϊόν, όσο και

από το αυτί ως προς το οποίο γίνεται η σύγκριση (μάρτυρας). Το δέρμα ή κομμάτι αυτού είτε μπαίνει σε φορμόλη και κατόπιν κόβεται κάνοντας οριζόντιες τομές (Kligman και Mills, 1972) είτε διαχωρίζεται η επιδερμίδα από το χόριο με θέρμανση και παρατηρείται η επιδερμίδα με στερεομικροσκόπιο (Kligman και Kuong, 1979). Η ένταση του φαινομένου γένεσης των φαγεσώρων εκτιμάται σύμφωνα με την κάτωθι κλίμακα. 0: ανύπαρκτη, 1: ελαφρή, 2: μέτρια, 3: ισχυρή.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται συχνά προβλέπουν τη πιθανότητα πρόκλησης ακμής στον άνθρωπο εξαιτίας του τελικού προϊόντος ή της πρώτης ύλης. Το πρόβλημα είναι ότι συχνά στον άνθρωπο δεν δημιουργούνται φαγέσωρες, αλλά φλύκταινες και βλατίδες.

η. Δοκιμασίες καρκινογένεσης – μετάλλαξης 18

1. Μετάλλαξη

Υπενθυμίζεται ότι μία μεταλλαξογόνος ουσία, μπορεί να ορισθεί σαν μία ουσία ή ένα μείγμα ουσιών, που μπορεί να επιφέρει αλλαγές στο δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ (DNA) των κυττάρων του οργανισμού. Με βάση τον ορισμό, μια προσέγγιση της πιθανότητας πρόκλησης μετάλλαξης από μια ουσία είναι να τεθεί η ουσία σε επαφή με ένα κυτταρικό πληθυσμό και να γίνει μετά ανάλυση του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) για την εύρεση πιθανών αλλαγών. Οι μέθοδοι, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση αυτή είναι χημικές και φυσικοχημικές.

Παράδειγμα χημικής μεθόδου είναι η όξινη υδρόλυση, με την οποία είναι δυνατό να δειχθεί η ύπαρξη αλκυλιώσεων στο μόριο του DNA. Παράδειγμα φυσικοχημικής μεθόδου είναι οι θραύσεις των κλώνων του DNA, οι οποίες μπορούν να δειχθούν με φασματοφωτομετρία, υπερφυγοκέντρωση, ηλεκτρονική μικροσκοπία.

Παραδείγματα κυττάρων ή άλλων ζώντων οργανισμών, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, είναι το έντομο δροσόφιλα, το βακτηρίδιο *Escherichia coli*, ο ζυμομύκητας *Saccharomyces cerevisiae*, πολλά ευκαρυωτικά κύτταρα, όπως ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα κ.ά.

Η πιο συνηθισμένη απλή και γρήγορη δοκιμασία είναι του Ames, η οποία πραγματοποιείται με τη χρήση τεσσάρων μεταλλαγμένων μορφών του βακτηριδίου Σαλμονέλλα Typhimurium. Κάθε μορφή της Σαλμονέλλας Typhimurium έχει υποστεί μία διαφορετική μετάλλαξη, που όμως έχει πάντοτε σχέση με την ιστιδίνη. Η αρχή της δοκιμασίας συνίσταται στη διασπορά των τεσσάρων αυξότροφων βακτηριδίων σε ένα τροφικό υπόστρωμα, με την παρουσία της ουσίας προς μελέτη. Εάν η ουσία (ή το μείγμα ουσιών) δεν είναι μεταλλαξιογόνος, τα βακτηρίδια δεν θα αναπτυχθούν, γιατί δεν είναι ικανά από μόνα τους να χρησιμοποιήσουν το θρεπτικό υπόστρωμα που χρησιμοποιείται. Αντίθετα, εάν η ουσία είναι μεταλλαξιογόνος, τότε θα προκαλέσει μία μετάλλαξη, που θα επιτρέψει στο βακτηρίδιο να χρησιμοποιήσει το θρεπτικό υπόστρωμα και κατά συνέπεια να πολλαπλασιαστεί. Η παραπάνω μετάλλαξη θα γίνει εμφανής πρακτικά μέσα στο τριβλίο Petri από την αύξηση του αριθμού των αποικιών του βακτηριδίου.

2. Καρκινογένεση

Η σχέση μετάλλαξης καρκίνου είναι πιθανή, δεν είναι όμως σίγουρη. Πολλές αβεβαιότητες υπάρχουν ειδικά όσον αφορά την επίδραση των γενετικών παραγόντων, το ρόλο του ανοσοποιητικού, την δυνατότητα του μεταβολισμού των ουσιών *in vivo* και *in vitro* και άλλων παραγόντων, μηχανισμών που μπορεί να επηρεάσουν ουσιαστικά τη σχέση καρκίνου μετάλλαξης.

Μια ουσία μεταλλαξιογόνος δεν σημαίνει απαραίτητα ότι είναι καρκινογόνος και αντιθέτως η απουσία πρόκλησης μετάλλαξης στις πειραματικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται δεν επιτρέπει με κάθε βεβαιότητα την απόδειξη έλλειψης πρόκλησης καρκίνου από αυτήν. Για αυτούς τους λόγους, μπορεί να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί ολόκληρο το ζώο, για να γίνει γνωστό, εάν μία ουσία είναι ή δεν είναι καρκινογόνος. Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται είναι τα πλέον ευαίσθητα στην ανάπτυξη όγκων. Παραδείγματος χάριν θα διαλέξει κανείς τα ποντίκια, που είναι γνωστό ότι αναπτύσσουν καρκίνους με τη χρήση ορισμένων ουσιών αναφοράς.

Όσον αφορά την οδό χορήγησης της ουσίας, θα επιλεγεί η οδός που επιτρέπει τη χορήγηση στην υψηλότερη δυνατή δόση, που μπορεί να αντέξει το πειραματόζωο.

Το πείραμα, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών, γίνεται σε δύο φάσεις. Στη πρώτη, θα επιλεγεί η μέγιστη ανεκτή δόση για το πειραματόζωο, που θα του επιτρέπει να δεχτεί την ουσία υπό δοκιμή σε επαναλαμβανόμενες δόσεις, χωρίς να πειραχτεί η μακροβιότητά του από άλλα προβλήματα εκτός του καρκίνου. Στη δεύτερη δίνεται η ουσία υπό τη μορφή της επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Ο έλεγχος πραγματοποιείται το λιγότερο σε δύο είδη πειραματοζώων (συνήθως στον αρουραίο και στο ποντίκι) σε έναν ίσο αριθμό αρσενικών και θηλυκών και σε δύο δόσεις (τη μέγιστη ανεκτή και την μέγιστη ανεκτή/2 ή την μέγιστη ανεκτή/4). Η χορήγηση διαρκεί όλη την περίοδο της ζωής του ζώου. Οι ομάδες των ζώων, στα οποία γίνονται οι δοκιμές, είναι το λιγότερο 50 και η περίοδος χορήγησης της ουσίας ακολουθείται από μια ιστολογική εξέταση.

Τα προβλήματα αυτών των δοκιμασιών είναι ότι κρατούν μεγάλο χρονικό διάστημα (μέσος όρος 40 μήνες), απαιτούν μεγάλο αριθμό πειραματοζώων και στοιχίζουν ακριβά.

Εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, δηλαδή δείχνουν ότι η ουσία είναι καρκινογόνος, τότε αυτή θεωρείται καρκινογόνος για το είδος (ή τα είδη) αυτό των πειραματοζώων, ενώ, εάν είναι αρνητικά, τότε μένει να αποδειχθεί ότι και ο άνθρωπος αντιδρά αρνητικά. Σε περίπτωση πάντως θετικού αποτελέσματος, διαπιστώνεται η δυνατότητα πρόκλησης καρκίνου από την εξεταζόμενη ουσία.

Το πρόβλημα των δοκιμασιών αυτών είναι ότι, παρόλη τη χρήση μεγάλου αριθμού πειραματοζώων, καλύπτεται το 99% των περιπτώσεων. Υπάρχει δηλαδή 1% του πληθυσμού, που δεν καλύπτεται με την παραπάνω δοκιμασία. Εφόσον το προϊόν διατίθεται σε δεκάδες εκατομμυρίων ανθρώπων, σημαίνει ότι για εκατοντάδες χιλιάδες ατόμων δεν είναι βέβαιο ότι το προϊόν δεν μπορεί να προκαλέσει καρκίνο.

Στα καλλυντικά ορισμένες χρωστικές για τα μαλλιά βρέθηκε να προκαλούν μεταλλάξεις, όπως η μέτα- και η όρθο- φαινυλενο-

διαμίνες, η 2-νιτροπαραφαιλυλενοδιαμίνη, η μετα-τολουενοδιαμίνη. Ορισμένες από αυτές όπως η μετα-τολουενοδιαμίνη, η 2-νιτρο-παραφαιλυλενοδιαμίνη, όπως και άλλες βρέθηκαν να είναι καρκινογόνες. Ορισμένες, όπως η 2-νιτροπαραφαιλυλενοδιαμίνη, βρέθηκε να είναι καρκινογόνος και μετά από τοπική εφαρμογή.

Πλην του σχηματισμού των καρκινογόνων N-νίτρο παραγώγων, όπως της N-νιτροδισαιθανολαμίνης (NDELA), και άλλες ουσίες, όπως πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, που βρίσκονται στα ορυκτέλαια, μπορεί να είναι καρκινογόνοι.

II. Δοκιμασίες στον άνθρωπο

Εισαγωγή 19

Οι έλεγχοι της τοξικότητας των καλλυντικών γίνεται συνήθως με κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές. Η χρήση των εθελοντών πρέπει να δικαιολογείται απόλυτα, όσον αφορά την επικινδυνότητα της δοκιμασίας σε σχέση με το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Όσο η αναμενόμενη ωφέλεια για τον εθελοντή ή την κοινωνία είναι γενικά μικρή, τόσο η επικινδυνότητα πρέπει να είναι μικρή. Οι άνθρωποι δεν είναι πειραματόζωα, ώστε να ικανοποιείται η περιέργεια ορισμένων ερευνητών.

Η προστασία των εθελοντών από χώρα σε χώρα ποικίλλει, ενώ για τα φάρμακα υπάρχει συνήθως κάποιος κανονισμός για σωστή κλινική πράξη (good clinical practice). Μία επιτροπή ηθικής, που να επικυρώνει τα πρωτόκολλα για τα καλλυντικά, δεν υπάρχει.

a. Δοκιμασία ερεθιστικότητας 1, 2, 20

Αν και οι μελέτες στα ζώα δίνουν πολλές πληροφορίες και συμπεράσματα και έχουν ως ένα βαθμό αξιοπιστία (κυρίως στα κουνέλια), εν τούτοις έχουν τα όριά τους όσον αφορά τις ασθενώς ερεθιστικές ουσίες. Επίσης η μελέτη στον άνθρωπο μοιάζει απα-

ραίτη για τη καλύτερη αξιολόγηση της ερεθιστικότητας ορισμένων καλλυντικών προϊόντων.

Για μετρίως έως ισχυρώς ερεθιστικές ουσίες-σκευάσματα, η μία εφαρμογή του patch χρησιμοποιήθηκε για αρκετά χρόνια. Όπως και στη δοκιμασία του Draize, όπως αυτή περιγράφεται για τα ζώα, η ουσία προς δοκιμή εφαρμόζεται στο δέρμα μέσω ενός patch, και ο ερεθισμός προσδιορίζεται μετά από 24ωρη χρονική περίοδο. Για την εφαρμογή του προϊόντος μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικές «κοιλότητες-μικροί θάλαμοι» (Durhing, Finh), οι οποίοι βοηθούν στο να γίνει καλύτερος εγκλεισμός και στο να μη χάνεται προϊόν, το οποίο μπορεί να κατανέμεται σε μεγαλύτερη επιφάνεια από την ορισμένη.

Επειδή το ανθρώπινο δέρμα είναι λιγότερο ευαίσθητο στις ερεθιστικές ουσίες από το δέρμα των κουνελιών, η δοκιμασία που πραγματοποιείται είναι της επαναλαμβανομένης χορήγησης της ουσίας προς δοκιμή συνήθως για περίοδο 21 ημερών.

Συχνά χρησιμοποιείται η δοκιμασία των 21 ημερών, όπως περιγράφεται από τον Philips και συνεργάτες (η δοκιμασία των επαναλαμβανομένων χορηγήσεων ξεκίνησε από τον Finkelstein και βελτιώθηκε από άλλους ερευνητές έως τον Philips).

Οι ουσίες εφαρμόζονται καθημερινά στο ίδιο ανατομικό μέρος, στη πλάτη με patches, δηλαδή υπό συνθήκες εγκλεισμού. Κάθε ημέρα, 30 λεπτά μετά την εξαγωγή του κάθε patch, αξιολογείται ο ερεθισμός σε μία κλίμακα από 0-4 με συνδυασμό των απαντήσεων που λαμβάνονται, εκτιμώντας τη δημιουργία ερυθήματος και οιδήματος.

Είναι δυνατόν να γίνουν συγκρίσεις μεταξύ μίας αλλαγμένης κατά Draize δοκιμασίας στα ζώα και στον άνθρωπο.

β. Δοκιμασία ευαισθητοποίησης (πρόκλησης αλλεργίας)

Εισαγωγή 1

Η εκτέλεση των επιδερμικών δοκιμασιών, που είναι γνωστές σαν patch tests, μπορεί να αποκαλύψει τις αλλεργιογόνες ουσίες, στις οποίες ένας άνθρωπος είχε ευαισθητοποιηθεί στο παρελθόν.

Επειδή οι μέθοδοι των επιδερμικών δοκιμασιών μπορούσαν να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων κέντρων, που γινόντουσαν οι εξετάσεις, η Διεθνής Ερευνητική Ομάδα της Δερματίτιδας εξ Επαφής (I.C.D.R.G.) κατόρθωσε να καθιερώσει ενιαία πρωτόκολλα. Η καθιέρωση αυτή επέτρεψε την εκτέλεση συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών.

Η δοκιμασία εκτελείται στο πάνω μέρος της πλάτης. Οι προς εξέταση ουσίες εφαρμόζονται επί 48 ή 72 ώρες. Η απάντηση εξετάζεται είτε μετά από 48 και 96 ώρες (δύο εξετάσεις) είτε μετά από 72 ώρες (μία εξέταση). Τα αποτελέσματα, που πρέπει να αντανakλούν την ένταση της απάντησης, εκφράζονται με βάση κάποιο πρότυπο, που έχει καθοριστεί από την I.C.D.R.G.

Όλοι οι υποβαλλόμενοι στις επιδερμικές δοκιμασίες υπόκεινται σε μία δοκιμασία 20 προτύπων, που περιλαμβάνουν τα πλέον διαδεδομένα αλλεργιογόνα, όπως ορισμένα μέταλλα (χρώμο, νικέλιο, κοβάλτιο), εποξειδικές ρητίνες, φορμόλη, παραφαινυλοδιαμίνη, αλλεργιογόνα, που περιέχονται στο καουτσούκ, λανολίνη, νεομυκίνη, βάλαμο του Περού (baume de Perou), εστέρες του παρα-υδροξυβενζοϊκού οξέος (parabens) κ.ά. Επιπλέον κάθε ασθενής υπόκειται σε σειρά συμπληρωματικών δοκιμασιών, ανάλογα με το ιστορικό του και τα κλινικά ευρήματα. Υπάρχουν επίσης πρότυπες δοκιμασίες ανάλογα με το επάγγελμα του εξεταζομένου ή την ανάγκη της έρευνας για πιθανή αλλεργία σε αντιβιοτικά, αντισηπτικά, καλλυντικά, έκδοχα κ.ά. Στην πλειονότητα των ουσιών, που εξετάζονται σαν έκδοχο χρησιμοποιείται η κίτρινη βαζελίνη.

Όσον αφορά τα καλλυντικά, υπάρχουν σειρές δοκιμασιών προσαρμοσμένες στους ασθενείς, που είναι ύποπτοι για αλλεργία εξ επαφής. Τα αρώματα προκαλούν συχνά αλλεργίες. Ορισμένες από τις αλλεργιογόνες ουσίες, που περιέχονται στα αρώματα είναι το βάλαμο του Περού, η κινναμική αλκοόλη, η κινναμική αλδεΐδη, η ευγενόλη κ.ά.

Οι επιδερμικές δοκιμασίες, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω, δεν μπορούν να χρησιμεύσουν σαν μέσο για την πρόβλεψη της δυνατότητας πρόκλησης αλλεργίας μιας ουσίας ή ενός σκευάσματος. Οι δοκιμασίες αυτές είτε στον άνθρωπο είτε στα ζώα, θα είναι

χρήσιμες πριν τη διανομή στην αγορά ενός νέου μορίου που προορίζεται να έλθει σε επαφή με το δέρμα, να προσδιορισθεί η δυνατότητά του και η συχνότητά του στην πρόκληση αλλεργιών. Είναι τούτο ουσιώδες για τα καλλυντικά, τα οποία διακινούνται ελεύθερα και μπορεί να τύχουν ευρυτάτης χρήσης.

Αν και έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι, αυτές που έχουν επικρατήσει είναι η μέθοδος των Kligman και Epstein (1976) και η μέθοδος των Marzulli και Maibach (1973, 1974, 1976).

1. Μέθοδος Μεγιστοποίησης των Kligman και Epstein (1976)

Ο αριθμός των ανθρώπων και των δύο φύλων, που παίρνουν μέρος στη δοκιμασία, είναι 25 (δεν συμμετέχουν άνθρωποι γηραιάς ηλικίας λόγω μειωμένης ανοσοποιητικής λειτουργίας).

Όλοι οι λαμβάνοντες μέρος στη δοκιμασία υφίστανται πριν την έναρξη μία προ-δοκιμασία, για να εξακριβωθεί μήπως στο παρελθόν είχαν έλθει σε επαφή με την ουσία. Η προ-δοκιμασία γίνεται για την εξαίρεση όσων ήδη ήταν ευαισθητοποιημένοι, αλλά και αυτών των οποίων το δέρμα ερεθίζεται εύκολα, με συνέπεια να μη δίνουν ειδικές απαντήσεις.

Η δοκιμασία περιλαμβάνει την φάση της επαγωγής και τη φάση της αποκάλυψης. Η φάση της επαγωγής περιλαμβάνει την 24ωρη εφαρμογή διαλύματος 5% λαουρικού θειϊκού νατρίου, η οποία ακολουθείται από επτά 48ωρες εφαρμογές της υπό δοκιμή ουσίας (ή του σκευάσματος).

Η εφαρμογή γίνεται στο βραχίονα. Το λαουρικό θειϊκό νάτριο χρησιμοποιείται για τη πρόκληση ερεθισμού και συνεπώς την αύξηση της διαπερατότητας του πιθανού αλλεργιογόνου. Η συγκέντρωση της υπό εξέταση ουσίας πρέπει να είναι το λιγότερο πέντε φορές μεγαλύτερη από αυτή της κανονικής της χρήσης, για να αυξηθεί η πιθανότητα να βρεθεί αν είναι ή όχι ελαφρώς αλλεργιογόνος.

Μετά από μια περίοδο ηρεμίας 10 ημερών γίνεται η φάση της αποκάλυψης, σύμφωνα με την οποία εφαρμόζεται ένα διάλυμα λαουρικού θειϊκού νατρίου 2.5% επί μία ώρα, το οποίο ακολουθείται στην ίδια ανατομική επιφάνεια, από την εφαρμογή της ουσίας υπό συνθήκες έγκλεισης για 48 ώρες. Η φάση της αποκάλυψης γίνεται

στο δέρμα της πλάτης και περιλαμβάνει πάντοτε και μια δοκιμασία μάρτυρα, που γίνεται με την εφαρμογή επί μια ώρα του διαλύματος του λαουρικού θειϊκού νατρίου και κατόπιν την 48ωρη εφαρμογή υπό συνθήκες έγκλεισης κίτρινης βαζελίνης. Η ανάγνωση της δοκιμασίας γίνεται στις 48, 72 και 96 ώρες. Ανάλογα με την ένταση της απάντησης, οι ουσίες (τα σκευάσματα) κατατάσσονται σε αυτές οι οποίες δεν προκαλούν ευαισθητοποίηση έως αυτές οι οποίες προκαλούν ισχυρή ευαισθητοποίηση. Το κυριότερο πρόβλημα είναι η ανάγνωση και ερμηνεία των ψευδοθετικών αποτελεσμάτων, που οφείλονται στο λαουρικό θειϊκό νάτριο.

2. Μέθοδος των *Marzulli* και *Malbach* (1973, 1974, 1976) 1

Αποτελεί διαφοροποιημένη μέθοδο που είχε προτείνει ο Draize το 1959 για την πρόβλεψη της ευαισθητοποίησης. Διαφέρει της προηγούμενης (*Kligman* και *Erstein*) σε δύο κυρίως σημεία: α) από το ότι απαιτεί πολλούς εθελοντές (200) και β) δεν περιλαμβάνει ή προηγούμενο ερεθισμό της ζώνης εφαρμογής από διάλυμα λαουρικού θειϊκού νατρίου.

Η φάση επαγωγής περιλαμβάνει 10 διαδοχικές εφαρμογές της ουσίας η οποία εξετάζεται για 48 ώρες τη φορά, υπό συνθήκες εγκλεισμού. Μετά από περίοδο ηρεμίας δύο εβδομάδων ακολουθεί η φάση της αποκάλυψης, η οποία περιλαμβάνει μία εφαρμογή της ουσίας σε ένα διαφορετικό ανατομικό μέρος από αυτό της φάσης επαγωγής. Η ανάγνωση γίνεται στις 72 ώρες.

Οι περισσότερες από τις πρόσφατες μελέτες, τις σχετικές με την δυνατότητα πρόκλησης αλλεργίας από μια ουσία, αναφέρονται στη μια ή την άλλη από τις αναφερθείσες μεθόδους. Η μέθοδος της μεγιστοποίησης των *Kligman* και *Erstein* είναι πιο «επιθετική», διότι επιτρέπει τον καλύτερο εντοπισμό των «ασθενών» αλλεργιογόνων ή των μορίων με μικρή διαπερατότητα στο δέρμα.

3. Δοκιμασία σε Συνθήκες Πραγματικής Χρήσης 1

Εάν η οι λαμβανόμενες αντιδράσεις είναι αμελητέες, το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ως ασφαλές για την είσοδό του στην αγορά.

Το προϊόν δίνεται στους συμμετέχοντες στη μελέτη, από τους οποίους ζητείται είτε να το χρησιμοποιήσουν, όπως πρόκειται να γίνει από τους μελλοντικούς καταναλωτές του, είτε να το εφαρμόζουν με εντριβή αρκετές φορές την ημέρα π.χ. στην πτυχή του αγκώνα. Εάν οι λαμβανόμενες αντιδράσεις είναι αμελητέες, τότε το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί σαν ασφαλές για να κυκλοφορήσει στην αγορά.

γ. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας 1, 2

Δοκιμασίες φωτοτοξικότητας μπορούν να γίνουν στον άνθρωπο, γιατί μικρές μόνο επιφάνειες δέρματος εκτίθενται στην ακτινοβολία. Δεν υπάρχει πρόβλημα να γίνει μία δοκιμασία φωτοτοξικότητας στην πλάτη ή στο βραχίονα. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι να δημιουργηθεί δερματίτιδα σε μία μικρή επιφάνεια του δέρματος, η οποία επουλώνεται γρήγορα. Επίσης για μήνες ή εβδομάδες μπορεί να δημιουργηθεί και να παραμείνει στην επιφάνεια, που υπέστη ακτινοβολία, μια υπερμελάγχρωση.

Επειδή η δερματίτιδα μπορεί να δημιουργηθεί σχεδόν σε όλους τους εθελοντές, δεν είναι ανάγκη να χρησιμοποιηθεί μεγάλο δείγμα εθελοντών. Με ικανοποιητική δόση ακτινοβολίας, καθώς και με σημαντική απορρόφηση της ουσίας από το δέρμα, η δερματίτιδα θα δημιουργηθεί. Η απορρόφηση από το δέρμα μπορεί να αυξηθεί με τη μείωση του φραγμού του δέρματος, που αποτελεί η κεράτινη στοιβάδα με τη βοήθεια κολλητικής ταινίας scotch, με την αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας στο έκδοχο, με την εφαρμογή της ουσίας σε ανατομικό μέρος, όπου η απορρόφηση είναι συγκριτικά μεγαλύτερη κ.ά.

Η δοκιμασία των φωτοτοξικών ουσιών, όπως περιγράφεται, δεν ανταποκρίνεται στις πραγματικές συνθήκες χρήσης. Οι δοκιμασίες αυτές απλώς δείχνουν το φωτοτοξικό «δυναμικό» μιας ουσίας και τη δυνατότητά της να δράσει φωτοτοξικά. Τα συμπεράσματα αυτά απλώς θα βοηθήσουν, όταν γίνεται αναγωγή τους στις πραγματικές συνθήκες χρήσης.

Οι φωτοτοξικές δοκιμασίες στον άνθρωπο, πρέπει να προηγούνται από αντίστοιχες δοκιμασίες στα πειραματόζωα.

δ. Δοκιμασία φωτοευαισθητοποίησης (Φωτοαλλεργίας) 1, 2

Όταν μια ουσία (προϊόν) έχει πρωτίτερα δοκιμαστεί στα ινδικά χοιρίδια, τότε μπορεί να υποστεί δοκιμασία στον άνθρωπο. Οι δοκιμασίες, που μπορεί να υποστεί, είναι δοκιμασίες πρόβλεψης και δοκιμασία σε πραγματικές συνθήκες χρήσης.

Οι δοκιμασίες είναι παρόμοιες με αυτές της ευαισθητοποίησης με τη διαφορά ότι στη φωτοευαισθητοποίηση παρεμβαίνουν και οι υπεριώδεις ακτίνες. Μία δοκιμασία είναι αυτή, που προέρχεται από τη τροποποιημένη Draize δοκιμασία με τη προσθήκη της κατάλληλης ποσοτικά και ποιοτικά υπεριώδους ακτινοβολίας. Οι συνθήκες εγκλεισμού σταματούν (τα patches βγαίνουν) στις 24 ώρες και το δέρμα υφίσταται ακτινοβολία UVB με χορήγηση τριών ελάχιστων ερυθρηματώδων δόσεων και μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας UVA. Στη δοκιμασία της φωτομεγιστοποίησης των Kaibey και Kligman το δέρμα υφίσταται ακτινοβολία πέντε φορές αντί των δέκα, που υφίσταται στην τροποποιημένη δοκιμασία του Draize.

Όπως συμβαίνει και με τα ζώα, οι περισσότεροι άνθρωποι ήταν επίσης ευαίσθητοι (παρουσίαζαν αλλεργία) και με ατελή επαφή με τις ουσίες, που προκαλούν φωτοευαισθητοποίηση.

Η αναγωγή των αποτελεσμάτων, που λαμβάνονται με αυτές τις μεθόδους στις πραγματικές συνθήκες χρήσης χρήζουν περαιτέρω προσδιορισμού.

III. Αξιολόγηση της τοξικότητας ενός προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες χρήσης 13

Στην αξιολόγηση της τοξικότητας των καλλυντικών προϊόντων μπορεί να βοηθήσει και μελέτη του προϊόντος με τη βοήθεια εθελοντών καταναλωτών (panel), στους οποίους μεταξύ των άλλων ερωτήσεων μπορεί να τεθεί π.χ. και η ερώτηση «τι δεν σας άρεσε στο προϊόν;». Στο αρχικό διάστημα, μέχρι να το συνηθίσουν το προϊόν, μπορεί να υπάρξουν δυσαρέσκειες για το προϊόν, που

μπορεί να μην οφείλονται σε τοξικολογικές παρενέργειές του. Σε περίπτωση όμως, που οι δυσαρέσκειες συνεχισθούν, είναι πιθανόν το προϊόν να έχει κάποια τοξική δράση, η οποία θα πρέπει να διερευνηθεί, π.χ. να διερευνηθεί ποιό συστατικό θα μπορούσε να εμφανίσει την τοξική δράση.

Η αιτιολόγηση της τοξικότητας των καλλυντικών δεν σταματάει ποτέ, ούτε όταν το προϊόν κυκλοφορήσει στην αγορά. Είναι σημαντικό να καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειές του.

Καλό είναι λοιπόν, όταν παράγεται ένα νέο προϊόν και διατίθεται στην αγορά να δίνεται μαζί με τις οδηγίες χρήσης του προς συμπλήρωση και ένα μικρό φυλλάδιο, στο οποίο να μπορεί να σημειώσει ο καταναλωτής τυχόν προβλήματα, που μπορεί να διαπιστώσει κατά τη χρήση του, όπως π.χ. ένα κνησμό ή ένα ερεθισμό. Με τον τρόπο αυτόν παρακολουθείται το προϊόν σε πραγματικές συνθήκες χρήσης.

Με την πολύ επιμελημένη αυτή τακτική επιβεβαιώνονται ή μη οι δοκιμασίες πρόβλεψης της τοξικότητας, βελτώνεται το προϊόν με την αφαίρεση πιθανόν συστατικών υπεύθυνων για κάποια παρενέργεια και ενδεχόμενης με την προσθήκη άλλων δημιουργούνται προϊόντα, των οποίων οι βάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρότυπα χαμηλής τοξικότητας.

IV. In vitro τοξικολογικές δοκιμασίες

Εισαγωγή 19, 20

Τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια αναπτύσσονται in vitro μέθοδοι, που σκοπό έχουν την ανάπτυξη μεθόδων, που θα προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες γύρω από την ασφάλεια, τόσο των πρώτων υλών, όσο και των τελικών καλλυντικών προϊόντων.

Η μεγάλη στροφή προς τις in vitro δοκιμασίες, η έρευνα προς τις οποίες εντάθηκε ακόμη περισσότερο τα τελευταία χρόνια, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις πιέσεις που ασκήθηκαν από διάφορες φιλοζωϊκές εταιρείες. Η νομοθεσία προβλέπει ότι από τις

αρχές του 1998 οι δοκιμασίες στα ζώα θα μπορούσαν να υποκατασταθούν από *in vitro* δοκιμασίες, εφόσον όμως οι τελευταίες φτάσουν να δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα σε σχέση με την πρόβλεψη της τοξικότητας *in vivo*.

Έχει αναπτυχθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός *in vitro* μεθόδων, που ονομάζονται επίσης και εναλλακτικές μέθοδοι, που σκοπό έχουν την αξιολόγηση της ερεθιστικότητας στο μάτι και στο δέρμα, της φωτοτοξικότητας, της πρόκλησης διάβρωσης, της ευαισθητοποίησης. Εάν επιτευχθεί ο στόχος τους, που είναι επιτυχής πρόβλεψη της *in vivo* τοξικότητας, τότε το επόμενο βήμα θα είναι η καθιέρωση τους και πιθανόν η δια νόμου αναγνώρισή τους.

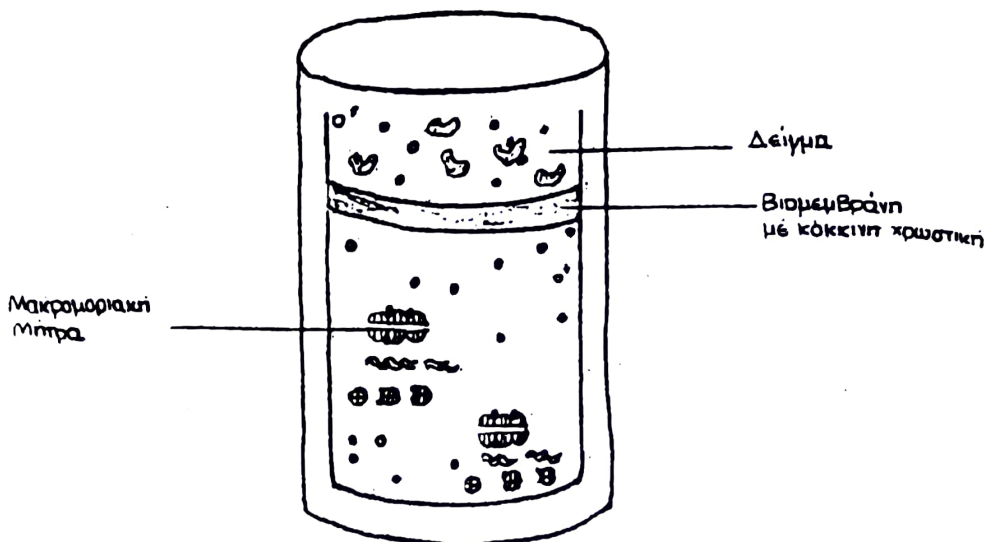
Ως γνωστόν, οι δοκιμασίες τοξικότητας (ερεθιστικότητα, ευαισθητοποίηση) στα ζώα και στον άνθρωπο εκτιμώνται συνήθως με εξωτερικά συμπτώματα, παραδείγματος χάριν με το ερύθημα ή το οίδημα, δηλαδή με παραμέτρους, που δεν είναι δυνατόν να μετρηθούν *in vitro*. Για την υπερπήδηση αυτού του εμποδίου γίνεται προσπάθεια συσχετισμού, παραδείγματος χάριν της ερεθιστικότητας *in vivo* με άλλες παραμέτρους, όπως με ορισμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, με τον προσδιορισμό της θνησιμότητας των κυττάρων ή με τον προσδιορισμό ουσιών, όπως είναι οι προσταγλανδίνες, οι οποίες χαρακτηρίζουν τη φλεγμονή.

IV.1. *In vitro* αξιολόγηση της ερεθιστικότητας των ουσιών στο δέρμα

α. Φυσικοχημικές μέθοδοι

1. Βιομακρομοριακή μέθοδος Skintex 23

Βασίζεται στη χρήση βιομακρομορίων στόχων για τη πρόβλεψη της ερεθιστικότητας *in vivo*. Το μοντέλο Skintex περιλαμβάνει δύο «διαμερίσματα» (σχήμα 9). Το πρώτο διαμέρισμα αποτελεί μια μεμ-



Σχήμα 9. Το πρότυπο Skintex.

βράνη, που παίζει το ρόλο του φραγμού. Σ' αυτή περιέχεται κερατίνη, κολλαγόνο και μία χρωστική. Οι ουσίες μπορούν να απορροφηθούν από αυτή την βιομεμβράνη ή να τη διαπεράσουν προς το δεύτερο διαμέρισμα, που είναι μία μακρομοριακή μήτρα. Αλλαγές στην ακεραιότητα του πρώτου διαμερίσματος, που μπορεί να οφείλονται στην προσρόφηση του προς ανάλυση υλικού από την κερατίνη, μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση χρωστικής ουσίας.

Στο δεύτερο διαμέρισμα περιέχονται ίνες πρωτεΐνης, που είναι διευθετημένες στο χώρο μαζί με το κολλαγόνο, ώστε να σχηματίζεται μία διαφανής μήτρα (περιέχονται επίσης και άλλες ουσίες, όπως αμινοξέα, γλυκοζαμινογλυκάνες, λιπαρά οξέα κ.ά.). Ερεθιστικές ουσίες αλλάζουν τη διαμόρφωση ή/και την ενυδάτωση των ινών της πρωτεΐνης, δημιουργώντας το θόλωμα.

Η βιομεμβράνη, που αποτελεί το πρώτο διαμέρισμα κατασκευάστηκε με τέτοιο τρόπο, ώστε να αξιολογείται η επίδραση των ουσιών, που είτε αλλοιώνουν είτε συνδέονται με συστατικά της κερατίνης στοιβάδας.

Το δεύτερο διαμέρισμα με τις αλλαγές, που μπορεί να συμβούν στη διαμόρφωση και την ενυδάτωση της πρωτεΐνης, προσο-

μοιάζει με τις αλλαγές, που μπορεί να συμβούν σε περιπτώσεις ερεθισμού στο χόριο. Στόχος του μοντέλου Skintex είναι να αναπαράγει τα αποτελέσματα, που λαμβάνονται στον άνθρωπο και στο κουνέλι.

Γενικώς τα συγκριτικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, αφού λαμβάνονται σχετικά ικανοποιητικές σχέσεις μεταξύ των *in vivo* και *in vitro* δεδομένων.

2. Ταξινόμηση του προϊόντος σαν διαβρωτικού ή ερεθιστικού σε συνάρτηση με το pH και την περιεκτικότητά του σε οξύ ή βάση 24.

Ισχύει για προϊόντα που περιέχουν όξινες ή βασικές ουσίες και των οποίων το pH είτε είναι μεγαλύτερο του 10 είτε μικρότερο του 4.

Το pH και η περιεκτικότητα του σκευάσματος προσδιορίζεται σε οξύ ή βάση με αντίδραση εξουδετέρωσης, για μεν το οξύ η περιεκτικότητα του έως να γίνει το pH 4, για δε τη βάση έως να γίνει το pH 10.

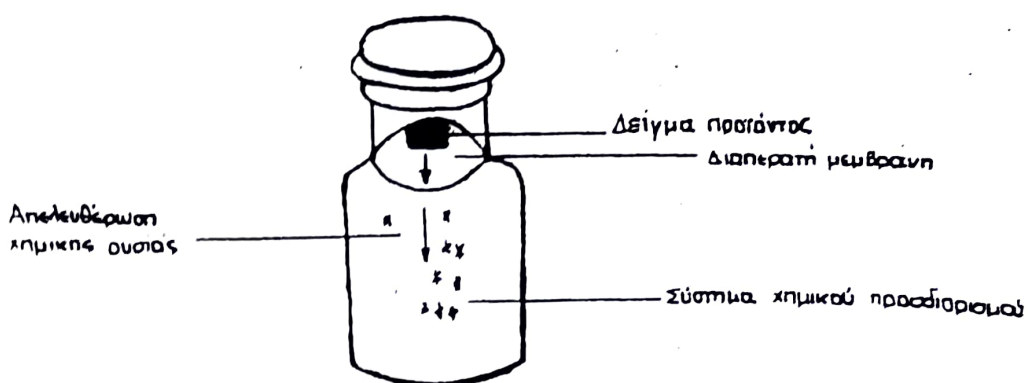
Η μέθοδος αυτή, λόγω του υψηλού ή χαμηλού pH, που απαιτείται για να εφαρμοστεί, αφορά περισσότερο τοξικές πρώτες ύλες, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα καλλυντικά.

3. Άλλες μέθοδοι

Υπάρχουν και άλλες φυσικοχημικές μέθοδοι αξιολόγησης των καλλυντικών, οι οποίες όμως στην πλειονότητά τους, δεν αφορούν τελικά καλλυντικά προϊόντα, αλλά περισσότερο τοξικές πρώτες ύλες.

4. Σύστημα πρόβλεψης της διαβρωτικότητας των ουσιών (corrositex) 25

Βασίζεται στις αλλαγές, που μπορούν να συμβούν σε μακρομόρια, που είναι δυνατόν να αντιδράσουν με ουσίες. Στο σύστημα αυτό ένας βιοφραγμός έχει δημιουργηθεί. Ουσίες, που μπορούν να καταστρέψουν την ακεραιότητα του βιοφραγμού, μπορούν να



Σχήμα 10. Το πρότυπο Corositex.

προσδιοριστούν με ένα σύστημα προσδιορισμού πολλών διαφορετικών χημικών ουσιών (σχήμα 10).

5. Επίδραση του pK_a των ουσιών στον ερεθισμό του δέρματος 26

Αν θεωρεί κανείς το pK_a της ουσίας υπάρχει μόνο για να αξιολογήσει την ερεθιστικότητα του είναι υπεραπλούστευση. Εντούτοις φαίνεται ότι ο ερεθισμός του δέρματος, όπως αξιολογείται με το ερύθημα, το οίδημα ή με αξιολόγηση της χρώσης, σχετίζεται με το pK_a . Ειδικά για αλκαλικές ουσίες προτείνεται ένα ευθύγραμμο λογαριθμικό μοντέλο πρόβλεψης της ερεθιστικότητας.

β. Κυτταρικές καλλιέργειες 21, 27, 28, 29

Οι κυτταρικές καλλιέργειες είναι από τις πλέον υποσχόμενες μελλοντικά μεθόδους αξιολόγησης των πρώτων υλών, που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, και των τελικών προϊόντων.

Ο τρόπος, με τον οποίο γίνεται η αξιολόγηση του βαθμού ερεθιστικότητας, συνδέεται κυρίως με τη βιωσιμότητα των κυττάρων, με το ρυθμό ανάπτυξης των κυττάρων, με τη βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών, με την απελευθέρωση ουσιών που μπορούν να χαρακτηρίσουν μία φλεγμονώδη αντίδραση.

Για τη βιωσιμότητα των κυττάρων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν χρωστικές ουσίες, όπως ένα παράγωγο του βρωμιούχου τετραζολίου (MTT), το ουδέτερο ερυθρό (Neutral Red) και το μπλε του

τρυπάν (Trypan Blue). Στην περίπτωση ύπαρξης νεκρών κυττάρων, τότε όσον αφορά το ουδέτερο ερυθρό και το παράγωγο του βρωμιούχου τετραζολίου, η χρώση μειώνεται. Η εκτίμηση της χρώσης γίνεται με φασματοφωτόμετρο. Το μπλε του τρυπάν βάφει με έντονο χρώμα τα νεκρά κύτταρα.

Επειδή το παράγωγο του βρωμιούχου τετραζολίου (MTT) ανάγεται σε περίπτωση, που η ουσία ή το σκεύασμα περιέχει ομάδα θειόλης, αποφεύγεται η χρήση της μαζί με τέτοιες ουσίες.

Η εκτίμηση της κυτταρικής βλάβης μπορεί να γίνει με τη μέτρηση του ενζύμου της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), η οποία βρίσκεται κανονικά μέσα στο κυτταρόπλασμα και σε περίπτωση βλάβης π.χ. της κυτταρικής μεμβράνης, μπορεί να βρεθεί στο μεσοκυττάριο χώρο. Η μέτρηση αυτή μπορεί να γίνει με φασματοφωτομετρική ανάλυση.

Ως δείκτες της δημιουργίας φλεγμονής μπορεί να προσδιορισθούν η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2), η ιντερλευκίνη 1α και η ιντερλευκίνη 6, που προσδιορίζονται συνήθως με ραδιοανοσολογική ανάλυση (R.I.A.).

Τα κύτταρα, στα οποία γίνονται οι μελέτες, είναι είτε ινοβλάστες είτε κερατινοκύτταρα είτε συνδυασμός αυτών. Συγκαλλιέργεια των κερατινοκυττάρων με ινοβλάστες είναι απαραίτητη για να διατηρήσουν τη διαφοροποίησή τους. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται και ειδικά τροφικά μέσα, που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξή τους.

Ορισμένοι ερευνητές κατάφεραν μάλιστα, όπως αναφέρεται παρακάτω αναλυτικότερα, να αναπτύξουν κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες μαζί με την χρησιμοποίηση μίας βάσης, στην οποία αναπτύσσονται τα κύτταρα, που είναι είτε δίκτυο νάυλον είτε γέλη κολλαγόνου. Η συγκαλλιέργεια αυτή έχει σαν αποτέλεσμα να διαφοροποιούνται τα κερατινοκύτταρα, ώστε να λαμβάνεται ένα είδος κεράτινης στοιβάδας.

Σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με αντίστοιχα in vivo, έδωσαν παρατηρήσεις σε μορφολογικές αλλαγές, σε πολλαπλασιασμό και κυτταροτοξικότητα ενός περιορισμένου αριθμού κατιονικών, ανιονικών και μη ιονικών επιφανειοδραστικών ουσιών.

Πάντως ακριβέστερα αποτελέσματα, όσον αφορά την αξιολόγηση της ερεθιστικότητας των ουσιών, αναμένονται να ληφθούν από τον προσδιορισμό των ουσιών, που αποτελούν τους δείκτες της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Τα πλεονεκτήματα των μετρήσεων ερεθιστικότητας των ουσιών στις κυτταροκαλλιέργειες είναι πολλά. Μεταξύ αυτών διακρίνονται: 1. οι δοκιμασίες μπορούν να γίνονται απευθείας σε ανθρώπινα κύτταρα, 2. οι μετρήσεις είναι ποσοτικές, 3. μπορεί να αναπτυχθούν εύκολα, διατηρώντας προμήθειες κυττάρων σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία και 4. απαιτείται μικρή περίοδος χρόνου για να εκτελεσθούν.

Από τα μειονεκτήματα είναι ότι τυπικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυρίως τα κερατινοκύτταρα και οι ινοβλάστες σαν τύποι κυττάρων. Κύτταρα, σαν αυτά του Λάγκερχανς και μακροφάγα κύτταρα, συνήθως δεν ανευρίσκονται, οπότε είναι δυνατόν να επηρεασθεί η φλεγμονώδης αντίδραση. Η κεράτινη στοιβάδα λείπει και τύπος αυτής, όχι δηλαδή η ίδια ακριβώς, που υπάρχει *in vivo*, βρίσκεται μόνο στα λεγόμενα ισοδύναμα δέρματος, που αναφέρονται παρακάτω. Αλλάζει και ο μεταβολισμός των κυττάρων *in vitro*. Επίσης ουσίες, που είναι ελάχιστα διαλυτές ή αδιάλυτες στο νερό, δεν είναι συμβατές για να δοκιμασθούν σε καλλιέργειες κυττάρων, γιατί τα κύτταρα είναι βυθισμένα σε υδατικό μέσον. Το πρόβλημα είναι περισσότερο εμφανές με τις κόνεις.

Οι κυτταρικές καλλιέργειες, όπως αυτές αναφέρθηκαν, είναι χρήσιμες, όταν υπάρχουν ερευνητικοί σκοποί, π.χ. για την κατανόηση του τι συμβαίνει σε κυτταρικό επίπεδο, όταν το δέρμα έλθει σε επαφή με μία τοξική ουσία.

Ένα *in vitro* σύστημα, που απαντάται στις κυτταρικές καλλιέργειες, είναι το μικροφυσιόμετρο (silicon microphysiometer), το οποίο είναι όργανο που μπορεί να ανιχνεύσει μικρές αλλαγές στο μεταβολισμό μία στοιβάδας κυττάρων. Ενδιαφέρον επίσης σαν μοντέλο μοιάζει να είναι η καλλιέργεια της γύρης των κόκκων του καπνού, που έχουν την ικανότητα σχηματισμού σωληνίσκων, των οποίων η αύξηση αξιολογείται.

γ. Ισοδύναμα δέρματος-επιδερμίδας 21, 30

Οι μέθοδοι για την παρασκευή τύπων ανθρωπίνου δέρματος-επιδερμίδας στο εργαστήριο προέρχονται από την έρευνα για τη θεραπεία των εγκαυμάτων. Αυτή λοιπόν τη γνώση, όπως π.χ. την εργαστηριακή παρασκευή μοσχευμάτων δέρματος, αξιοποίησαν για την παρασκευή δέρματος ή επιδερμίδας, που προέρχεται από καλλιέργειες κυττάρων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τοξικολογικούς ελέγχους.

Η ανάπτυξη των παραπάνω καλλιέργειών, δεν είναι μονοστοιβαδική, όπως συνήθως είναι οι καλλιέργειες των κυττάρων, αλλά πολυστοιβαδική και γίνεται στις τρεις διαστάσεις του χώρου. Χαρακτηριστικό τους είναι ότι η επιφάνειά τους έρχεται σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα και στα μοντέλα, όπου αναπαράγεται η επιδερμίδα. Αυτή είναι πλήρως διαφοροποιημένη και σχηματίζει ακόμη και κεράτινη στοιβάδα.

Παραδείγματα συστημάτων, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν, είναι:

1. Ανασύσταση της ανθρώπινης επιδερμίδας, που προέρχεται από την ανάπτυξη κερατινοκυττάρων σε αδρανή φίλτρα με ειδικά τροφικά μέσα.
2. Ανασύσταση ανθρωπίνου δέρματος με καλλιέργεια επιδερμικών κυττάρων σε υπόστρωμα χορίου, του οποίου τα κύτταρα έχουν νεκρωθεί.
3. Ανασύσταση δέρματος από καλλιέργεια ινοβλαστών και στη συνέχεια κερατινοκυττάρων σε δίκτυο νάυλον.
4. Ανασύσταση ισοδύναμου χορίου και ισοδύναμου δέρματος. Το ισοδύναμο του χορίου παρασκευάζεται, με καλλιέργειες ινοβλαστών σε μήτρα βοδινού κολλαγόνου. Εάν προστεθούν κερατινοκύτταρα, τότε δημιουργείται ανασύσταση όλου του δέρματος, που μοιάζει με το δέρμα *in vivo*.
5. Ανασύσταση του δέρματος με καλλιέργεια κερατινοκυττάρων σε μήτρες, των οποίων η σύνθεση περιέχει συστατικά του χορίου π.χ. μείγμα κολλαγόνου-γλυκοζαμινογλυκανών.

Τα κυριότερα πλεονεκτήματα της ανασύστασης του δέρματος, σε σχέση με τις «παραδοσιακές» καλλιέργειες κυττάρων, είναι:

1. Από βιοχημική άποψη, μελέτες δείχνουν ότι τα ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων είναι παρόντα στην επιδερμίδα, που έχει ανασυσταθεί.

2. Η επιδερμίδα παρουσιάζει και τη λειτουργία του φραγμού στην είσοδο των ουσιών με την ανασύσταση της κεράτινης στοιβάδας, που είναι πολύ σημαντική, αφού προσδιορίζει ουσιαστικά το ποσοστό απορρόφησης της ουσίας και κατά συνέπεια την τοξικότητα, η οποία είναι ανάλογη της απορροφημένης δόσης.

Σε μελέτες που έγιναν, συγκρίνοντας τη βιωσιμότητα των κυττάρων και την απελευθέρωση ουσιών δεικτών της φλεγμονής, μετά από εφαρμογή διαφόρων επιφανειοδραστικών ουσιών και διαλύματος φορμαλδεϋδης σε μονοστοιβαδική και πολυστοιβαδική καλλιέργεια, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές. Για μεν τη βιωσιμότητα των κυττάρων η διαφορά έφτασε έως παραπάνω από 200 φορές, ενώ παρατηρήθηκαν διαφορές και για τους δείκτες της φλεγμονής, όπως π.χ. για την ιντερλευκίνη 1α. Οι διαφορές αυτές, οι οποίες οφείλονταν κυρίως στη λειτουργία του φραγμού της κεράτινης στοιβάδας ήταν συνήθως διαφορετικές για τις διάφορες ουσίες που εξετάστηκαν, π.χ. ήταν 80 περίπου φορές για το διάλυμα της φορμαλδεϋδης και μόνο 10 φορές για το λαουρικό θειικό νάτριο. Η ποικιλία αυτή δείχνει ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει κανείς ένα απλό παράγοντα με τον οποίο να διορθώνει τις τιμές που βρίσκει με τις μονοστοιβαδικές καλλιέργειες. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί και τη χρήση των ισοδυνάμων επιδερμίδας-δέρματος σε μελέτες της τοξικότητας τοπικά, ενώ μπορεί να σκεφτεί κανείς ότι η ύπαρξη της κεράτινης στοιβάδας συμβάλλει στην προσέγγιση των αποτελεσμάτων κυτταροτοξικότητας με τα αντίστοιχα *in vivo*.

3. Τα ισοδύναμα δέρματος-επιδερμίδας έρχονται σε απευθείας επαφή με τον αέρα. Κατά συνέπεια η τοπική εφαρμογή χημικών ουσιών οποιασδήποτε φύσης, στερεών, ημιστερεών κ.λ.π., μπορεί να γίνει *in vitro* με συνθήκες, που είναι παρόμοιες με τις *in vivo*. Επίσης δεν υπάρχει το πρόβλημα της μη διαλυτότητας ή της

ασυμβατότητας με το μέσο, στο οποίο εμποτίζονται τα κύτταρα στις συνηθισμένες καλλιέργειες κυττάρων.

Οι έλεγχοι που γίνονται στις παραπάνω δομές επιδερμίδας-δέρματος είναι ό,τι και στις «παραδοσιακές» κυτταρικές καλλιέργειες, δηλαδή μελέτες βιωσιμότητας και μορφολογικών αλλαγών των κυττάρων, ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης (με προσδιορισμό της γαλακτικής δεϋδρογενάσης), απελευθέρωσης δεικτών φλεγμονής (προσδιορισμός προσταγλανδινών E_2 , ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 6).

Τα ισοδύναμα της επιδερμίδας, τα οποία προκύπτουν από την ανασύστασή της, παρασκευάζονται αρκετά εύκολα. Ένα σημαντικό τους μειονέκτημα είναι ότι είναι παρασκευασμένα σε τεχνητά υποστρώματα τα οποία δεν περιέχουν κύτταρα του συνδετικού ιστού του χορίου. Κατά συνέπεια, πιθανή τοξική δράση των εξεταζομένων ουσιών στα κύτταρα αυτά δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί.

Τα ισοδύναμα του δέρματος προκύπτουν από την καλλιέργεια των επιδερμικών κυττάρων, στην ενδοεπιφάνεια υγρού αέρα, τα οποία αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται σε υποστρώματα είτε χορίου είτε που μοιάζει με χόριο. Τα πλεονεκτήματα ενός τέτοιου συστήματος εξαρτώνται από την ποιότητα του υποστρώματος. Όταν αυτό περιέχει και ινοβλάστες, αυτή δεν είναι σαν τους φυσιολογικούς και διαφέρουν τα αποτελέσματα από εργαστήριο σε εργαστήριο, ενώ όταν περιέχουν κατασκευασμένα υποκατάστατα χορίου, όπως αυτά που περιέχουν κολλαγόνο ή πολυμερή κολλαγόνου-γλυκοζοαμινογλυκανών δίνουν μεν αναπαγωγίμα αποτελέσματα αλλά λείπουν οι ινοβλάστες.

δ. Αξιολόγηση *in vitro* της ικανότητας διάβρωσης ουσιών στο δέρμα 31

Στην παραπάνω περίπτωση μπορεί να αξιολογηθεί σε πτωματικό ανθρώπινο δέρμα η διάβρωση, που μπορεί να προκαλέσει μία ουσία. Η διάβρωση αξιολογείται με εκτίμηση της βλάβης, που υφίσταται η κεράτινη στοιβάδα με τη μέτρηση της ηλεκτρικής αντίστασης του δέρματος.

IV.2. In vitro αξιολόγηση της ερεθιστικότητας των ουσιών στο μάτι

α. Φυσικοχημική μέθοδος

1. Βιομακρομοριακή μέθοδος Eyetex 21, 32

Η παραπάνω μέθοδος δείχνει, με βάση τις αλλαγές, που προκαλούνται σε μακρομοριακή μήτρα πρωτεϊνικής κυρίως φύσης, την αδιαφάνεια ή τη θολερότητα, που προκαλείται στον κερατοειδή χιτώνα με την επίδραση τοξικών ουσιών. Η μακρομοριακή μήτρα, πλην των πρωτεϊνών, περιέχει επιπλέον, μεταξύ των άλλων, λιπίδια, υδρογονάνθρακες, γλυκοζαμινογλυκάνες και άλλες ουσίες.

Η συμπεριφορά αυτή της συνθετικής μήτρας μοιάζει με εκείνη του κερατοειδούς χιτώνα του ματιού in vivo δημιουργώντας θολερότητα, η οποία μπορεί να μετρηθεί με ένα φασματοφωτόμετρο.

Η μέθοδος αξιολόγησης βασίζεται στη παρατήρηση, ότι οι διαφορετικοί τύποι χημικών ερεθιστικών ουσιών, προκαλούν συσσωμάτωση των πρωτεϊνών της μήτρας. Το μέγεθος της συσσωμάτωσης που λαμβάνεται είναι ευθέως ανάλογο της τοξικολογικής δράσης της εξεταζόμενης στο μάτι ουσίας. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε εδώ και περισσότερο από ένα αιώνα στα κατεστραμμένα από χημικές ουσίες μάτια.

Αυτό το σύστημα πωλείται έτοιμο στο εμπόριο (kit). Με ειδική προσθήκη μεμβράνης είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και από ουσίες, που δεν είναι υδατοδιαλυτές, ή αδιαφανείς, ή έγχρωμες.

β. Καλλιέργειες κυττάρων 21, 33, 34

1. Καλλιέργεια ινοβλαστών

Γίνεται προσδιορισμός της θανατηφόρου δόσης για το 50% των ινοβλαστών (LC50). Η μέθοδος συγκρίνεται με την διαφοροποιημένη μέθοδο του Draize για το μάτι. Για ουσίες, όπως τα επιφα-

νειοδραστικά, τα αποτελέσματα ήταν ενώ για άλλες, όπως τα συνηρητικά, ήταν λιγότερο ικανοποιητικά.

2. Ισοδύναμο χορίου

Με καλλιέργεια των ινοβλαστών π.χ. σε δίκτυο νάυλον είναι δυνατόν να αναπτυχθούν οι ινοβλάστες στις τρεις διαστάσεις του χώρου και να ληφθεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, ισοδύναμο χορίου. Αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μοντέλο για την αξιολόγηση της τοξικότητας των ουσιών στο μάτι. Ελέγχεται είτε η θνησιμότητα των κυττάρων με τη χρωστική ουδέτερο ερυθρό (N.R.), είτε η πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης, με την μέτρηση π.χ. της προσταγλανδίνης E₂. Η μέτρηση της προσταγλανδίνης φαίνεται να δίνει καλύτερα, συγκριτικά με τα *in vivo*, αποτελέσματα από την μέτρηση της χρωστικής.

γ. Μικρόβια (*Microtox*) 35

Ορισμένα στελέχη μικροοργανισμών που παράγουν φωταύγεια, έχουν την ιδιότητα να μετατρέπουν 10% της ενεργείας τους, σε φως, μέσω ειδικής μεταβολικής οδού. Η ειδική αυτή μεταβολική οδός έχει άμεση σχέση με την αναπνοή του μικροοργανισμού. Κάθε αλλαγή στον κυτταρικό μεταβολισμό ή καταστροφή της κυτταρικής δομής π.χ. της μεμβράνης, έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή στην αναπνοή, που συνοδεύεται από ταυτόχρονη αλλαγή στη βιοφωταύγεια. Η παρουσία λοιπόν τοξικών ουσιών, που μπορεί να αλλοιώσει τον κυτταρικό μεταβολισμό, μπορεί εύκολα να γίνει αντιληπτή με τη μέτρηση της αλλαγής στο φως.

Αυτή η μέθοδος προτείνεται για την αξιολόγηση της ερεθιστικότητας στο μάτι, αλλά και της τοξικότητας του προϊόντος. Είναι μέθοδος αρκετά ευαίσθητη.

δ. Κερατοειδής χιτώνας βόειου οφθαλμού

Γίνεται απευθείας εκτίμηση της πρόκλησης θολερότητας στον κερατοειδή χιτώνα του βόειου οφθαλμού.

ε. Δοκιμασία αγγείωσης της χοριοαλλαντοϊκής μεμβράνης 21

Γίνεται σε γονιμοποιημένο αυγό όρνιθας, ηλικίας 10-14 ημερών. Τίθεται τοπικά το προϊόν και εξετάζεται η αγγειακή κυκλοφορία. Πρόκληση υπεραιμίας, αιμορραγία, πρόκληση θρόμβου και απώλεια αγγείων είναι τα κριτήρια. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορούν να ελεγχθούν υδατοδιαλυτά και μη προϊόντα.

IV.3. In vitro μελέτη ευαισθητοποίησης

Επειδή τα κύτταρα του Λάγκερχανς, στα οποία κατ' εξοχήν οφείλεται η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στην περίπτωση πρόκλησης αλλεργίας από το δέρμα, δεν είναι ακόμη δυνατόν να καλλιεργηθούν, είναι προς το παρόν πρώιμο να περιμένει κανείς να βρεθεί άμεσα ικανοποιητικό ανοσολογικό μοντέλο in vitro για το δέρμα.

Έχουν δημιουργηθεί βάσεις δεδομένων με αποτελέσματα από αλλεργιογόνα εξ επαφής. Με βάση δεδομένα ουσιών, που έχουν διαφορετική δομή, έχει δημιουργηθεί θεωρητικό μοντέλο, που προβλέπει με σχετική επιτυχία τη δυνατότητα ευαισθητοποίησης των υπό έρευνα ουσιών.

Εκτίμηση μπορεί να γίνει και με αξιολόγηση της ιντερλευκίνης δ και της διαπερατότητας της ουσίας, σε σχέση με την ικανότητα αντίδρασής της με πρωτεΐνες. Επίσης μελέτες γίνονται σε «φρέσκα» δύο ημερών κύτταρα του Λάγκερχανς.

IV.4. In vitro αξιολόγηση της φωτοτοξικότητας των ουσιών

Γίνονται σε διάφορες κατηγορίες κυττάρων όπως μύκητες, ερυθροκύτταρα, κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες. Επίσης γίνονται και σε χημικό υπόστρωμα όπως π.χ. σε ιστιδίνη.

IV.5. Σχόλια

Οι *in vitro* μελέτες υποκατάστασης των μελετών τοξικότητας στα ζώα, παρ' όπi έχουν «στηθεί» τα τελευταία χρόνια, έχουν κάνει σημαντικά βήματα, ιδίως όσον αφορά τις κυτταρικές καλλιέργειες, όπου το μέλλον φαίνεται σχετικά ευοίωνο.

Πρέπει πάντως να αναφερθεί όπi οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι ακόμη τέλειες. Δεν έχει γίνει εφικτό ακόμη να μπουν στις καλλιέργειες όλοι οι τύποι των κυττάρων, που υπάρχουν στο δέρμα, και φαίνεται να παίζουν ρόλο στα τοξικά φαινόμενα, ενώ ίσως να παίζει ρόλο στην τελειότητα των *in vitro* πειραμάτων και η έλλειψη της αιματικής κυκλοφορίας.

IV.6. *In vitro* και *in vivo* μελέτη απορρόφησης των ουσιών από το δέρμα (Τοπική – Συστηματική Απορρόφηση) 36, 37

Είναι απαραίτητο, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, για την αξιολόγηση της τοξικότητας των πρώτων υλών και των ουσιών, που βρίσκονται στο τελικό προϊόν, να γίνεται μελέτη της απορρόφησης τους από το δέρμα, εξετάζοντας την διαπερατότητά τους, τόσο τοπικά στο δέρμα όσο και στη συστηματική κυκλοφορία του οργανισμού. Πρέπει να αναφερθεί όπi οι μελέτες απορρόφησης των ουσιών στο δέρμα δεν βοηθούν μόνο στην εκτίμηση της τοξικότητας, αλλά και της φαρμακολογικής δράσης τους. Οι μελέτες αυτές μπορεί να γίνουν *in vitro*, όπου συνήθως χρησιμοποιείται δέρμα ανθρώπου, είτε *in vivo* στα πειραματόζωα είτε στον άνθρωπο.

a. *In vitro*

Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε κυψελίδες διάχυσης· χρησιμοποιείται είτε όλο το δέρμα (επιδερμίδα και χόριο) είτε η επιδερμίδα είτε μόνο η κεράτινη στιβάδα. Η μεμβράνη (δέρμα, επιδερμίδα, κεράτινη στιβάδα) στερεώνεται στην κυψελίδα διάχυσης,

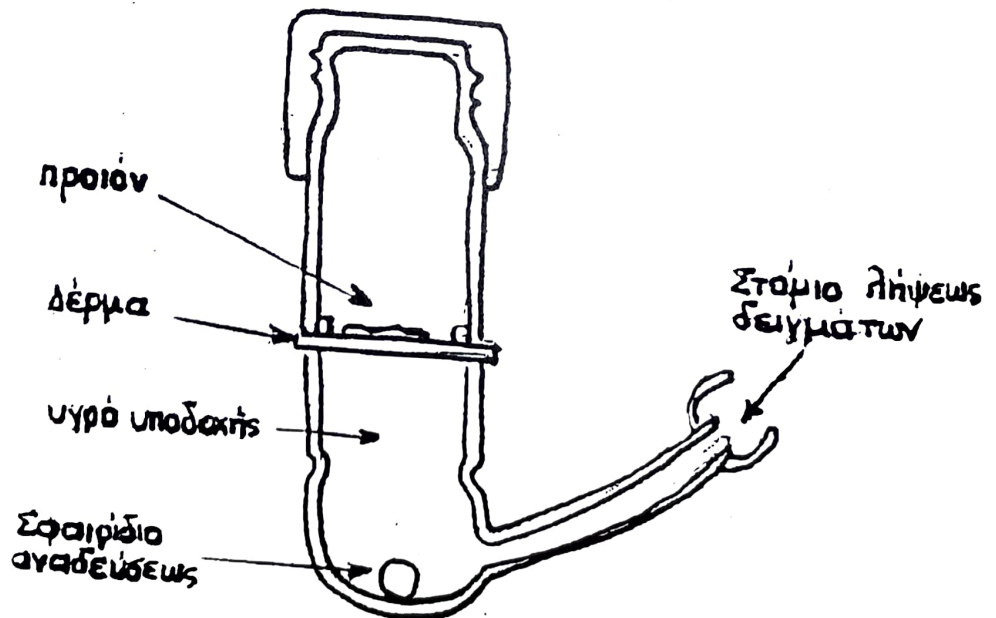
εφαρμόζεται επί της εξωτερικής πλευράς η εξεταζόμενη ουσία και καθορίζεται η διερχόμενη ποσότητα της ουσίας στο διάλυμα, που διαβρέχει την εσωτερική πλευρά της μεμβράνης. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να μετρηθεί ο ρυθμός απορρόφησης των ουσιών (ποσότητα της ουσίας ανά μονάδα επιφανείας και χρόνου) (σχήμα 11).

Οι κυψελίδες διάχυσης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το εάν το διάλυμα, που διαβρέχει την εσωτερική πλευρά της μεμβράνης ανανεώνεται ή όχι.

β. *In vivo*

1. Μέτρηση της απώλειας της ουσίας από την επιφάνεια του δέρματος

Η μέτρηση για ραδιενεργά μόρια μπορεί να γίνει άμεσα με τη βοήθεια μετρητή ραδιενέργειας ενώ για μη ραδιενεργά, έμμεσα με παραλαβή της ουσίας, που δεν έχει ακόμη απορροφηθεί μετά από πλύση της επιφανείας του δέρματος.



Σχήμα 11. *In vitro* Κύτταρο Απορρόφησης.

2. Εκτίμηση φυσιολογικών αντιδράσεων

Η εφαρμογή της ουσίας με βιολογική ενέργεια στο δέρμα επιτρέπει τη λήψη φυσιολογικών αντιδράσεων, των οποίων η ένταση είναι ανάλογη με την απορρόφηση.

3. Ιστολογικές μέθοδοι

Η μέθοδος της αυτοραδιογραφίας επιτρέπει τον εντοπισμό της ραδιενεργού ουσίας, αφενός μεν στο ανατομικό σημείο εφαρμογής της (χόριο, τριχικό θυλάκιο κ.ά.), αφετέρου δε, όπου τούτο είναι πρακτικά δυνατό (μικρά ζώα) σε όλο τον οργανισμό.

Με τη βοήθεια κρυομικροτόμου, σε ραδιενεργά και μη μόρια, είναι δυνατός ποσοτικός προσδιορισμός και η κατανομή των ουσιών τοπικά, δηλαδή στην κεράτινη στοιβάδα, στην επιδερμίδα, στο κυρίως δέρμα, στο υποδόριο λίπος μετά από λήψη βιοψίας από το ανατομικό μέρος του δέρματος, όπου έγινε η εφαρμογή των ουσιών.

4. Μέτρηση της απορρόφησης στο αίμα, στα απεκκρίματα και στους ιστούς

Η συγκριτική κινητική μελέτη της συγκέντρωσης στο αίμα, μετά από τοπική και ενδοφλέβια χρήση της ουσίας, επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση της απορρόφησης με τη μέτρηση της απολύτου βιοδιαθεσιμότητάς της.

Η διαδερμική απορρόφηση, μπορεί ακόμη να μελετηθεί στα ούρα και στα κόπρανα, ή στην περίπτωση των μικρών πειραματοζώων σε όλο το ζώο. Οι παραπάνω μέθοδοι αποτελούν και τον ακριβέστερο τρόπο ποσοτικής εκτίμησης της απορρόφησης από το δέρμα *in vivo*.

Βιβλιογραφία

1. Lachapelle J.M., «Toxicité Organique et Générale» In «Précis de Cosmétologie Dermatologique», edited by M. Prunieras, Editions Masson, Paris, New York, pp. 169–188 (1981).

2. Bronaugh R.L., Maibach H.I., «Cosmetic Safety» in «Cosmetic Safety», edited by Whittam J.H., Marcel Dekker Editions, New York and Basel, pp. 11–51 (1987).
3. Jackson E.M., «Toxicological Aspects of Percutaneous Absorption», *Cosmet & Toilet*, 105, 135–147 (1990).
4. Wilkinson J.B., Moore R.J., «Irritation and Sensitization of the Skin», In *Harry's Cosmeticology*, edited by J.B. Wilkinson, Moore R.J., George Gordwin Edition, London, pp. 27–38 (1982).
5. Santucci L.G., Rempe J.M., «Legislation and Safety regulations for cosmetics in the United States, Europe and Japan», In «Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps», Vol 3, edited by Butler H., Chapman and Hall Editions, London, Glasgow, pp. 556–571 (1993).
6. Hauser C., Saurat J.H., «Immunological principles of sensitization», In «In vitro toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert Editions, pp. 255–261 (1994).
7. Κουτσελίνης Α., Μουλοπούλου–Καρακίτσου Κ., «Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση καλλυντικών γενικά», στα «Καλλυντικά», εξεδόθη από τους Κουτσελίνη Α., Μουλοπούλου–Καρακίτσου Κ., Εκδόσεις Gutenberg, Αθήναι, σελ. 86–111 (1984).
8. Jackson E.M., «Irritation and Sensitization», In «Clinical Safety and Efficacy Testing Cosmetics», edited by Waggoner W.C., *Cosmetic Science and Technology Series*, Vol. 8, pp. 23–42 (1990).
9. Bourrinet P., Sarrazin G.: «Un essai de tolerance cutanée à terme peut-il informer sur la toxicité transcutanée d' un produit cosmétique et d' Liggiène Corporelle», *Labo-Pharma-Probl. Tech.*, 31, 724–726 (1983).
10. Coquet B., «Protocoles generaux d' essais de toxicité transcutanée», *Labo-Pharma-Probl. Tech.*, 31, 718–722 (1983).
11. Wepierre J., Bourrinet P., Cahn J., Gouillot, J.P., Marty J.P., Masson, Ph., «Conclusions», *Labo-Pharma-Probl. Tech.*, 31, 755–756 (1983).

12. Institut Français de Toxicologie, «Protocoles Standard—Etudes Toxicologiques—Produits Chimiques», Toxicité Aigue—Tolérance Locale—Sensibilisation de la peau—Toxicité Subaigue.
13. Middleton, J.D., «Safety», In «Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps», Vol. 3, edited by Butler H., Chapman and Hall, London, Glasgow (1993).
14. Institut Français de Toxicologie, Produits Cosmétiques, «Test de tolérance locale chez le lapin—Test de tolérance rectale chez le lapin—Test de sensibilisation cutanée chez le cobaye—Test de phototoxicité et de photoallergie cutanées.
15. Institut Français de Toxicologie—Produit X, Produit Y, «Test de tolérance locale chez le lapin—Test de sensibilisation cutanée, chez le cobaye».
16. Hiles, R.A., «Predicting hypersensitivity responses», edited by Shayme Cox, C. Marcel Dekker, New York and Basel, pp. 107—142 (1988).
17. Thomas, P., Amblard, P., «Photodermatologie», In «Photodermatologie et Photothérapie», éditions Masson, Paris, Milan, pp. 27—67 (1987).
18. Prunieras, M., «Toxicologie Génétique», In «Précis de Cosmologie Dermatologique», edited by Prunieras M., Masson, Paris, New York, pp. 189—208 (1981).
19. Anas, H.E., «Clinical testing of Cosmetics», Cosmetics and Toiletry Manufacture, pp. 214—218 (1993).
20. Bronaugh, R.L., Maibach H.I., «Evaluation of Skin Irritation, Correlation Between Animals and Humans», In «Safety and Efficacy of Topical Drugs and Cosmetics», edited by Kligman A.M., Leyden J.J., Grune and Stratton Editions, New York, London, pp. 51—62 (1982).
21. Silber, P.M., Ruegg, C.E., «Product Safety in Vitro Assays», Cosmet. Toilet., 107, 71—78 (1992).
22. Kruszewski, F.H., Goldberg, A.M., «State of Dermal Validation Studies in the U.S.», in «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 407—419 (1994).

23. Gordon, V.C., Harvell, J.D., Maibach, H.I., «The Skintex System: An In Vitro Biomacromolecular Assay to Predict In Vivo Dermal Irritation», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 47–57 (1994).
24. Young, J.R., How, M.J., «Product classification as corrosive or irritant by measuring pH and Acid/Alkali reserve», in «In vitro skin toxicology», Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 23–27 (1994).
25. Gordon, V.C., Harvell, J.D., Maibach, H.I., «Dermal Corrosion, The Corrositex system: A dot accepted method to predict corrosivity potential of test materials», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 37–45 (1994).
26. Berner, B., Nangia, A., Maibach, H.I., «Influence of pKa on Skin Irritancy, Potential of Chemicals», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 29–35 (1994).
27. Chamberlain, M., Earl, L., «Use of cell cultures in irritancy testing», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 59–67 (1994).
28. Harvell, J., Maibach, H.I., «In vitro dermal toxicity tests: Validation aspects», *Cosmet. Toilet*, 107, 31–34 (1992).
29. Kristen U., Van Aken, J.P., Pape, W., Hoppe, U., «The pollen tube growth test: Use in eye and skin irritancy assessment», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York pp. 69–77 (1994).
30. Prunieras, M., «Skin and epidermal equivalents: A review», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, pp. 97–105 (1994).
31. Basketter, D.A., Whittle, E., «A review of the human in vitro skin corrosivity test», In «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 151–159 (1994).

32. Gordon, V.C., Kelly P., «An in vitro method for determining ocular irritation», *Cosmet. & Toilet.* 104, 69–74 (1989).
33. Boue Grabot, M., Halaviat, B., Pinon, J.F., «Biogir recherche sur les méthodes alternatives», *Parfums Cosmetiques Aromes* 112, 66–68 (1993).
34. Harvell, J.D., Gay, R., Maibach, H.I., «The living skin equivalent in cutaneous irritancy assessment», in «In vitro skin toxicology», edited by Rougier A., Goldberg A.M., Maibach H.I., Mary Ann Liebert editions, New York, pp. 255–261 (1994).
35. Edlich, A., «The Microtox bioreactivity/toxicity test: an in vitro alternative», in *Cosmetics and Toiletries Manufacture*, pp. 212–213 (1993).
36. Wepierre, J., Marty, J.P., «Methodes d' evaluation de l' absorption et de la biodisponibilité des médicaments appliqués sur la peau», *Sci. Tech. Pharm.*, 8 (4), 171–180 (1979).
37. Schaefer, H., Zesch, A., Stuttgen, G., «Skin Permeability», Springer-Verlag editions, Berlin, (1982).

ΜΕΡΟΣ ΠΕΜΠΤΟ

ΚΥΡΙΩΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ (1, 2, 3, 4, 5)

Η βιομηχανία των καλλυντικών την κάθε μία δράση, την οποία αναγράφει στην επικέττα των υλικών συσκευασίας του προϊόντος, πρέπει και να την αποδεικνύει. Τα τελευταία περίπου 20-25 χρόνια η βιομηχανία των καλλυντικών αντιλήφθηκε αυτή την ανάγκη και επένδυσε στην εύρεση και τελειοποίηση μεθόδων, που θα αποδεικνύουν με αντικειμενικό τρόπο την αποτελεσματικότητα των προϊόντων.

Την απόδειξη της δράσης των καλλυντικών, όπως αυτή αναφέρεται στις επικέττες των προϊόντων, προβλέπει πλέον και η Ευρωπαϊκή νομοθεσία, η οποία ζητά από τις εταιρείες καλλυντικών να καταρτίζουν φάκελλο, ο οποίος να περιέχει εκτός των άλλων και στοιχεία αποτελεσματικότητας των προϊόντων. Η παραπάνω οδηγία, εφόσον δεν δοθεί παράταση, θα ισχύει για την Ευρώπη από 1-1-1997.

Η αξιολόγηση των καλλυντικών προϊόντων γίνεται σχεδόν αποκλειστικά στον άνθρωπο *in vivo*. Αυτό συμβαίνει, γιατί η μοναδικότητα του ανθρωπίνου δέρματος και η υποκειμενική κριτική, που γίνεται από εθελοντές ανθρώπους, έχουν πολύ μεγάλη σημασία ως προς τη δικαιολογημένη ή μη αναγραφή των ενδείξεων στην επικέττα του προϊόντος. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο προτιμάται ο έλεγχος των προϊόντων απευθείας σε ανθρώπους αντί των πειραματοζώων ή των *in vitro* μοντέλων.

Οπωσδήποτε οι δοκιμασίες στα ζώα, αλλά και άλλα πειραματικά μοντέλα είναι απαραίτητα κυρίως για την τοξικολογική αξιολόγηση

του προϊόντος, για λόγους ασφάλειας, ώστε να επιτραπεί κατόπιν η δοκιμασία του προϊόντος στον άνθρωπο. Πρέπει να αναφερθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δοκιμασίες αποτελεσματικότητας *in vitro* και παλαιότερα *in vivo* σε πειραματόζωα προηγούνται των δοκιμασιών στον άνθρωπο.

Οι περισσότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται βασίζονται στη βιοφυσική και δεν τραυματίζουν ή προκαλούν βλάβες στους ιστούς του δέρματος, σεβόμενες συνήθως τη φυσιολογία του. Είναι σημαντική η επιλογή των ανθρώπων εθελοντών, ώστε το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό της κοινωνίας, στην οποία απευθύνεται το προϊόν (π.χ. διάφορες εθνότητες). Πρέπει να εμπεριέχει εθελοντές, οι οποίοι να έχουν την ηλικία των ανθρώπων για τους οποίους παρασκευάστηκε το προϊόν, να γίνει σωστή αξιολόγηση του τύπου του δέρματος, π.χ. ξηρό, λιπαρό, ανοικτό, μεσογειακό κ.ά., να ληφθούν υπόψη οι εποχιακές αλλαγές π.χ. το καλοκαίρι το δέρμα είναι περισσότερο ενυδατωμένο από το χειμώνα, το φύλο, το pH του δέρματος, σύντομο ιστορικό του κάθε εθελοντή και άλλα χαρακτηριστικά, τα οποία θα μπορούσαν να επιδράσουν στην αξιολόγηση του προϊόντος.

Οι μέθοδοι αυτές, συνήθως, εκτιμούν ποσοτικά το φαινόμενο με αποτέλεσμα η απόδειξη ή μη της δράσης να εκτιμάται με τρόπο μάλλον αντικειμενικό. Δεν αποκλείουν την υποκειμενική αξιολόγηση από τους καταναλωτές ή την κλινική από τους έμπειρους γιατρούς ή άλλους πρακτικούς, αλλά την συμπληρώνουν και συχνά την επιβεβαιώνουν.

Το πρωτόκολλο μελέτης των παραπάνω δοκιμασιών πρέπει να είναι όσο πιο πλήρες και ακριβές γίνεται. Προβλέπονται τα κριτήρια επιλογής των εθελοντών, ο τύπος της δοκιμής, (απλή, συγκριτική, διπλή, τυφλή μελέτη κ.ά.), οι συνθήκες υπό τις οποίες θα πραγματοποιηθεί, η έκφραση και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, η υπευθυνότητα καθ' ενός που λαμβάνει μέρος σ' αυτή.

Ο τύπος της μελέτης μπορεί να είναι συγκριτικός ως προς κάποιο προϊόν – πρότυπο της αγοράς και ως προς το ίδιο το προϊόν χωρίς τη δραστική του ουσία (φορέας). Επίσης μπορεί να είναι συγκριτική η μελέτη ως προς κάποιο παλαιό προϊόν γνωστής αποτε-

λεσματικότητας. Ακόμη μπορεί να είναι διπλή τυφλή, δηλ. το προϊόν και ο φορέας να έχουν δοθεί σε ίδιους περιέκτες κάτω από κωδικό αριθμό, ώστε να αποφευχθεί τυχόν προκατάληψη στη διαδικασία της αξιολόγησης.

Παρακάτω θα αναφερθούν και συνοπτικά θα αναλυθούν οι σπουδαιότερες μέθοδοι αξιολόγησης των καλλυντικών προϊόντων, σε σχέση συνήθως με μία ή περισσότερες ιδιότητες του δέρματος. Επίσης θα αναφερθούν περιληπτικά η επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και των ελευθέρων ριζών στο δέρμα και ορισμένες καταστάσεις του δέρματος, όπως παραδείγματος χάριν η γήρανση, οι οποίες σχετίζονται με την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των καλλυντικών.

Ι. Μέτρηση του Δείκτη Προστασίας από την Ηλιακή Ακτινοβολία

Εισαγωγή (6,7)

Η ηλιακή ακτινοβολία σε μικρές δόσεις είναι ωφέλιμη για τη ζωή. Συμβάλλει στη σύνθεση της βιταμίνης D, αυξάνει το ποσοστό σχηματισμού της αιμογλοβίνης, βοηθάει στη θεραπεία δερματικών ασθενειών όπως η ψωρίαση, η ακμή κ.ά.

Μεγάλες δόσεις ηλιακής ακτινοβολίας είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηλιακό έγκαυμα (ερύθημα με πιθανό σχηματισμό αναλόγως της βαρύτητός του και φλυκταινών), ενώ χρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία προκαλεί πρόωρη γήρανση του δέρματος ή να προκαλέσει ακόμα και καρκίνο.

Στο επίπεδο της επιδερμίδας και του χορίου η ηλιακή ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει: α) αύξηση του πάχους της κερατίνης στοιβάδας (φαινόμενο υπερκεράτωσης) β) εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ινών της ελαστίνης (ελάστωση) κατά κύριο λόγο, αλλά και του κολλαγόνου, γ) αρνητική επίδραση στη λειτουργία των κυττάρων του Laghehans με αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσοποιητικής ικανότητας του δέρματος, δ) πρόκληση ελευθέρων ριζών που έχουν σαν αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιπιδίων του δέρματος και τη δημιουργία διμερών θυμίνης-θυμίνης στο DNA των κυττάρων της επιδερμίδας (κερατινοκυττάρων), την απελευθέρωση ουσιών δεικτών φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως προσταγλαδινών και αραχιδονικού οξέος, ε) καταστροφή της μικροκυκλοφορίας στ) αρνητική επίδραση στη λειτουργία των ινοβλαστών, όπως στη σύνθεση της ελαστίνης.

Η επιβλαβής επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας οφείλεται κυρίως στην υπεριώδη ακτινοβολία, κατά κύριο λόγο στην UVB (290-320 nm) και κατόπιν στη UVA (320-400 nm) και πολύ λιγότερο στην υπέρυθη.

Η μεγαλύτερης ενέργειας UVB ακτινοβολία είναι περισσότερο επιβλαβής από την UVA, αλλά εισέρχεται ουσιαστικά μόνο μέσα στην επιδερμίδα, ενώ η λιγότερο επιβλαβής UVA εισέρχεται και μέσα στο χόριο.

Η επιβλαβής δράση της ηλιακής ακτινοβολίας οδήγησε όπως είναι γνωστό, στη χρήση των αντιλιακών φίλτρων στα καλλυντικά σκευάσματα, τα οποία αξιολογούνται ως προς την προστασία τους από τις ηλιακές ακτίνες. Η προστασία αυτή εκφράζεται με το δείκτη προστασίας (Δ.Π ή SPF) από την ηλιακή ακτινοβολία, ο οποίος εκφράζεται σαν αναλογία της ελάχιστης ερυθματογόνου δόσης σε δέρμα προστατευμένο από αντιηλιακό (Ε.Ε.Δ. σε Π.Δ. ή Μ.Ε.Δ. PS) προς την ελάχιστη ερυθματογόνου δόση σε απροστάτευτο δέρμα (ΕΕΔ σε Α.Δ ή Μ.Ε.Δ. US.). Σαν ελάχιστη ερυθματογόνου δόση ορίζεται ή δόση της ηλιακής ακτινοβολίας, η οποία απαιτείται για να εμφανισθεί ένα μόλις διακρινόμενο από το μάτι ερύθημα.

$$\Delta\P = \frac{\text{Ε.Ε.Δ. σε Π.Δ.}}{\text{Ε.Ε.Δ. σε Α.Δ.}} \quad \text{ή} \quad \text{SPF} = \frac{\text{Μ.Ε.Δ. in Protected Skin}}{\text{Μ.Ε.Δ. in Unprotected Skin}}$$

α. Μέτρηση του δείκτη προστασίας (6, 8, 9)

Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος του δείκτη προστασίας είναι αυτή της Αμερικανικής διοίκησης Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Στο Federal Register (1978) δημοσιεύτηκε το πρωτόκολλο μέτρησης.

Ένας δείκτης προστασίας με τιμή 2-4 θεωρείται ο μικρότερος, ενώ ένας δείκτης προστασίας 15 και άνω θεωρείται ο ανώτερος (υπάρχουν δείκτες ακόμα και 50).

Η διαδικασία κρατάει 3 ημέρες.

Οι συμμετέχοντες στο δείγμα (ελάχιστος αριθμός 20) πρέπει να είναι υγιείς εθελοντές, των οποίων ο τύπος του δέρματος να κατατάσσεται ανάλογα με την ευαισθησία τους στην ηλιακή ακτινοβολία (πρόκληση ηλιακού εγκαύματος) σύμφωνα με κατάταξη που αναφέρεται παρακάτω στους τύπους I, II ή III.

ΤΥΠΟΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ I-VI

Αντίδραση στον Ήλιο

- I. Πάντοτε καίγεται εύκολα, ποτέ δε μαυρίζει

Χαρακτηριστικά

Ανοικτό χρώμα δέρματος, φακίδες, γαλανά μάτια.

- | | |
|---|--|
| II. Πάντοτε καίγεται εύκολα
μαυρίζει ελάχιστα | Ανοιχτό χρώμα δέρματος,
ξανθές ή κόκκινες τρίχες, μά-
τια από γαλανά έως καφέ |
| III. Καίγεται μετρίως. Μαυρίζει
σιγά-σιγά ομοιογενώς
(χρώμα ανοικτό καφέ) | Μέσος τύπος |
| IV. Καίγεται ελάχιστα. Πάντοτε
μαυρίζει ικανοποιητικά | Δέρμα λευκό ή ελαφρώς κα-
στανό. Μαύρα-καστανά μαλλιά
Μαύρα μάτια (Μεσογειακοί,
Ανατολικοί, Ισπανοί). |
| V. Καίγεται σπανίως.
Μαυρίζει πολύ | Δέρμα καφέ. Άραβες. |
| VI. Ποτέ δεν καίγεται. Το δέρμα
τους είναι μαυρισμένο | Μαύροι |

Μετά τον καθορισμό του τύπου του δέρματος και τη λήψη ιατρικού ιστορικού του καθενός εθελοντή (π.χ. αν πάσχει από έκζεμα ή ψωρίαση αποκλείεται), εξετάζεται το δέρμα της πλάτης για την απουσία εγκαυμάτων ή άλλων χαρακτηριστικών, που μπορεί να δυσκολέψουν την αξιολόγηση του αντιηλιακού φίλτρου.

Μετά την επιλογή του εθελοντή εξετάζεται η ελάχιστη ερυθματογόνο-νος δόση (E.E.D. ή M.E.D.), η οποία ορίζεται σαν ο ελάχιστος απαιτού-μενος χρόνος έκθεσης της πλάτης του εθελοντή ώστε να δημιουργηθεί ερύθημα, το οποίο θα γίνει αντιληπτό μετά από 24 ώρες. Προσδιορίζεται με εφαρμογή μιας σειράς 5 δόσεων στο απροστάτευτο δέρμα (J/cm^2). Κάθε δόση είναι μεγαλύτερη της προηγούμενης κατά 25%.

Για την αξιολόγηση του δείκτη προστασίας συνήθως χρησιμοποιείται λάμπα ξένον, της οποίας η ακτινοβολία μοιάζει αρκετά με την φυσική ηλιακή ακτινοβολία. Αλλιώς η μελέτη γίνεται στο φυσικό ηλιακό φως. Η μέτρηση με λάμπα ξένον πειραματικά είναι ευκολό-τερη, μια και στην μέτρηση με το φυσικό ηλιακό φως επεμβαίνουν πολλοί παράγοντες (εποχή, ώρα της ημέρας, καιρός κλπ.). Η μι-κρότερη επιφάνεια εφαρμογής, εάν μεν χρησιμοποιείται η λάμπα ξέ-νον, είναι 1 cm^2 , εάν δε είναι το ηλιακό φως, είναι 10 cm^2 .

Την επόμενη ημέρα τίθεται το προς εξεταζόμενο προϊόν σε δόση $2\text{mg}/\text{cm}^2$ ή $2\mu\text{l}/\text{cm}^2$. Αφού το προϊόν αφηθεί σε επαφή με το δέρμα επί 15 τουλάχιστον λεπτά, στη συνέχεια εκτίθεται το δέρμα στην υπεριώδη ακτινοβολία (5 δόσεις από τις οποίες η κάθε μια είναι μεγαλύτερη της προηγούμενης κατά 25%).

Σε 24 ώρες βρίσκεται η ελάχιστη ερυθματογόνο δόση του ανατομικού μέρους που είχε τεθεί το προϊόν. Ο δείκτης αντηλιακής προστασίας υπολογίζεται σύμφωνα με τον ορισμό που δόθηκε παραπάνω. Για τον προσδιορισμό χρησιμοποιείται ένα προϊόν μάρτυρας που περιέχει 8% ομομεθυλική σαλικυλάτη, που αντιστοιχεί σ' ένα δείκτη προστασίας περίπου 4, 2.

β. Δοκιμασία της αντοχής του αντηλιακού στην υγρασία (6, 8)

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός αντηλιακού σκευάσματος περιλαμβάνει επίσης δοκιμασίες αντοχής του προϊόντος στο νερό και τον ιδρώτα, η οποία εξαρτάται από την ικανότητα του προϊόντος να σχηματίζει υμένα, τα οποία να εμφανίζουν συγένεια και να παραμένουν στην επιφάνεια του δέρματος.

Για την αξιολόγηση της αντίστασης του αντηλιακού προϊόντος στο νερό στο παραπάνω πρωτόκολλο, μετά την τουλάχιστον 15λεπτη εφαρμογή του σκευάσματος, η οποία γίνεται τη δεύτερη ημέρα, πριν την ακτινοβολήση, υφίσταται κάθε εθελοντής μια σειρά εμβροχών (βυθίσεων) στο νερό, που κάθε μια κρατάει 20 λεπτά και ακολουθείται από 20 λεπτά παραμονής έξω από το νερό.

Το προϊόν χαρακτηρίζεται ότι αντέχει στο νερό μετά από 40 συνολικά λεπτά διαβροχής και σαν αδιάβροχο μετά από 80 λεπτά διαβροχής.

γ. Σύγκριση του Αμερικάνικου με άλλα πρωτόκολλα (8, 9)

1. Με το Γερμανικό

Παγκόσμια γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης πρωτοκόλλου, το οποίο θα μπορούσε αργότερα να υιοθετηθεί από όλο τον κόσμο.

Στην Ευρώπη μόνο η Γερμανία έχει νομοθετήσει τη μέθοδο μέτρησης του δείκτη προστασίας (S.P.F.). Οι διαφορές των δύο μεθόδων είναι τέτοιες, ώστε ο Αμερικάνικος δείκτης προστασίας να είναι υψηλότερος του αντίστοιχου Γερμανικού (ορισμένες φορές σχεδόν διπλάσιος).

Οι διαφορές είναι στη λάμπα. Στη μέθοδο κατά Din, χρησιμοποιείται λάμπα υδραργύρου (Ultra Vitalux). Η δόση εφαρμογής του προϊόντος είναι ελαφρώς μικρότερη. Το πρότυπο σκεύασμα έχει σαν φίλτρο ρ-μεθοξυ-2 αιθυλ-εξυλ-κινναμάτη, ενώ σαν μέσος υπολογίζεται ο γεωμετρικός μέσος.

2. Με το Αυστραλέζικο (8,9)

Ουσιαστικά είναι το ίδιο, με διαφορά στο ρυθμό των ατόμων. Το Αυστραλέζικο απαιτεί το λιγότερο 10.

3. Προτεινόμενο πρωτόκολλο Colipa (10)

Τα δύο πρωτόκολλα μοιάζουν μεταξύ τους. Από τις κύριες διαφορές τους είναι ο αριθμός των ατόμων (10 ή 20 σύμφωνα με την colipa), το εύρος του φάσματος της υπεριώδους ακτινοβολίας, στο οποίο γίνεται η δοκιμασία (290-400 nm προτείνει η Colipa, UVB+UVA), τα πρότυπα δείγματα που χρησιμοποιούνται (ένα σύμφωνα με το Αμερικανικό, δύο προτείνει η Colipa, ένα με χαμηλό δείκτη προστασίας και ένα με υψηλότερο). Στο πρωτόκολλο της Colipa, χωρίς να είναι υποχρεωτικό, ή ανάγνωση του ερυθήματος μπορεί να γίνει με χρωματόμετρο π.χ. με το όργανο Chromameter της Minolta.

1.1. Μέτρηση του δείκτη προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA) (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

Όπως αναφέρθηκε, επιβλαβής ακτινοβολία δεν είναι μόνο η υπεριώδης Β αλλά και η υπεριώδης Α. Σε σχέση με την υπεριώδη Β μπορεί να χρειάζεται, όπως στην περίπτωση του τύπου δέρμα-

τος I (πάντοτε καίγεται εύκολα, ποτέ δεν μαυρίζει), 1000 φορές περίπου μεγαλύτερη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας A.

Πάντως, ενώ η υπεριώδης ακτινοβολία B (UVB), αλλάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό ανάλογα με την εποχή και την γεωγραφική θέση, η υπεριώδης ακτινοβολία A (UVA), αλλάζει σε σαφώς μικρότερο ποσοστό. Ακόμη και σε ημέρες, όπου υπάρχει αρκετή συννεφιά, το ποσοστό της υπεριώδους ακτινοβολίας που δεχόμαστε είναι σημαντικό.

Για να δημιουργηθεί με τη UVA το ελάχιστο ερύθημα, χρειάζεται δόση 20-40 Joules/cm². Μια πλήρης ημέρα εκθέσεως στον ήλιο στο Βόρειο ημισφαίριο δίδει περίπου 80-120 Joules/cm². Ο δείκτης συνεπώς προστασίας των φίλτρων UVA ακτινοβολίας είναι τυπικά στην τάξη του 3 έως 6.

Σε αντίθεση με την μέτρηση του «κλασικού» δείκτη προστασίας, που είναι αυτός που αναγράφεται συνήθως πάνω στα υλικά συσκευασίας και ουσιαστικά αντιστοιχεί στην UVB ακτινοβολία και πραγματοποιείται συνήθως σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διοίκησης Τροφίμων και Φαρμάκων (F.D.A), για την εκτίμηση του δείκτη προστασίας από την U.V.A, δεν υπάρχουν οδηγίες ή άλλες ρυθμίσεις για την εφαρμογή ορισμένου πρωτοκόλλου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, διάφορες μέθοδοι δοκιμασίας να έχουν χρησιμοποιηθεί από διάφορους ερευνητές.

Τρεις είναι οι κύριες in vivo μέθοδοι μελέτης του δείκτη προστασίας για την UVA ακτινοβολία.

Η πρώτη μετράει το ερύθημα είτε σε φωτοευαίσθητους ασθενείς είτε σε εθελοντές, ή πειραματόζωα με την χρήση ουσιών, όπως τα ψωραλένια, οι οποίες προκαλούν φωτοευαισθησία, είτε τέλος σε υγιείς, εθελοντές, οι οποίοι εκτίθενται σε υψηλές δόσεις UVA ακτινοβολίας. Όπως και για την UVB, ο δείκτης προστασίας ορίζεται σαν ο λόγος της UVA δόσης, που απαιτείται για την πρόκληση ερυθήματος σε προστατευμένο και μη δέρμα. Η παραπάνω μέθοδος παρουσιάζει προβλήματα ηθικά (χρήση ασθενών, ζώων), αλλά και αξιοπιστίας, καθώς συνδέεται με το φάσμα απορρόφησης της φωτοευαίσθητοποιού ουσίας.

Η δεύτερη βασίζεται στην άμεση λήψη από την UVA ακτινοβολία της μελάγχρωσης, σαν απάντηση του δέρματος σε υψηλές δό-

σεις UVA. Αυτή η χρώση καλείται άμεση μελάχρωση (Immediate Pigment Darkening) που πιστεύεται ότι οφείλεται στη φωτοχημική οξειδωση της μελανίνης και είναι παροδική, διατηρούμενη λίγες ώρες. Η προστασία από την UVA ορίζεται σαν ο λόγος της δόσης της UVA σε προστατευμένο προς απροστάτευτο δέρμα.

Η τρίτη μέθοδος *in vivo* είναι παρόμοια με την δεύτερη, με την διαφορά ότι εδώ εκτιμάται ο βαθμός χρώσης του δέρματος.

Από τις *in vitro* μεθόδους αξίζει να αναφερθούν οι εξής δύο: Η μια είναι του Stockdale και χρησιμοποιεί μια μήτρα ρητίνης στην οποία απλώνει το προϊόν. Ανιχνεύεται η διάδοση της UVA, σε ευρέος φάσματος ανιχνευτή υπεριώδους ακτινοβολίας μέσω του υλικού στο οποίο έχει απλωθεί το προϊόν και μέσω του υλικού χωρίς το προϊόν. Ο λόγος αυτών αποτελεί την *in vitro* πρόβλεψη της προστασίας από την UVA ακτινοβολία. Η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την UVB.

Η δεύτερη μέθοδος είναι αυτή των Diffey και Robson, κατά την οποία ένα κομμάτι ταινίας Transpore τίθεται πάνω από τον χαλαζία ενός μονοχρωμάτορα σάρωσης. Υπεριώδες φως κατευθύνεται στην επιφάνεια της ταινίας. Η ένταση του ρεύματος του φωτός λαμβάνεται αυτομάτως ανά 5nm από τα 290 έως τα 400nm από υπολογιστή και γίνεται σε ταινία, στην οποία έχει απλωθεί το υπό αξέταση σκεύασμα και σε «καθαρή» ταινία, η οποία χρησιμοποιείται σαν μάρτυρας. Λαμβάνονται 23 δείκτες, οι οποίοι συμβάλλουν στην αξιολόγηση του δείκτη προστασίας. Η μέθοδος αυτή έχει αυτοματοποιηθεί, πωλείται στο εμπόριο με την ονομασία Optometrics SPF Analyser και δείχνει καλές συγκριτικά μετρήσεις με τις αντίστοιχες *in vivo*. Χρησιμοποιείται για UVA και UVB ακτινοβολία. Χρειάζεται πάντως ακόμη να γίνουν μελέτες για την αντιστοιχία των λαμβανομένων μετρήσεων με τις αντίστοιχες *in vivo*.

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι Αυστραλοί δέχονται την απλή φασματοφωτομετρική μέθοδο, με την οποία μπορεί να χαρακτηρίσει κανείς, εάν το φίλτρο του είναι ευρέως φάσματος (UVA + UVB).

II. Αξιολόγηση της Ενυδατώσεως του Δέρματος

Εισαγωγή (18, 19)

Η κεράτινη στοιβάδα αποτελείται σε ένα ποσοστό 10–20% από νερό. Η μείωση αυτού του νερού σε ποσοστό μικρότερο του 10% κάνει το δέρμα τραχύ και ξηρό. Πράγματι, η έλλειψη νερού από το ανώτερο τμήμα της κεράτινης στοιβάδας συνοδεύεται από ξηρότητα, τραχύτητα, ευθραυστότητα, ενώ αντιθέτως η παρουσία του νερού σε ικανοποιητικά ποσοστά συνοδεύεται από μια επιφάνεια δέρματος, που είναι λεία και απαλή.

Η λεπιώδης εμφάνιση, η οποία παρατηρείται σε πολλές δερματικές βλάβες στην κλινική πράξη, οφείλεται στην ελαττωματική λειτουργία της παθολογικής κεράτινης στοιβάδας, η οποία δεν μπορεί να συγκρατήσει αρκετή υγρασία ακόμη και σε κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες. Αντίθετα, η αποτελεσματικότητα διάφορων φαρμακευτικών ή καλλυντικών προϊόντων τοπικής χρήσης, εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από την ικανότητά τους να αυξάνουν την ενυδάτωση του δέρματος.

α. Ξηροδερμία (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37)

Με τον όρο ξηροδερμία, η οποία σημειωτέον εν πολλοίς παραμένει ακόμη ακατανόητη, δεν εννοείται μία μόνο ασθένεια αλλά μία οικογένεια ασθενειών. Υπάρχει το παροδικά εμφανιζόμενο ξηρό δέρμα που οφείλεται σε δερματική βλάβη, η οποία προκύπτει μετά από φυσικό (ήλιος, κρύο κ.ά.) ή χημικό (οξύ, βάση κ.ά.) ερέθισμα, η χρόνια πολλές φορές ανίατη, γενεπικώς προκαθορισμένη ξηροδερμία (ιχθύωση).

Με τον όρο ξήρανση *vulgaris*, νοείται ο συνήθως απαντώμενος τύπος ξηροδερμίας, που είναι και ο πρωταρχικός στόχος των καλλυντικών. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν όροι όπως χειμερινός κνησμός, σχασίματα κ.ά.

Ενώ τα κερατινοκύτταρα της κεράτινης στοιβάδας του φυσιολογικού δέρματος απολεπίζονται, χωρίς να γίνουν αντιληπτά, αντι-

θέτως τα κερατινοκύτταρα του ξηρού δέρματος απολεπίζονται με τη μορφή μικρών φυλλιδίων συνήθως ενωμένων σε κάποιο άκρο.

Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί ερύθημα και σχισμές στο δέρμα καθώς και χρώση των λεπίων. Τα συμπτώματα αυτά είναι δυνατόν να συνοδεύονται από κνησμό και αίσθημα καύσου.

Πλην της κλινικής περιγραφής της ξηροδερμίας, που συμπίπτει και με τον ορισμό αυτής, έχουν παρατηρηθεί τα εξής:

α. Η ενυδάτωση της κεράτινης στοιβάδας είναι κατά κανόνα μικρότερη του φυσιολογικού. Αυτό οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα, που εμφανίζει η κεράτινη στοιβάδα, να συγκρατεί το νερό ή στην έλλειψη των φυσικών ενυδατικών παραγόντων (Natural Moisturizing Factors), που παρατηρείται σε περιπτώσεις ξηροδερμίας.

β. Το πάχος της κεράτινης στοιβάδας είναι λίγο μεγαλύτερο του φυσιολογικού. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη συνοχή των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας μεταξύ τους, τα οποία εμποδίζουν τη φυσιολογική απόσπαση των κυττάρων από την επιφάνεια της επιδερμίδας. Η αύξηση αυτή της συνοχής των κυττάρων είναι πιθανόν να οφείλεται και στη μερική αφυδάτωση της κεράτινης στοιβάδας.

γ. Η λειτουργία των σηματογόνων αδένων μειώνεται, με αποτέλεσμα τη μείωση των λιπιδίων, που σχηματίζουν την προστατευτική μεμβράνη στην επιφάνεια του δέρματος. Επίσης στην κεράτινη στοιβάδα μειώνεται η παραγωγή ουδετέρων λιπιδίων, ενώ αυξάνεται η παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων.

δ. Η ικανότητα της κεράτινης στοιβάδας να δρα σαν φραγμός στη διέλευση του νερού μειώνεται, δεδομένου ότι παρατηρείται αύξηση της άδηλης απώλειας του νερού από το δέρμα.

ε. Το μέγεθος των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας είναι μικρότερο του κανονικού, που σημαίνει ότι το φαινόμενο της κερατινοποίησης είναι πιο γρήγορο. Το γεγονός αυτό παρατηρείται και σε ερεθισμούς του δέρματος.

στ. Η ελαστικότητα του δέρματος είναι μικρότερη.

Πολλοί παράγοντες, οι κυριώτεροι των οποίων είναι φυσιολογικοί, παθολογικοί και περιβαλλοντικοί, συμβάλλουν στο φαινόμενο της ξηροδερμίας.

Οι σπουδαιότεροι φυσιολογικοί παράγοντες της ξήρανσης είναι η γήρανση του δέρματος και η κληρονομικότητα. Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει η ξηροδερμία, η οποία στις μεγάλες ηλικίες συνοδεύεται και από κνησμό. Η προδιάθεση, που έχουν ορισμένα άτομα στην ξηροδερμία, φαίνεται να οφείλεται σε λόγους κληρονομικότητας.

Σημαντικός παράγοντας ξήρανσης του δέρματος είναι οι δερματοπάθειες, όπως η ιχθύωση και η ατοπική δερματίτιδα (αλλεργικό έκζεμα), αλλά και άλλες ασθένειες όπως η νεφρική ανεπάρκεια.

Οι σπουδαιότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι το κλίμα και η ηλιακή ακτινοβολία. Το κρύο, ο αέρας κι η χαμηλή υγρασία συμβάλλουν πολύ στην ξηροδερμία, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μετεωρολογικές συνθήκες. Σε ορισμένα μέρη της Αμερικής το χειμώνα η ξηροδερμία παίρνει διαστάσεις επιδημίας. Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία μεταξύ των άλλων προβλημάτων που είναι δυνατόν να προκαλέσει, είναι και αυτό της ξηροδερμίας. Σαμπούνια, απορρυπαντικά και απολυμαντικά προκαλούν ή και επιδεινώνουν ήδη προϋπάρχουσα ξηροδερμία.

Τα κυριώτερα ανατομικά μέρη, στα οποία μπορεί να εμφανισθεί ξηρότητα του δέρματος, είναι τα εκτεθειμένα στο περιβάλλον χέρια και το πρόσωπο καθώς και η περιοχή της κνήμης, όπου εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας.

Ορισμένοι συγγραφείς διαχωρίζουν το ξηρό δέρμα σε:

1. ευαίσθητο, όπως το παιδικό δέρμα.
2. αποξηραμένο, που μπορεί να συμβεί σε κανονικά και λιπαρά δέρματα.
3. δέρμα ηλικιωμένων.
4. δέρμα, όπου υπάρχουν ανωμαλίες στην κερατινοποίηση, όπως π.χ. στην ιχθύωση.

6. Μέθοδοι μέτρησης της ενυδάτωσης (19, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47)

Υπάρχουν πολυάριθμοι μέθοδοι μέτρησης της ενυδάτωσης του δέρματος, η πλειοψηφία των οποίων είναι έμμεσες, δηλαδή δεν

μετρούν αυτή καθ' εαυτή την ποσότητα του νερού, αλλά τις συνέπειες της παρουσίας του στις ιδιότητες της κεράτινης στοιβάδας.

Οι σπουδαιότερες μέθοδοι είναι αυτές που στηρίζονται στην αξιολόγηση των ηλεκτρικών και διηλεκτρικών ιδιοτήτων του δέρματος (έμμεσες μέθοδοι) και στην υπέρυθρη φασματοσκοπία και κοντινή υπέρυθρη φασματοσκοπία (άμεσες μέθοδοι).

Πολλές άλλες επίσης μέθοδοι, ορισμένες από τις οποίες στηρίζονται στις μηχανικές ιδιότητες του δέρματος, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ενυδατώσεως του, όπως η μέτρηση της άδηλης απώλειας του νερού, η προφίλομετρία (λήψη αποτυπώματος του δέρματος και αξιολόγηση του), η απολέπιση του δέρματος με την βοήθεια κολλητικής ταινίας (μέθοδος stripping), η ανάλυση της εικόνας των λεπίων που λαμβάνονται με κολλητικούς δίσκους (D-squames), το μέγεθος των κερατινοκυττάρων, η λήψη φωτογραφιών και η εξέταση των σκιών του φωτός με τη βοήθεια μικροπυκνομέτρου, η μέτρηση της ελαστικότητας του δέρματος, η διάδοση των ήχων διαμέσου του δέρματος, ο συντελεστής τριβής κ.ά. Όλες αυτές οι μέθοδοι είναι ουσιαστικά μη τραυματικές και χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο.

Είναι γνωστό ότι οι ηλεκτρικές παράμετροι των βιολογικών ιστών είναι συνδεδεμένες σε μεγάλο βαθμό με την περιεκτικότητά τους σε νερό. Ποικίλλουν ανάλογα με τον βαθμό ενυδάτωσης (και φυσικά της συχνότητας του ρεύματος μέτρησης).

Γενικά οι μετρήσεις των ηλεκτρικών και διηλεκτρικών παραμέτρων πλεονεκτούν, όταν το προς ανίχνευση νερό βρίσκεται σε μη αγώγιμο ή ασθενώς αγώγιμο μέσο. Με τον ισχυρώς πολικό τους χαρακτήρα τα μόρια του νερού αυξάνουν την διηλεκτρική σταθερά και την αγωγιμότητα του μέσου. Το λιγότερο τρία δομικά συστατικά της κεράτινης στοιβάδας συμπεραίνεται ότι ενέχονται στις αλλαγές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων της κεράτινης στοιβάδας, οι οποίες προέρχονται από την ενυδάτωσή της. Αυτά είναι: α) πρωτεΐνες, όπως οι αλυσίδες της κερατίνης, οι οποίες είναι δυνατόν να πολωθούν σπγμιαία (δίπολα) και να αποκτήσουν μεγαλύτερη κινητικότητα με τη βοήθεια του νερού, β) ιόντα τα οποία βρίσκονται

στους μέσο και ενδο-κυττάριους χώρους μπορούν να κινηθούν υπό την επίδραση ηλεκτρικού ρεύματος και γ) μόρια του νερού, τα οποία μπορούν να σχηματίσουν ένα συνεχές δίκτυο δεσμών υδρογόνου, επιτρέποντας την ανταλλαγή ενός πρωτονίου μεταξύ γειτονικών μορίων OH_2^+ και OH^- .

Ένα από τα προβλήματα για τη μέτρηση είναι η ανάγκη χρήσης ηλεκτροδίων επί του δέρματος. Η επαφή του δέρματος και του ηλεκτροδίου μπορεί να αποτελέσει πηγή δυσκολίας για τη σωστή μέτρηση. Όταν η ενυδάτωση του δέρματος είναι έμμεση, π.χ. με τον περιορισμό της άδηλης απώλειας του νερού, τότε η μέτρηση της αντίστασης δεν είναι ενδεδειγμένη, διότι τα λιπίδια, που είναι παρόντα στο προϊόν, αυξάνουν σημαντικά την αντίσταση. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος πρέπει να γίνει μελέτη της αντίστασης σε σχέση με την συχνότητα του ρεύματος. Το πρόβλημα αυτό έχει ξεπεραστεί σήμερα με αυτόματα υπολογιστικά συστήματα.

Αξιοσημείωτοι παράγοντες είναι επίσης η ώρα, η εποχή και εν γένει οι περιβαλλοντικές συνθήκες, οι οποίες επικρατούν την ώρα των μετρήσεων.

1. Μέτρηση της χωρητικότητας (Corneometer)

Η μέθοδος στηρίζεται στη διηλεκτρική σταθερά του νερού ($\epsilon_r \approx 81$), η οποία είναι πολύ υψηλή σε σχέση με αυτή των άλλων ουσιών. Εξ αιτίας αυτής της υψηλής διηλεκτρικής σταθεράς, τα διηλεκτρικά χαρακτηριστικά της κεράτινης στοιβάδας εξαρτώνται από την περιεκτικότητά τους σε νερό. Πιθανές πηγές λάθους είναι η εφίδρωση, η περιεκτικότητα της κεράτινης στοιβάδας σε ηλεκτρολύτες, ο αριθμός των τριχικών θυλακίων, η εφαρμογή τοπικών σκευασμάτων επάνω στην επιφάνεια της μέτρησης.

2. Μέτρηση της αγωγιμότητας-αντίστασης

Για την αξιολόγηση της ενυδάτωσης του δέρματος *in vivo*, πολύ ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των αλλαγών της ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (impedance-Z) του δέρματος. Σε φυσιολογικό

δέρμα η τιμή αυτή ελάχιστα αλλάζει κατά την διάρκεια της ίδιας ημέρας. Επαγωγικές ιδιότητες δεν μπορούν να αποδοθούν στο δέρμα. Για το λόγο αυτό, η χωρητικότητα (C) με την πραγματική αντίσταση του Ωμ (R) προσδιορίζει τη σύνθετη αντίσταση του δέρματος, όταν χρησιμοποιείται εναλλασσόμενο ρεύμα

$$Z = \sqrt{\left[R^2 + \frac{1}{2} \pi f C \right]^2}$$

όπου f είναι η συχνότητα του ρεύματος.

Με την αύξηση της συχνότητας του ρεύματος η χωρητικότητα μειώνεται. Κατ' ακολουθία και η σύνθετη αντίσταση επίσης. Η σύνθετη αντίσταση ισούται με την αντίσταση του Ωμ στο δέρμα, όταν χρησιμοποιούνται συχνότητες μεγαλύτερες των 10 kHz. Υπάρχουν αρκετά όργανα αξιολόγησης της σύνθετης αντίστασης. Αρκετά γνωστό είναι αυτό των Tagami και συνεργατών, οι οποίοι, χρησιμοποιώντας υψηλή συχνότητα, προτείνουν μια αυτοματοποιημένη μέτρηση της αντίστασης και της χωρητικότητας της επιφάνειας της κεράτινης στοιβάδας. Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατόν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα ως προς την ενυδάτωση διαφόρων τοπικών σκευασμάτων.

Ανάλογο όργανο με επίσης καλή ευαισθησία ως προς τη περιεκτικότητα σε νερό της επιφάνειας του δέρματος είναι το προτεινόμενο από τους Leveque και DeRigal.

Άλλη μέθοδος αξιολόγησης της σύνθετης αντίστασης του δέρματος βασίζεται στην παρατήρηση της αντανάκλασης των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων στην επιφάνεια του δέρματος. Η μελέτη αυτή μπορεί να γίνει είτε σε ορισμένη συχνότητα, είτε σε συνάρτηση με διάφορες συχνότητες.

3. Φασματοσκοπία υπερύθρου (2500–15.000 nm)

Φασματοσκοπία υπερύθρου με τη μέθοδο της εξασθενημένης ολικής ανάκλασης χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του νερού in vivo και in vitro απ' ευθείας μέσα στο δέρμα. Ήδη η παραπάνω μέθοδος είχε χρησιμοποιηθεί στην βιομηχανία για την επιθεώρηση της επιφάνειας υλικών όπως των υφαντών.

Το βασικό μέλημα αυτής της μεθόδου είναι ότι το φάσμα απορρόφησης του νερού πρέπει να ταυτοποιείται και να διαχωρίζεται με σαφήνεια από το υπόλοιπο φάσμα απορρόφησης των συστατικών του δέρματος, καθώς και των συστατικών του τοπικού σκευάσματος, στην περίπτωση που αυτό έχει εφαρμοσθεί στο δέρμα. Όταν πραγματοποιείται κάτι τέτοιο, τότε θεωρητικά η περιεκτικότητα σε νερό μπορεί ποσοτικά να προσδιορισθεί από την ένταση της απορρόφησης του υπέρυθρου σε αυτή την ειδική περιοχή.

Για τον προσδιορισμό της υγρασίας χρησιμοποιείται σήμερα η αναλογία της δέσμης του αμιδίου I στα 1645 cm προς αυτήν του αμιδίου II στα 1545 cm. Η ιδέα ήταν ότι η δέσμη I οφείλεται στην απορρόφηση και της πρωτεΐνης (κερατίνης) και του νερού, ενώ η δέσμη του αμιδίου II οφειλόταν μόνο στην πρωτεΐνη. Δυστυχώς φαίνεται ότι και οι δύο δέσμες της κερατίνης επηρεάζονται από την ενυδάτωση, αποκλείοντας έτσι την πιθανότητα απόλυτου προσδιορισμού. Επιπλέον οι απορροφήσεις πολλών ενυδατωτικών παραγόντων μπορούν να επικαλύψουν και συνεπώς να επηρεάσουν την ένταση της δέσμης του αμιδίου I.

Γενικότερα η υπέρυθη φασματοσκοπία δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την περιεκτικότητα του δέρματος σε νερό. Εν τούτοις το φάσμα του νερού είναι πλατύ και όχι καλώς καθορισμένο. Οι δέσμες των αμιδίων I και II αποτελούν μόνο έμμεσους δείκτες.

4. Φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρου (1100–2500 nm)

Σε σχέση με τη φασματοσκοπία υπέρυθρου, το εγγύς υπέρυθρο μοιάζει να είναι πιο πρακτικό, διότι οι δέσμες του νερού είναι συγκεκριμένες (1450 και 1936 nm). Η ένταση των δεσμών είναι αρκετά υψηλή ώστε να ταυτοποιούνται εύκολα στο φάσμα που λαμβάνονται με το ανθρώπινο δέρμα *in vivo*.

Συγκριτική αξιολόγηση της παραπάνω μεθόδου με την μέτρηση της σύνθετης αντίστασης και της λήψεως της κλινικής εικόνας έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα.

Επίσης με αυτή τη μέθοδο φαίνεται δυνατή και η διάκριση μεταξύ συνδεδεμένου και μη συνδεδεμένου με πρωτεΐνες νερού στην κερατίνη στοιβάδα.

III. Μέτρηση της από του Δέρματος Άδηλης Απώλειας του Νερού (48, 49, 50, 51, 52)

Η κεράτινη στοιβάδα, που είναι η εξωτερική στοιβάδα του δέρματος, σε επαφή με το περιβάλλον είναι ο κύριος φραγμός στην άδηλη απώλεια του νερού από την επιδερμίδα και στην απορρόφηση ουσιών από το δέρμα, οι οποίες εφαρμόζονται τοπικά. Η άδηλη απώλεια του νερού από την επιδερμίδα δείχνει την ακεραιότητα του δερματικού φραγμού και αποτελεί μια άριστη παράμετρο για την αξιολόγηση της πολύ σημαντικής αυτής ιδιότητας της κεράτινης στοιβάδας. Αποτελεί μέθοδο επιλογής για την αξιολόγηση της επίδρασης του περιβάλλοντος, της ηλικίας, της ασθένειας, της εφαρμογής τοπικών προϊόντων και πιθανώς άλλων παραγόντων στο δέρμα.

Η μαθηματική έκφραση της διάχυσης του νερού διαμέσου της κεράτινης στοιβάδας προς το περιβάλλον μπορεί να περιγραφεί από το δεύτερο νόμο του Fick σε κατάσταση σταθερής ροής:

$$J_s = \frac{K_m \cdot D \cdot C_s}{h}$$

όπου:

J_s = η σταθερή ροή του νερού ($\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$)

K_m = ο συντελεστής κατανομής του νερού μεταξύ της κεράτινης στοιβάδας και της επιδερμίδας

D = σταθερά διάχυσης του νερού (cm^2/s)

h = πάχος της κεράτινης στοιβάδας (cm)

C_s = διαφορά συγκέντρωσης του νερού μεταξύ του κατώτερου και ανώτερου τμήματος της κεράτινης στοιβάδας (mg/cm^3)

α. Άδηλη απώλεια του νερού και εφίδρωση

Για την μέτρηση της άδηλης απώλειας του νερού πρέπει να αποφευχθεί η ενεργός εφίδρωση. Αυτό επιτυγχάνεται με τον εγκλιματισμό των εθελοντών το λιγότερο επί 30 λεπτά πριν τη μέτρηση, με τον έλεγχο της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, ώστε αυτό να είναι δροσερό (π.χ. $19-21^\circ\text{C}$) και με την επιβεβαί-

ωση ότι ο εθελοντής είναι συναισθηματικά ήρεμος (Η ενεργός επιδρωση μπορεί να αποφευχθεί και με τη χρήση αντιχολινεργικών παραγόντων όπως ατροπίνης ή βρωμιούχου εξοπυρρονίου).

Πέρα από την άδηλη απώλεια του νερού, που γίνεται διαμέσου της κεράτινης στοιβάδας, φαίνεται να συνεισφέρει στη μέτρηση του νερού και ο ιδρωτοποιός αδένας, παράγοντας πολύ μικρές ποσότητες ιδρώτα, οι οποίες είναι μικρής πρακτικής σημασίας. Η εφαρμογή αυτή δεν οφείλεται σε ενεργό διαδικασία αλλά στη μεταφορά θερμότητας από τα βαθιά στρώματα του χορίου στην επιφάνεια του δέρματος.

β. Τεχνικές μέτρησης

- Βάρος του σώματος

Βρέφη μπαίνουν σε θαλάμους ελεγχόμενης θερμοκρασίας και ζυγίζονται με ακρίβεια 0,5 g κάθε 3 τουλάχιστον ώρες. Αποκλείονται από τις μετρήσεις τα βρέφη με σελόρροια, επιδρωση καθώς και τα πολύ ενεργητικά. Η άδηλη απώλεια του νερού ($\text{g}/\text{m}^2/\text{ημέρα}$) βρίσκεται από την υπολογιζόμενη διαφορά.

- Μέθοδος κλειστής κυψελίδας

Μια υγροσκοπική ουσία, όπως το χλωριούχο ασβέστιο, ζυγίζεται, τίθεται σε κυψελίδα, η οποία έρχεται σε επαφή με το δέρμα για μικρό χρονικό διάστημα (15 με 30 λεπτά) και κατόπιν ζυγίζεται εκ νέου.

- Θάλαμος εξαερισμού

Ένα αέριο γνωστής περιεκτικότητας σε υγρασία περνά από την επιφάνεια του δέρματος με ορισμένη ταχύτητα υπό συνεχή ροή: Η άδηλη απώλεια του νερού μεταφέρεται από το αέριο και μετράται με τη βοήθεια υγρομέτρου.

- Μέθοδος της Ανοικτής Κυψελίδας. Διαφορά Συγκέντρωσης του Εξατμιζομένου Νερού

Η παραπάνω μέθοδος βασίζεται στην εκτίμηση της διαφοράς συγκέντρωσης. Ο υπολογισμός της διαφοράς συγκέντρωσης γίνεται

στην γειτνιάζουσα με το δέρμα στοιβάδα του αέρα, η οποία εξαρτάται από τον προσδιορισμό της διαφοράς πίεσης των υδρατμών σε αυτήν. Η διαφορά αυτής της συγκέντρωσης μπορεί να θεωρηθεί σαν ανάλογη των υδρατμών που προέρχονται από το δέρμα.

Το όργανο, το οποίο χρησιμοποιείται και είναι ευρύτατα γνωστό και αποδεκτό ως προς την αξιοπιστία του, είναι το ServoMed Evaporimeter (ServoMed AB, Στοκχόλμη, Σουηδία). Είναι δυνατόν να μετρήσει σχετική υγρασία (%), πίεση υδρατμών (mmHg), θερμοκρασία και απώλεια του νερού (g^2/h).

Η κυψελίδα μέτρησης του οργάνου περιέχει δύο ζεύγη αισθητήρων, οι οποίοι τοποθετούνται σε ένα ανοικτό κύλινδρο (διαμέτρου 12 mm). Κάθε ζεύγος περιέχει έναν αισθητήρα υγρασίας και ένα θερμοκρασίας.

Κατά την εφαρμογή αυτά απέχουν διαφορετική απόσταση από την επιφάνεια του δέρματος (3 και 9mm) (σχήμα 12). Τα πλεονεκτήματα του παραπάνω εξατμισμέτρου συγκριτικά με άλλες μεθόδους είναι η ευκολία μεταφοράς, χρήσης του, η γρήγορη ένδειξη και η υψηλή αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων. Εν τούτοις κάποιοι παράγοντες, που σχετίζονται με τους εθελοντές, το περιβάλλον και το όργανο, είναι δυνατόν να παίξουν τον ρόλο τους ως προς την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων.

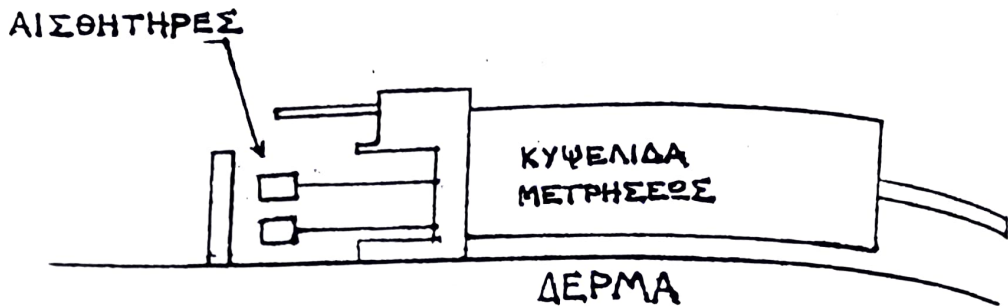
Από το όργανο ή άλλο παρόμοιο χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για την εκτίμηση της άδηλης απώλειας του νερού από το δέρμα από την μεγάλη πλειοψηφία των συγγραφέων.

- Φυσιολογία του δέρματος

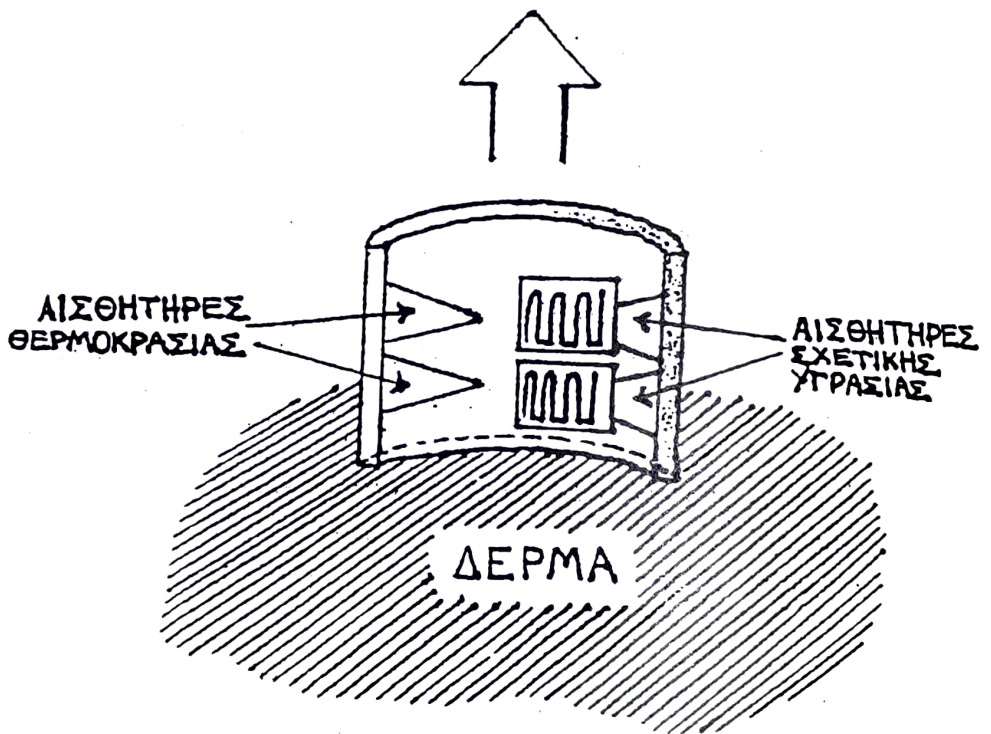
Ένα από τα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού δέρματος είναι ότι υφίσταται άμεση αναλογική σχέση μεταξύ της ενυδάτωσης του δέρματος και της άδηλης απώλειας του νερού. Στην περίπτωση δερματικής βλάβης η παραπάνω σχέση παύει να ισχύει.

- Ηλικία

Η άδηλη από του δέρματος απώλεια του νερού είναι μεγαλύτερη στα πρόωρα βρέφη αν και οι ιδρωτοποιοί αδένες είναι ανενεργ-



α.



β.

Σχήμα 12. α. Τοποθέτηση στο δέρμα της κυψελίδας μέτρησης (όργανο Servomed). β. Τα ζεύγη των αισθητήρων.

γ. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από την ατελή ακόμη ανάπτυξη της κεράτινης στοιβάδας. Κατά τη διάρκεια των 2-4 πρώτων

εβδομάδων της εξωμήτριας ζωής ο φραγμός του δέρματος σταδιακά ωριμάζει και αποκτά τιμές συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων. Με την γήρανση του δέρματος τόσο η άδηλη απώλεια του νερού όσο και η ενυδάτωση μειώνονται, διατηρώντας την ευθέως αναλογική τους σχέση.

- Σχέση με την διαδερμική απορρόφηση των ουσιών

Υφίσταται άμεση σχέση μεταξύ της απορρόφησης των ουσιών από το δέρμα και της άδηλης απώλειας του νερού από το δέρμα. Η σχέση αυτή είναι πολύ σημαντική, διότι δείχνει ότι η μέτρηση της άδηλης απώλειας του νερού θα μπορούσε να αποτελέσει ένα άριστο όργανο πρόβλεψης των ανατομικών μερών ακόμη και των εθελοντών, στους οποίους μια ουσία θα έδειχνε αυξημένη διαπερατότητα.

- Επίδραση των διαλυτών και απορρυπαντικών

Χρησιμοποιώντας πολικούς διαλύτες ή μίγματα αυτών, όπως χλωροφορμίου-μεθανόλης, των οποίων η επί μακρόν επαφή με το δέρμα επιτρέπει την εκχύλιση μεγάλων ποσοτήτων λιπιδίων, τότε αυξάνεται σε πολύ μικρό βαθμό και για μικρό χρονικό διάστημα η άδηλη απώλεια του νερού.

Η χρήση των απορρυπαντικών στο δέρμα δημιουργεί διάφορες αλλαγές στην εμφάνιση της επιφανείας του. Μερικά απορρυπαντικά προκαλούν ερεθισμό, ενώ άλλα ένα τραχύ, ξηρό δέρμα. Η εφαρμογή των απορρυπαντικών στο δέρμα προκαλεί γαλακτωματοποίηση του σμήγματος, διάλυση των υδατοδιαλυτών συστατικών και των αμινοξέων. Μερικά μετουσιώνουν τις πρωτεΐνες και προκαλούν λύση των κυτταρικών μεμβρανών. Η εφαρμογή μερικών σαπώνων και απορρυπαντικών αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό την άδηλη απώλεια του νερού με τους προαναφερθέντες τρόπους. Η μέτρηση λοιπόν της άδηλης απώλειας του νερού είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αντικειμενική σύγκριση του αποτελέσματος, που έχουν διάφορες επιφανειοδραστικές ουσίες στο δέρμα.

– *Επίδραση των λιπιδίων και των καλλυντικών*

Η συνολική συγκέντρωση των λιπιδίων της κεράτινης στοιβάδας φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την διαπερατότητα των ουσιών στο δέρμα. Απεδείχθη ότι το λινολεϊκό οξύ επηρεάζει τη διαπερατότητα των ουσιών στην επιδερμίδα. Η έλλειψη του απαραίτητου αυτού λιπαρού οξέος προκαλεί αλλοιώσεις στην λειτουργία του φραγμού και η άδηλη απώλεια του νερού αυξάνει πολύ. Η λειτουργία του φραγμού μπορεί να επανέλθει με τη τοπική ή συστηματική χορήγηση λινολεϊκού οξέος.

Στον άνθρωπο η εφαρμογή στο δέρμα ελαίων μπορεί να μειώσει σημαντικά την άδηλη απώλεια του νερού. Με την εφαρμογή ελαίων – λιπαρών ουσιών, οι οποίες περιλαμβάνονται στην εξωτερική ελαιώδη φάση λιπαρών γαλακτωμάτων, επιτυγχάνουν έμφραξη, ο βαθμός της οποίας είναι δυνατόν να ρυθμιστεί.

Αρκετά έχει μελετηθεί η επίδραση της βαζελίνης στο δέρμα. Το αποτέλεσμα της έμφραξης είναι μεγάλο και κρατάει πολλές ώρες. Έχει δειχθεί ότι η μείωση της άδηλης απώλειας του νερού από το δέρμα συνοδεύεται από αύξηση της ενυδάτωσής του.

Η αύξηση της ενυδάτωσης της κεράτινης στοιβάδας με τον δεύτερο τρόπο, δηλαδή με τη χρήση υγροσκοπικών ουσιών, ελάχιστα αλλάζει την άδηλη απώλεια του νερού.

– *Επίδραση των υπεριώδων ακτίνων*

Η υπεριώδης ακτινοβολία σε δόση μεγαλύτερη από την ελάχιστη ερυθματώδη δόση μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, η οποία φαίνεται στο δέρμα από το ερύθημα το οποίο προκαλεί. Στην περίπτωση αυτή η άδηλη απώλεια του νερού από το δέρμα αυξάνει λίγο και φαίνεται να οφείλεται στην αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος. Η αυξημένη αυτή απώλεια του νερού μειώνεται σταδιακά κατά τις ημέρες που ακολουθούν.

– *Παθολογία του Δέρματος*

Στην περίπτωση του ασθενούς δέρματος η σχέση μεταξύ της άδηλης απώλειας του νερού διαμέσου του δέρματος και της πε-

ρειακτικότητας του στην κεράτινη στοιβάδα είναι αντιστρόφως ανάλογη. Σε περιπτώσεις ασθενειών, που συνοδεύονται από απολέπιση, όπως ψωρίαση, χρόνια έκζεμα, παθολογική ξηροδερμία, η μικρότερη ενυδάτωση του δέρματος συνοδεύεται από τη μεγαλύτερη άδηλη απώλεια του νερού.

Πολλές δερματικές ασθένειες επιδρούν, αλλάζοντας σημαντικά την άδηλη απώλεια του νερού από το δέρμα. Αυτό συμβαίνει λόγω της επιδράσεώς του στη φύση και δομή της κεράτινης στοιβάδας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα ασθενειών είναι η ερυθροδερμία, η ψωρίαση, η ιχθύωση, η ατοπική δερματίτιδα.

Στην περίπτωση της ψωρίασης και της ερυθροδερμίας, η άδηλη απώλεια του νερού μπορεί να αυξηθεί πάρα πολύ και να φτάσει έως τις 20 φορές την τιμή που έχει σε φυσιολογικό δέρμα. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως στην ιχθύωση, η αύξηση είναι λιγότερο έντονη.

Στην ψωρίαση η ένταση της άδηλης απώλειας του νερού συνδέεται ευθέως με την κλινική εικόνα της βλάβης. Στην περίπτωση των εγκαυμάτων η άδηλη απώλεια του νερού φτάνει σε μία μέγιστη τιμή σύντομα, ενώ μειώνεται προοδευτικά με την επούλωση. Φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος των ασθενών με εγκαύματα.

Η άδηλη απώλεια του νερού δεν εκδηλώνεται παρόμοια σε όλες τις περιπτώσεις της ξηροδερμίας. Αν προκαλείται από απορρυπαντικά, υπάρχει αύξηση, αν οφείλεται σε γήρας, υπάρχει μείωση, ενώ σε περιπτώσεις ξηροδερμίας προσωρινού τύπου, η σχέση μεταξύ της κλινικής εικόνας και της άδηλης απώλειας του νερού είναι πολύ μικρή, ίσως γιατί ενώ παρατηρούνται σχισμές στο δέρμα, παρατηρείται υπερκεράτωση (πάχυνση της κεράτινης στοιβάδας).

IV. Αξιολόγηση της Μορφολογίας του Δέρματος

Εισαγωγή (53)

Η σημασία της επιφανείας του δέρματος είναι μεγάλη, μια και αποτελεί την ενδοεπιφάνεια επικοινωνίας ανάμεσα στο περιβάλλον και τον οργανισμό. Η γεωμετρική της οργάνωση είναι αξιωματική και αντανακλά τις δομές, που υπάρχουν κάτω από αυτή. Στην οργάνωση αυτή οφείλεται και η εξωτερική εμφάνιση κάθε ανθρώπου.

Είναι πολύ σημαντική όσον αφορά την σχέση του δέρματος με την ηλικία και ιδιαίτερα δείχνει την χρονολογική και ακτινική γήρανση. Πριν εξετασθεί περαιτέρω η μορφολογία του δέρματος, θα αναφερθούν στοιχεία που αφορούν την γήρανση του δέρματος καθώς και στοιχεία για τις ελεύθερες ρίζες που αποτελούν την κύρια θεωρία στην εξήγηση του μηχανισμού γήρανσεως του δέρματος.

- α. Γήρανση του Δέρματος (29, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82).**

Γήρανση είναι πάνω απ' όλα η απώλεια της ομοιόστασης και αναμφίβολα η γήρανση του δέρματος συμβάλλει πολύ σε αυτήν. Είναι φαινόμενο φυσιολογικό, μη αναστρέψιμο, που εξελίσσεται αργά και ξεκινάει μετά την περίοδο της ανάπτυξης του οργανισμού.

Το δέρμα με την πάροδο της ηλικίας ακολουθεί κυρίως μια πορεία ξήρανσης. Το ξηραμένο δέρμα με την τραχεία επιφάνειά του, τη λεπιώδη εμφάνισή του, την υψηλότερη άδηλη απώλεια του νερού, προκαλεί κνησμό που αυξάνεται με τις εκδορές και τις μικροαμυχές που δημιουργούνται. Ο Helfard παρατήρησε ότι το 80% των ασθενών πάνω από 65 ετών υπέφερε στα πόδια από σοβαρή ξήρανση. Με τη γήρανση του δέρματος αυξάνεται και η συχνότητα εμφάνισης δερματικών παθήσεων με χαρακτηριστικότερη την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Ο Kligman υπολογίζει ότι το 67% των

ατόμων πάνω από 70 ετών παρουσιάζουν αυτή την ασθένεια κυρίως στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής.

Εκτός από τα παραπάνω, η γήρανση του δέρματος γίνεται κλινικά φανερό με την υποκίτρινη έως ημιδιαφανή χρώση του, με την κατά τόπους κηλιδώδη υπέρχρωση ή αχρωμία, τη λέπτυνση, τις ρυτίδες, τις ακτινικές βλάβες, τα νύχια, που γίνονται εύθραυστα και μειώνεται η ταχύτητα ανάπτυξής τους, με τη μείωση της παραγωγής σμήγματος και ιδρώτα, τη μείωση της ελαστικότητας του δέρματος και τον υπερτριχισμό του άνω χείλους στις γυναίκες.

Ιστολογικές και βιοχημικές μελέτες δείχνουν ότι η «φυσιολογική» φθορά της γήρανσης, επιδρά τόσο στο κυρίως δέρμα όσο και στην επιδερμίδα.

Οι κυριώτερες αλλοιώσεις στο κυρίως δέρμα, οι οποίες δημιουργούνται από τις ηλικίες των 30 και 40 ετών είναι: α) εκφυλιστικές μεταβολές στις ίνες ελαστίνης, κολλαγόνου και στη θεμελιώδη ουσία. Το μόριο της ελαστίνης χάνει τις ιδιότητες της εκτατότητας και της συστολής. Το φαινόμενο αυτό ξεκινάει πολύ νωρίς, με το τέλος της εφηβείας. Συσσωρεύονται ακόμη λιπίδια γύρω από την ελαστίνη με αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητάς της και την αύξηση της ταχύτητας ελαστολύσεως. Ταυτόχρονα μπορεί να παρατηρήσει κανείς ποσοτική αύξηση της ελαστίνης, η οποία παρατηρείται κυρίως σε ζώνες, που είναι εκτεθειμένες στην υπεριώδη ακτινοβολία (εκφύλιση του ελαστικού ιστού). Ένα από τα σημαντικότερα φαινόμενα είναι η ολοκληρωτική σχεδόν εξαφάνιση του κολλαγόνου από το δικτυωτό δέρμα. Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει το αδιάλυτο κολλαγόνο. Εμφανίζονται με αυξανόμενο αριθμό στην αρχή κινητοί και αργότερα σταθεροί ενδομοριακοί δεσμοί. Οι ίνες κολλαγόνου οργανώνονται, γίνονται συμπαγείς. Κατά τη γήρανση συντίθεται κολλαγόνο «διαφορετικής ποιότητας», το οποίο σκληραίνει το δέρμα και το κάνει άκαμπτο σαν τους ασθενείς ιστούς. Η αραίωση των γλυκαζαμινογλυκανών προκαλεί α) απώλεια της τονικότητας του δέρματος, β) επιπέδωση των δερμο-επιδερμικών θηλών, γ) μείωση του υαλουρονικού οξέος, δ) μείωση του αριθμού των ινοβλαστών. Οι ινοβλάστες χάνουν την ικα-

νότητα αναπαραγωγής τους, όπως συμβαίνει στην προγηρία ή στην ασθένεια του Werner.

Στην επιδερμίδα μπορεί να παρατηρήσει κανείς ότι ο ρυθμός ανανέωσης των κυττάρων (φαινόμενο κερατινοποίησης) έχει μειωθεί, ενώ το μέγεθος των κυττάρων της κεράτινης στοιβάδας έχει αυξηθεί. Ο αριθμός των μελανοκυττάρων μειώνεται 10 με 20% κάθε 10 χρόνια ενώ μειώνεται και η παραγωγή μελανίνης. Η επιδερμίδα λεπταίνει ενώ η μείωση του υδατολιπιδικού υμενίου της επιφανείας του δέρματος συμβάλλει στη θαμπή και ωχρή εμφάνιση της επιδερμίδας. Στην υποδερμίδα το λίπος ανακατανέμεται αναλόγως, εάν η ηλικία κάνει κάποιον να φαίνεται πιο λεπτός ή πιο παχύς.

Με την πάροδο της ηλικίας η ροή του αίματος μειώνεται, καθώς και η πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων. Ίσως αυτός να είναι και ο λόγος της πλέον χλωμής όψης μετά την ηλικία των 70 και 80 ετών. Μειώνεται η ικανότητα της επούλωσης των τραυμάτων και της ανάπτυξης φλεγμονωδών αντιδράσεων σε ερεθισμούς. Επιπλέον, αδυνατίζει το ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα μόλυνσεις από ιούς, βακτηρίδια και μύκητες. Ακόμη αναπτύσσονται όγκοι πιθανόν λόγω απώλειας σημαντικών γονιδίων, ιδίως αυτού που επιδρά στο τ-RNA.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το δέρμα των γυναικών γερνάει νωρίτερα από των ανδρών. Πράγματι μετά την ενηλικίωση το δέρμα τους γίνεται λεπτότερο από αυτό των ανδρών, καθώς επίσης μειώνεται και η πυκνότητα του κολλαγόνου. Οι πρώτες ενδείξεις γήρανσης του δέρματος εμφανίζονται στη γυναίκα αμέσως μετά την εμμηνόπαυση που συμβαίνει περίπου στα 50, όπου η λειτουργία των σηματογόνων αδένων μειώνεται. Αντίθετα στον άνδρα κάτι τέτοιο συμβαίνει περίπου μια δεκαετία αργότερα. Εάν το γυναικείο δέρμα γερνάει γρηγορότερα του ανδρικού σημαίνει ότι είναι πολύ πιο ευαίσθητο στην ηλιακή ακτινοβολία και στους ερεθισμούς.

Η βιολογική γήρανση δεν αντιστοιχεί πάντοτε με τη χρονολογική ηλικία του ατόμου, αλλά εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η κληρονομικότητα και κυρίως η ηλιακή ακτινοβολία είναι οι σπουδαιότεροι παράγοντες γήρανσης του δέρ-

ματος. Η κληρονομικότητα είναι βέβαιον ότι επιδρά στις χρωματικές αλλοιώσεις των μαλλιών, στην εμφάνιση των ρυτίδων και προσδιορίζει το χρόνο, στον οποίο το άτομο θα αρχίσει να δείχνει τα πρώτα σημάδια γήρανσης. Γενικώς παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόωρη γήρανση του δέρματος.

Η επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας, κυρίως των υπεριωδών ακτίνων UV-B αλλά και των UV-A, εκδηλώνεται με ερυθρήματα, με καταστροφή του κολλαγόνου, με εκφύλιση της ελαστίνης, με αύξηση των γλυκοζαμινογλυκανών, με αλλοίωση του DNA, με μερική καταστροφή της μικροκυκλοφορίας.

Η αντίδραση του οργανισμού με το «μαύρισμα», δηλαδή η παραγωγή της μελανίνης που είναι το καλύτερο αντηλιακό φίλτρο είναι μεν χρήσιμη προφυλακτική αντίδραση, αλλά δεν είναι τόσο αποτελεσματική. Τέλος, μακροχρόνια έκθεση στον ήλιο εκτός από την γήρανση προκαλεί και καρκίνο του δέρματος.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη γήρανση του δέρματος είναι η μείωση με το χρόνο των φυσιολογικών λειτουργιών των κυττάρων, η λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος και των ενδοκρινών αδένων, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, οι τροφικές συνήθειες, η χρήση κορτικοειδών, το κλίμα, τυχόν τραυματισμοί και κατά την άποψη ορισμένων ερευνητών το κάπνισμα.

Η αντιμετώπιση της γήρανσης του δέρματος γίνεται με τρεις τρόπους.

Ο πρώτος τρόπος είναι αμυντικός και συνίσταται στην εφαρμογή σκευασμάτων, που προστατεύουν από την ηλιακή ακτινοβολία (βενζοφενόνες), με δείκτη όμως προστασίας τουλάχιστον ανώτερο του 15, που κρατούν το δέρμα ενυδατωμένο (N.M.F) και συντηρούν όσο είναι δυνατόν τις βιο-μηχανικές ιδιότητές του, όπως η ελαστικότητα (υαλουρονικό οξύ), που προστατεύουν από τις κλιματικές συνθήκες και κυρίως από την υπερβολική θερμότητα και το κρύο (aloe vera, λιπαρές ουσίες).

Ο δεύτερος είναι επιθετικός, έχει αναπτυχθεί πρόσφατα και συνίσταται στη χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών όπως: ουρικό οξύ, διθειοθειαζόλη, θειαζολιδίνη, βιταμίνη E, καροτενοειδή, βιταμίνη C.

Στο δεύτερο τρόπο ανήκει και η πλέον ενδιαφέρουσα για την καταπολέμηση της γήρανσης του δέρματος ουσία που είναι το οξύ της βιταμίνης Α (Retinoic acid-Tretinoin), αλλά και γενικότερα τα ρητινοειδή. Η χρήση π.χ. της τρετινοΐνης σε δόση 0,05% δίνει ικανοποιητικά γενικά αποτελέσματα. Οι μικρές ρυτίδες εξαφανίζονται, το δέρμα λαμβάνει ελαφρά κοκκινωπή απόχρωση και οι φακίδες σχεδόν αποχρωματίζονται, ενώ ο αριθμός τους παραμένει σταθερός. Στις βαθιές πάντως ρυτίδες η καλύτερευση είναι πολύ μικρή. Η θεραπεία όμως με ρητινοειδή παρουσιάζει και αρκετά μειονεκτήματα, μεταξύ των οποίων προβλήματα τοξικότητας, φωτοτοξικότητας, τερατογένεσης, μακρά διάρκεια θεραπείας, εύκολη οξείδωση του προϊόντος. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η χρήση των ρητινοειδών δεν επιτρέπεται στα καλλυντικά.

Ερευνες γίνονται και για τη χρήση ανδρογόνων και οιστρογόνων για την καταπολέμηση της γήρανσης. Οι ορμόνες αυτές μοιάζουν να είναι αποτελεσματικές στην περίπτωση που η γήρανση οφείλεται σε ορμονικές διαταραχές όπως πολλές φορές παρατηρείται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται 17-β-εστραδιόλη σε γέλη ή σε patch. Η χρήση και αυτών των ουσιών είναι απαγορευμένη στα καλλυντικά.

Η προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία είναι το ισχυρότερο όπλο για τη μάχη εναντίον της γήρανσης. Παράλληλα είναι απαραίτητη η χρήση των καλλυντικών, που σίγουρα, αν μη τι άλλο, επιβραδύνουν τις διαδικασίες της γήρανσης.

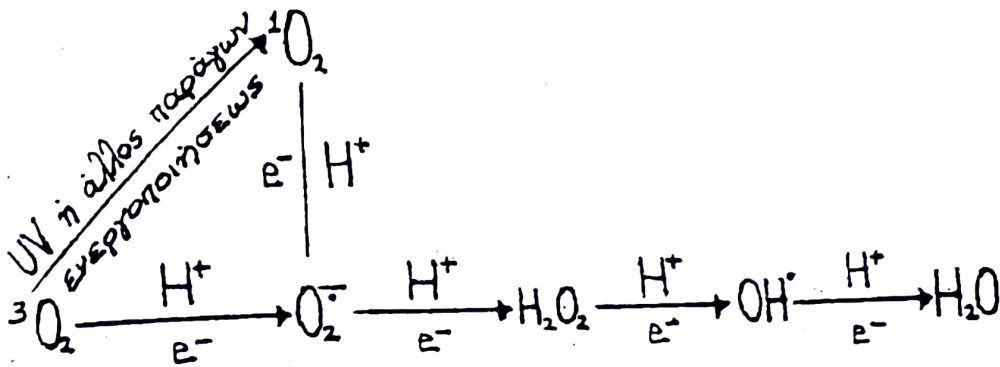
Ο τρίτος τρόπος είναι η πρόσκαιρη αντιμετώπιση της γήρανσης με χημική αποφωλίδωση (peeling), με ένεση υλικών, όπως κολλαγόνου και σιλικόνης, με χρήση ειδικών make-up για τις ρυτίδες.

6. Οι Ελεύθερες Ρίζες στο Δέρμα (79, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100)

Μόρια με μονά, ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα καλούνται ελεύθερες ρίζες. Είναι γενικά ασταθή και

έχουν μεγάλη χημική δραστικότητα. Ειδικότερα έχουν την τάση να συμμετέχουν σε αλυσιδωτές αντιδράσεις με καταστρεπτικές για τον οργανισμό συνέπειες, εάν δεν γίνει δυνατός ο έλεγχός τους.

Προέρχονται κατά κύριο λόγο από το μοριακό οξυγόνο, που βρίσκεται είτε στην τριπλή κατάσταση ($^3\text{O}_2$), που είναι και η θεμελιώδης, είτε στην απλή κατάσταση ($^1\text{O}_2$) με διαδοχική μονοσθενή αναγωγή, η οποία οδηγεί διαδοχικά στο σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου, υπεροξειδίου του υδρογόνου, ριζών υδροξυλίου και τέλος νερού.



Σχήμα 13. Η δημιουργία των ελευθέρων ριζών.

Γενικά το 98% του μοριακού οξυγόνου, που εισέρχεται στον οργανισμό, χρησιμοποιείται για την αναπνοή, ενώ το υπόλοιπο 2% μετατρέπεται στις τοξικές ελεύθερες ρίζες. Σπανιότερα ελεύθερες ρίζες μπορούν να προέλθουν και από την ομολυτική διάσπαση δεσμού μορίου.

Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν πολλές και σημαντικές αλλοιώσεις στα μακρομόρια, αλλά και στα κύτταρα του δέρματος. Μεταξύ αυτών μπορούμε να διακρίνουμε:

- Υπεροξειδωση των λιπιδίων του δέρματος που επηρεάζουν τις φυσιολογικές λειτουργίες και τη δομή του δέρματος.
- Επίδραση στις χιαστές συνδέσεις που συναντώνται στο κολлагόνο.
- Ικανότητα καταστροφής κυττάρων όπως π.χ. ινοβλαστών και κυττάρων Langerhans.
- Τεμαχισμό του DNA

ε) Πολυμερισμό των πολυσακχαριτών.

στ) Αλλοιώσεις στην ενζυματική δραστηριότητα των κυττάρων.

Οι ελεύθερες ρίζες με τις βλάβες που προκαλούν στα κύτταρα συμβάλλουν στη γήρανση, φωτοευαισθητοποίηση, πρόκληση φλεγμονωδών αντιδράσεων αλλεργικής ή μη αιτιολογίας και στην καρκινογένεση του δέρματος.

Οι κυριώτεροι παράγοντες, που βοηθούν στην πρόκληση των ελεύθερων ριζών, είναι:

α) Η ηλιακή ακτινοβολία επηρεάζει σημαντικά το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών, σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα ο χρόνος της ηλιακής ακτινοβολίας είναι ανάλογος του ποσοστού σχηματισμού των ελευθέρων ριζών.

Είναι γνωστό ότι το δέρμα, που είναι εκτεθειμένο στην ηλιακή ακτινοβολία, υπόκειται σε διάφορες αλλοιώσεις και σε τοξικά φαινόμενα που οφείλονται και στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η γήρανση του δέρματος (που είναι εντονώτερη στα ακάλυπτα μέρη του σώματος, όπως το πρόσωπο) και η φωτοκαρκινογένεση.

Πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι όχι μόνον η υπεριώδης ακτινοβολία Β, αλλά και η Α είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία ελευθέρων ριζών, γεγονός που δείχνει και την αναγκαιότητα προστασίας από όλο το φάσμα των υπεριώδων ακτίνων.

β) Τα διάφορα φάρμακα είτε από μόνα τους, είτε ενεργοποιούμενα από την υπεριώδη ακτινοβολία, βοηθούν στην πρόκληση ελευθέρων ριζών.

γ) Η ακτινοβολία, η οποία προέρχεται είτε από τεχνητές πηγές είτε από την ατμόσφαιρα, είναι δυνατόν να συμβάλλει στη δημιουργία ελευθέρων ριζών.

δ) Η μόλυνση της ατμόσφαιρας με τους πολλούς οξειδωτικούς παράγοντες που περιέχει, όπως κατά κύριο λόγο είναι το O_3 , το οποίο είναι παράγοντας γήρανσης του δέρματος, διότι είναι δυνατόν να συμβάλλει στην έναρξη αυτοοξειδωσης των λιπαρών οξέων, αλλά και κατά δεύτερον τα οξειδία του αζώτου (μονοξειδίο, διοξειδίο) μπορούν να αντιδράσουν με βιολογικά μόρια και να προκαλέσουν αλυσιδωτές αντιδράσεις.

Η αντιμετώπιση των ελεύθερων ριζών γίνεται με τη χρήση ουσιών δεσμευτών των ελεύθερων ριζών ή/και με αντιοξειδωτικές ουσίες ή/και με τη χρήση αντιηλιακών φίλτρων.

γ. Περιγραφή και Σημασία του Μικροαναγλύφου του Δέρματος (53, 101)

Η επιφάνεια του δέρματος δεν είναι επίπεδη. Περιέχει ένα αριθμό από αύλακες, οι οποίες είναι περισσότερο ή λιγότερο ευθύγραμμοι και μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το βάθος τους και τη μεγέθυνση, που απαιτείται για την περιγραφή τους. Οι πλέον ορατές είναι οι ρυτίδες, των οποίων το βάθος κυμαίνεται μεταξύ των 100 μm και αρκετών mm και εξαρτάται από την ηλικία και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι ρυτίδες βρίσκονται σε ορισμένες περιοχές, όπως είναι οι γραμμές έκφρασης στο πρόσωπο και οι γραμμές πτύχωσης στις αρθρώσεις.

Σε μικρή μεγέθυνση ($\times 10$), η επιφάνεια του δέρματος φαίνεται σαν ένα δίκτυο, το οποίο είναι γνωστό σαν μικροανάγλυφο ή υφή του δέρματος. Παράλληλες ευθείες αύλακες διασταυρώνονται με άλλες και σχηματίζουν ορθογώνια, τετράγωνα, ρόμβους, τραπέζια και τρίγωνα. Είναι δυνατόν να γίνει μία απλή κατάταξη των γραμμών σε τέσσερες κατηγορίες. Στις πρώτες, που είναι ευρείες και έχουν βάθος 20–100 μm (εξαρτάται από την ηλικία και το ανατομικό μέρος). Διασταυρώνονται και σχηματίζουν ορθογώνια, παραλληλόγραμμα ή τετράγωνα. Στις δεύτερες, που είναι λεπτότερες (βάθος 5–40 μm), αποτελούν διακλαδώσεις των πρώτων γραμμών και σχηματίζουν διαγώνιους με αυτές. Οι πρώτες με τις δεύτερες γραμμές κατά γενικό κανόνα διασταυρώνονται στα σημεία εξόδου στην επιφάνεια του δέρματος των τριχικών θυλακίων και των ιδρωτοποιών αδένων.

Σε υψηλότερη μεγέθυνση ($\times 100$), η οποία αποκλείει και την εξέταση δια γυμνού οφθαλμού, οι τρίτες γραμμές είναι τα όρια, τα «σύνορα» μεταξύ των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας και οι τέταρτες διασχίζουν μεμονωμένα κερατινοκύτταρα.

Η συνέπεια αυτού του δικτύου των γραμμών είναι η αύξηση της επιφάνειας του ανθρωπίνου σώματος. Σε συνάρτηση με την ηλικία και το ανατομικό μέρος η πραγματική επιφάνεια μοιάζει να είναι μεγαλύτερη μεταξύ 10 και 50% από ό,τι φαίνεται με γυμνό μάτι.

Στον άνθρωπο ως προς την άδηλη απώλεια του νερού η αυξημένη αυτή επιφάνεια δεν φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο.

Όσον αφορά τις ανταλλαγές της θερμότητας τίποτα δεν έχει καταστεί βέβαιο.

Οι αύλακες θεωρείται ότι μπορεί να παίζουν το ρόλο των καναλιών για τη μεταφορά του ιδρώτα και του σμήγματος σε μακρινές σχετικά αποστάσεις με σκοπό την σωστή ενυδάτωση της επιφάνειας του δέρματος. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται στο γεγονός ότι οι γραμμές συχνά συναντώνται στην έξοδο των τριχικών θυλακίων ή των ιδρωτοποιών αδένων στην επιφάνεια του δέρματος.

Σύμφωνα με άλλη υπόθεση, το δίκτυο ίσως έχει σημασία ως προς την ικανότητα για έκταση του δέρματος.

Η οργάνωση των ινών κολλαγόνου στο θηλωτό χόριο δείχθηκε ότι σχετίζεται με το ανάγλυφο του δέρματος.

Η δομή των θηλών του χορίου ενισχύεται από τις ελαστικές ίνες, οι οποίες σχηματίζουν κλάδους κάθετους στο δερματο-επιδερμικό σύνδεσμο. Συνολική ή μερική καταστροφή του δικτύου των ινών ελαστικής (π.χ. με τη γήρανση) μπορεί να επιπεδώσει τις θηλές του δέρματος και να επιφέρει αλλαγές στο δερματικό ανάγλυφο.

δ. Μέθοδοι μελέτης του αναγλύφου του δέρματος (40, 43, 101, 102, 103, 104)

Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα κάποιου προϊόντος στο δέρμα ή για να περιγραφεί η κατάσταση της επιφάνειας του, η πλέον απλή μέθοδος είναι η οπτική εξέτασή του. Ακόμη και ένας απλός μεγεθυντικός φακός μπορεί να αποκαλύψει την περιπλοκότητα της επιφάνειας του δέρματος.

Στην τεχνική πολλών από τις μεθόδους, για πρακτικούς κυρίως λόγους, χρησιμοποιούνται αντίγραφα θετικά ή αρνητικά της επιφάνειας του δέρματος. Αυτά συνήθως λαμβάνονται με τη χρήση πολυμερών, όπως σιλικόνης, βινυλπολυσιλοξάνης για τα αρνητικά αντίγραφα

και εποξειδικής ρητίνης για τα θετικά αντίγραφα. Από συγγραφείς υπάρχουν ερωτηματικά ως προς την πιστότητα αυτών των αντιγράφων. Με τη χρήση επίσης κόλλας ή κολλητικής ταινίας (stripping) είναι δυνατόν να ληφθούν αποτυπώματα της κεράτινης στοιβάδας, κερατινοκύτταρα απ' αυτή, τα οποία να μελετηθούν στο μικροσκόπιο.

Οι μέθοδοι μελέτης μπορούν να καταταγούν σε δύο κατηγορίες, τις μηχανικές και τις οπτικές.

1. Οπτικές

- Απευθείας απεικόνιση με το μάτι

Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και είναι υποκειμενική. Έτσι μπορεί με βάση τα ορατά συμπτώματα π.χ. να αξιολογηθεί η σοβαρότητα της ξηροδερμίας.

- Μακροφωτογραφία

Φωτογραφίες μικρής μεγέθυνσης, που ελήφθησαν κάτω από καθορισμένες και επαναλήψιμες συνθήκες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καταγράψουν αλλαγές της επιφανείας του δέρματος.

Οι φωτογραφίες αυτές μπορούν να μεγεθυνθούν 10-20 φορές. Επιτρέπουν την κρίση ως προς το συνολικό αποτέλεσμα ενός προϊόντος όσον αφορά παραδείγματος χάριν τις μικρές δευτερεύουσες ρυτίδες.

- Φωτογραφική πυκνότητα

Σε χωρίς χρώμα αρνητικά (μαύρα και άσπρα) εκτιμάται η οπτική πυκνότητα των κόκκων. Χρησιμοποιείται πυκνόμετρο σάρωσης. Οι μετρούμενες πυκνότητες σχετίζονται με τον τρόπο που το φως αντανακλάται από την επιφάνεια του δέρματος.

- Ανάλυση εικόνας αντιγράφων του δέρματος

Ένα αντίγραφο του δέρματος φωτίζεται πλαγίως από μια παράλληλη δέσμη φωτός. Τοποθετούμενο κάτω από μια κάμερα τηλεόρασης εμφανίζεται να έχει ζώνες φωτεινές, σκοτεινές ή μαύρες. Ο υπολογιστής αναλύει κάθε σημείο της εικόνας σε σχέση με το επίπεδο του χρώματος γκρι που έχει. Ένα πρόγραμμα επιτρέπει

την μέτρηση των χαρακτηριστικών παραμέτρων (μέσο βάθος των γραμμών, αριθμός αυλάκων ανά εκατοστό κλπ.).

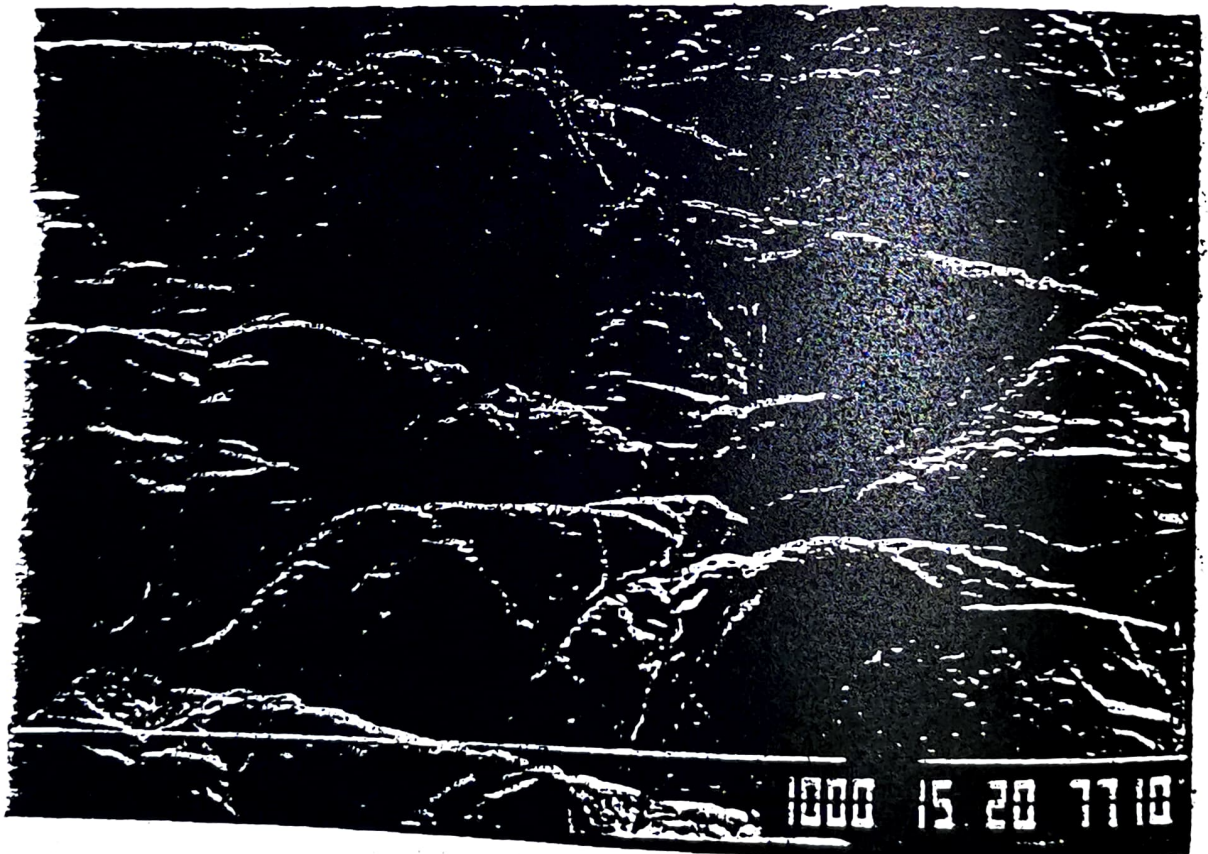
Ένα τέτοιο σύστημα χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη του μικροαναγλύφου του δέρματος σε σχέση με την ηλικία στον βραχίονα.

– Ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης

Η μέθοδος αυτή είναι η καλύτερη για μελέτες σε βάθος με μεγάλες μεγεθύνσεις μικρών σχετικά επιφανειών του δέρματος (σχήμα 14).

2. Μηχανικές

Οι μηχανικές προφίλομετρικές τεχνικές προέρχονται από τη βιομηχανία μετάλλων, όπου αναπτύχθηκαν για την εξέταση των επιφανειών μεταλλικών αντικειμένων. Ένας μικρός λεπτός δείκτης



Σχήμα 14. Μικροφωτογραφία από Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο σάρωσης (Η φωτογραφία ελήφθη από το βιβλίο «Cutaneous Investigation in Health and Disease» edited by Leveque J.L. (86).

χρησιμοποιείται για να σαρώσει την επιφάνεια ενός θετικού αντί-τυπου. Τα στοιχεία που λαμβάνονται μετατρέπονται ηλεκτρονικά σε προφίλ, τα οποία μπορούν να μεγεθυνθούν και να μετρηθούν. Οι παράμετροι που επιλέγησαν για να αναπαραστήσουν την επιφάνεια, περιλαμβάνουν την μέση απόσταση μεταξύ των κορυφών και το μέσο (ή μέγιστο) ύψος της κορυφής. Έχουν αναπτυχθεί αρκετά όργανα μέτρησης όπως ο Αναγλυφογράφος, το Talysurf και το Perth-O-Meter. Η κύρια δυσκολία σε αυτού του τύπου τη μέτρηση είναι ο χρόνος, ο απαιτούμενος για την ανάλυση της επιφάνειας προς όλες τις διευθύνσεις, η οποία απαιτείται λόγω της υψηλής ανισοτροπίας του δέρματος. Βρέθηκε η μέθοδος, η οποία αναπαριστάνει το ανάγλυφο του δέρματος σε τρεις διαστάσεις, αλλά ο χρόνος, ο οποίος απαιτείται για τον έλεγχο 1 cm^2 δέρματος, την καθιστά απαγορευτική για την καθημερινή χρήση.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ανάλυση σε επίπεδο κερατινοκυττάρων. Με τη βοήθεια της τεχνικής της ανάλυσης της εικόνας και κατόπιν λήψης των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας με διάφορες τεχνικές, όπως με τη βοήθεια κολλητικής ταινίας ή δίσκων που περιέχουν κόλλα, είναι δυνατή η ποσοτική εκτίμηση της κερατινοποίησης-απολέπισης του δέρματος (αριθμός και μέγεθος των κερατινοκυττάρων). Με τον τρόπο αυτό γίνεται π.χ. δυνατή η επιτυχής σύνδεση έντασης της απολεπίσεως με τον βαθμό της ξηροδερμίας, ενώ η μέθοδος βοηθά στην ποσοτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας τριών παραγόντων ενυδάτωσης.

Γενικά οι παραπάνω τεχνικές επιτρέπουν την καταγραφή ενός αριθμού αλλαγών της επιφάνειας του δέρματος σε σχέση με την ηλικία. Αποδεικνύεται παραδείγματος χάριν ότι το ανάγλυφο του βραχίονος και του προσώπου αυξάνει μετά την ηλικία των 50, ενώ η πυκνότητα των γραμμών μειώνεται. Επίσης οι ρυτίδες του προσώπου ποικίλλουν από άνθρωπο σε άνθρωπο, εξαρτώμενες από τον τρόπο της ζωής και την προσωπικότητα. Ακόμη με την πάροδο της ηλικίας αυξάνεται το μέγεθος των κερατινοκυττάρων της κεράτινης στοιβάδας.

Όσον αφορά την επίδραση τοπικών σκευασμάτων, μελέτες δείχνουν ότι λοσιόν, που περιέχουν ρετινοϊκό οξύ και καλλυντικά, μπορούν να έχουν κάποια δράση έναντι των ρυτίδων.

V. Μηχανικές Ιδιότητες του Δέρματος

Εισαγωγή (105, 106, 107)

Στα καλλυντικά χρησιμοποιούνται όροι όπως τονικότητα, σφριγηλότητα των ιστών, που καλύπτουν ορισμένες έννοιες της φυσικής, όπως αυτές της ικανότητας έκτασης και ελαστικότητας, οι οποίες μεταφράζουν την δυνατότητα του δέρματος να παραμορφωθεί υπό την επήρεια κάποιου ερεθίσματος και κατόπιν να λάβει την αρχική του μορφή με την διακοπή του ερεθίσματος.

Γενικότερα οι μηχανικές ιδιότητες του δέρματος εξαρτώνται κυρίως από το συνδετικό ιστό, χορίο και υπόδερμα, με μια πιθανή, αναλόγως των συνθηκών, συμμετοχή και της επιδερμίδας.

Η εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του δέρματος χρησιμοποιείται ως προς τα καλλυντικά, κυρίως για την αξιολόγηση της ενυδάτωσης και της γήρανσης του δέρματος.

Οι αλλαγές, που συμβαίνουν στο δέρμα με την πάροδο της ηλικίας, περικλείουν κυρίως την εμφάνιση γραμμών και ρυτίδων μαζί με την απώλεια της τονικότητας του δέρματος εν μέρει λόγω ατροφίας.

Οι μηχανικές ιδιότητες του δέρματος είναι δυνατόν να αντανακλούν τη συμπεριφορά διαφόρων συστατικών του δέρματος, όπως του κολλαγόνου και της ελαστίνης σε σχέση με την ηλικία. Κατά συνέπεια οι μετρήσεις των βιο-μηχανικών ιδιοτήτων μπορούν να χαρακτηρίσουν με απλό τρόπο, χωρίς την ανάγκη λήψης βιοψιών, τις αλλαγές, οι οποίες συμβαίνουν σε διάφορα συστατικά του δέρματος κατά τη γήρανση.

Οι μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται *in vivo*, επιτρέπουν τη λήψη επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, προσφέροντας ένα μέσο αξιολόγησης διαφόρων καλλυντικών προϊόντων, τα οποία διατείνονται ότι επιβραδύνουν την γήρανση ή αποκαθιστούν τη σφριγηλότητα και ελαστικότητα του δέρματος.

α. Μέθοδοι μέτρησης των μηχανικών ιδιοτήτων του δέρματος (105, 106, 107, 108)

Συνήθως η χωρίς επεξεργασία πληροφορία, η οποία λαμβάνεται με τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές, είναι η σχέση μεταξύ της δύ-

ναμης, η οποία εφαρμόζεται, της παραμόρφωσης που λαμβάνεται και του χρόνου.

Το δέρμα συμπεριφέρεται σαν ένα σύνθετο υλικό (ανισότροπο μέσο), το οποίο συνδυάζει ελαστικές, κολλοειδείς και πλαστικές ιδιότητες. Είναι προς το παρόν αδύνατον να δοθεί μια πλήρης και ακριβής περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων κάποιου ιστού ή συστατικού του δέρματος.

Εξαιτίας των παραπάνω, είναι χρήσιμο να είναι γνωστές για όλες τις μεθόδους αξιολόγησης και άλλες παράμετροι, όπως παραδείγματος χάριν η επιφάνεια εφαρμογής και το πάχος του δέρματος, στο οποίο μεταδίδεται η κίνηση.

Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Σχηματικά αυτές μπορούν να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες:

1. Αυτές, στις οποίες η παραμόρφωση, το ερέθισμα εφαρμόζεται καθέτως στο επίπεδο του δέρματος (βαθούλωμα, έλξη, αναπήδηση, αναρρόφηση, σβήσιμο του κύματος).

2. Αυτές, στις οποίες η παραμόρφωση εφαρμόζεται παράλληλα στην επιφάνεια του δέρματος (έκταση, στρέψη, ταχύτητα του ήχου).

Οι μέθοδοι της τελευταίας κατηγορίας (2) έχουν το πλεονέκτημα της ανεξάρτητης από το υπόδερμα ερμηνείας των αποτελεσμάτων το λιγότερο, όταν η επιφάνεια του δέρματος που υφίσταται το ερέθισμα δεν είναι τόσο μεγάλη. Επιπλέον οι μετρήσεις στρέψης εξαρτώνται μόνο μερικώς από την ανισοτροπία του δέρματος.

1. Πρόκληση βαθουλώματος

Το όργανο ασκεί μια κάθετη δύναμη στην επιφάνεια του δέρματος. Μια σφαίρα ή ένας δίσκος εφαρμόζεται στην επιφάνεια του δέρματος και μια κατακόρυφη δύναμη προκαλεί παραμόρφωση της επιφάνειας του δέρματος. Καταγράφεται το εύρος αυτής της παραμόρφωσης.

Παράδειγμα ενός τέτοιου οργάνου είναι ο μετρητής του βαθουλώματος Indentometer, ο οποίος μετράει την εισδοχή στο δέρμα ενός μικρού εμβόλου, όταν αυτό υπόκειται σε μια δύναμη.

2. Έλξη

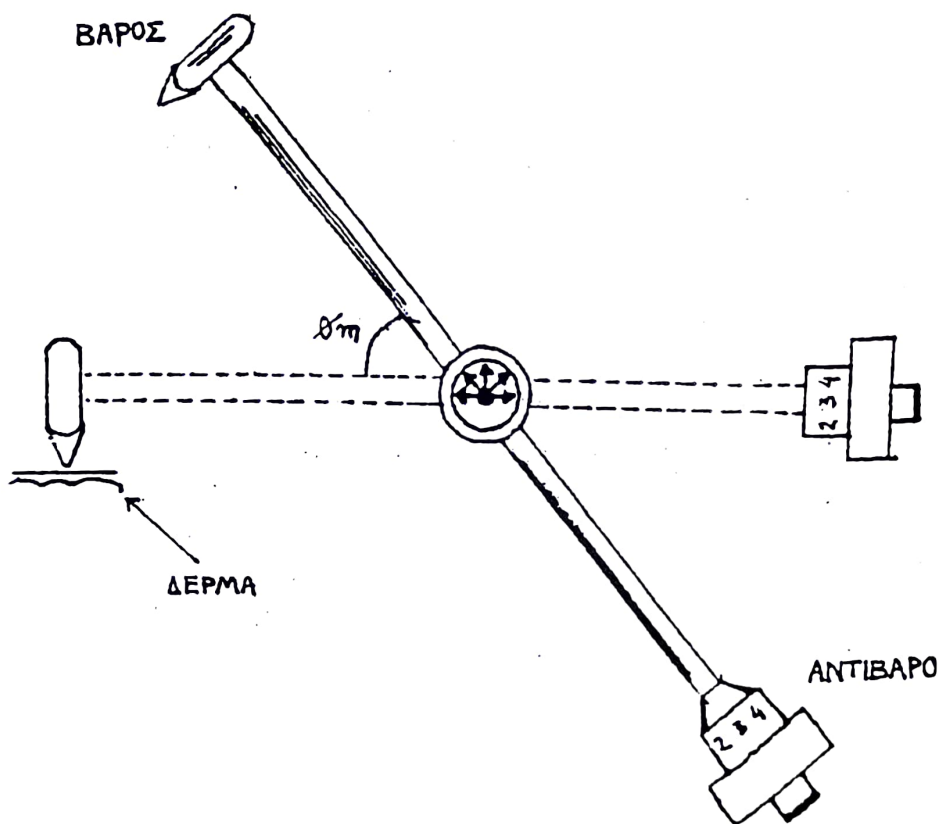
Το όργανο ασκεί μια κάθετη έλξη σε καθορισμένη από δακτύλιο επιφάνεια του δέρματος.

Ένας δίσκος προσκολλάται στο δέρμα και ασκείται μια κάθετη δύναμη έλξης. Καταγράφεται η κάθετη μετακίνηση του δέρματος. Παράδειγμα οργάνου είναι ο μετρητής τονικότητας (Tonometer).

3. Αναπήδηση

Το όργανο αποτελείται από ένα άξονα στο ένα άκρο, του οποίου είναι προσδεμένο ένα σφυράκι, και στο άλλο ένα αντίβαρο. Οι μετρήσεις γίνονται ρίχνοντας το σφυράκι στην επιφάνεια του δέρματος προς μελέτη.

Μετά την πρώτη επαφή το σφυράκι αναπηδά πολλές φορές πριν σταματήσει. Οι αναπηδήσεις αυτές καταγράφονται σαν ηλεκτρικά σήματα. Παράδειγμα ενός τέτοιου οργάνου είναι ο μετρητής αναπηδήσεων (ballistometer) (σχήμα 15).



Σχήμα 15. Μετρητής αναπηδήσεων (ballistometer).

4. Αναρρόφηση

Ένα κύπελλο (θόλος-ημισφαίριο) συνδέεται με κενό και η πίεση που ασκείται προκαλεί μια παραμόρφωση στο δέρμα, η οποία και καταγράφεται. Άλλοι παράμετροι που μπορεί να αξιολογηθούν είναι ο αναγκαίος χρόνος για να κοκκινίσει η επιφάνεια του δέρματος και ο χρόνος σχηματισμού φυσσαλίδων. Η διάμετρος του κυπέλλου, η ένταση της ασκούμενης πίεσης και ο χρόνος της αναρρόφησης είναι οι κριτικές σημασίας παράμετροι, οι οποίες επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

5. Σβήσιμο του κύματος

Μια πηγή κυμάτων τίθεται καθέτως στην επιφάνεια του δέρματος και προκαλεί δονήσεις. Δύο αισθητήρες τοποθετημένοι κάθετα στον άξονα πρόκλησης των δονήσεων μετρούν την ταχύτητα διάδοσης του κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος έχει μελετηθεί σαν συνάρτηση της συχνότητας (από 8 έως 1016 Hz). Το εύρος της καταγραφής επιτρέπει τον υπολογισμό της απόστασης D όπου σβήνει το κύμα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της ενυδάτωσης του δέρματος.

6. Έκταση

Το δέρμα εκτείνεται κατόπιν εφαρμογής σε αυτό δύναμης, η οποία είναι παράλληλη στην επιφάνεια του. Δύο όμοιες θηλειές προσαρμόζονται στο δέρμα με τη βοήθεια κολλητικής ταινίας, κόλλας ή με αναρρόφηση.

Καταγράφεται η δύναμη έλξης, καθώς και η αλλαγή στην απόσταση που χωρίζει τις δύο θηλειές.

7. Στρέψη

Τα όργανα στρέψης προκαλούν μια περιστροφή στο δέρμα μετά από εφαρμογή ενός δίσκου στρέψης σε ένα παράλληλο προς την επιφάνεια του δέρματος επίπεδο. Καταγράφεται η δύναμη περιστροφής και το εύρος της κίνησης του δέρματος.

Γνωστό όργανο είναι το Twistometer, το οποίο επιτρέπει τη μέτρηση του εκτατού, δηλαδή της ικανότητας προς έκταση και της ελαστικότητας του δέρματος, όταν αυτό υποστεί μια ελαφρά στρέψη.

8. Ταχύτητα του ήχου

Η ταχύτητα με την οποία μεταδίδεται ο ήχος μετράται στο επίπεδο του δέρματος με τη βοήθεια δύο πιεζοηλεκτρικών αισθητήριων. Τα κύματα των υπερήχων μεταδίδονται κατά μήκος του άξονα εκπομπής-καταγραφής χωρίς την ανίχνευση εγκάρσιων κινήσεων. Η ταχύτητα μετάδοσής τους μετράται κατά μήκος μιας απόστασης 7 mm, που είναι η βέλτιστη απόσταση για την εξωτερική πλευρά της παλάμης και του βραχίονα. Τα ακουστικά κύματα μεταδίδονται κυρίως στις εξωτερικές στοιβάδες της κεράτινης στοιβάδας. Διαφορές στην πυκνότητά τους, οφείλονται κυρίως στο βαθμό ενυδάτωσης του δέρματος.

Πάντως, αντίθετα από τις υπόλοιπες μεθόδους, οι οποίες μεταφράζουν αλλοιώσεις, που συμβαίνουν σε συστατικά του δέρματος που βρίσκονται βαθύτερα, οι μέθοδοι της απόσβεσης διάδοσης του κύματος και της ταχύτητας των ηχητικών κυμάτων αντανακλούν αλλαγές που συμβαίνουν στις επιφανειακές δομές του δέρματος και ειδικότερα μεταβολές στην ενυδάτωση της κεράτινης στοιβάδας.

8. Μέτρηση της Τριβής του Δέρματος (2, 109)

Στις μηχανικές ιδιότητες του δέρματος μπορεί να κατατάξει κανείς και τις ιδιότητες τριβής του δέρματος, με τις οποίες μπορεί κανείς να προσδιορίσει την ομαλή υφή-απαλότητα του δέρματος, καθώς και τη λιπαρότητα του δέρματος.

Οι μη λιπαρές κρέμες ενυδάτωσης προκαλούν άμεση αύξηση του συντελεστού τριβής του δέρματος, οι μετρίως λιπαρές προκαλούν μέτρια αύξηση, η οποία συνεχίζεται για αρκετές ώρες, ενώ οι πολύ λιπαρές κρέμες προκαλούν άμεση μείωση του συντελεστού τριβής, η οποία ακολουθείται από μια σταθερή αύξηση αυτού.

Η θεωρία της τριβής του δέρματος στηρίζεται στο νόμο του Αμοντον:

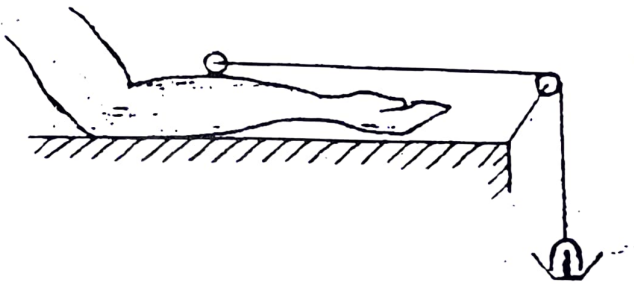
$$\mu = F/L$$

όπου F είναι η δύναμη της τριβής, L είναι το βάρος ή η δύναμη που ασκείται στην επιφάνεια και μ είναι ο συντελεστής τριβής, ο οποίος είναι σταθερός για δεδομένο ζεύγος επιφανειών.

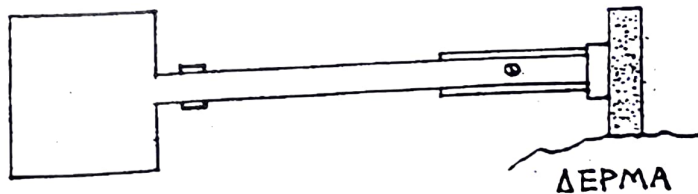
Χαρακτηριστικά παραδείγματα οργάνων τα οποία χρησιμοποιούνται είναι:

1. Βάρος το οποίο έλκει με τη βοήθεια τροχαλίας κύλινδρο επάνω στον βραχίονα. Ο συντελεστής τριβής υπολογίζεται από το μικρότερο βάρος, το οποίο απαιτείται για να διατηρείται η κίνηση του κυλίνδρου επάνω στο βραχίονα (σχήμα 16α).

2. Βασίζεται στην επιβράδυνση, που υφίσταται στην περιστροφική της κίνηση ρόδα από ελαστικό, όταν αυτή έρχεται σε επαφή με το δέρμα (σχήμα 16β). Η επιβράδυνση αυτή μεταφράζεται τελικά σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο είναι ανάλογο της αντίστασης τριβής του δέρματος.



α.



β.

Σχήμα 16. Τεχνικές μέτρησης της τριβής του δέρματος. α. Σύστημα κυλίνδρου-βάρους-τροχαλίας. β. Περιστροφή ελαστικής ρόδας.

VI. Μελέτη των Λιπιδίων του Δέρματος

Εισαγωγή (102, 110)

Τα λιπίδια της επιφάνειας του δέρματος συνίστανται σ' ένα μείγμα μορίων, που προέρχονται κατά κύριο λόγο (ως προς την ποσότητα) από το σμήγμα (το χαρακτηριστικό λιπίδιο είναι το σκουαλένιο) και κατά δεύτερο λόγο από την επιδερμίδα (τα χαρακτηριστικά λιπίδια είναι η χοληστερόλη και τα κεραμίδια).

Αναλόγως του ανατομικού μέρους, το μείγμα των λιπιδίων στην επιφάνεια του δέρματος είναι περισσότερο ή λιγότερο πλούσιο σε λιπίδια του σμήγματος και της επιδερμίδας. Το μέτωπο, το υπόλοιπο του προσώπου, ο θώρακας και οι ώμοι είναι ανατομικά μέρη πολύ πλούσια σε λιπίδια, που προέρχονται από το σμήγμα, ενώ τα λιπίδια, που προέρχονται από την επιδερμίδα, επικρατούν από άποψη ποσότητας στα άκρα, γεγονός που προφανώς οφείλεται στην έλλειψη τριχικών θυλακίων και σμηγματογόνων αδένων από τις παλάμες και τα πέλματα.

Οι μέθοδοι με τις οποίες γίνεται η δειγματοληψία πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στις ποσότητες των λιπιδίων που ευρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος. Στο πρόσωπο, για παράδειγμα, αυτές οι ποσότητες είναι της τάξης των δεκάδων ή εκατοντάδων γραμμαρίων, ενώ υπάρχουν μόνο λίγα μικρογραμμάρια στα άκρα. Για το λόγο αυτό οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι πολύ διαφορετικές.

Το δέρμα του ανθρώπου έχει δύο κύρια χαρακτηριστικά: είναι άτριχο και λιπαρό στη μεγαλύτερη επιφάνεια του σώματός του. Η λιπαρότητά του συνδέεται συχνά με την παρουσία υπερτροφικών σμηγματογόνων αδένων, οι οποίοι δεν είναι ομοιογενώς διεσπαρμένοι σε όλη την επιφάνεια του ανθρώπινου δέρματος, όπως αυτό προκύπτει και από τις ποσοτικές διαφορές των λιπιδίων του σμήγματος μεταξύ διαφορετικών ανατομικών μερών. Οι σμηγματογόνοι αδένες του ανθρώπου παράγουν ημερησίως 1 με 5 γραμμάρια μείγματος λιπιδίων, δηλαδή ποσότητα πολύ μεγαλύτερη από τα ζώα.

Ένα από τα θέματα, που αφορά την αξιολόγηση των καλλυντικών, είναι η συχνά απαντώμενη υπερέκριση του σμήγματος και η λιπαρότητα η οποία προκύπτει από αυτήν.

Πριν λοιπόν αναφερθούν οι μέθοδοι, με τις οποίες αξιολογούνται τα λιπίδια της επιφανείας του δέρματος και συνεπώς η λιπαρότητα, θα αναφερθούν λίγα στοιχεία για το λιπαρό δέρμα.

α. Περί Λιπαρού Δέρματος (111)

Κλινικά το λιπαρό δέρμα δίνει μια αντιαισθητική λιπαρή όψη (γυαλάδα), ιδίως στη μύτη και στο μέτωπο. Η χροιά του μπορεί να είναι υποκίτρινη έως μελανόφαιη, ενώ δίνει την αίσθηση του ακάθαρτου δέρματος που έχει ανάγκη συστηματικής και τακτικής απορρύπανσης, καθώς η σκόνη, η αιθαλομίχλη κ.ά. προσκολλώνται ευκολότερα σε αυτό.

Στην ψηλάφηση είναι δυνατόν να δώσει την αίσθηση ότι το δέρμα δεν είναι λείο, αλλά είναι κοκκιώδες. Συχνά συνοδεύεται με πολυάριθμες μικροκύστες, σμηγματογόνους κύστες και φαγέσωρες (μπιμπίκια), που είναι σαν μικρές λευκές προεξοχές που φέρουν στο κέντρο τους μικρό μαύρο στίγμα.

Φαινόμενα λιπαρού δέρματος εμφανίζονται συχνά και στο τριχωτό της κεφαλής.

Το λιπαρό δέρμα οφείλεται στην υπερέκριση σμήγματος (αυξημένη σμηγματόρροια), που προέρχεται από τους σμηγματογόνους αδένες.

Η πυτρίαση στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να συνοδεύεται από σμηγματόρροια.

Τα συμπτώματα του λιπαρού δέρματος αρχίζουν στην εφηβία και στην ηλικία μεταξύ 18 και 20 ετών δημιουργούνται τα περισσότερα προβλήματα. Η θεραπεία είναι πλήρης μετά από λίγα χρόνια, αφήνοντας όμως σε ορισμένες περιπτώσεις μερικές ουλές.

Η σμηγματόρροια μπορεί να καθοριστεί από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες.

1. Ενδογενείς Παράγοντες

Ειδικότερα στις ηλικίες κάτω των 25 ετών φαίνεται να παίζουν ρόλο οι ορμόνες.

2. Εξωγενείς παράγοντες

Παράγοντες που επηρεάζουν είναι: α) η θερμοκρασία του δέρματος. Αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί αύξηση της σμηγματόρροιας, β) η εφίδρωση. Παρατεταμένη εφίδρωση αυξάνει τον ρυθμό της σμηγματόρροιας, γ) η αφαίρεση των λιπιδίων από την επιφάνεια του δέρματος. Προκαλεί αύξηση του ρυθμού παραγωγής του σμήγματος. Η ποιότητα της τροφής δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο. Εάν κανείς μείνει νηστικός, η σμηγματόρροια μειώνεται.

Προβλήματα δημιουργούνται αναμφίβολα στα 15 χρόνια κατά τα οποία η σμηγματόρροια έχει την ανώτατη τιμή της. Εν τούτοις το γεγονός ότι το λιπαρό δέρμα είναι πιο παχύ και αντιδρά λιγότερο στους εξωτερικούς παράγοντες παρουσιάζει πλεονεκτήματα. Ειδικότερα αποτελεί μια άριστη ασφάλεια, αφού μπορεί να καθυστερήσει ή να μειώσει τα προβλήματα που δημιουργούνται σε ένα λευκό δέρμα από την ηλιακή ακτινοβολία με την πάροδο της ηλικίας.

Το λιπαρό δέρμα γερνάει αργότερα από το ξηρό.

8. Μέθοδοι προσδιορισμού των λιπιδίων (102, 110)

1. Σμήγμα

Η πρώτη μέθοδος χρησιμοποιούσε το τσιγαρόχαρτο. Είναι μέθοδος ζύγισης του τσιγαρόχαρτου μετά από λήψη του δείγματος, ξήρανση και ζύγιση αυτού συγκριτικά με το τσιγαρόχαρτο μάρτυρα. Θεωρούνταν ότι γίνεται συλλογή των λιπιδίων του μετώπου του δέρματος μετά από 15 λεπτών διαδοχική εφαρμογή στην επιφάνεια του μετώπου δύο τσιγαρόχαρτων. Η χρήση τεταρτοξειδίου του οσμίου μπορούσε να δείξει επάνω στο τσιγαρόχαρτο τα ίχνη των τριχικών θυλακίων, τα οποία φαινόταν σαν μαύρα στίγματα. Στις ημέρες μας η τεχνική αυτή σπανίως χρησιμοποιείται. Έχει

αντικατασταθεί κυρίως από δύο πιο γρήγορες και πιο ακριβείς μεθόδους.

Η πρώτη είναι η τεχνική του «τροχισμένου γυαλιού», η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι η επιφάνεια ενός «τροχισμένου γυαλιού» γίνεται διαφανής όταν εφαρμόζονται λιπίδια σ' αυτό. Επάνω στην αρχή αυτή στηρίχτηκε η κατασκευή αυτοματοποιημένου οργάνου, του Λιπομέτρου. Όλα τα λιπίδια που βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος μπορούν να αποσπαστούν με διαδοχικές εφαρμογές της τροχισμένης επιφανείας του γυαλιού. Οι ποσότητες των λιπιδίων μπορούν να μετρηθούν ποσοπικά άμεσα από το όργανο. Μια συσκευή, η οποία στηρίζεται σε παρόμοια αρχή είναι το πωλούμενο στην αγορά όργανο με το όνομα «Sebu meter».

Η δεύτερη μέθοδος είναι απλούστερη και στηρίζεται στη χρήση μιας ειδικής προσκολλητικής ταινίας (Sebutape), η οποία εφαρμόζεται στο δέρμα, αφού έχει προηγηθεί απολίπανση αυτού. Μετά από μια περίπου ώρα μπορεί κανείς να παρατηρήσει φωτεινά σημεία στην ταινία, τα οποία αντιστοιχούν στις εκβολές των τριχικών θυλακίων. Το εκκρινόμενο σμήγμα απορροφάται προοδευτικά από την ταινία (Sebutape). Όταν η ταινία αποκολλάται από την επιφάνεια του δέρματος, ο αριθμός των σημείων και το μέγεθος της επιφανείας τους μπορεί να μετρηθεί με ένα σύστημα ανάλυσης της εικόνας. Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου συσχετίζονται πολύ καλά με αυτά του λιπόμετρου.

Μια άλλη μέθοδος, η οποία όμως έχει περισσότερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρά πρακτικό, είναι αυτή η οποία χρησιμοποιεί μια υδατική γέλη από μπεντονίτη και καρβοξυμεθυλοκελλουλόζη, με τη βοήθεια της οποίας απορροφάται το σμήγμα από την επιφάνεια του δέρματος.

2. Λιπίδια Επιδερμίδας

Τα λιπίδια της επιδερμίδας μπορούν να παραληφθούν μετά από εφαρμογή στο δέρμα μείγματος διαλυτών, αρκετά πολικών, ώστε να είναι ικανοί να εκχυλίσουν τα κεραμίδια.

Στον άνθρωπο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, μείγμα χλωροφορμίου-μεθανόλης γιατί βλάπτεται το δέρμα, αλλά ένα μείγμα

εξανίου-μεθανόλης είναι κατάλληλο. Εάν πρέπει να γίνει συγκριτική ποσοτική μελέτη, το μείγμα των διαλυτών πρέπει να εφαρμόζεται κατά τρόπο κάθε φορά συγκεκριμένο και τον ίδιο. Για το λόγο αυτό φτιάχτηκε ένα μικρό όργανο με μοτέρ, το οποίο μπορεί μετά από τη χρήση του να διαλύεται σε κομμάτια. Μετά την απόσπαση των λιπιδίων, αυτά συμπυκνώνονται και αναλύονται π.χ. σε χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας.

VII. Μελέτη της Μικροβιακής Χλωρίδας του Δέρματος (110, 112, 113)

Η επιφάνεια του δέρματος σε πολλά ανατομικά μέρη της καλύπτεται από μικροβιακή χλωρίδα. Αυτοί οι μικροοργανισμοί συνεχώς εποικίζονται την επιφάνεια του δέρματος από τις πρώτες μέρες της ζωής. Με την εφηβεία, όπου αποκαθίσταται ένα μάλλον σταθερό φυσικοχημικό περιβάλλον στην επιφάνεια του δέρματος, τα μικρόβια βρίσκονται ποσοτικά και ποιοτικά σε ισορροπία με το περιβάλλον, το οποίο τα φιλοξενεί. Δηλαδή υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο κάθε άνθρωπος φέρει τα δικά του ποιοτικά και ποσοτικά μικρόβια.

Εκτός από το ότι τα καλλυντικά οφείλουν να μην αλλοιώσουν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του δέρματος, υπάρχουν προϊόντα, που η δράση τους στηρίζεται σε βακτηριοκτόνους ή μυκητοκτόνους ουσίες, όπως είναι διάφορα τα αντισηπτικά-αποσμητικά και τα αντιπυριδικά προϊόντα.

Οι κυριώτερες μέθοδοι βασίζονται στη συλλογή της μικροβιακής χλωρίδας του δέρματος με τη βοήθεια ειδικής ράβδου με αποστειρωμένο βαμβάκι, με απόξεση, με την τεχνική των *strippings*, με τη βοήθεια άγαρ-άγαρ.

Κατόπιν σε ειδικά θρεπτικά υποστρώματα ανιχνεύονται τα αερόβια και αναερόβια μικρόβια και οι μύκητες καθώς επίσης μελετάται και η αντιμικροβιακή δράση των ουσιών. Οι συνήθεις δοκιμασίες που γίνονται είναι η επάλειψη της περιοχής του σώματος προς μελέτη με καλλυντικό προϊόν και η απόφραξη του ανατομικού μέρους για 24 ή 48 ή 72 ώρες.

VIII. Μέτρηση της Αιματικής Ροής στα Μικροαγγεία του Δέρματος (114)

Το ανθρώπινο δέρμα, ειδικότερα με την πάροδο της ηλικίας, υφίσταται σημαντικές αλλαγές ως προς την μικροαγγείωση και συνεπώς την μικροκυκλοφορία του. Για την αξιολόγηση της αιματικής ροής του δέρματος χρησιμοποιούνται αρκετές τεχνικές, άλλες άμεσες (φλεβική πληθυσμογραφία, κάθαρση με ^{133}Xe) ή έμμεσες (θερμοκρασία του δέρματος, μερική πίεση O_2 στο δέρμα). Πρόσφατα χρησιμοποιούνται απολύτως αβλαβείς τεχνικές, οι οποίες βασίζονται στις αρχές της οπτικής και οι οποίες επιτρέπουν την απευθείας μέτρηση της κίνησης των ερυθροκυττάρων. Μεταξύ αυτών οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες είναι αυτή της φωτοπαλμικής πληθυσμογραφίας και αυτή της Laser-Doppler μετρήσεως της ροής.

Στην τεχνική της φωτοπληθυσμογραφίας χρησιμοποιείται υπέρυθρο φως, το οποίο κατευθύνεται από μια δίοδο στο δέρμα. Η ακτινοβολία αυτή σκεδάζεται, απορροφάται και αντανακλάται από τα συστατικά των ιστών, αλλά, σε αυτό το μήκος κύματος κυρίως από την αιμογλοβίνη των ερυθροκυττάρων. Μια κρυσταλλολυχνία φωτός που βρίσκεται στην αντίθετη θέση ή δίπλα στην δίοδο συλλέγει την σκεδαζόμενη πίσω ακτινοβολία. Αλλαγές στον όγκο του αίματος σχετίζονται με το ποσό του φωτός που απορροφάται από το αίμα.

Όσον αφορά την τεχνική Laser Doppler, η ακτινοβολία εκπομπής από laser ακτίνα ηλίου-νέου εισέρχεται στο δέρμα και αντανακλάται στα κινούμενα και μη συστατικά των ιστών. Τα ακίνητα συστατικά σκεδάζουν και αντανακλούν την ακτινοβολία στην ίδια συχνότητα. Τα ερυθροκύτταρα τα οποία κινούνται με μια σχετική ταχύτητα αντανακλούν το φως με μία διαφορετική της αρχικής συχνότητα (μετατόπιση της συχνότητας - φαινόμενο Doppler). Το φως το οποίο εκπέμπεται στην μετατοπισμένη αυτή συχνότητα σχετίζεται με την αιματική ροή.

Εφαρμογές αυτών των τεχνικών είναι δυνατόν να γίνουν στη γήρανση-φωτογήρανση, στον ερεθισμό-προστασία από ερεθισμό και στην προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία.

ΙΧ. Χρώμα του Δέρματος (102, 105)

Το χρώμα του δέρματος εξαρτάται κυρίως από την πυκνότητα των χρωστικών που περιέχει στις εξωτερικές του στοιβάδες (μελανίνη, μπιλιρουμπίνη) και δευτερευόντως από την σημαντικότητα του δικτύου της μικροκυκλοφορίας, η οποία εμπεριέχει την αιμογλοβίνη, ειδικότερα αυτήν που βρίσκεται στην περιοχή του δερματο-επιδερμικού συνδέσμου.

Το χρώμα του δέρματος μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση διαφόρων τύπων οργάνων, τα οποία διασπούν το χρώμα στα τρία του βασικά συστατικά.

Το συχνότερα σήμερα χρησιμοποιούμενο όργανο είναι το χρωματόμετρο Minolta, το οποίο αξιολογεί φωτεινότητα και χρωματισμό σε συμφωνία με την Διεθνή Επιτροπή Φωτισμού. Η απάντηση του συστήματος είναι παρόμοια με αυτή του γυμνού οφθαλμού. Η φωτεινότητα αναπαριστά την σκιά του γκρι (μεταξύ άσπρου και μαύρου), ενώ οι παράμετροι χρωματισμού μετρούν το χρώμα του αντικειμένου στους άξονες κόκκινο/πράσινο και κίτρινο/μπλε. Αυτό το πολύ ολοκληρωμένο και ακριβές όργανο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη ενός αντικειμενικού προσδιορισμού του χρώματος του δέρματος σε ποικίλλες συνθήκες.

Οι κύριες εφαρμογές αυτής της τεχνικής είναι στη μελέτη της επίδρασης του υπεριώδους φωτός, όσον αφορά τον προσδιορισμό της ελάχιστης ερυθρηματώδους δόσης και συνεπώς της προστασίας, την οποία προσφέρουν σκευάσματα με φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας, και προϊόντα που επιταχύνουν το μαύρισμα. Με την χρήση αυτού του οργάνου έγινε δυνατό να ληφθεί μια πλέον αντικειμενική κατάταξη των φωτοτύπων με βάση τις μετρήσεις του χρώματος του δέρματος. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η χρήση του παραπάνω οργάνου προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Ένωση Βιομηχανών Καλλυντικών (COLIPA) ως βοηθητικό μέσο για την αξιολόγηση του δείκτη προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Η μέτρηση σε καθορισμένες συνθήκες της άμεσης μελαγχρωσεως του δέρματος, που οφείλεται στην υπεριώδη ακτινοβολία Α,

οδήγησε σε μία αντικειμενική μέθοδο μέτρησης του δείκτη προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία Α.

Άλλες εφαρμογές αφορούν φαινόμενα φλεγμονής στα οποία εφαρμόζεται τοπική θεραπεία.

Χ. Υπερηχογραφία του Δέρματος (105)

Δύο είναι οι κύριες εφαρμογές:

- Υπερηχογραφία τύπου Α, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετρήσει το πάχος των διαφόρων στοιβάδων του δέρματος.
- Υπερηχογραφία τύπου Β, η οποία επιτρέπει τη μελέτη του δέρματος σε δύο διαστάσεις. Δίνει εικόνες, οι οποίες είναι πολύ χρήσιμες, όπως παραδείγματος χάριν σε περιπτώσεις καρκίνων του δέρματος, δείχνοντας το βάθος των αλλοιώσεων. Αλλαγές στην εικόνα σε σχέση με το χρόνο μπορεί να βοηθήσουν στη διάκριση ανάμεσα σε αλλεργική ή ερεθιστική αντίδραση από το προϊόν που μελετάται. Επίσης είναι χρήσιμες για την γήρανση του δέρματος, δεδομένου ότι εμφανίζεται στη γήρανση μια λωρίδα, η οποία δεν απαντά στους υπερήχους και συνεπώς το εύρος της είναι δυνατόν να σχετίζεται με το βαθμό της γήρανσης του δέρματος.

XI. Άλλες Μέθοδοι

α. pH του δέρματος (115)

Η επιφάνεια του δέρματος, της οποίας το pH είναι όξινο έχει ικανότητες ρυθμιστικού διαλύματος, οι οποίες οφείλονται στην παρουσία του συστήματος γαλακτικού οξέος-γαλακτικού άλατος, το οποίο προέρχεται από τον ιδρώτα ή από γλυκόλυση, σε αμφοτερικής φύσης αμινοξέα, τα οποία προέρχονται από τους ιδρωτοποιούς αδένες, σε αμινοξέα και πρωτεΐνες της κεράτινης στοιβάδας και στο σύστημα CO_2/HCO_3 .

Οι μέθοδοι μέτρησής του είναι κυρίως ποτενσιομετρική (μέτρηση διαφοράς δυναμικού) και κατά δεύτερο λόγο χρωματική μέσω

των δεικτών. Χρησιμοποιώντας επίσης διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου είναι δυνατή η εξέταση της ικανότητας των συστατικών της επιφάνειας του δέρματος να δρουν σαν ρυθμιστικό διάλυμα.

β. Θερμοκρασία του δέρματος (116)

Υπάρχουν δύο τρόποι μετρήσεως της θερμοκρασίας. Αυτοί είναι α) με επαφή και β) χωρίς επαφή με την επιφάνεια του δέρματος. Με την επαφή ο αισθητήρας ακουμπά στην επιφάνεια του δέρματος και με αγωγή της θερμότητας παίρνει την ίδια θερμοκρασία με το δέρμα. Με την μη επαφή η θερμική ακτινοβολία, η οποία εκπέμπεται από το δέρμα, αλλάζει την κατάσταση του αισθητήρα.

Η θερμοκρασία του δέρματος διαφέρει από ανατομική σε ανατομική περιοχή και επηρεάζεται από την μικροκυκλοφορία.

γ. Διπλοεστιακή (Confocal) μικροσκοπία (117)

Επιτρέπει στους ερευνητές να μελετήσουν την δομή των ιστών και των κυττάρων *in vivo*. Επειδή χρησιμοποιεί φως συμπυκνωμένο, οι ερευνητές μπορούν να συγκρίνουν τις εικόνες που λαμβάνονται με τη διπλοεστιακή μικροσκοπία με τις ιστολογικές εικόνες, οι οποίες λαμβάνονται με τις κλασσικές ιστολογικές μελέτες των ιστών κατόπιν μελέτης τους στα «κλασσικά» μικροσκόπια.

δ. Μελέτη των βιοχημικών παραμέτρων του δέρματος (118)

Είναι τεχνικές, σύμφωνα με τις οποίες μπορούν να μελετηθούν ουσίες (βιοχημικοί δείκτες), όπως η L-γαλακτάση, χωρίς να είναι απαραίτητη η λήψη βιοψίας ή η χρήση τεχνικών, οι οποίες τραυματίζουν το δέρμα. Οι ουσίες, οι οποίες μπορούν να μελετηθούν, βρίσκονται είτε στην επιφάνεια του δέρματος είτε μέσα στην κεράτινη στοιβάδα.

Βιβλιογραφία

1. Grove G.L., «Techniques for substantiating skin care product claims», in «Safety and efficacy of topical drugs and cosmetics», edited by A.M. Kligman, J.J. Leyden, pp. 157–176 (1982).

2. Roberts M., «Efficacy Testing of cosmetics and toiletries», in «Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps», edited by Butler H., Chapman & Hall, London Glasgow, pp. 490–533 (1993).
3. Elden H.R., «Protocols and strategies for biophysical testing», in «Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics», edited by W.C. Waggoner, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 93–117 (1990).
4. Leveque J.L., «Physical methods to measure the efficiency of cosmetics in humans», *Cosmet. & Toilet.*, **99**, 43–52 (1984).
5. Marty J.P., «Construire un protocole...», *Cinquiemes Journees de Pharmacologie Cutanée; «Methods non invasives et exploration des fonctions cutanees chez l' homme»*, Paris 24 et 25 Mai 1994.
6. Alexander P., «Out in the sun», *Manufacturing Chemist*, 30–33·Oct 1987.
7. Lowe N.J., «The Need for photoprotection», in *Sunscreen Development, Evaluation and Regulatory Aspects*, edited by Lowe N.J., Shaath N.A., Marcel Decker, New York and Basel, pp. 37–39 (1990).
8. Billhimer W.L., «Human Sunscreen Evolution. Protection from Sunburn», *Cosmet & Toilet.*, **102**, 83–89 (1987).
9. Lowe N.J., «Sun Protection Factors: Comparative Techniques and Selection of Ultraviolet Sources» in «Sunscreens Development, Evaluation and Regulatory Aspects», edited by Lowe N.J., Shaath N.A., Marcel Decker New York and Basel, pp. 379–393 (1990).
10. «SPF TEST METHOD», COLIPA, pp. 1–68, May 1994.
11. Lowe N.J., «UVA Photoprotection», in «Sunscreens, Development, Evaluation and Regulatory Aspects», edited by Lowe N.J., Shaath N.A., Marcel Dekker, New York and Basel, pp. 459–467 (1990).
12. Stanfield J.N., Siskin S.B., Krochmal L., «UVA Protection Factors», in «Sunscreen, Development, Evaluation and Regulatory Aspects», edited by Lowe N.J., Shaath N.B., Marcel Dekker, New York and Basel, pp. 469–479 (1990).

13. Mark R., Gabriel K.L., Affrime A., Stoudemayer T., Forbes P.D., Davies R.E., Urbach F., «Testing Sunscreen for UVA Protection», *Cosmet & Toilet*, **105**, 63–66, (1990).
14. Stockdale M., «UVA Sunscreens – Methods for Assessing their Efficacy», *Cosmet & Toilet*, **102**, 111–115, (1987).
15. Brown M.W., Galley E., «Testing UVA and UVB Protection From Microfine Titanium Dioxide», *Cosmet & Toilet*, **105**, 69–73, (1990).
16. Diffey B.L., Robson J., «A new substance to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum», *J. Soc. Cosmet Chem*, **40**, 127–133, (1989).
17. Sellers R.L., Carpenter F.G., «An instrument for In-Vitro Determinations of SPF», *Cosmet & Toilet*, **107**, 119–112, (1992).
18. Gloor M., Triebkorn A., «Non Invasive Methods for the Determination of Skin Hydration», in «Noninvasive Methods for the Quantification of Skin Functions» edited by Frosch P.J., Kligman A.M., Springer Verlag Editions, Berlin Heidelberg, pp. 42–55, (1993).
19. Tagami H., «Impedance Measurement for Evaluation of the Hydration State of the Skin Surface», in «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Levequere, Marcel Dekker, New York and Basel, pp. 79–111, (1989).
20. Kligman A.M., Lavker R.M., Grove G.L., Studemayer T.J., «Some aspects of Dry Skin and its Treatment», in «Safety and Efficacy of Topical Drugs and Cosmetics», edited by Kligman A.M., Leyden J.J., Grune & Stratton editions, New York, London, Paris, pp. 221–238, (1982).
21. Kligman A.M., *Cosmet. Toilet*, **93**, 27–35, (1978).
22. Dahl M.V., Dahl A.C., *Arch. Dermatol.*, **119**, 27–30, (1983).
23. Horii et al., *Br. J. Dermatol.*, **121**, 587–592, (1989).
24. Takenouchi M. et al., *J. Invest. Dermatol.*, **87**, 574–576, (1986).
25. Van Scott E.J., *Int. J. Dermatol.*, **26**, 90, (1987).
26. Nordstrom K.M. et al., *J. Cut. Aging & Cosm. Derm.*, **1**, 129–134, (1988–89) (Abs).

27. Tezuka J. *Dermatologica*, **166**, 57–61, (1983).
28. Saint-Leger D. et al., *Dermatologica*, **178**, 151–155, (1989).
29. Leveque J.L. et al., *J. Soc. Cosm. Chem.*, **30**, 333–343, (1979).
30. Thune P. et al., *Acta Derm. Venereol.*, **68**, 273–283, (1988).
31. Leveque J.L., «Cosmetologie Medicale et Pharmaceutique» Congress, Marseille, (1990).
32. Saint-Leger D. et al., *Dermatologica*, **177**, 159–164, (1988).
33. Linde Y.W., *Acta Derm. Venereol.*, **69**, 3111–314, (1989).
34. Linde Y.W. et al., *Acta Derm. Venereol.*, **69**, 315–319, (1989).
35. Gilhrest B.A. et al., *The Lancet Dec.*, **13**, 1271–1275, (1980).
36. Eugel A. et al., *Arch. Dermatol.*, **124**, 72–79, (1988).
37. Chivot M., In «Initiation a la cosmetologie pratique», edited by M.C. Poelman, Lavoisier, pp. 7–9, (1987).
38. Triebkorn A., Gloor M., «Noninvasive Methods for the Determination of Skin Hydration», in «Noninvasive Methods for the Quantification of Skin Function», edited by P.J. Frosch and A.M. Kligman, Springer Verlag editions, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 42–55, (1993).
39. Grove G.L., «Noninvasive Methods for Assessing Moisturizers», In «Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics», edited by Waggoner W.C., Marcel Dekker Editions, New York and Basel, pp. 121–148, (1990).
40. Leveque J.L., «Physical Methods for Skin Investigation», *Int. J. Dermatol.*, **22**, 368–375, (1983).
41. Salter D.C., «Instrumental Methods of Assessing Skin Moisturization», *Cosmet. & Toilet.*, **102**, 103–109, (1987).
42. Leveque J.L., Grove G., Rigal J., Coreuff P., Kligman A.M., Saint-Leger D., «Biophysical characterization of dry facial skin», *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **82**, 171–177, (1987).
43. Schatz H., Kligman A.M., Manning S., Stoudemayer T., «Quantification of dry (xerotic) skin by image analysis of scales removed by adhesive discs (D-squames)», *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **44**, 53–63, (1993).

44. «Etude de l'impédance cutanée chez le rat Hairless», Notes—Université de Paris XI, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Dermatopharmacologie, pp. 5, (1983).
45. Archer W.I., Kohili R., Roberts J.M.C., Spencer T.S., «Skin Impedance Measurements», In «Methods for Cutaneous Investigation», edited by Rietschel R.L., Spencer T.S., Marcel Dekker Editions, New York and Basel, pp. 121–142, (1990).
46. De Rigal J., Losch M.J., Bazin R., Camus C., Sturelle C., Descamps V., Lévêque J.L., «Near infrared spectroscopy: A new approach to the characterization of dry skin», J. Soc. Cosmet. Chem., **44**, 197–209, (1993).
47. Martin K.A., «Direct measurement of moisture in skin by NIR spectroscopy», J. Soc. Cosmet. Chem., **44**, 249–261, (1993).
48. Wilhelm K.P., Maibach H.I., «Influence of Aging on the Barrier Function of Human Skin Evaluated by In Vivo Transepidermal Water Loss Measurements», In «Aging Skin», edited by Leveque J.L., Agache P.G., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 239–250, (1993).
49. Berardesca E., Farinelli N., Maibach H.I., «Stratum corneum water content and TEWL», in «Cosmetic Dermatology», edited by Baran R., Maibach H.I., Martin Dunitz editions, London, pp. 383–388, (1994).
50. Wilson D.R., Maibach H.I., «Transepidermal Water Loss: A Review», in «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 113–133, (1989).
51. Spencer T.S., «Transepidermal Water Loss: Methods and Applications», In «Methods for Cutaneous Investigation», edited by Rietschel R.L., Spencer T.S., Marcel Dekker Editions, New York and Basel, pp. 191–217, (1990).
52. Tupker R.A., Pinnagoda J., Coenraads P.J., Nater J.P., «Transepidermal Water Loss Measurements by Means of an Evaporimeter», In «Noninvasive Methods for the Quantification of Skin Functions», edited by Frosch P.J., Kligman A.M., Springer-Verlag editions, Berlin, Heidelberg, pp. 56–70, (1993).

53. Corcuff P., Leveque J.L., «Age Related Changes in Skin Microrelief Measured by Image Analysis», in «Aging Skin», edited by Leveque J.L., Agache P.G., Marcel Dekker editions, New York, Basel, Hong Kong, pp. 179–197, (1993).
54. Kligman A.M., «Perspectives and Problems in Cutaneous Gerontology, J. Invest. Dermatol., 73, 39–46, (1979).
55. Fox C., «Insights into aging skin. A Conference Report», Cosmet. & Toil., 103, 77–81, (1988).
56. Daly C.H., Odland G.F., «Age related changes in the mechanical properties of human skin», J. Invest. Dermatol., 73, 84–87, (1979).
57. Carlisle K.S., Montagna W., «Aging model for unexposed human dermis», J. Invest. Dermatol., 73, 54–58, (1979).
58. Lavker R.M., «Structural alterations in exposed and unexposed aged skin», J. Invest. Dermatol., 73, 59–66, (1979).
59. Lavker R.M., Peishu Zheng, Gang Donk: «Aged skin: A study by light, transmission electron and scanning microscopy», J. Invest. Dermatol., 88, 44s–51s, (1987).
60. Hayflick L., «The cell biology of aging», J. Invest. Dermatol., 73, 8–14, (1979).
61. Schneider E.L., «Aging and cultured human skin fibroblasts», J. Invest. Dermatol., 73, 15–18, (1979).
62. Golstein S., «Studies on age-related diseases in cultured skin fibroblasts», J. Invest. Dermatol., 73, 19–23, (1979).
63. Bentley J.P., «Aging of collagen», J. Invest. Dermatol., 73, 80–83, (1979).
64. Chivot M., Poelman M.C., «Manifestations du vieillissement et cosmétique de la peau sénescence», In «Initiation à la Cosmétologie Pratique», edited by M.C. Poelman, Technique et Documentation (Lavoisier), pp. 63–73, (1988).
65. Grove G.L., «Exfoliative cytological procedures as a noninvasive method for dermatologic studies», J. Invest. Dermatol., 73, 67–69, (1979).
66. Marks R., Lawson A., Nicholls S., «Age-related changes in stratum corneum, structure and function», in «Stratum Cor-

- neum», edited by Marks R. and Plewig G., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 175–180, (1982).
67. Hu F., «Aging of melanocytes», *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 70–79, (1979).
 68. Montana W., Carlisle K., «Structural changes in aging human skin», *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 47–53, (1979).
 69. Goodson W.H., Hunt T.K., «Wound healing and aging», *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 88–91, (1979).
 70. Stehler B.L., «Aging Research, Current and future», *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 54–58, (1979).
 71. Yunis E.J., Lane M.A., «Cellular immunity in aging», *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 24–28, (1979).
 72. Shuster S., Black M.M., McVitie E., «The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density», *Br. J. Dermatol.*, **93**, 639–643, (1975).
 73. Rieger M.M., «Protective effect of sunscreens against skin pathologies», *Cosmet. & Toilet*, **102**, 91–96, (1987).
 74. Forlot P., «En tout l' excès unit...», *Cosmetique News*, **65**, 58, (1989).
 75. Vitto J., Oslén D.R., Fazio M., «Extracellular matrix of the skin: 50 years of progress», *J. Invest. Dermatol.*, **92**, 61s–77s, (1989).
 76. Cesarini J.P., «Le soleil est-il dangereux?», *Cosmetique News*, **65**, 55–56, (1989).
 77. Bergoend H., Thomas P., «Peau et soleil», In «*Precis de physiologie cutanée*», edited by Meynadier J., éditions de la Porte Verte, Paris, pp. 223–240, (1980).
 78. Thiers H., «Pean Senille», In «*Les Cosmetiques*», edited by Thiers H., Masson, Paris, New York, pp. 254–256, (1980).
 79. Pugliese P.T., «Concepts in aging and the skin», *Cosmet. & Toilet*, **102**, 19–44, (1987).
 80. Karg G., Wilnott J., Znaiden A., «Protective role of natural antioxidants», *Cosmet. & Toilet*, **102**, 37–51, (1987).
 81. Jarett A., «The action of vitamin A on skin and mucous membranes», *J. Appl. Cosmet.*, **7**, 33–38, (1989).

82. Lin J., «Note from the orient», *Cosmet. & Toilet*, **102**, 15–16, (1987).
83. Γάλαρης Δ., *Ιατρικός Τύπος*, **60**, 4 (1991).
84. Housset B., *Ιατρικός Τύπος*, **60**, 21 (1991).
85. Rieger M., *Cosm. & Toilet*, **106**, 55–66 (1991).
86. Simmons K., *JAMA*, **251**, 2187–2192 (1984).
87. Niwa Y. et al, *Life Sciences*, **40**, 921–927 (1987).
88. Nishi J. et al, *J. Invest. Dermatol*, **97**, 115–119 (1991).
89. Rieger M., *Cosm. & Toilet*, **104**, 83–90 (1989).
90. Simon R.H., *J. Biol. Chem.*, **256**, 7181–7186 (1981).
91. Horio T., Okamoto H., *J. Invest. Dermatol.*, **88**, 699–702 (1987).
92. Schaeffreuter K.U., Wood J.M., *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, **136**, 630–637 (1986).
93. Galey J.B. et al, *Int. J. Cosm. Sci.*, **13**, 65–78 (1991).
94. Chedekel M.R., Zeisel, *Lipids*, **23**, 587–591 (1988).
95. Slaga T.J. et al, *Science*, **213**, 1023–1025 (1981).
96. Joshi P., Pathak M.A., *Bioch, Biophys. Res. Comm.*, **112**, 638–646 (1983).
97. Joshi P., Pathak M.A., *J. Invest. Dermatol.*, **82**, 67–73 (1984).
98. Black H.S., *Photochem. Photobiol.*, **46**, 213–221 (1987).
99. Tyrell R., *J. Photochem. Photobiol, B. Biol*, **4**, 227–232 (1989).
100. Chingell C.F., Sik RH, *Photochem. Photobiol*, **50**, 287–295 (1989).
101. Leveque J.L., Corcuff P., «The surface of the skin – The Microrelief», In «Noninvasive Methods for the Quantification of Skin Functions», edited by Frosch P.J., Kligman A.M., Springer Verlag editions, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 3–23, (1993).
102. Leveque J.L., «Noninvasive techniques for cutaneous investigation», In «Cosmetic Dermatology», edited by Baran R., Maibach H.I., Martin Dunitz editions, London, pp. 389–396, (1994).
103. Grove G.L., Grove M.J., «Objective Methods for Assessing Skin Surface Topography Noninvasively», In «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Bassel, pp. 1–32, (1989).

104. La Freniere K., DiFruscia R., «A two stage method for the in vivo replication of human skin: Method refinement and application», *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **45**, 109–118, (1994).
105. Lévêque J.L., «Methodes expérimentales d' étude du vieillissement cutané chez l' homme, in vivo», *Ann. Dermatol. Venereol.*, **114**, 1279–1283, (1987).
106. Piérard G.E., «A critical approach to in vivo Mechanical Testing of the Skin», In «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 215–240, (1989).
107. DeRigal J., Leveque J.L., «Influence of Aging on the Mechanical Properties of Skin», In «Aging Skin», edited by Leveque J.L., Agache P.G., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 15–27, (1993).
108. Adhoute H., Berbis P., Privat Y., «Ballistometric Properties of Aged Skin», In «Aging Skin», edited by Leveque J.L., Agache P.G., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 39–48, (1993).
109. Wolfram L.J., «Frictional Properties of Skin», In «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 49–57, (1993).
110. Saint-Leger D., «Quantification of Skin Surface. Lipids and Skin Flora», in «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 153–182, (1989).
111. Chivot M., «Les differents types de peau», In «Initiation à la cosmetologie pratique», edited by Poelman M.C., Lavoisier Technique et Documentation editions, Paris, pp. 5–9, (1987).
112. Aubin G., Leveque J.L., «Experimentation biologique des produits cosmetiques», In «Precis de Cosmetologie Dermatologique», edited by Prunières M., editions. Masson, Paris, New York, Barcelone, Mylan, pp. 123–168, (1981).
113. Leyden et al., *J. Invest. Dermatol.*, **72**, 165–170, (1979).

114. Bircher A.J., Maibach H.I., «Measurement of blood flow in the cutaneous microvasculature», In «Cosmetic Dermatology», edited by Baran R., Maibach H.I., Martin Dunitz editions, London, pp. 377–381, (1994).
115. Dikstein S., Zlotogorski A., «Skin Surface Hydrogen ion Concentration (pH)», In «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker Editions, New York and Basel, pp. 59–78.
116. Stüttgen G., Ott A., Flesch U., «Measurement of skin Temperature», In «Cutaneous Investigation in Health and Disease», edited by Leveque J.L., Marcel Dekker editions, New York and Basel, pp. 275–322.
117. Leveque J.L., «Confocal Microscopy», *Cosmet. & Toilet*, **111**, 35–37 (1996).
118. Bernard D., «Techniques non-invasive d'exploration des paramètres biochimiques cutanés», In «Cinquièmes journées de pharmacologie cutanée: Méthodes non invasives et exploration des fonctions cutanées chez l'homme», Conference, Paris, 24 et 25 mai (1994).

ΜΕΡΟΣ ΕΚΤΟ

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

Η εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής και επακριβώς καθορισμένης ποιότητας των υλικών συσκευασίας είναι ένας από τους πλέον βασικούς στόχους της βιομηχανίας τροφίμων, φαρμάκων, καλλυντικών και γενικότερα της συσκευασίας.

Το μοναδικό κριτήριο που καθορίζει την ποιότητα του παραγόμενου υλικού συσκευασίας είναι:

«Το υλικό συσκευασίας είναι κατάλληλο για το σκοπό που κατασκευάζεται και άρα ικανοποιεί σταθερά τις απαιτήσεις του πελάτη».

Αυτό επιτυγχάνεται όχι μόνο με τον έλεγχο του προϊόντος αυτού καθ' αυτού, αλλά και όλων των ενεργειών, που συνδέονται με την παραγωγή του.

Όσον αφορά τον έλεγχο του προϊόντος, η σωστή επιλογή μεθόδων ελέγχου, η συχνότητα καθώς και η σωστή τους εφαρμογή μπορούν να προλάβουν περαιτέρω προβλήματα, που θα εμφανισθούν στις γραμμές συσκευασίας ή ακόμα και όταν τα προϊόντα έχουν διοχετευθεί στην αγορά.

Παρακάτω αναφέρονται οι πλέον χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ελέγχου τόσο για πλαστικές φιάλες και πώματα όσο και για σωληνάκια (ατύπωτα και εκτυπωμένα), που είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες κατηγορίες πλαστικών υλικών συσκευασίας.

Η αξιολόγηση των υλικών συσκευασίας μπορεί να είναι αισθητική, οικονομική, τεχνική και νομική.

Η αισθητική συνδέεται με το κατά πόσο το υλικό θα προσελκύσει το χρήστη. Η οικονομική καθορίζει εάν το κόστος της συσκευασίας μπορεί να απορροφηθεί στην τιμή του προϊόντος. Η τεχνική

καθορίζει κατά πόσον ένα προϊόν είναι λειτουργικό και κατάλληλο για τις συγκεκριμένες γραμμές συσκευασίας όπου θα συσκευασθεί, εάν το υλικό είναι κατάλληλο (συμβατό) για το συγκεκριμένο περιεχόμενο προϊόν.

Τέλος ένα υλικό συσκευασίας θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τους κανόνες κυκλοφορίας που διέπουν την χώρα όπου αυτό χρησιμοποιείται.

Βεβαίως η αξιοπιστία του ελέγχου εξαρτάται άμεσα από την αντιπροσωπευτικότητα του ελεγχόμενου δείγματος. Το πιο διαδεδομένο πρότυπο για τον έλεγχο υλικών συσκευασίας είναι το πρότυπο ελέγχου Military Standard 105 (MIL-STD 105).

Τα πλέον συνήθη ελαττώματα φιαλών είναι: αγέμιστος λαιμός ή κακοδιαμορφωμένος, ελαττωματικό σπείρωμα, τρύπες στο σώμα ή στον πάτο της φιάλης, αστάθεια, ανομοιομορφία πάχους τοιχώματος, έντονες γραμμές στα σημεία ένωσης του καλουπιού και ανωμαλίες στην επιφάνεια.

Τα συνήθη ελαττώματα των πωμάτων είναι έλλειψη υλικού από μέρους του αντικειμένου, παραμορφώσεις, ανισοπάχεια, γρέζια, έντονο σημάδι τροφοδοσίας, ελαττωματικό σπείρωμα, κακοσχηματισμένος δακτύλιος στεγανότητας.

α. Εφαρμοζόμενοι έλεγχοι

1. Συστηματικοί Έλεγχοι

• Οπτικός Έλεγχος

Οπτικά ελαττώματα – Κατάταξη ανάλογα με την κρισιμότητα του προβλήματος (π.χ. η έλλειψη καθαρότητας είναι κρίσιμο ελάττωμα για φαρμακευτικό προϊόν, ενώ είναι μικρό για συσκευασία ορυκτελαίου).

Χρωματικές Συγκρίσεις

• Έλεγχος Διαστάσεων

Λειτουργικές διαστάσεις: διασφαλίζουν στεγανότητα ή άλλες μορφές λειτουργικότητας. Επιτρέπουν το πέρασμα χωρίς προβλή-

ματα από τη γραμμή συσκευασίας, το σωστό βίδωμα, καθώς και την ακριβή τοποθέτηση του πώματος, εάν αυτό απαιτείται.

Το σπείρωμα καθώς και άλλες διαστάσεις έχουν τυποποιηθεί και βασίζονται σε αμερικάνικα (ASTM) ή ευρωπαϊκά (ISO, DIN) πρότυπα.

- Βάρος
Φιάλες – πώματα – σωληνάρια.
- Έλεγχος πάχους
- Χωρητικότητα
Φιάλες – πώματα – σωληνάρια.
- Έλεγχος στεγανότητας
Φιάλες – πώματα – σωληνάρια.
- Έλεγχος αντοχής σε πτώση
Φιάλες
Διαφορετική συμπεριφορά διαφορετικών υλικών, ανάλογα με τις συνθήκες. Η επιλογή του κατάλληλου υλικού π.χ. πολυαιθυλένιο ανθεκτικότερο από πολυβινυλοχλωρίδιο εξαρτάται από τις συγκεκριμένες χρήσεις.
- Έλεγχος καθετότητας φιαλών
Έλεγχος ύψους φιαλών
- Έλεγχος εσωτερικής διαμόρφωσης λαιμού (καλίμπρες)
- Έλεγχος κάμψης φιάλης
- Έλεγχος σύσφιξης
Φιάλες – πώματα – σωληνάρια.

- Έλεγχος πωμάτων *Flip-top*
- Έλεγχος συγκόλλησης λαιμού-σώματος (σωληναρίου)
- Έλεγχος συγκόλλησης σωληναρίου
- Αντοχή εξωτερικού βερνικιού και εκτύπωσης

2. Μη Συστηματικοί Έλεγχοι

- Ράγισμα (*stress cracking*)
- Αντοχή χρωμάτων στο φως (για εκτυπωμένα προϊόντα)
 - * Ηλιακό
 - * Λάμπα MLU 300 W Philips (υπεριώδες μέχρι 2800 Å)
 - * Λάμπα MLL 280 W Philips (πυράκτωση και φθορισμός)
- Τεστ αντίδρασης με το περιεχόμενο προϊόν (διαπερατότητα)
- Έλεγχος διαβάσματος γραμμωτού κώδικα (ειδικά για εκτυπώσεις)

Με βάση τους παραπάνω ελέγχους ή μέρος αυτών, τα προϊόντα χαρακτηρίζονται ως κατάλληλα ή μη. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι σε μερικούς από τους ελέγχους η αξιολόγηση είναι υποκειμενική.

Γι' αυτό το λόγο και με σκοπό την πιο εύκολη επικοινωνία, ο πελάτης μαζί με τον προμηθευτή θα πρέπει να καταρτίσουν κατάλογο των ελαττωμάτων και των επιτρεπομένων ποσοστών, μετά από κοινή συμφωνία (σε πολλές περιπτώσεις με δείγματα, απεικονίσεις κλπ.), καθώς και ένα τρόπο επικοινωνίας για την αντιμετώπιση των αποκλίσεων και των διαφορών που θα προκύπτουν.

ΜΕΡΟΣ ΕΒΔΟΜΟ

ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (ISO 9000)

Πρόσφατα, όπως και σε άλλους παραγωγικούς κλάδους, άρχισε να ζητείται και από τις εταιρείες καλλυντικών να πιστοποιούν την ποιότητα των προϊόντων τους ή, αν παράγουν και για λογαριασμό άλλων (facçon), να πιστοποιούν την ποιότητα παραγωγής και ελέγχου των προϊόντων που παράγουν. Για τα καλλυντικά και ειδικότερα για τις Ελληνικές εταιρείες, η μόνη ίσως πιστοποίηση της ποιότητάς τους είναι αυτή της ISO 9000.

Η ISO 9000 δημιουργήθηκε από τη Διεθνή Οργάνωση Προτύπων (International Organisation of Standardization), η οποία έχει σαν βάση τη Γενεύη και στην οποία συμμετέχουν 91 χώρες.

Το 1987 η ISO εξέδωσε πέντε σειρές οδηγιών (9000-9004), στις οποίες ανέφερε αποδεκτές οδηγίες, που αφορούσαν την ασφαλή ποιότητα και τον έλεγχο όλων των παραγωγικών σταδίων. Η σειρά αυτή ISO αναπτύχθηκε για να βοηθήσει τους παραγωγούς να βελτιώνουν συνεχώς την ποιότητα του προϊόντος βελτιώνοντας τα συστήματα του εργοστασίου. Μερικές εταιρείες βρήκαν ότι η ISO βοηθάει επίσης στη μείωση των δαπανών παραγωγής.

Οι Ευρωπαίοι παραγωγοί γρήγορα αποδέχτηκαν την ISO, ενώ έχει διαδοθεί και στην Αμερική και στον Καναδά, όπου παρατηρείται αλματώδης αύξηση των εταιρειών, που ζητούν να πιστοποιηθούν ότι τηρούν τους κανόνες της ISO. Τα πιστοποιητικά ISO παρέχονται μετά από έλεγχο τήρησης των θεσπισμένων κανόνων ISO από γραφεία, που είναι διαπιστευμένα για το σκοπό αυτό.

Ανάλογα με το τι ζητάει μία εταιρεία παίρνει και τις ανάλογες διαπιστώσεις. Εταιρείες που είναι διαπιστευμένες με την ISO 9001 έχουν πιστοποίηση για την επινότηση-ανάπτυξη ενός προϊόντος, για την παραγωγή, για τις εγκαταστάσεις και την υποστήριξη του

προϊόντος μετά την πώληση. Οι διαπιστευμένες με ISO 9002 έχουν βεβαίωση ποιότητας παραγωγής και εγκαταστάσεων. Οι διαπιστευμένες με ISO 9003 έχουν βεβαίωση ποιότητας ελέγχου και τελικών δοκιμών.

Όταν λειτουργεί ένα εργοστάσιο με την ISO 9001 μπορεί να βοηθηθεί στην οργάνωση της παραγωγής, γιατί η διαδικασία ελέγχεται από την αρχή έως το τέλος. Οι διαδικασίες παραγωγής για το κάθε στάδιο είναι απόλυτα καθορισμένες, γεγονός που είναι πολύτιμο για το μέλλον, γιατί, σύμφωνα με την άποψη ορισμένων, μπορεί να γίνει οικονομία χρόνου και δαπανών αλλάζοντας τις αντιλήψεις.

Επίσης μια εταιρεία έχοντας πιστοποιητικό ISO θα έχει εγγυήσεις για την καλή ποιότητα της παραγωγής της και κατά συνέπεια με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να κερδίσει ευκολότερα την εμπιστοσύνη του πελάτη.

ΜΕΡΟΣ ΟΓΔΟΟ

ΝΕΑ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ Π.Δ. 40/91

Τα καλλυντικά τίθενται στην κυκλοφορία τουλάχιστον έως το τέλος του 1996 σύμφωνα με το Προεδρικό Διάταγμα 40/91, το οποίο στηρίχτηκε κυρίως στην κοινοτική οδηγία 76/768/ΕΟΚ. Στην οδηγία αυτή προτείνονται σύμφωνα με την 6η Τροποποίηση του Συμβουλίου της Ευρώπης σημαντικές αλλαγές για τα καλλυντικά.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκτιμώντας ότι θα πρέπει να αρθούν κάποιες νομικές ασάφειες της 76/768/ΕΟΚ αφ' ενός και αφ' ετέρου ότι για την ασφάλεια των καταναλωτών θα πρέπει να συγκεντρωθούν περισσότερες πληροφορίες, σχετικά με τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, αλλά και με το τελικό προϊόν όσον αφορά την ασφάλεια και το αποτέλεσμα, που υποτίθεται ότι έχει για τον καταναλωτή, πρότεινε σχέδιο οδηγίας για τροποποίηση της 76/768/ΕΟΚ (6η τροποποίηση του Συμβουλίου).

Μετά από διαβουλεύσεις μεταξύ των Κρατών Μελών (Κ-Μ) σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο έχοντας υπόψη τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής, το Συμβούλιο των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων υιοθέτησε την προτεινόμενη τροποποίηση και εξέδωσε την οδηγία (ΟΔ) 93/35/ΕΟΚ, με την οποία εισάγονται οι ακόλουθες νέες διατάξεις:

α. Απαγόρευση δοκιμασιών στα ζώα

Απαγορεύονται οι δοκιμασίες στα ζώα συστατικών ή συνδυασμών συστατικών, που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά από 1ης Ιανουαρίου 1998.

Προϋπόθεση για την απαγόρευση αποτελεί η ανάπτυξη ικανοποιητικών εναλλακτικών μεθόδων, που μπορούν να υποκαταστήσουν τα πειράματα στα ζώα.

Πάντως δίνεται περιθώριο αναβολής της ημερομηνίας εφαρμογής της διάταξης για 2 χρόνια, εάν κριθεί ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστες εναλλακτικές μέθοδοι.

(Η επιτροπή εισηγείται αναβολή μετά τη σύμφωνη γνώμη της Επιστημονικής Επιτροπής Καλλυντικών και οι εκπρόσωποι των Κρατών Μελών αποφασίζουν).

β. Κατάρτιση Ευρετηρίου συστατικών

Τον Ιούνιο του 1996, με καθυστέρηση ενάμιση χρόνου, εκδόθηκε από την Επιτροπή το Ευρετήριο των συστατικών που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, το οποίο χωρίζεται σε δύο μέρη: το ένα μέρος αφορά τις αρωματικές πρώτες ύλες και το άλλο τις λοιπές ουσίες.

Το Ευρετήριο περιέχει πληροφορίες σχετικά

- με την ταυτότητα του συστατικού ονομασία INCI (παλιά CTFA), χημική ονομασία ή άλλη ονομασία (IUPAC, ΠΟΥ, CAS number, colour index)
- με τις συνήθειες χρήσεις του συστατικού στο τελικό προϊόν
- και με τυχόν περιορισμούς και νέους όρους χρήσης.

Το Ευρετήριο είναι ενδεικτικός κατάλογος, ενημερώνεται περιοδικά και δεν αποτελεί κατάλογο ουσιών, που επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται στα Καλλυντικά.

γ. Νέα στοιχεία όσον αφορά την επισήμανση (εκτός των ισχυόντων)

- Αναγραφή στη συσκευασία στην ελληνική γλώσσα της λειτουργίας του προϊόντος, εκτός αν προκύπτει από την παρουσίαση του προϊόντος.
- Αναγραφή καταλόγου των συστατικών κατά φθίνουσα σειρά ως προς το βάρος τη στιγμή της ανάμειξής τους.

Στην περίπτωση που λόγω του μεγέθους της συσκευασίας δεν είναι δυνατή η αναγραφή του καταλόγου, το προϊόν συνοδεύεται

από εσώκλειστο σημείωμα, ετικέττα, ταινία ή κάρτα, στην οποία αναγράφεται ο κατάλογος των συστατικών.

Όσον αφορά την ονοματολογία των συστατικών, μετά από συμφωνία των Κρατών Μελών ισχύουν τα ακόλουθα:

- Τα συστατικά αναγράφονται με το INCI-όνομα (παλιό CTFA), που είναι το πρώτο όνομα του συστατικού στο Ευρετήριο συστατικών.
- Τα φυτικής προέλευσης συστατικά αναγράφονται με το λατινικό όνομα του φυτού (γένος, είδος) και είναι δυνατόν σε παρένθεση να γράφεται το κοινόχρηστο όνομα.
- Τα χρώματα (εκτός των τριχοβαφών) θα αναγράφονται με τον αριθμό του colour Index (CI).
- Τα αρώματα με τη λέξη Parfum.
- Οι αρωματικές ουσίες με τη λέξη Aroma.
- Η μετουσιωμένη αλκοόλη με το όνομα Alcohol Denat.
- Το νερό με το λατινικό όνομα Aqua.

Σύμφωνα με τη νέα οδηγία ο κατάλογος των συστατικών πρέπει να φέρει την επιγραφή «συστατικά» στη γλώσσα του κάθε Κράτους Μέλους.

Μετά από συζητήσεις μεταξύ των εκπροσώπων των Κρατών Μελών, προκειμένου να διευκολύνεται η διακίνηση των Καλλυντικών προϊόντων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ενώσεως, έχει γίνει αποδεκτή η αναγραφή της λέξης «Ingredients» και προαιρετικά η χρήση πλαισίου, στο οποίο θα περικλείεται ο κατάλογος.

Στην περίπτωση προϊόντων με διαφορετικές χρωστικές, ο κατάλογος των συστατικών είναι κοινός και οι χρωστικές αναγράφονται με την ένδειξη «μπορεί να περιέχει». Η ένδειξη αυτή μπορεί να έχει και την μορφή [+/- ...].

Όταν για κάποιο συστατικό προβλέπεται η αναγραφή προειδοποιήσεων (σύμφωνα με τα παραρτήματα), το συστατικό αυτό θα πρέπει να αναγράφεται και χωριστά και οι προειδοποιήσεις να αναγράφονται στην **Ελληνική γλώσσα**.

- Αναγραφή της διεύθυνσης, στην οποία τηρείται ο φάκελλος πληροφοριών του προϊόντος.

Στην περίπτωση αναγραφής περισσότερων της μιας διεύθυνσης, η διεύθυνση στην οποία τηρείται ο φάκελλος πρέπει να διακρίνεται έναντι των άλλων (π.χ. υπογράμμιση ή σκούρα γράμματα).

- Τυχόν αναφορά σε πειράματα στα ζώα (θετικά ή αρνητικά) πρέπει να διευκρινίζεται, εάν αφορά τα συστατικά ή το τελικό προϊόν.

δ. Υποχρέωση των δικαιούχων καλλυντικών προϊόντων να θέτουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών, επαρκείς πληροφορίες για την αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων από τη χρήση των προϊόντων

Σύμφωνα με την υπουργική απόφαση εναρμόνισης, οι πληροφορίες αυτές θα δίνονται στο Ελληνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων (όπως αντίστοιχα συμβαίνει και στις άλλες χώρες της ΕΕ).

Προκειμένου να καθορισθεί ο τρόπος εφαρμογής της ως άνω διάταξης, υπάρχει στενή συνεργασία μεταξύ της βιομηχανίας καλλυντικών (COLIPA) και της Ένωσης των Ευρωπαϊκών Κέντρων Δηλητηριάσεων (EADCCT).

Σύμφωνα με την ενημέρωση, που έχουμε από την Ευρ. Επιτροπή, και τα στοιχεία, που μας έχει στείλει η βιομηχανία, έχουν συμφωνηθεί τα ακόλουθα:

- Να καταρτισθεί ένα εγχειρίδιο στο οποίο περιέχονται «συνθέσεις πλαίσια» των καλλυντικών (frame formulations), το οποίο θα βρίσκεται στη διάθεση όλων των Κέντρων Δηλητηριάσεων των Κρατών Μελών.
- Οι εταιρείες καλλυντικών να υποβάλλουν γνωστοποίηση στο κέντρο δηλητηριάσεων, στην οποία θα αναφέρουν σε ποιά σύνθεση του εγχειριδίου αντιστοιχεί το προϊόν.

Οι γνωστοποιήσεις θα είναι τριών τύπων:

- Τύπος 1: Δεν απαιτούνται πρόσθετες πληροφορίες.
- Τύπος 2: Όταν απαιτούνται πρόσθετες πληροφορίες, θα πρέπει να δίνονται.
- Τύπος 3: Όταν ένα καλλυντικό έχει διαφορετική σύνθεση από τις αναφερόμενες στο εγχειρίδιο, να υποβάλλεται πλήρης ποιοτική και ποσοτική σύνθεση.

- Μακροπρόθεσμο στόχο αποτελεί η ηλεκτρονική σύνδεση των Ευρωπαϊκών Κέντρων Δηλητηριάσεων, οπότε η πρόσβαση στη σύνθεση των κυκλοφορούντων καλλυντικών θα γίνει πιο εύκολη.

ε. Τήρηση φακέλλου πληροφοριών του προϊόντος

Ορίζεται υποχρέωση του υπεύθυνου κυκλοφορίας του καλλυντικού προϊόντος να τηρεί σε μία κοινοτική χώρα φάκελλο πληροφοριών για το προϊόν και να εξασφαλίζει εύκολη πρόσβαση στις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερομένου Κράτους Μέλους σ' αυτό το φάκελλο.

Φάκελλος πληροφοριών απαιτείται για όλα τα καλλυντικά προϊόντα καθώς και γι' αυτά που βρίσκονται ήδη στην αγορά, για εισαγόμενα στην Ευρωπαϊκή Ένωση προϊόντα, για προϊόντα προώθησης και δείγματα καθώς και για επαγγελματικά προϊόντα.

Τηρείται σε μία κοινοτική χώρα σε διεύθυνση που αναγράφεται στη συσκευασία.

Συντάσσεται στην εθνική γλώσσα ή σε γλώσσα κατανοητή από την αρμόδια αρχή της χώρας που βρίσκεται.

Στοιχεία του φακέλλου πληροφοριών μεταβιβάζονται μόνο μέσω των αρμοδίων αρχών των Κρατών Μελών.

Ο φάκελλος πρέπει να περιλαμβάνει:

- την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του προϊόντος (% περιεκτικότητα, όνομα συστατικών, κωδικό του αρώματος και προμηθευτή, όταν πρόκειται για αρώματα).
- τις φυσικοχημικές και μικροβιολογικές προδιαγραφές των α' υλών και του έτοιμου προϊόντος.

Για τις α' ύλες θα πρέπει να περιλαμβάνονται: χημικό όνομα, χημικός τύπος, περιγραφή, φυσικοχημικές σταθερές, οργανοληπτικές ιδιότητες, ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός όπου απαιτείται.

Για το τελικό προϊόν θα πρέπει να αναφέρονται οι φυσικοχημικές σταθερές, οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι, τα κριτήρια μικροβιολογικής καθαρότητας (ανάλογα με το είδος του προϊόντος) καθώς και η μέθοδος μικροβιολογικού ελέγχου.

- τη μέθοδο παρασκευής σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής, που προβλέπονται από το κοινοτικό ή εθνικό δίκαιο.

Προς το παρόν για τη χώρα μας ισχύει η Υπ. Απόφαση Α6/2880/1980 (ΦΕΚ 828/Β), στην οποία προβλέπεται περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, της φύλαξης ημιέτοιμου και έτοιμου προϊόντος. Κάθε εργαστήριο παραγωγής καλλυντικών ή εταιρεία εισαγωγής καλλυντικών από τρίτες χώρες (εφ' όσον η Ελλάδα είναι πρώτη χώρα εισαγωγής στην ΕΕ) υποχρεούται να έχει υπεύθυνο επιστήμονα με κατάλληλο επίπεδο επαγγελματικών προσόντων.

- την αξιολόγηση της ασφάλειας, που θα πρέπει να γίνεται από επιστήμονα, τα προσόντα του οποίου θα αναφέρονται και ο οποίος πρέπει να έχει γνώσεις στους τομείς της φαρμακευτικής, της τοξικολογίας, της δερματολογίας, της ιατρικής ή ανάλογης επιστήμης. Το πρόσωπο που θα κάνει την αξιολόγηση της ασφάλειας θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη του τα εξής:
 - Τις γενικές τοξικολογικές και άλλες ιδιότητες των α' υλών
 - Τη χημική δομή των συστατικών
 - Το επίπεδο έκθεσης του καταναλωτή στα συστατικά αυτά
 - Στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών στην ανθρώπινη υγεία που παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση του καλλυντικού
 - Αναφορές από επαγγελματίες
 - Παράπονα καταναλωτών, τα οποία έχουν διερευνηθεί και τεκμηριωθεί από ειδικούς π.χ. δερματολόγους
 Γι αυτό πρέπει να τηρείται αρχείο αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πληροφορίες από τον αριθμό προϊόντων που έχουν πωληθεί είναι χρήσιμες, δεν αποτελούν όμως στοιχείο για την τεκμηρίωση της ασφάλειας.

Εάν ο αξιολογητής κρίνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να κάνει την αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος, μπορεί να ζητήσει τη διεξαγωγή μελετών.

Η έκθεση του αξιολογητή θα πρέπει να περιλαμβάνει σχόλια σχετικά με την ασφαλή χρήση του προϊόντος και να αναφέρει τις ειδικές βλαπτικές επιδράσεις του, εάν υπάρχουν. Θα πρέπει επίσης να αναφέρει τα στοιχεία με βάση των οποίων συντάχθηκε.

- Την απόδειξη του αποτελέσματος, το οποίο προβάλλεται ότι έχει το καλλυντικό προϊόν.

Θα πρέπει να υπάρχει μία σύντομη περίληψη της τεχνικής υποστήριξης του αποτελέσματος.

Η επιλογή του κατάλληλου τρόπου υποστήριξης του προβαλλομένου αποτελέσματος εξαρτάται από τις λέξεις που χρησιμοποιούνται για την προβολή του προϊόντος.

Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι προφανές, δεν απαιτείται ιδιαίτερη τεκμηρίωση (π.χ. κραγιόν για βάψιμο χειλιών, σαμπουάν για καθάρισμα μαλλιών).

Αντίθετα απαιτείται απόδειξη για κραγιόν που δεν ξεβάφει στο νερό, για σαμπουάν κατά της πιτυρίδας.

Μερικοί τρόποι απόδειξης του αποτελέσματος είναι

- Διαθέσιμα δεδομένα (δημοσιευμένα) για τα συστατικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απόδειξη του αποτελέσματος του τελικού προϊόντος, σε σχέση πάντα με την περιεκτικότητα και τον τρόπο που χρησιμοποιείται το συστατικό στο έτοιμο προϊόν.
- Δεδομένα που δίνονται από τους προμηθευτές α' υλών.
- Μελέτες του τελικού προϊόντος, που έχουν γίνει από τον παρασκευαστή ή από τρίτο πρόσωπο.
- Στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί από τη χρήση του προϊόντος σ' ένα επαρκή αριθμό ατόμων.
- Εργαστηριακές δοκιμασίες, που έχουν πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένα εργαστήρια.
- Κλινικές δοκιμασίες που έχουν πραγματοποιηθεί από εξειδικευμένους επιστήμονες γνωστού κύρους (π.χ. δερματολόγους, οδοντίατρους κλπ.).

στ. Γνωστοποίηση του τόπου παρασκευής ή πρώτης εισαγωγής στην κοινότητα

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας ενός καλλυντικού προϊόντος ανακοινώνει στην αρμόδια εθνική αρχή του τόπου παρασκευής ή πρώτης εισαγωγής τη διεύθυνση των τόπων παρασκευής ή πρώτης εισαγωγής στην Κοινότητα πριν από την διάθεση του προϊόντος στην αγορά.

ζ. Υπουργική Απόφαση Εναρμόνισης – Τροποποίηση ΠΔ/40/91

Όλες οι παραπάνω διατάξεις έχουν περιληφθεί στο σχέδιο Υπουργικής Απόφασης, που κατήρτησε ο ΕΟΦ, προκειμένου να γίνει η εναρμόνιση της Ελληνικής νομοθεσίας με την νέα Κοινοτική οδηγία (93/35/ΕΟΚ).

Επίσης με την ίδια Υπ. Απόφαση γίνεται εναρμόνιση της ΟΔ 95/17/ΕΚ, στην οποία προβλέπονται τα κριτήρια με βάση τα οποία μια αρμόδια αρχή Κράτους Μέλους μπορεί να δεχθεί τη μη αναγραφή ενός ή περισσοτέρων συστατικών στον κατάλογο, που προβλέπεται για την επισήμανση. Το συστατικό αυτό αντικαθίσταται από ένα αριθμό, τον οποίο δίνει η αρμόδια αρχή, στην οποία έχει υποβληθεί η σχετική αίτηση, αφού εξετάσει τα απαιτούμενα δικαιολογητικά.

η. Σύνοψη των νέων διατάξεων, οι οποίες περιλαμβάνονται στην Υπ. Απόφαση

Αυτές είναι:

- Γνωστοποίηση της σύνθεσης των καλλυντικών στο κέντρο δηλητηριάσεων.
- Γνωστοποίηση στον ΕΟΦ του (ή των) τόπου (ων) παρασκευής των παραγόμενων καλλυντικών.

Γνωστοποίηση στον ΕΟΦ των εισαγομένων καλλυντικών από τρίτες χώρες; όταν η Ελλάδα είναι η πρώτη χώρα εισαγωγής στην ΕΕ.

- Αναγραφή στη συσκευασία των καλλυντικών του καταλόγου των συστατικών (με φθίνουσα σειρά τη στιγμή της ανάμειξης).
- Τήρηση φακέλλου πληροφοριών για όλα τα καλλυντικά προϊόντα σε μία χώρα της ΕΕ.
- Υποχρέωση, όσων κυκλοφορούν καλλυντικά προϊόντα στην Ελλάδα, να υποβάλλουν στον ΕΟΦ τον πρώτο μήνα κάθε έτους κατάλογο των προϊόντων, που έθεσαν σε κυκλοφορία τον προηγούμενο χρόνο.

θ. Σύνοψη των Καταργούμενων διατάξεων του ΠΔ 40/91

Αυτές είναι:

- Η γνωστοποίηση που προβλέπεται στο αρθρ. 2 παρ. 2 για καλλυντικά που προέρχονται από Κράτους Μέλους της Ευρωπαϊκής Ένωσης.
- Η δήλωση που προβλέπεται στο αρθρ. 7 παρ. 1 για καλλυντικά προϊόντα προερχόμενα από μη Κράτος Μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:
ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ
ΠΔ 40/91



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 28 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1991	ΤΕΥΧΟΣ ΠΡΩΤΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ 23
------------------------------	--------------	----------------------

ΠΡΟΕΔΡΙΚΟ ΔΙΑΤΑΓΜΑ ΥΠ ΑΡΙΘ. 40

Περί προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα των καλλυπτικών στην Κοινωνική Οδηγία 76/768/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 27ης Ιουλίου 1976.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

Έχοντας υπόψη

1. Τις διατάξεις του άρθρου 4 του Ν. 1338/1983 περί εφαρμογής του κοινοτικού δικαίου (ΦΕΚ 34 Τ.Α./17.3.1983) όπως αντικαταστάθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 (ΦΕΚ 70/Τ.Α./21.5.1984) - Συμφωνία της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Γραμμικής Εμπόδεστος, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Ανθρώπων και Χάλυβος και του Οργανισμού Ευρωπαϊκού της EURATOM και τροποποιήθηκε από το άρθρο 7 του Ν. 1775/88 (ΦΕΚ Α' 101/88).

2. Τις διατάξεις του Ν. 1316/1983 Έγκριση Οργάνωσης και Λειτουργίας του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (Ε.Φ.) της Κρατικής Φαρμακοποιήτριας (Κ.Φ.) και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακοποιοτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις (ΦΕΚ 3Α/11.1.1983).

3. Την αριθ. 0-517/13/10.5.90 γνωμοδότηση Δ.Σ./ΕΟΦ.

4. Την με αριθ. Υ. 1059/3.5.90 απόφαση Πρωθυπουργού - Καθολογικής αρμοδιότητας του Αν. Υπουργού Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων.

5. Την αριθ. Υ.1250/15.1.1991 απόφαση του Πρωθυπουργού - συμπλήρωση της Υ.1201/5.10.90 απόφασης του Πρωθυπουργού (ΦΕΚ 10/Β).

6. Την με αριθμό 541/1990 γνωμοδότηση του Συμβουλίου της Επικρατείας, μετά από πρόταση του Ανακληρωτή Υπουργού Εθνικής Οικονομίας και του Υπουργού Ανακληρωτή Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, απορριψίματος

Άρθρο 1

1. Οι διατάξεις αυτού του Προεδρικού Διατάγματος αποσκοπούν στην προσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα των καλλυπτικών προς την κοινοτική οδηγία 76/768/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 27ης Ιουλίου 1976 περί προσαρμογής των νομοθεσιών των Κρατών-Μελών που αναφέρονται στα καλλυπτικά προϊόντα (Ε.Ε. 13/004 σελ. 145) και στις τροποποιήσεις της

- 1) 79/661/ΕΟΚ/24.7.1979 (Ε.Ε. L192. 31.7.79).
- 2) 82/368/ΕΟΚ/17.5.1982 (Ε.Ε. L167/1. 15.6.82).
- 3) 83/574/ΕΟΚ/26.10.1983 (Ε.Ε. L332/38. 28.11.83).
- 4) 88/667/ΕΟΚ/21.12.1988 (Ε.Ε. L382. 31.12.88).
- 5) 82/147/ΕΟΚ/17.5.1982 (L.63. 6.3.82).
- 6) 83/191/ΕΟΚ/30.3.1983 (L.109. 26.4.83).
- 7) 83/341/ΕΟΚ/29.6.1983 (L.188. 13.7.83).
- 8) 83/496/ΕΟΚ/22.9.1983 (L.275. 8.10.83).
- 9) 84/415/ΕΟΚ/18.7.1984 (L.228. 25.8.84).
- 10) 85/391/ΕΟΚ/16.7.1985 (L.224. 22.8.85).
- 11) 86/179/ΕΟΚ/28.2.1986 (L.138. 24.5.86).

- 12) 86/199/ΕΟΚ/26.5.1986 (L.149. 3.6.86).
- 13) 87/137/ΕΟΚ/2.2.1987 (L.56. 26.2.87).
- 14) 88/233/ΕΟΚ/2.3.1988 (L.105. 26.4.88).
- 15) 89/174/ΕΟΚ/21.2.1989 (L.64. 8.3.89).
- 16) 89/679/ΕΟΚ/21.12.1989 (L.398. 21.12.89).
- 17) 90/121/ΕΟΚ/20.2.1990 (L.70. 17.3.90).

Άρθρο 2

1. Καλλυπτικά προϊόν σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος είναι οποιαδήποτε ουσία ή παρασκευάσμα, που προορίζεται να έλθει σε επαφή με τα αναπνευστικά μέρη του ανθρώπινου σώματος (επιχειρίδια, τρυχηνοί μίρος, νύχια, χείλη και εξωτερικοί γεννητικοί όργανοι) ή με τα δόντια και το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό τον καθαρισμό, τριψιμοποίηση και την προστασία για την διατήρησή αυτών σε καλή κατάσταση, την μεταβολή της εμφάνισής της ή την διαμόρφωση των στοματικών οσείων.

2. Οι καλλυπτικά προϊόντα από την έννοια του παραπάνω ορισμού, διαφορούνται ιδίως τα προϊόντα που περιλαμβάνονται στο παράρτημα Ι του παρόντος.

3. Τα καλλυπτικά προϊόντα διατίθενται ελεύθερα στην Ελληνική αγορά.

α) Οποιοδήποτε καπέλο ή υαλίνο και βίνα σε κυκλοφορία καλλυπτικά προϊόντα γνωστοποιεί στον ΕΟΦ, εντός 5 ημερών από την αρχική θέση στην κυκλοφορία του προϊόντος από αυτό, τα παρακάτω στοιχεία:

- α) Όνομα και μορφή προϊόντος
- β) Επωνυμία - διεύθυνση παραγωγού και υπεύθυνος κυκλοφορίας
- γ) Εξωτερική συσκευασία και φύλλα οδηγιών, σε κείμενα
- δ) Σε περίπτωση διακοπής της παραγωγής ή αναγωγής του καλλυπτικού προϊόντος, για διάστημα δύο (2) έτων, ο παραγωγός ή υπεύθυνος κυκλοφορίας το γνωστοποιεί στον ΕΟΦ.

γ) Οι παραγωγοί και υπεύθυνοι κυκλοφορίας καλλυπτικών προϊόντων υποχρεούνται όπως προς το σκοπό αυτό και κατάλληλης υπηρετικής διακρίσεως, σε περίπτωση διακοπής θέσουν στην διάθεση του ΕΟΦ πρόσφορες και ακριβείς κληροφορίες που αφορούν τις ουσίες τις περιλαμβανόμενες στα καλλυπτικά προϊόντα, προκειμένου σε κληροφορίες αυτές να χρησιμοποιηθούν μόνο για σκοπούς θεραπευτικής αγωγής.

Άρθρο 3

1. Απαγορεύεται η κυκλοφορία στην αγορά καλλυπτικών προϊόντων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στην υγεία του ανθρώπου, όταν χρησιμοποιούνται υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ή καρέχουσιν:

- α) Ουσίες επικριθιμότητες στο παράρτημα II του παρόντος
- β) Ουσίες επικριθιμότητες στο παράρτημα V του παρόντος
- γ) Χρωματικές ουσίες άλλες από εκείνες που αναφέρονται στο πρώτο μέρος του παραρτήματος IV εφαρμοζόμενων των καλλυπτικών προϊόντων που καρέχουν χρωματικές ουσίες και προορίζονται αποκλειστικά για τη βαφή τριχών.
- δ) Χρωματικές ουσίες και επικριθιμότητες στο πρώτο μέρος του παραρτήματος IV και δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους καθορισμένους όρους, εφαρμοζόμενων των καλλυπτικών προϊόντων που καρέχουν χρωματικές ουσίες και προορίζονται αποκλειστικά για την βαφή τριχών.

να διατυπώνουν τυχόν επιφυλάξεις του. Επί των αποτελεσμάτων των ελέγχων αναφέρονται τα Δ.Σ. του ΕΟΦ.

Άρθρο 7

1. Καλλυντικά προϊόντα, προερχόμενα από μη Κράτη - Μέλη των Κ. διατίθενται στην Ελληνική αγορά, από προσηγομικούς κατασκευαστές από τον υπεύθυνο κυκλοφορίας περιέχοντας τα παρακάτω στοιχεία:

- α) Όνομα και μορφή προϊόντος.
 - β) Επωνυμία και διεύθυνση του εργοστασίου καταγωγής.
 - γ) Όνομα και διεύθυνση υπεύθυνου κυκλοφορίας.
 - δ) Ποσοτική και ποσοτική σύνθεση και φυτοφαρμακικές σταθερές.
 - ε) Εξωτερική συσκευασία και φύλλο οδήγησης, αν υπάρχει, στην Ελληνική γλώσσα.
 - στ) Τυχόν αλλαγές των στοιχείων α έως και ε.
2. Εκεί των καλλυντικών προϊόντων που προέρχονται από τις ως άνω πηγές εφαρμόζονται όλες οι διατάξεις για τα καλλυντικά προϊόντα τα οργαζόμενα από Κράτη - Μέλη της ΕΟΚ.

Άρθρο 8

- 1. Με πρόταση 500.000 μέχρι 1.000.000 δοχ. τιμολογούνται, οι οφάτσες του Γουερντέ Γρίτζε. Πρόνομος και Κοινωνικών Αρταλίων μαζί με την γνάμη του ΕΟΦ.
- α) Οι κατά παράβαση του παρόντος θέτοντας σε κυκλοφορία καλλυντικά προϊόντα.
- β) Οι δεσφύτοντας αλλοιωμένα προϊόντα, εφόσον η αλλοίωση οφείλεται σε πλημμελή συντήρηση αυτών.
- γ) Οι παραγωγοί ή οι εισαγωγείς ή πάντως όσες κατέχουν και διαθέτουν καλλυντικά προϊόντα κατά παράβαση των διατάξεων και των κανόνων καλής πρακτικής, ελέγχου και διέθεσης.
- 2. Ειδικές με πρόταση 1.000.000 μέχρι 2.000.000 δοχ. τιμολογούνται οι παρασκευαστές τα άρθρα 3 και 5 παρ. 1 κειρ. γ του παρόντος.
- 3. Σε περίπτωση υποτροπής οι ανωτέρω διοικητικές κυρώσεις δεσφύζονται.

Άρθρο 9

Αυτό το Π. Δ/γμα εκδίδεται από 7 παραρτήματα τα οποία ακολουθούν ανακόπτετο μέρος αυτού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΟΣ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

- Κρέμες, γαλακτώματα, ελύματα (lotions), κωμώματα (Gels) α έλαια για το δέρμα (χέρια, πρόσωπο, πόδια κλπ).
- Μίσσες αποστρίψης (εξαιραμένων των απολεπιστικών, peeling) υαόντων).
- Κρυοκωμένες βάζες (υγρά, κρέμες, κόνιες).
- Φιμύθια σε πάχνη, κόνιες για χρήση μετά το λουτρό, κόνιες για ηυμνή του σώματος, κλπ.
- Σάπωνες λουτρού, απορμητικοί σάπωνες κλπ.
- Αριώματα, υδατα καλλυπτισμού (Eau de toilette) και υδωρ Κολώνιας.
- Παρασκευάσματα για το λουτρό και τον εκπατισμό (Douche) υδατα, αηροί έλαια, πηρώματα (Gels) κλπ).
- Απορμητικά.
- Απορμητικά και αντιβρωτικά.
- Προϊόντα για την περιποίηση της κόμηης.
- Βαρές και ευρωσαστικά κόμηης.
- Προϊόντα για την βροσφήωση (κατασμήματα), το ίσιωμα και στρέψη.
- Προϊόντα για την διεύθιση (σχηματισμός).
- Προϊόντα καθαρισμού (ελύματα, κόνιες, σαμπουάν).
- Προϊόντα συντηρήσεως (ελύματα, έλαια, κρέμες).
- Προϊόντα για την κόμηωση (ελύματα, έλαια, κρέμες, μπερτινίνες).
- Προϊόντα ζυώματος (σαμπουάν, αηροί, ελύματα κλπ).
- Προϊόντα για την φημυθίωση (maquillage) και προϊόντα για την αφαίρεση του φημυθίου (demaquillage) από το πρόσωπο και τα μάτια.
- Προϊόντα προσκόμμενα να χρησιμοποιηθούν στα χείλη.
- Προϊόντα για την περιποίηση των οδόντων και του στόματος.
- Προϊόντα για την περιποίηση και των φημυθίωση του στήθους.

- Προϊόντα για την ιδιαίτερη εξωτερική υγιεινή του σώματος.
- Προϊόντα σπηγίλια.
- Προϊόντα για μωύωσας χωρίς ήλια.
- Προϊόντα για την λείκανση του δέρματος.
- Προϊόντα αναπαραβολά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΥΠΕΙΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΥΓΘΕΣΗ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

1. N - 5 - γλυκοβενζοζολ - 2 - υλικωτισμός.
2. Υδροξείδιο του β-οκετοξυμεθυλο-τρεμυλοημεμίου (οκαταλογη- λην και αλατά του).
3. Deanol acrylamate (*).
4. Σποροαλακτόνη (*).
5. [4-(4-Υδροξυ-3-υδροξυνοξυ)-3,5-δωυδροξυνοξυ] οξικό οξύ και αλατά του.
6. Μεθοξοεξάνιο (*).
7. Αμονοκαρβικό οξύ (*) και αλατά αυτού.
8. Cinchorphenata (*), αλατά του, παράγωγα και αλατά των παρε- γώγων του.
9. Θυροπροπικό οξύ (*) και αλατά του.
10. Τριγλυκερικό οξύ.
11. Aconitine papaveris L. (ρύλλα, ρίζες και γαληνικά παρασκευά- σματα).
12. Ασκονίνη (κύριο αλκαλοειδές του Aconitum papaveris L.) και τα αλατά της.
13. Adonis vernalis L. και τα παρασκευάσματά του.
14. Εσπερφορή (*).
15. Αλκαλοειδή της Rauwolfia serpentina και αλατά τους.
16. Αιτυλονοϊκές αλκοόλες, εσπίρες, αβίρες και αλατά τους.
17. Ισοκρεναλίνη (*).
18. Ισοβουκονοϊκές αλλυλιστίρες.
19. Αλλυλισμίδιο (*) και αλατά του.
20. Νολοφρήνη (*), τα αλατά και αβίρες της.
21. Συμκεκθροπομομμερικές τήνες που δρουν στο κεντρικό νευροκό σύστημα. Οποιοδήποτε ονομα περιλαμβάνονται στον πρώτο κα- τάλογο των φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται μόνον βίωμα υπε- ρικής συντήρησης, και ο οποίος περιλαμβάνεται στην απόφαση ΑΡ (69) 2 του συμβούλιου της Ευρώπης.
22. Ανώνη, αλατά της και αλογονωμένα και οσολφονωμένα παρ- γωγά της.
23. Βετοξυμεινίνη (*) και αλατά της.
24. Ζοξζολομίνη (*).
25. Προκαϊναιμίδιο (*) αλατά και παράγωγά του.
26. Βενζόληνη.
27. Τυαμνοεπίνιο (*), ισομερή και αλατά του.
28. Οκτοδίνη και αλατά της.
29. 2-Αμνο-1:2-δω(4-μεθοξοφρανολο)κεθονόλη και αλατά της.
30. 1,3-Δωμυθλοκενταλμεινίνη και αλατά της.
31. 4-Αμνοεπικυμικό οξύ και τα αλατά του.
32. Τολοιδίνες, ισομερή, αλατά και αλογονωμένα και οσολφονω- μένα παράγωγά τους.
33. Ξυλιδίνες, ισομερή, αλατά και αλογονωμένα και οσολφονωμένα παράγωγά τους.
34. 9-(3-Μεθυλο-2-βουτυλοξυ)-7Η-φουρο(3,2-g) [1]βενζοκυρε- 7-όνη (αμείνη).
35. Απλή παύια L. γαληνικά παρασκευάσματά του.
36. 2,3-Δωγλωρο-2-μεθυλοβουτίνη.
37. Οσοίες με ανόργανα αεταλίωματα.
38. Έλαιο ανθρακένωια.
39. Ανθρακένωια.
40. Ανθρακένωια και ενώσεις του.
41. Αρστυμια σαυπαδίνωια L και παρασκευάσματά του.

(*) Στην παρούσα οδηγία, τα ονόματα που ακολουθούνται από εισαγωγικό ε- νωα τα δημοσιεύονται στο «Comptes rendus 1975, International Nonprop- rietary Names (INN) for pharmaceutical products, Lists 1-33 of proposed INN», Διεθνή Οργανωμός Υγείας, Γενεύη, Αύγουστος 1975.

- 12. Απομορφίνη (5, 6, 6α, 7-τετρακίρνο-6-μεθυλο-4Η-β-2-βενζο (de. g) -επαλνο-10,11-διόλη και άλατά της.
- 13. Αρκενυό και ενώσεις του.
- 14. Atropa belladonna L. και παρασκευασμάτα της.
- 15. Ατροπίνη, άλατα και παράγωγά της.
- 16. Άλατα βερβέρου κατά και το θετικό μέρος, το θετικό μέρος από τους όρους που αφορούν το παράγωγο III (πρώτο μέρος), και τις λείψεις, τα κηρίσματα ή τα άλατα που παρασκευάζονται από χρωματικές που αναγράφονται με την αναφορά (5), στον κύριο Παράγωγο III (δευτερο μέρος) και IV (δευτερο μέρος).
- 17. Βενζόλη.
- 18. 4,5-διυδροβενζο[α]πυριδίνη-4-όνη.
- 19. Βενζοϊνικές και βενζο[α]πυριδίνες, άλατα και παράγωγά τους.
- 20. Βενζοϊνικός 1 - 2-μεθυλοπυριδίνης - 1 - 2-μεθυλοπυριδίνης και άλατά του (αμιλοπυριδίνη).
- 21. Βενζοϊνικός 2,2,6-τριμεθυλο-4-ακυριδιλευστίνη και άλατά του (βενζοϊνική).
- 22. Ισοκροτολίνη (*)
- 23. Βενζο[α]πυριδίνης (α) και άλατά της.
- 24. Βηρύλλιο και ενώσεις του.
- 25. Βρώμιο, στοιχειακό.
- 26. Βρυτινί τομίας (*)
- 27. Carbocetamide (*)
- 28. Βρομιοανιλίνη (*)
- 29. Βρωμοφουρμυλίνη (*) και άλατά της.
- 30. Βενζοϊνική βρομίδιο (*)
- 31. Βρωμοσώχο παραβουαμίνης (*).
- 32. Βρωμίνη.
- 33. Τετρακίνη (*) και άλατά της.
- 34. Μορβουαζίνη (*).
- 35. Τολβουαμίνης (*).
- 36. Καρβαμυδίου (*).
- 37. Φουλοβουαζίνη (*).
- 38. Κάπριος και ενώσεις του.
- 39. Κανθαρίδες, Cantharis vesicatoria.
- 40. (1R,2S)-Εξυδρο-1,2-διμεθυλο-3,6-εποξυβενζο[α]πυριδίνης (κινθουαζίνη).
- 41. Phenpropazone (*).
- 42. Νεοκροτολίνη του καρβαζόλιου.
- 43. Διθειοθραξ.
- 44. Καταλίνη.
- 45. Κετρίλη και άλατά της.
- 46. Chenopodium ambrosioides (αυθίρα έλας).
- 47. 2,2,2-Τριχλωροαιθάνιο-1,1-διόλη.
- 48. Χλώριο.
- 49. Χλωροπυριδίνης (*).
- 50. Diphenojilium (*).
- 51. Επικυκλοχλωρικό άλας της 4-επικυκλοχλωρικό-1,3-διμίνης (Κιτρική χλωροχλωρική χρωστική).
- 52. Χλωροβενζόλη (*).
- 53. 2 - Χλώριο - 6 - μεθυλοπυριδίνης - 4 - υλομεθυλοπυριδίνης (κρομίνη - ISO).
- 54. Chloro thioxene (*) και άλατά του.
- 55. Κλαροπυριδίνης (*).
- 56. Ν-Οξείδιο της Ν, Ν-δίας (2-γλωροπυριδολομεθυλοπυριδίνης και άλατά του.
- 57. Chloromethinum (*) και άλατά του.
- 58. Κυκλοπυριδίνης (*) και άλατά του.
- 59. Μαντοουαζίνη (*) και άλατά του.
- 60. Βουτανυλοπυριδίνης (*) και άλατά της.
- 61. Χλωρομεζολίνη (*).
- 62. Τριπρωπυλίνη (*).
- 63. 2-[2(4-χλωροφαινόλη)-2-φαινόλη] (αυθίρα-1,3-διόνη) (Χλωροπυριδίνης-ISO).
- 64. Χλωροπυριδίνης (*).
- 65. Φουλοπυριδίνης (*).
- 66. Χλωροπυριδίνης.
- 67. Χρόμιο, χρωμικό οξύ και άλατά του.
- 68. Claviceps purpurea Tul., αλκαλοειδή και γαληνικά παρασκευασμάτα της.
- 69. Clavium maculatum L. (καφέ κόνος, γαληνικά παρασκευασμάτα).
- 70. Γλυκερικό (*)
- 71. Βενζο[α]πυριδίνης (α) και άλατά της.
- 72. Εξοκροτολίνη (*).
- 73. Ηεκαπρωπυλαμίνης (*).
- 74. Δεξτροπροπυλαμίνης (*).
- 75. 0,0-Διακετολο-Ν-αλλυλο-Ν-ομομορφίνη.
- 76. Ριπροπυλαμίνης (*) και άλατά της.
- 77. 5-(α, 6-διβρωμο-φαινόλη)-5-μεθυλο-υδροπυριδίνης.
- 78. Άλατα του Ν, Ν'-πενταμεθυλο-δίας (τριμεθυλοπυριδίνης) = χ. pentamethoxy bromidum (*).
- 79. Άλατα του Ν, Ν' - ((μεθυλοπυριδίνης)δίας (αυθίρα-μεθυλοπυριδίνης) = χ. αλκαλοειδών bromidum (*).
- 80. Cyclohexanum (*).
- 81. Clofostolium (*) DDT (ISO)
- 82. Άλατα του επικυκλοχλωρικού (επικυκλοχλωρικού) = χ. hexamethoxy bromidum (*).
- 83. Διχλωροπυριδίνης (αυθίρα-οξυπυριδίνης).
- 84. Διχλωροπυριδίνης (αυθίρα-οξυπυριδίνης).
- 85. Διμεθυλοπυριδίνης του λυσογερμικού οξέος (Lysofermidum (*) και άλατά του.
- 86. 3-Γέροξο-4-φαινόλοβενζοϊνικός-2-διμεθυλοπυριδίνης και άλατά του.
- 87. Κινουαζίνη (*) και άλατά της.
- 88. Κινουαζινολικό 3-διμεθυλοπυριδίνης.
- 89. Θιοπυριδίνης διμεθυλοπυριδίνης (parathion-ISO).
- 90. Άλατα του (αυθίρα-δίας (αυθίρα-αυθίρα) δίας ((0-χλωροβενζόλη) διμεθυλοπυριδίνης = χ. αλκαλοειδών chloridum (*).
- 91. Methyrygium (*) και άλατά του.
- 92. Δετρίλη και άλατα οι εκροσίδες της Digialis purpurea L.
- 93. 7-[2-βροξο-3-2-υδροξυφαινόλη-4-μεθυλοπυριδίνης] πύριδο|θεοπυριδίνης (Επικυκλοχλωρική).
- 94. Δοξυδρίνη (*) και άλατά της.
- 95. Ριπροπυλαμίνης iodidum (*).
- 96. Προπυλαμίνης (*).
- 97. Τετραβενζόλη (*) και άλατά της.
- 98. Carpidium (*).
- 99. Μεθυλοπυριδίνης (*) και άλατά της.
- 100. Διμεθυλοπυριδίνης.
- 101. Βενζοϊνικός 1,1-δίας (διμεθυλοπυριδίνης) πύριδο και άλατά του (αυθίρα-αυθίρα, αλκαλίνη).
- 102. Μεταπυριδίνης (*) και άλατά του.
- 103. Μεταπυριδίνης (*) και άλατά της.
- 104. Αμορφαλίνη (*) και άλατά της.
- 105. Μετροπυριδίνης (*) και άλατά της.
- 106. Δοκρικός υσοφρικός (Isosorbide dinitrate (*)).
- 107. Μηλοπυριδίνης.
- 108. Ηλεκτροπυριδίνης.
- 109. Ισομική διμετροπυριδίνης.
- 110. Ιμπροπυλαμίνης (*).
- 111. Διμεθυλοπυριδίνης (*) και άλατά του.
- 112. Δετρίλη (αυθίρα-αυθίρα) (*) και άλατά της.
- 113. Σουλφοναμυδίνης (*).
- 114. Άλατα του Ν-(3-επικυκλοχλωρικό-3,3-διπυριδοπυριδο)-Ν, Ν-

157. Ηυσοπροπυλομεθυλοκαμινίου, π.χ. isopropylid iodide (*).
158. Πεναντιλίνη (*).
159. Βενζοπροπίνη και άλατά της.
160. Κυκλοζίνη (*) και άλατά της.
161. 5,5-Διαφαινυλο-4-μεθυλοβιόνη.
162. Προβενταϊνή (*).
163. Ουαλιδραμίας (*) θέρμα (ISO).
164. Εμετίνη, άλατα και παράγωγά της.
165. Ερεδρίνη και άλατά της.
166. Οξαναμίδιο και παράγωγά του.
167. Εσέρηνη ή φυσοσταμίνη και άλατά της.
168. Εστέρας του 4-αμοξυβενζοϊκού οξέος (με ελεύθερα ηνι αμοξυμίδιο), εκτός από τον ονομαστικά αναφερόμενο στο παράρτημα VII (μείρος δεύτερο).
169. Άλατα χολίνης και εστέρες τους, π.χ. χλωροϋργες χολίνη.
170. Καταπιρθεμίας (*) και άλατά του.
171. Διαθλοσοφοφορικός εστέρας της α-αμοξυβενζολίνης.
172. Μεταθιοκαταζίνη (*) και άλατά της.
173. Οξυνοβαδίνη (*) και άλατά της.
174. Εθιοκαταζίνη (*) και άλατά της.
175. Μεθοκαταζίνη (*) και άλατά της.
176. Μεθυλρηθιδαμίας (*) και άλατά του.
177. Δοξυαμίνη (*) και άλατά του.
178. Τυλοξείνη (*).
179. 4-Βενζυλοεπινολίνη, 4-μεθοξυεπινολίνη και 4-πυροξυεπινολίνη.
180. Παρεθοξυαμίνη (*) και άλατά της.
181. Φαθνοζολίνη (*).
182. Πλουτιθιμίδιο (*) και άλατά του.
183. Αιθυλονοξείδιο.
184. Βιμεγρίδη (*) και άλατά της.
185. Βελνοκαμινίδιο (*).
186. Αλακαριδόλη (*).
187. Παρκαμθαζίνη (*).
188. Φλοστανόλη (*).
189. Τριλοσοπεριδόλη (*).
190. Φλοσορεζίνη (*).
191. Φλοσορεσιμίας (*).
192. Τροσοθορικό οξύ, τα άλατά του, τα σύμβολά του και τα υδροφοροσούχα άλατά εκτός από εκεί αναφερόμενα ονομαστικά στο Παράρτημα III (πρώτο μέρος).
193. Άλατα του φουορφυλοεπινολινοϋ, π.χ. furtylthion iodide (*).
194. Γκαλοκαμινίνη (*).
195. Πρωτεσταγόνιο.
196. Εξγλωροακτολιδίνη (BHC-ISCO).
197. 1, 2, 3, 4, 5, 6. Εξγλωροακτολιδίνη (BHC-ISCO).
198. 1, 2, 3, 4, 10, 10. Εξγλωρο-1, 4, 4z, 5, 6, 7, 8. 8α-εξιδρο-1, 4: 5, 8-διμεθονοακτολιδίνη (Εντρίν-ISO).
199. Εξγλωροακτολιδίνη.
200. 1, 2, 3, 4, 10, 10. Εξγλωρο-1, 4, 4z, 5, 6, 7, 8. 8α-εξιδρο-1, 4: 5, 8-διμεθονοακτολιδίνη (Ιζοντρίν-ISO).
201. Τροσοπίνη, υδροσπινίνη και άλατά τους.
202. Τροσοπίνης, παράγωγά της και άλατά τους.
203. Οκταμιοΐνη (*) και άλατά της.
204. Βαργαρίνη (*) και άλατά της.
205. Δι(4-υδροξυ-2-οξο-1-βενζοκαρβο-3-υλ)οξείδιο αιθυλοσπίνης και άλατά του οξέος.
206. Μεθοκαρβαμείλη (*).
207. Propatylinitalum (*).
208. 4,4', Διυδροξυ-3,3'-(-3-μεθυλοεποπροπυλοδεντο)λοσομυρίνη.
209. Φενθαξιδίλη (*).
210. Νιτροζολίνη (*) και άλατά της.
211. Τοσοκαμίνη, άλατα και παράγωγά της.
212. Ηυσοκαμίας niget L.(φύλλα, υπέρμακτα, κόνες και γαλνικά παρασκευάσματα).
213. Πεμολίνη και άλατά της.
214. Άλατα του δεκαμεθυλο-δι(επινολινοϋ), π.χ. decame-

- thoni bromidum (*).
215. Ιπτακαουάνα (Cephaleis ipetacouaba Brot. και ανάλογα είδη) (ρίζες, κόνες και γαλνικά παρασκευάσματα).
216. (2-Ισοπροπυλοκαρβον-4-ουλο)οορπί (ακρυναλίδιο).
217. α-Σαντοσίνη, (3S, 5aR, 9βa)-3,3a, 4, 5, 5a, 9β-εξιδρο-3,5a, 9-τριμεθυλοκαρβο(1,2-β) φουρανο-2,8-διόνη.
218. Λοβεΐνη infusa L. και γαλνικά παρασκευάσματά της.
219. Λοβεΐνη (*) και άλατά της.
220. Βαρθοκορικό οξύ, τα παράγωγά του και τα άλατά τους.
221. Γεραγγόρος και ενώσεις του, εκτός των εξαιρέσεων που παραλαμβάνονται στα κεφάλαια V και VI, μέρος πρώτου.
222. 3,4,5-Τριμεθοξυφαινοθυλαμίνη και άλατά της.
223. Μεταλβιόνη.
224. 2 - (4- Αλλυλο-2-μεθοξυφαινοξυ)-N,N-διμεθυλοκαταμινίδιο και άλατά του.
225. Κοσμεταρόλη (*).
226. Δι(επινολινοϋ)νη (*) και άλατά της.
227. 2-Μεθυλοκαταμινίνη και άλατά της.
228. Ισομεθατίνη (*) και άλατά του.
229. Μικροκαμινίνη (*).
230. Γουαϊταμίνη (*).
231. Διοκαμινίνη (*).
232. Φανορεπινίνη, παράγωγά και άλατά της.
233. Θεοκαζόλη (*).
234. 3,4-Διυδρο-2-μεθοξυ-2-μεθυλο-4-φαινολ-2H, 5H-καρβα(3,2-c)-(-1)-βενζοκαρβον-5-όνη (καλιουσομυρίνη).
235. Καρβοκαρβόλη (*).
236. Μεροβιταμίας (*).
237. Τεραζολίνη (*) και άλατά της.
238. Αρσοκίνη.
239. Ρολιδίνη Μεθιλοϋρβας (*).
240. Υδροζίνη (*).
241. 2-Ναφθόλη.
242. 1- και 2-Ναφθυλκίμινες και άλατά τους.
243. 3-(1-Ναφθυλομεθυλο)-2-μεθοξολίνη.
244. Ναφθαλίνη (*) και άλατά της.
245. Νιτροκαμινίνη και άλατά της (π.χ. νεοστιγμιά bromidum (*)).
246. Νισατίνη και άλατά της.
247. Νιτροξείδιο αιθυλοσπίνης.
248. Ανόστια νιτροΐδη άλατα, εκτός από τα νιτροΐδη νάτριο.
249. Νιτροβενζόλιο.
250. Νιτροκερβόλες και άλατά τους μετ' αλκαλίων.
251. Νιτροεπινολίνη (*).
252. Οσορζολιδίνη (*).
253. Τριπτιμικός κρυστανο-1,2,3-τριυλοσπίνης.
254. Απονοκαμινίνη (*).
255. Νιτροσπινολοσομυρίνη άλατα των αλκαλίων.
256. Νιτροστολιδίνη, ομόλογα και παράγωγά τους.
257. Νοραδρεναλίνη και άλατά της.
258. Νοσοκίνη (*) και άλατά της.
259. Γοσοκαμινίνη (*) και άλατά της.
260. Ουαροσπίνιο.
261. Ολασορίνη.
262. Χλωροταλβιόνη.
263. Πελλεταμίνη και άλατά της.
264. Πενταγλωροακτολιδίνη.
265. Τετρακυκλικός κεντακρβιτολοσπίνης (*).
266. Πετραγλωρίλη (*).
267. Οκτακαμινίνη (*) και άλατά της.
268. Πικρικό οξύ.
269. Φανοσομίδιο (*).
270. Διφαινοξυζίνη (*).
271. 2-Φαινολιδενο-1,3-διόνη (Φαινοδιόνη).
272. Αιθυλοφαινοσομίδιο.
273. Φανοκαρβαμινίνη.
274. Φενιφαμίδιο (*).
275. Τριπτιτερεπίας (*) και άλατά του.
276. Πυροφωροφωρικός κεντακρβιτολοσπίνης, TEPP (ISO).

- 277. Φωσφορικός τριπικτυλεντίν
- 278. Ψιλκίβιν (*)
- 279. Φώσφορος και ρωσίδες μετάλλων
- 280. Φαλιδομίνη (*) και αλάτι της
- 281. Ραγνοκίωμα νεοκασσιόνης Balf
- 282. Πικροκυβίνη
- 283. Πιλκαρπίνη και αλάτι της
- 284. α-Πικριδίο-2-υδροξυδίο βενζυλεντίν, μορφή L-αριστερόστροφος, ήρσο-μορφή και αλάτι του
- 285. Πικροδρόλη (*) και αλάτι της
- 286. Αλκυονοσίλη (*) και αλάτι της
- 287. Βατακεβρίνη
- 288. Βουτακεπρίνη (*) και αλάτι της
- 289. Μάλλεβας και ενώσεις του εξαρτημένες του ονομαστικά αναφερόμενες στο Παράρτημα III, αρ. 55 στις αναφερόμενες συνθήκες
- 290. Κωσινίνη
- 291. Ρυθμια lactucarium L. (υδαρ διαφραγματικού)
- 292. Μεταρπινίνη
- 293. Ροδονεργός ουνίας (*)
- 294. Ιουρίπαια sabina L. (φύλλα, κέρμα έλαια και γαλλικά παρασκευάσματα)
- 295. Σκοπαλιόνη, αλάτι και παράγωγά της
- 296. Άλκατι χρωστί
- 297. Ξυλίνο και οι ενώσεις του, εξάρτητα του διυδατικού αλτηνίου, υπό τους όρους που προβλέπονται στο παράρτημα III, μέρος πρώτος, αριθμός 49
- 298. Solanum nigricum L. και γαλλικά παρασκευάσματά του
- 299. Εσπεριόνη και αλάτι της
- 300. Γλυκοκοκκινοσίλη
- 301. Οπικια σπασμοκίλια L. και γαλλικά παρασκευάσματά τους
- 302. Στροφοκίνας, τα έγγλυκά τους και τα αντίστοιχα παράγωγά τους
- 303. Είδη Strophilactis και γαλλικά παρασκευάσματά τους
- 304. Εσπεριόνη και αλάτι της
- 305. Είδη Styracines και γαλλικά παρασκευάσματά τους
- 306. Ναρκωτικά, φυσικά και συνθετικά Όλας οι ενώσεις, που περιλαμβάνονται στους πίνακες I και II της εντομής συνθήκης περί υποκαταστάσεων, που υπεγράφη στη Νέα Γόρτζ, την 30ή Μαρτίου 1961
- 307. Σουλφοκινίδιο (σουλφοκινιδίλιο και παράγωγά του, λαμβάνονται έα υποκαταστάσεις ενός ή περισσότερων από μωλο υδρογόνου των αρωματικών) και αλάτι του
- 308. Subitansium
- 309. Νυδοκίμα και αλάτι του
- 310. Thioesterum
- 311. Ρόδοκωπος laborandi Holmes και γαλλικά παρασκευάσματά του
- 312. Τελόκίμα και ενώσεις του
- 313. Ξυλοκεταδίνη (*) και αλάτι της
- 314. Τετραχλωροφθάλινο
- 315. Τετραχλωροβραζή
- 316. Τετρακλωροσκόπος εθυλοβυλεντίν
- 317. Θάλλος και ενώσεις του
- 318. Thenevia nerifolia Juss, εκχύλισμα γλαυκούδιου
- 319. Αιθιοπικό (*)
- 320. Φαναβοκίνη (*) και ενώσεις της
- 321. Φωσφορική και παράγωγά της, εκτός από την εξαίρεση που αναφέρεται στο παράρτημα III (πρώτο μέρος)
- 322. Μερανοζίνη (*) και ιστίρας της
- 323. Εμβάλας, τοξίνες ή ορμόνες, περιλαμβανόμενες στο παράρτημα της δεύτερης οδηγίας του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν φαρμακευτικά υποκαταστάματα (ΕΕ αριθ. N 147 της 9.6.1975, σ. 13)
- 324. Τριπυλοσπορμίνη (*) και αλάτι της
- 325. Τριχλωροπυρομυθίνος (γλυκοσπορμίνη)
- 326. 2,2,2-Τριβρωμοακτοβόλη (Τριβρωμοακτοβυλική αλκοόλη)
- 327. Τριχλωροακτίνη (*) και αλάτι της
- 328. Τριπυρίνη (*)
- 329. Τριπυλοβουίνος γαλλοκίνη (*)
- 330. Urginea scilla Stern και γαλλικά παρασκευάσματά της
- 331. Βερκετρίνη, αλάτι της και γαλλικά παρασκευάσματά της
- 332. Schoenocaulon officinale Lind. (σταίγματα και γαλλικά παρασκευάσματα)
- 333. Vegetatum Sprr. και τα παρασκευάσματά τους
- 334. Μονομερίς βιολογολογίδια
- 335. Εργκαλοκερράλη (*) και γαλλοκερράλη (βιταμίνες D2 και D3)
- 336. Άλκατι των 0-αλκυλοδισοκαρβοξυλικών οξέων
- 337. Τοχυμίνη και αλάτι της
- 338. Αμιθλοσουλφοξείδιο (*)
- 339. Διπροκυβρίνη (*) και αλάτι της
- 340. 4-tert. Βουτυλοσπινόλη
- 341. 4-tert. Βουτυλοσπινολόλη
- 342. Διπροκυβρίνη
- 343. Διοξίνος (1,4-διεθυλινο-διοξίνος)
- 344. Μαρρολίνη και αλάτι της
- 345. Pyrethrum album L. και γαλλικά παρασκευάσματά του
- 346. 2-(4-Μεθοξυφενυλο)-N-(2-προπυλο)αμινοβενζυλοδιμεθυλαμίνη
- 347. Τριπλενοκίνη (*)
- 348. Τετραχλωροακτοβυλικόξείδιο
- 349. Διχλωροακτοβυλικόξείδιο
- 350. Τετραβρωμοακτοβυλικόξείδιο
- 351. Διβρωμοακτοβυλικόξείδιο, π.χ. metabromsalan (*), dibromsalan (*)
- 352. Βιθεκίνη (*)
- 353. Μονοκυβρίνη του έσπεριου
- 354. Διοκυβρίνη δεικνύρα
- 355. Αμιθλοσουλφοξείδιο
- 356. 4-Φουοραλβου-3-αυ-2-όνη
- 357. Βαζοκίμα εντός της 4-υδροξυ-3-μεθοξυαμινοαλκυλική αλκοόλης, εκτός από τους κανονικούς περιεχόμενους σε χρησιμοποίησιμους ειδικούς έλαια
- 358. Φούρα (3,2-ε) γλυκω-7-όνη και τα αλκαλο-υποκαταστάσιμα παράγωγά της (π.χ. τριαγγυλάς (*) και 8-methoxytricalen) εκτός από τα κανονικούς περιεχόμενα σε χρησιμοποίησιμους ειδικούς έλαια
- 359. Έλαια από τα σπέρματα της Laurus nobilis L.
- 360. Σαπρίλη, εκτός από τη σαπρίλη που περιέχεται κανονικά στις χρησιμοποίησιμους φυσικά έλαια και με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση δεν υπερβαίνει τα - 100 ppm στο τελικό προϊόν, - 50 ppm στα προϊόντα για την περιποίηση των οδόντων και του στόματος, υπό τον όρο ότι η σαπρίλη δεν περιέχεται στις οδοντο-παστες που προορίζονται ειδικά για παιδιά.
- 361. Ιωδοθιουρίλη
- 362. Ethyl 3'-tetrahydro-5',6',7,8'-tetramethyl-5',6',8',8', acetoparitone-2' (E :1,1,4,4'-τετραμεθυλο-6-αθυλο-7-ακτολο-1,2,3,4'-τετραδωσοσουλβάνος ή κετυλο-αθυλο-τετραμυλο-ΑΕΤΤ) (82/147).
- 363. 1,2-διαμνοβενζόλιο και αλάτι του.
- 364. 2,4-διαμνοσουλβάνος και αλάτι του.
- 365. Αριστολογικό οξύ και αλάτι του.
- 366. Χλωροφόρμιο
- 367. 2,3,7,8-Τετραχλωρο-α-διβενζοξείδιο
- 368. 6-Ακτοξυ-2,4-διμεθυλο-1,3-διοξίνος (Dimethacane).
- 369. Θια-2-N-πυριδιν-οξείδιο έλαια με νάτριο (Νατριοχώς καρβιόνη)
- 370. N-(Τετραχλωρομεθυλο) κεταλκίνο-4-δοκωβοξείδιο 1,2 (κατίνος)
- 371. 2,2'-διυδροξυ-3,3', 5,5', 6,6'-επτεχλωροδισουλβανόλινο (Επτεχλωροξείνος)

(1) Εσπεριόνη ή παρική φυσική ραδιενεργή ουσία και ραδιενεργή ουσία που ιδιοσημασμένη έλα τυγχής ραδιενεργείας από το περιβάλλον, εκτός οι ραδιενεργές αυτές ουσίες με μορφή κρυσταλλών για την παρασκευή κρυσταλλών προϊόντων και η συστατική τους με συστατικά εντός των ορίων που καθορίζονται από τα προβλεπόμενα στην οδηγία βασικά πρότυπα (standards), για την προστασία της υγείας των εργαζομένων και γενικής της δημόσιας υγείας εντός των ορίων που καθορίζονται από τον υπεύθυνο επιτηρητή (ΕΕ αριθ. 11 της 20.2.1959, σ. 221/59).

Αριθμ. Αριθμός	Ουσίες	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να περιέχονται υποχρεωτικά στην ετικέτα
		Πεδίο Εφαρμογής ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση στο έτοιμο καλλυντικό προϊόν	Άλλες περιορισμοί και απαιτήσεις	
α	β	γ	δ	ε	ς
2β	Εστέρες του θειογλυκολικού οξέος	Προϊόντα για τη βελτίωση των μαλλιών ή για το σώμα τους	- 8% έτοιμο προς χρήση pH 6 έως 9,5 - 11% έτοιμο προς χρήση pH 6 έως 9,5	Το κείμενο των οδηγιών χρήσεως στην (στις) σύνταξη(ς) ή επίσημη(ες) γλώσσες(ες) πρέπει να χρωματιστεί με παραπομπή στις κατάλληλες γράμμες - Δίνεται να προκαλείται ευαισθητοποίηση μέσω επαφής με το δέρμα - Αποφεύγεται την επαφή με τα μάτια - Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, πλύνετε αμέσως με άφθονο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή - Φοράτε, κατάλληλα γάντια	- Περιέχει εστέρες του θειογλυκολικού οξέος - Να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσεως - Μικροί από ποσότητες - Μόνο για επαγγελματίες
3	Οξείδιο οξεί εστέρες και έλαια του μετ' αλκαλίων	Προϊόντα περιποίησης της κόμης			Μόνο για επαγγελματίες
4	Αμμωνία		6% υπολογιζόμενα ως NH ₃		Πέραν του 2% περιέχει αμμωνία
5	Tosylchloramidum sodiumum		0,2%		
6	Χλωρικά άλατα των αλκαλίων	α) Οδοντόπαστες β) Λοσιές γυρίσας	α) 5% β) 3%		
7	Μεθυλοπαραφορμικό		35% (σε περίπτωση μείγματος με I.I.I. τριχλωροβόξαινα, η ολική συγκέντρωση δεν δύναται να υπερβαίνει το 35%)	Μέγιστη περιεκτικότητα σε προαμιώδες 0,2%	
8	Διαιμοβενζόλια (μ.π.) παράγωγά τους υποκαταστήματα στο άζωτο και άλατά τους καθώς και παράγωγα του ο-διαιμοβενζόλιου υποκαταστήματα στο άζωτο (1)	Οξιδωτικές χρωστικές για τη βαφή των μαλλιών α) γενική χρήση β) επαγγελματική χρήση	6% υπολογιζόμενα ως ελεύθερη βάση		α) Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή ευαισθησίας. Περιέχει διαιμοβενζόλια. Να μη χρησιμοποιείται για χρώση των βλεφαρίδων και των φρυδιών. β) Μόνο για επαγγελματίες. Περιέχει διαιμοβενζόλια. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή ευαισθησίας.

(1) Οι ουσίες αυτές δύνανται να χρησιμοποιούνται μόνες ή σε μίγμα μεταξύ τους σε ποσότητα τίτλου ώστε το άθροισμα των λόγων κινδύνου του καλλυντικού προϊόντος σε κάθε μία από τις ουσίες αυτές προς την μέγιστη επιτρεπόμενη περιεκτικότητα για κάθε μία από αυτές να μην υπερβαίνει την μονάδα.

Αξιολογούμενος	Ουσίες	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιητικές προκείμενες να κερδίζονται υποχρεωτικά στην ετικέτα
		Μέγιστη Εφαρμογή ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκεντρωση στο έτοιμο καλλυντικό προϊόν	Άλλοι περιορισμοί και απαιτήσεις	
α	β	γ	δ	ε	ς
9	Διαμινωτολεσουλικά παράγωγα τους υποκαταστάμενα στο άζωτο και υδατά τους (1) εξακρουμένης της σειράς J64 του παραρτήματος II	Οξειδωτικές χρωστικές για τη βαφή των μαλλιών: α) γενική χρήση β) επαγγελματική χρήση	10% υπολογιζόμενα ως ελεύθερη βάση		α) Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή υποδοχής. Περιέχει διαμινωτολεσουλικά. Να μη χρησιμοποιείται για τη χρώση των βλεφαρίδων και των φρυδιών. β) Μόνο για επαγγελματίες. Περιέχει διαμινωτολεσουλικά. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή υποδοχής.
10	Διαμινωτοπινόλη (1)	Οξειδωτικές χρωστικές για τη βαφή των μαλλιών: α) γενική χρήση β) επαγγελματική χρήση	10% υπολογιζόμενα ως ελεύθερη βάση		α) Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή υποδοχής. Περιέχει διαμινωτοπινόλη. Να μη χρησιμοποιείται για τη χρώση των βλεφαρίδων και των φρυδιών. β) Μόνο για επαγγελματίες. Περιέχει διαμινωτοπινόλη. Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Συνιστάται δοκιμή υποδοχής.
11	Δεγλωροφάνη (1)		0.5%		Παράγωγα δεγλωροφάνης
12	Οξυγονούχο ύδωρ	α) Παρασκευάζεται για την περιποίηση των μαλλιών β) Παρασκευάζεται για την περιποίηση του δέρματος γ) Παρασκευάζεται για την αλάτιση των ανύλων	12% H ₂ O ₂ (40 όγκων) 4% H ₂ O ₂ 2% H ₂ O ₂		α) β) γ) Περιέχει οξυγονούχο ύδωρ. Να αποφευχθεί η επαφή της ουσίας αυτής με τα μάτια. Να ξεπλύνονται οριστικά με μύδια αν το προϊόν έλθει σε επαφή με αυτά.
13	Φορμαλδεΐδη	Παρασκευάζεται για τη σκλήρυνση των ανύλων	5% υπολογιζόμενη σε μαρκαμική αλδεΐδη		Να προειδοποιείται η επιδερμική μεμβράνη με λεπτό σώμα. Περιέχει φορμαλδεΐδη (2).

(2) Μόνο αν η συγκέντρωση υπερβαίνει το 0.05%.

Αξιωματικός αριθμός	Ουσίες	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που κρίνεται να περιέχονται υποχρεωτικά στην ετικέτα
		Πεδίο εφαρμογής ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση στο έτοιμο καλλυντικό προϊόν	Άλλοι περιορισμοί και απαιτήσεις	
α	β	γ	δ	ε	ζ
14	Υδροκινόνη (1)	<p>α) Οξυδωσική χρωστική για τη βαφή των μαλλιών</p> <p>1. Γενική χρήση</p> <p>2. Επαγγελματική χρήση</p> <p>3) Μέσο τοπικής λεύκανσης του δέρματος</p>	<p>2%</p> <p>2%</p> <p>2%</p>		<p>α)</p> <p>1. Να μη χρησιμοποιείται για τη χρώση των βλεφαρίδων και φρυδιών</p> <p>Να ξεπλένονται αμέσως τα μάτια σε το προϊόν έλθει σε επαφή με αυτά.</p> <p>Περιέχει υδροκινόνη</p> <p>2. Μόνο για τους επαγγελματίες. Περιέχει υδροκινόνη. Να ξεπλένονται αμέσως τα μάτια σε το προϊόν έλθει σε επαφή με αυτά.</p> <p>β)</p> <p>-Περιέχει υδροκινόνη</p> <p>-Να αποφεύγεται κάθε επαφή με τα μάτια</p> <p>-Να χρησιμοποιείται μόνο σε μικρές ποσότητες</p> <p>-Η χρήση να διακόπτεται σε περίπτωση ερεθισμού</p> <p>-Να μη χρησιμοποιείται τα παιδιά κάτω των 12 ετών</p>
<p>(1) Οι ουσίες αυτές δύνανται να χρησιμοποιούνται μόνες ή σε μίγμα μεταξύ τους σε ποσότητες τέτοιες ώστε το άθροισμα των λόγων χρησιμοποίησης του καλλυντικού προϊόντος σε κάθε μία από τις ουσίες αυτές προς την μέγιστη επιτρεπόμενη περιεκτικότητα για κάθε μία από αυτές να μην υπερβαίνει το 2.</p>					
15	Καυστική ποτάσα ή καυστική σόδα	<p>α) Διαλύτης των επιθετικών περιεχομένων των ουλών</p> <p>β) Προϊόντα για το ίσχυμα των μαλλιών</p> <p>1. Γενική χρήση</p> <p>γ) Ρυθμιστής του pH-αποστρωματικός</p> <p>δ) Άλλες χρήσεις ως ρυθμιστή του pH</p>	<p>α) 5% κατά βάρους (1)</p> <p>β)</p> <p>1,2% κατά βάρους (1)</p> <p>2,4,5% κατά βάρους (1)</p> <p>γ) μέχρι pH 12,7</p> <p>δ) μέχρι pH 11</p>		<p>α) Περιέχει αλκαλικό περιεχόμενο. Να αποφεύγεται κάθε επαφή με τα μάτια. Μπορεί να προκαλέσει τσίφρωση. Μακριά από παιδιά.</p> <p>β) 1. Περιέχει αλκαλικό περιεχόμενο. Να αποφεύγεται κάθε επαφή με τα μάτια. Μπορεί να προκαλέσει τσίφρωση. Μακριά από παιδιά.</p> <p>2. Μόνο για τους επαγγελματίες. Να αποφεύγεται κάθε επαφή με τα μάτια. Μπορεί να προκαλέσει τσίφρωση.</p> <p>γ) Μακριά από παιδιά. Να αποφεύγεται κάθε επαφή με τα μάτια.</p>
16	α-ναρβάλη	Βαφή των μαλλιών	0,5%		
17	Νιτρικός νάτριος	Παραμοχδοστή της διάβρωσης	0,2%		Περιέχει α-ναρβάλη.
18	Νιτρικός νάτριος	Παραμοχδοστή της διάβρωσης	0,3%		Να μη χρησιμοποιείται με διατετραγείς ή/και τοξοτεταγείς αμίνες ή άλλες ουσίες που σχηματίζουν νιτροζαμίνες

(1) Το άθροισμα των δύο υδροξειδίων εκφράζεται κατά βάρους ως υδροξειδίου νατρίου.

Αξιολογ. Αριθμός	Όνομα	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίησης και προδιαγραφές που τρέκιν να περιλαμβάνονται στην τεχνική σύμβαση
		Πεδίο Εφαρμογής ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση στα έτοιμα καλλυντικά προϊόντα	Άλλες περιορισμοί και απαιτήσεις	
α	β	γ	δ	ε	ζ
12	Παρεπικοθωρακίχο αμμόνιο	το ίδιο	0,15% το ίδιο		Περιέχει παρεπικοθωρακίχο αμμόνιο
13	Παρεπικοθωρακίχο μαγγάνιο	το ίδιο	0,15% το ίδιο		Περιέχει παρεπικοθωρακίχο μαγγάνιο
14	Διυδροξυμεθυλο-1,3-θειανο-2-ιμιδαζολιδίνη	α) Παρασκευάσματα για την περιποίηση των μαλλιών β) Παρασκευάσματα για την περιποίηση των νυχιών	α) μέχρι 2% β) μέχρι 2%	α) Απαγορεύεται στις παροξολ (αργαυ)	Περιέχει διυδροξυμεθυλο-1,3-θειανο-2-ιμιδαζολιδίνη
15	Υαζυλική αλκοόλη	Διαλυτικά, κρέμας και αρωματικά παρασκευάσματα		β) το pH του έτοιμου για χρήση προϊόντος πρέπει να είναι μικρότερο από 4	
16	6-μεθυλο-ουρακίνη	Προϊόντα για την υγιεινή του στόματος	0,0035%		
17	Γορφοθωρική νικομεθωνή	Προϊόντα υγιεινής του στόματος	0,15% Υπολογιζόμενο σε F Σε περίπτωση μίγματος με άλλες θωρακίχες ενώσεις επιτρεπόμενες βάση του παραγράφου αυτού η μέγιστη συγκέντρωση σε F παραμένει επίσης 0,15%		Περιέχει θωρακίχης νικομεθωνή
48	Νιτρικός αργυρός	Μόνο για προϊόντα που προορίζονται για τη χρήση των βλεφαρίδων και των φρυδιών	4%		Περιέχει νιτρικό αργυρό. Να εξετάζονται και οι μέτρα εν το προϊόν έλθει σε επαφή με το δέρμα
19	Διθειώχο σιλίτιο	Στοιχεία κατά της παρωδίας	1%		Περιέχει διθειώχο σιλίτιο. Να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και το πάχος δέρμα.
30	Ένυδρα υδροξυγλυκονίχια άλατα αργιλίου και ζirconίου Al, Zr (OH) Cl x n και το συμπλόκο τους με γλυκίνη	Αντιρωτικά	2) 9% ένυδρη υδροξυγλυκονίχιο αργίλιο και ζirconίο 3,4% εκτραζόμενο σε ζirconίο	1. Η αναλογία του καθέμου των ατόμων αργιλίου και ζirconίου πρέπει να περιλαμβάνεται μεταξύ 2 και 10. 2. Η αναλογία του καθέμου των ατόμων (Al + Zr) και χλωρίου πρέπει να περιλαμβάνεται μεταξύ 0,9 και 2,1. 3. Απαγορεύεται στους διασπορές αερολυμάτων (aerga).	Δεν χρησιμοποιείται σε ερεθισμένο ή παχύρροο δέρμα.
31	Υδροξυ-8-κινολίνη το θειικό άλας της	Σταθεροποιητής του οξυγονούχου ύδατος στα παρασκευάσματα για τη περιποίηση των μαλλιών που προορίζονται να εξυλιθούν Σταθεροποιητής του οξυγονούχου ύδατος στα παρασκευάσματα για τη περιποίηση των μαλλιών που δεν εξυλιούνται	0,3% υπολογιζόμενη ως βάζη 0,3% υπολογιζόμενη ως βάζη		

Αίδιο Αριθμός	Όνομας	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποίησης που πρέπει να παρέχονται υποχρεωτικά στην ετικέτα
		Πεδίο Εφαρμογής ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση στο έτοιμο καλλιεργητέο προϊόν	Άλλοι περιορισμοί και επισημάνσεις	
α	β	γ	δ	ε	ζ
32	Μεθιλαλή ελκυσόλη	Μόνο μετεωρίστης για την αειθαλή και υποερ- παλή ελκυσόλη	5% υπολογιζόμενο % στο σύνολο αειθαλής και υποερπαλής ελκυσό- λης		
33	Επιδρομικό οξύ και τα αλάτι του 1-υδροξυ-εθιλικό-νο- διφωσφορικό οξύ και τα αλάτι του	α) Προϊόντα για την πα- ροσκευή του καλλυσι- βίου β) Σακκίνια	1,5% εκπαιδόμενα σε επιδρο- μικό οξύ 0,2%		
34	Φαινοξυμετανόλη	-Αποκλειστικά για τα προϊόντα που ξεκλινο- νται -Απαγορεύεται στα προ- ϊόντα για την υγιεινή του πρόβατος	2,0%	Ός πιστηρητικό βόλτα παράρτημα VI, μέρος πρώτο, κρη. 43	
35	Οξικός μεθύθεος	-Μόνο για βαφή μελι- λίου	0,6% σε μεθύθεο		-Μακριά από παιδιά. Αποφεύγεται κάθε επικοινωνία με τα μάτια. Πλέ- νεται με χύμα μετά από τη χρήση. Περιέχει οξικό μεθύθεο. Δεν χρησιμο- ποιείται για τη βαφή βλεφαρίδων, ρυτίδων και μουστάκιών. Σε πα- ρίπτωση ερεθισμού μη- τε χρησιμοποιείται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΡΙΝΑ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Αίδιο Αριθμός	Όνομας	Περιορισμοί			Όροι χρησιμοποίη- σης και προειδοποίη- σης που πρέπει να παρέχονται υπο- χρεωτικά στην ετικέτα	Επιπέδωση μέ- χρι τις
		Πεδίο Εφαρμογής ή και χρήση	Μέγιστη επιτρεπόμε- νη συγκέντρωση στο τελικό καλλυσι- κό	Άλλοι περιορισμοί και επισημάνσεις		
α	β	γ	δ	ε	ζ	
1	Υδροξυ-8-ινουλίνη και το θειικό άλας της	α) Παρασκευάζονται για την υγιεινή του δέρματος που δεν ξι- λάσσονται β) Παρασκευάζονται για την υγιεινή των ποδιών που δεν ξι- λάσσονται γ) Παρασκευάζονται για την υγιεινή του πρόβατος	0,02% υπολογιζό- μενη ως βάση 0,04% υπολογιζό- μενη ως βάση 0,01% υπολογιζό- μενη ως βάση		α)β)γ) περιέχει υδρο- ξυ-8-ινουλίνη	31.12.1990
2	1.1.1-εργολοροσι- θίνο (μεθιλογλυκο- φόρμιο)	Πρωτοβητικό αίμα για κροσάκι	35% Για τα μείγματα με μεθιλοεργολοροσίου ή μέγιστη συγκε- ντρωση παραμίνια απορριπόμενη σε 35%		Να μην ξεκλινοται κατά τη χρήση ή σε παρασκευασμένα αιώ- ματα	31.12.1990
3	Αθιοπο-2,2-δις κρη- θινοδιαξείδιο 1.1. (προϊόν προσθήκης με το ένωση θειικό μεθύθεο) - Αθιοσο- χός παραθειούνη γ- θειικό μεθύθεο	Αποκλειστικά στα επικουρώματα για την παρασκευή του μελιού που προορι- ζονται να ξεκλινοται	1%			31.12.1990

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV.
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΧΡΩΣΤΙΚΩΝ ΥΛΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΕΡΙΧΟΥΝ ΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ (*)

Πεδίο εφαρμογής

- Στήλη 1 - Χρωστικές ύλες που εκπέμπουν για όλα τα καλλυντικά.
Στήλη 2 - Χρωστικές ύλες που εκπέμπουν για όλα τα καλλυντικά με εξαίρεση τα καλλυντικά που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν κοντά στα μάτια, και ιδίως τα κρέμας για την φροντίδα και την αραίωση του φρυδιού των ματιών.
Στήλη 3 - Χρωστικές ύλες που εκπέμπουν αποκλειστικά για καλλυντικά που δεν πρόκειται να έρθουν σε επαφή με τους βλεφαρτόνους.
Στήλη 4 - Χρωστικές ύλες που εκπέμπουν αποκλειστικά για καλλυντικά που πρόκειται να έρθουν σε σύντομη μόνο επαφή με το δέρμα.

Κωδικός χρωστικού ή ονομασία	Χρωματισμός	Πεδίο εφαρμογής				Άλλες πληροφορίες και σημειώσεις (*)
		1	2	3	4	
10006	κίτρινο				X	
10020	πράσινο			X		
10316(*)	κίτρινο		X			
11680	κίτρινο			X		
11710	κίτρινο				X	
11725	πορτοκαλί				X	
11920	πορτοκαλί	X				
12010	κόκκινο			X		
12075(*)	πορτοκαλί	X				
12085(*)	κόκκινο	X				μέγιστο 3% στα τελικά προϊόντα
12120	κόκκινο				X	
12150	κόκκινο	X				
12370	κόκκινο				X	
12420	κόκκινο				X	
12480	καστανό				X	
12490	κόκκινο	X				
12700	κίτρινο				X	
13015	κίτρινο	X				E 105
14270	πορτοκαλί	X				E 103
14700	κόκκινο	X				
14720	κόκκινο	X				E 122
14815	κόκκινο	X				E 125
15510(*)	πορτοκαλί		X			
15525	κόκκινο	X				
15580	κόκκινο	X				
15585(*)	κόκκινο		X			
15620	κόκκινο				X	
15630(*)	κόκκινο	X				μέγιστο 3% στα τελικά προϊόντα
15800	κόκκινο			X		
15850(*)	κόκκινο	X				
15865(*)	κόκκινο	X				
15880	κόκκινο	X				
15980	πορτοκαλί					E 111
15985(*)	κίτρινο	X				E 110
16035	κόκκινο	X				
16185	κόκκινο	X				E 123
16230	πορτοκαλί			X		
16255(*)	κόκκινο	X				E 124
16290	κόκκινο	X				E 126
17200(*)	κόκκινο			X		
18050	κόκκινο				X	
18130	κόκκινο				X	
18690	κίτρινο				X	
18736	κόκκινο				X	
18820	κίτρινο					
18965	κίτρινο					E 102
19140(*)	κίτρινο	X			X	μέγιστη περιεκτικότητα της χρωστικής ύλης σε 3,3-διμεθυλο-βενζιδίου:5ppm
20040	κίτρινο					

Κωδικός Χρωματός ή Συμμετοχών	Χρωματισμός	Μετα εφαρμογή				Άλλες περιγραφές και απαιτήσεις (*)
		1	2	3	4	
20170	πορτοκαλί			X		
20470	μαύρο				X	
21100	κίτρινο				X	μείωση περιεκτικότητας της χρωματικής ύλης σε 3.3. διχλωροβενζοδιενόλη όπως το προηγούμενο
21108	κίτρινο				X	
21230	κίτρινο			X		
21790	κόκκινο				X	
27290(*)	κόκκινο				X	
27755	μαύρο	X				E 152
28440	μαύρο	X			X	E 151
40215	πορτοκαλί				X	
40800	πορτοκαλί	X				
40820	πορτοκαλί	X				
40825	πορτοκαλί	X				E 160 ε
40850	πορτοκαλί	X				E 160 στ
42045	πορτοκαλί	X				E 161 ζ
42051	μαύρο			X		βλ. Παράρτημα IV μέρος δεύτερο E 131
42053	μαύρο	X				
42080	πράσινο	X				
42090	μαύρο				X	
42100	μαύρο	X			X	
42170	πράσινο				X	
42510	πράσινο				X	
42520	κόκκινο			X		
42735	κόκκινο			X	X	5ppm κατ' ανώτατο όριο στο τελικό προϊόν
44045	μαύρο			X		
44090	μαύρο			X		
45100	πράσινο	X				E 142
45170(*)	κόκκινο				X	
45170:1	κόκκινο	X				
45190	κόκκινο		X			
45220	κόκκινο				X	
45350	κίτρινο				X	
45370(*)	πορτοκαλί	X				μείωση 6% στο τελικό προϊόν μείωση περιεκτικότητας σε γλυκοσιδική 1% και σε μονοβρωμοφλωροσελική 2% όπως το προηγούμενο Όταν χρησιμοποιείται για τη μεγάλη εκτρέφηση απο- κλειστικά με τη μορφή ελεύθερου οξίος σε μείωση συ- γκέντρωσης 1%
45380(*)	κόκκινο	X				μείωση περιεκτικότητας σε γλυκοσιδική 1% και σε μονοβρωμοφλωροσελική 2% όπως το προηγούμενο
45396	πορτοκαλί	X				μείωση περιεκτικότητας σε γλυκοσιδική 1% και σε μονοβρωμοφλωροσελική 3% E 127 όπως το προηγούμενο
45405	κόκκινο		X			
45410(*)	κόκκινο	X				
45425	κόκκινο	X				
45430(*)	κόκκινο	X				
47000	κίτρινο			X		
47005	κίτρινο	X		X		
50325	κίτρινο	X				
50420	κόκκινο				X	E 104
51319	μαύρο			X		
52000	κόκκινο				X	
59040	πράσινο	X				
60724	κόκκινο			X		
60725	κόκκινο			X		
60730	κόκκινο	X			X	
61565	κόκκινο	X				
61570	πράσινο	X		X		
61585	πράσινο	X				
62045	μαύρο				X	
69800	μαύρο				X	
69825	μαύρο	X				
71105	μαύρο	X				E 130
73000	πορτοκαλί					
73015	μαύρο	X		X		
	μαύρο	X				E 132

Χρωματικός κωδικός σημασία	Χρωματισμός	Πεδίο εφαρμογής				Άλλες περιγραφές και αναφορές (*)
		1	2	3	4	
73360	κόκκινο	X				
73385	κόκκινο	X				
73900	κόκκινο					
73915	κόκκινο				X	Άλλα παραρτήματα IV μέρος δεύτερο
74100	μυλά				X	
74160	μυλά				X	
74180	μυλά	X				
74260	πράσινο				X	Άλλα παραρτήματα IV μέρος δεύτερο
75100	κίτρινο		X			
75120	πορτοκαλί	X				
75125	κίτρινο	X				E 160 β
75130	πορτοκαλί	X				E 160 δ
75135	κίτρινο	X				E 160 α
75170	λευκό	X				E 161 δ
75300	κίτρινο	X				
75470	κόκκινο	X				E 100
75810	πράσινο	X				E 120
77000	λευκό	X				E 140 και E 141
77002	λευκό	X				E 173
77004	λευκό	X				
77007	μυλά	X				
77015	κόκκινο	X				
77120	λευκό	X				
77163	λευκό	X				
77220	λευκό	X				E 170
77231	λευκό	X				
77266	μυρό	X				
77267	μυρό	X				
77268:1	μυρό	X				E 153
77288	πράσινο	X				εκτός από ενώσεις χρωμίου
77289	πράσινο	X				εκτός από ενώσεις χρωμίου
77346	πράσινο	X				
77400	κίτρινο	X				
77480	κίτρινο	X				E 175
77489	πορτοκαλί	X				E 172
77491	κόκκινο	X				E 172
77492	κίτρινο	X				E 172
77499	μυρό	X				Ακαλλυγμένο από ιόντα κυανίου
77510	μυλά	X				
77713	λευκό	X				
77742	κόκκινο	X				
77745	κόκκινο	X				
77820	λευκό	X				E 174
77891	λευκό	X				E 171
77947	λευκό	X				
κακτοβλαβίνη	κίτρινο	X				E 101
κακαμυλόχρωμα	κίτρινο	X				E 150
καζανδίνη	πορτοκαλί	X				E 160 τ
καθροσουλφίνη		X				
κίτρινα χρωστικά των κί- λων μετατόπιση	κόκκινο	X				E 162
κοκκινές	κόκκινο	X				E 163
κοκκινά άλατα αρτεμίσια						
κυανόχρωμα ματηρισία α αβηρισία	Λευκό	X				
Μυλά της βρωμοθυμόλης	μυλά				X	
Πράσινο της βρωμοκρυσό- ης κρυσταίνης	πράσινο				X	

(1) Εγκρίνονται επίσης οι λύσεις ή τα άλατα των χρωστικών αυτών υλών που περιέχουν οξεία και η χρήση τους δεν αναφέρεται στο παράρτημα II ή που δεν έχουν απαλειφτεί από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας σύμφωνα με το παράρτημα V.

(2) Οι χρωματικές ύλες των οκτώ (8) αριθμών συνοδεύονται από το γράμμα E, σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας E.O.K. του 1962 σχετικά με πρόγραμμα και τις χρωματικές ύλες, πρέπει να πληρούν τους όρους καθορισμένες και αναφέρονται στις οδηγίες αυτές. Εξαιρουμένων να υπόκεινται τα γενικά κριτήρια του παραρτήματος III της οδηγίας του 1962 για τις χρωματικές ύλες μετά την διαγραφή του αριθμού E από την οδηγία αυτή.

(3) Επικρίνονται επίσης οι αδιάλυτες λύσεις χρωματικές ή άλατα με βάση στρόντιο και ζιρκόνιο αυτών των χρωστικών υλών. Πρέπει να αντικαθίστανται στη δοκιμασία διαλυτότητας που θα καθορισθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΡΙΝΑ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ ΧΡΩΣΤΙΚΩΝ ΥΛΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΤΑ ΚΑΛΛΥΠΤΙΚΑ (1)

Πεδίο εφαρμογής

- Στήλη 1 = χρωστικές ύλες που επιτρέπονται για όλα τα καλλυπτικά.
 Στήλη 2 = χρωστικές ύλες που επιτρέπονται για όλα τα καλλυπτικά με εξαίρεση τα καλλυπτικά που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν κυρίως κατά στα μάτια, και ιδίως τα προϊόντα για την φροντίδα και την αραίωση του φρυδιού και των ματιών.
 Στήλη 3 = χρωστικές ύλες που επιτρέπονται αποκλειστικά για καλλυπτικά που δεν πρόκειται να έλθουν σε επαφή με τους βλεννογόνους.
 Στήλη 4 = χρωστικές ύλες που επιτρέπονται αποκλειστικά για καλλυπτικά που πρόκειται να έλθουν σε σύνταξη μόνο επαφή με το δέρμα.

Κωδικός χρωστικής ή νομαλίας	Χρωματισμός	Πεδίο εφαρμογής				Άλλες περιορισμοί και απαιτήσεις	Επιτρέπεται μέχρι τις
		1	2	3	4		
26100	κόκκινο	X					31.12.1990
73900	κίτρινο			X		όλεια παράρτημα III μέρος δεύτερο	31.12.1990
74180	μαύρο			X		όλεια παράρτημα III μέρος δεύτερο	31.12.1990
Solvent Yellow 98	κίτρινο			X		Μόνο για προϊόντα νομίας 0,5% στο τελικό προϊόν	31.12.1991

- (1) Επιτρέπονται επίσης οι λίπες ή τα άλατα των χρωστικών ουσιών υδατός που περιέχουν ουσίες που η χρήση τους δεν απαγορεύεται στο παράρτημα II ή που δεν έχουν αποκλειστεί από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας σύμφωνα με το παράρτημα V.
 (2) Οι χρωστικές ύλες των οποίων ο αριθμός συνοδεύεται από το γράμμα E, σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας E.O.K. του 1962 σχετικά με τα πρότερα και τις χρωστικές ύλες, πρέπει να πληρούν τους όρους καθόλου της που αναφέρονται στις οδηγίες αυτές. Εξαιρούνται να υποστούν στα χρονικά κριτήρια του παραρτήματος III της οδηγίας του 1962 για τις χρωστικές ύλες μετά τη διαγραφή του αριθμού E από την οδηγία αυτή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΥΣΙΩΝ ΕΚΤΟΣ ΤΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ

5. Ουρίες και ενώσεις θρονίου, εκτός από το διαισθητό στρόντιο από τους όρους που προβλέπει το παράρτημα III (πρώτο μέρος), και από τις λίπες, τα πρότερα ή τα άλατα στρόντιο των χρωστικών που αναφέρονται με την ανωτέρω (3), στο παράρτημα III (δύοτο μέρος) και στο παράρτημα IV (δύοτο μέρος).
 7. Thiometal (*) και φαινολεξοξυγονικές ενώσεις (για χρήση ως συντηρητικά και παρασκευασμένα παρασκευάσματα για το λούσιμο (σαμπάνι) και κρέμες που περιέχουν μη ιονικούς γαλακτωματοποιητές, οι οποίες καθίσταν αδρανή τα άλλα συντηρητικά. Μεγίστη συγκέντρωση 0,003% καλυπτόμενη σε Hg.
 8. Λιδικαδίνη (*)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΤΑ ΚΑΛΛΥΠΤΙΚΑ

ΠΡΟΟΙΜΙΟ

1. Οι συντηρητικά νοούνται οι ουσίες που προστίθενται στα καλλυπτικά στα εμπορεύματα για να εμποδίσουν την ανεπιθύη μικροβιογενεση στα προϊόντα αυτά.
2. Οι ουσίες που συμπεριλαμβάνονται με το παρόν (*) μπορούν επίσης να προστεθούν στο παράρτημα αυτό, στα καλλυπτικά για άλλους υδατικούς σκοπούς, που προκύπτουν από τη παρασκευή των προϊόντων π.χ. σαν αποσηπτικά στα σαμπάνια ή στα παράγοντες κατά της πιτυρίδας στα σαμπάνια.
3. Άλλες ουσίες που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των καλλυπτικών μπορούν να έχουν επιπλέον αντιμικροβιακές ιδιότητες και για το λόγο αυτό να συμπεριλαμβάνονται στη συντήρηση των προϊόντων αυτών, όπως π.χ. πολλά αβίατα άλατα και οργανικές αλκοόλες. Οι ουσίες δεν περιλαμβάνονται στο παράρτημα αυτό.
4. Στον κατάλογο αυτό νοούνται:
 - α) άλατα τα άλατα των κατιόντων νατρίου, καλίου, αμмония, μαγνησίου, αμμωνίου και των ανθρακικών με χλωρισίδη, βρωμιούδη, θειικά και οξικά άλατα ως ισπίτες οι ισπίτες των μεθιλίου, αιθίου, προπιλίου, ισοπροπιλίου, βουτύλιου, ισοβουτύλιου, ραυιλίου.
5. Όλα τα τελικά προϊόντα που περιέχουν φορμαλδεΐδη ή ουσίες που παράγουν φορμαλδεΐδη που ελευθερώνουν φορμαλδεΐδη πρέπει να περιλαμβάνουν υποχρεωτικά στην επισήμανση την ένδειξη «περιέχει φορμαλδεΐδη», εφόσον η συγκέντρωση φορμαλδεΐδης στο τελικό προϊόν υπερβαίνει το 0,05%.

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ ΣΤΗΤΗΡΗΤΙΚΩΝ

Αύξων Αριθμός	Ουσίες	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρήσης/προσομοιωμάτων που περιλαμβάνονται στα προϊόντα και οι οποίοι πρέπει να αναγράφονται αναλυτικά στα συσκευασιακά στοιχεία
α	β	γ	δ	ε
1	Βενζοϊκό οξύ, τα αλάτι του και οι εστέρες του (%)	0,5% (οξύ)		
2	Προπανοϊκό οξύ και τα αλάτι του (%)	2% (οξύ)		
3	Σαλικυλικό οξύ και τα αλάτι του (%)	0,5 (Οξύ)	Να μη χρησιμοποιείται σε παρασκευάσματα που προορίζονται για παιδιά κάτω των έξι ετών, με εξαίρεση τα σκευάσματα	Να μην χρησιμοποιείται για την επεξεργασία κηλίδων κάτω των τριών ετών (1)
4	Σαββικό οξύ και τα αλάτι του (%)	0,6% (Οξύ)		
5	Φορμαλδεΐδη και παραφορμαλδεΐδη	0,2% (εάν προϊόντων για την επεξεργασία του στόματος) 0,1% (για την επεξεργασία του στόματος) συγκεντρώσεις εκφρασμένες σε ελεύθερη φορμαλδεΐδη	Απαγορεύεται στα αεροζόλ (sprays)	
7	Ο-φαινολεφαινόλη και τα αλάτι της (%)	0,2% εκφρασμένο σε φαινόλη		
(1) Αποκλειστικά για τα προϊόντα που θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν για την επεξεργασία των κηλίδων κάτω των τριών ετών και που εφαρμόζονται σε παρατεταμένη επαφή με το δέρμα.				
8	Άλατα με ψευδάργυρο της πυριδίνης-1-οξύ-2-θειώδης (%) (πυριθιόνη ψευδαργύρου)	0,5%	Επιτρέπονται στα προϊόντα που ξεπλένονται μετά τη χρήση, απαγορεύονται στα προϊόντα για την επεξεργασία του στόματος	
9	Ανόργανα θειώδη και όξινα θειώδη άλατα	0,2% εκφρασμένο σε ελεύθερο SO ₂		
10	Ιωδικό νάτριο	0,1%	Αποκλειστικά για τα προϊόντα που ξεπλένονται μετά τη χρήση	
11	1.1.1-τριχλωρο-2-μεθυλο-εροκτανόλη-2 (Χλωροβουτανόλη)	0,5%	Απαγορεύεται στα αεροζόλ (sprays)	Περιέχει χλωροβουτανόλη
12	π-υδροξυβενζοϊκό οξύ, τα αλάτι του και οι εστέρες του (%)	0,4% οξύ για έναν εστέρα 0,8% (Οξύ) για τα μαγμάτα		εστέρων
13	διϋδροοξικό οξύ και τα αλάτι του	0,6% (Οξύ)	Απαγορεύεται στα αεροζόλ (sprays)	
14	Μυρμιγκό οξύ (%)	0,5% (Οξύ)		
15	1.6-Δι (4-αμινο-2-βρωμοφαινόλη)-η-εξάνιο (διβροπαρακλιδίνη) και τα αλάτι του (συμμετρίλυμβανομίνου του ιοθιουκίου)	0,1%		

Αόξων Αριθμός	Ουσίες	Μέγιστη επιτρεπόμενη περιεκτικότητα	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να αναγράφονται υποχρεωτικά στην ετικετινική
α	β	γ	δ	ε
16	Άλας με νάτριο του θειοσαλικυλικού αιθυλοδερματίτη (thioperzal)	0.007% (σε Hg). Για τα μείγματα με άλλες ενώσεις υδραργύρου, που επιτρέπονται από την παρούσα οδηγία η συγκεντρωτική σε Hg επιτρέπεται καθοριζόμενη σε 0.007%	Αποκλειστικά για τα προϊόντα φυμυδίσωσης και περιεκτικότητας του φυμυδίου των ματιών	περιέχει άλας με νάτριο του θειοσαλικυλικού αιθυλοδερματίτη
17	Φαινυλοδερματίτες και τα άλατά του (συμμετακλιμαζομένους του βορικού)	όπως το προηγούμενο	όπως το προηγούμενο	περιέχει ενώσεις φαινυλοδερματίτη
18	Ενδοκυτταρικό οξύ και τα άλατά του (%)	0.22% (οξύ)	Πλύνει παράρτημα VI δεύτερο μέρος αριθ. 8	
19	Λιμνο-5-δεν (αριθ-2-εξυλ)-1,3-μεθυλο-5-υπερδερματινική (%) - (Heketinine)	0.15%		
20	Βρωμο-5-νιτρο-5-θιοξάνη 1,3	0.15%	Αποκλειστικά για τα προϊόντα που ξεκινώντας μαζί τη χρήση. Να αποφεύγεται ο σχηματισμός υδροδερματίτη	
21	Βρωμο-2-νιτρο-2-προπυλο-οξολ-1,3 (Broporal) (%)	0.15%	Να αποφεύγεται ο σχηματισμός υδροδερματίτη	
22	Τριγλυκερο-2,4-βενζυλική αλκοόλη (%)	0.15%		
23	Τριγλυκερο-3,4,4-θριαινολ-οξολ (%) (Triclosarban)	0.2%	Κριτήρια καθαρότητας 3-3-4-4-επιγλυκεροξολ-οξολ <Ippa 3-3-4-4-επιγλυκεροξολ-οξολ <Ippa	
24	Παρογλυκομιτακρεζόλη (%)	0.2%	Αποκλειστικά για τα προϊόντα που προορίζονται να εφόσον σε επαφή με τους βλεφάρους	
25	Τριγλυκερο-2,4,4-δωροξ-2-δωροξολοξολ (%) (Tricloxan)	0.3%		

Αύξων Αριθμός	Ουσίες	Μέγιστη επιτρεπόμενη περιεκτικότητα (%)	Περιεχόμενο και κατάσταση	Όσον αφορά τη χρησιμοποίηση και προειδοποιήσεις που αναφέρονται επί των συστατικών υλικών στα εγχειρίδια (επιτήρηση)
α	β	γ	δ	ε
26	Παραχλωρομεταξυλενόλη (%)	0.5%		
27	Ιμίδιοβιολιθιολορίνη (%)	0.6%		
28	Πολυεπιμεθιλανοδοξαμίνη υδροχλωρικό (%)	0.3%		
29	Φαινόξ-2-πτανόλη (%)	1.0%		
30	Επιμεθιλανοδοξαμίνη (Methasime) (%)	0.15%		
31	Χλωροσίγιο Ι - (3-χλωροβιολιθιολο) - 3.5.7-τριάζω-1-χλωροδοξαμίνη - (Doxil 200)	0.2%		
32	1-ιμίδιοβιολιθιολο-1-(4-χλωροβιολιθιολο) 3.3 - διμεθυλοβιολιθιολο-2-νη (%)	0.5%		
33	Διμεθυλοβιολιθιολο-2-νη (%)	0.6%		
34	Πενβιλική αλκοόλη (%)	1.0%		
35	1-θέρωξο-4-μεθίλο-βιολιθιολο-3-τριμεθυλοβιολιθιολο-2-νη και το άλας της με μονοαθαναλοβιολιθιολο (%)	1.0% 0.5%		Για τα προϊόντα που ξεκλιώνονται μετά τη χρήση. Για τα άλλα προϊόντα
36	1,2-θέρωξο-2,4-διεπενθιολο	0.1%		Να μην χρησιμοποιείται στα προϊόντα αναπνευστικής προστασίας
37	Διθέρωξο 3.3-θέρωξο 5.5-διθέρωξο-2,2-διεπενθιολο (%)	0.1%		
38	Ισοπροπυλομετακρεσόλη	0.1%		
39	Χλωρο-5-μεθίλο-2-νη βιολιθιολο-4-νη-3+μεθίλο-2-ιοβιολιθιολο-4-νη-3+χλωροσίγιο-μυρσίνη και κτρικό μαντρίνη	0,0015% για μείγμα από χλωρο-5-μεθίλο-2-ιοβιολιθιολο-4-νη-3 και μεθίλο-2-ιοβιολιθιολο-4-νη-3 με κλάσμα 3:1		
40	Βενζίλο-2-χλωρο-4-φαινόλη (χλωροφαινόλο)	0.2%		
41	Χλωροεταμίδιο	0.3%		απόγειο χλωροεταμίδιο
42	Δια-(ε-χλωροφαινόλο)δοξαμίνης -1.6-εξίνο (+) οξικό, γλυκονικό και υδροχλωρικό άλας του (Chlorhexidine)	0.3% εκπαιδόμενα σε Chlorhexidine		
43	Φαινοξυπροπυνόλη	1.0%		Μόνο για προϊόντα που ξεκλιώνονται

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΡΙΝΑ ΑΠΟΒΕΤΩΝ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ

Αίδιο Αριθμός	Όνομα	Μήνυση επιβεβαιωμένη τυχαία	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Εγκρίστηκε μέχρι τις
α	β	γ	δ	ε
1	ο-χλωροφαινόλη (Chlorophenyl) (Χ)	0,5%		31 - 12 - 1990
2	Ποικιλογ. γλυκυλοεστέρα (C12-C22) τριμυρισμίνης (Τ)	0,1%		31 - 12 - 1990
3	1,4-διμεθύλιο -1,3- οξυλάνθρα	0,1%	Αποκλείεται για τα προϊόντα που περιλαμβάνονται μετά τη χρήση. Το ΡΗ του τελικού προϊόντος δεν πρέπει να είναι μικρότερο από 6	31 - 12 - 1990
4	Νιτροστυρό βενζοεστέρα - 2-αμινο - 2-οξυ - 2-μεθυλο - 2-νιτροστυρό βενζόλη (NN) (Ν)	0,1%	Αποκλείεται στα προϊόντα που περιλαμβάνονται με έρθουσε κατά με τους βιολογικούς	31 - 12 - 1990
5	Χλωροστυρο βραμωστυρο χηρωστυρο κίτσιο (CB-C18) διμεθυλοβενζυλεμίνης (Σ)	0,25%		31 - 12 - 1990
6	N-(αμοφωμεθύλιο) -N- (αμοφωμεθύλιο) -1,3- οξυ - 2,5- αμινοβενζόλη -4) -N- (αμοφωμεθύλιο)	0,5%		31 - 12 - 1990
7	1,4 - δι (4-αμινοφαινόλη) - οξυλάνθρα (Hexakils) και τα αλάτα του (αμινοφαινόλη) οξυλάνθρα και οξυλάνθρα και οξυλάνθρα (1)			31 - 12 - 1990
8	Βενζυλοεστέρα	0,1%		31 - 12 - 1990
9	Γλοταρυλαδέλη	0,1%	Αποκλείεται στα κερατόμαχα (ζιρκά)	31 - 12 - 1990
27	Νιτροβενζόλη διεστέρα - 2-οξυ - 1-οξυ (De-cainol (DC1))	0,5%	Να μην διατίθεται κοντά σε βότανα ή σε κατασκευασμένα ούρα	31 - 12 - 1990

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ ΥΠΕΡΙΩΔΩΝ ΑΚΤΙΝΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΚΑΛΥΠΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Κατά την έννοια της προηγούμενης οδηγίας τα φίλτρα υπεριώδους ακτινών είναι ουσίες που περιέχονται σε καλλυντικά προϊόντα αντιηλιακής προστασίας και προσδίδονται ειδικά να φιλτράρουν ορισμένες υπεριώδεις ακτινοβολίες για να προστατεύουν το δέρμα από ορισμένες επιβλαβείς επιδράσεις των ακτινοβολιών αυτών.

Αυτά τα φίλτρα υπεριώδους ακτινών μπορούν να προστεθούν σε

άλλα καλλυντικά προϊόντα μέσα στα όρια και με τις προϋποθέσεις που καθορίζονται στο παρόν παράρτημα.

Άλλα φίλτρα υπεριώδους ακτινών που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα μόνο για την προστασία των προϊόντων από τις υπεριώδεις ακτινοβολίες δεν περιλαμβάνονται στον παρόντα κατάλογο.

ΜΕΡΟΣ 1

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΦΙΛΤΡΩΝ ΥΠΕΡΙΩΔΩΝ ΔΚΤΙΝΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΚΑΛΥΨΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Αύξων Αριθμός	Ουσία	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να αναγράφονται υποχρεωτικά στην ετικέτιση
α	β	γ	δ	ε
1	1-ημινοβενζοϊκό οξύ	5%		
2	Μεθοθειόνη 3-(4-τριμεθυλοαμινοβενζυλο) καρβοξυ	0%		
3	Σαλικυλικό οξυμεθυλικό (σαλικυλικό 3.3.5-τριμεθυλοκυκλοεξυλικό)	10%		
4	2-υδροξύ-4-μεθοξυβενζοξυαινόνη	10%		Περιέχει 2-υδροξύ-4-μεθοξυβενζοξυαινόνη (1)
5	β-ιμιδοζόλη-1 (3) -ακυλικό οξύ και η αβλαβερότατος του	2% (σε οξύ)		
6	2-φαινόλη εν-ιμιδοζόλη-1-οξυφαινόνη οξύ και άλατά της με άλλα υδροξυ και τριμεθυνοξυαινόνη	3% (σε οξύ)		

(1) Μη απαιτούμενη ένδειξη εάν η συγκέντρωσή είναι ίση ή μικρότερη από 0,5% και εάν η ουσία χρησιμοποιείται μόνο για την προστασία του προϊόντος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΜΕΡΟΣ 2

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΦΙΛΤΡΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΑΙ ΠΡΟΣΩΡΙΝΑ ΣΤΑ ΚΑΛΥΨΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Αύξων Αριθμός	Ουσία	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποίησης και προειδοποιήσεις που πρέπει να αναγράφονται υποχρεωτικά στην ετικέτιση	Επιτρέπεται μέχρι τις
α	β	γ	δ	ε	ς
1	1-N-αιτροπαξο - αμινοβενζοϊκός αιθυλεστερας (μετρητ ισομερών)	5%			31 - 12 - 1991
2	1-N-εολοαιθοξο - αμινοβενζοϊκός αιθυλικός	10%			31 - 12 - 1991
4	1-(4-αμινοβενζοϊκή) γλυκερίνη	5%	σε μη περιέχει βενζοκίνη (DCI)		31 - 12 - 1991
5	4-(διμεθυλαμινο) - βενζοϊκό 2 - αιθυλεξυλιο	8%			31 - 12 - 1991
6	σαλικυλικό 2 - αιθυλεξυλιο	5%			31 - 12 - 1991
12	4-μεθοξυκινναμωμικό οξοκεντυλιο (μετρητ ισομερών)	10%			31 - 12 - 1991
13	4-μεθοξοκινναμωμικό 2-αιθυλεξυλιο	10%			31 - 12 - 1991

Αξιόσημο Αριθμός	Όνομα	Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση	Περιορισμοί και απαιτήσεις	Όροι χρησιμοποιήσεως και προειδοποιήσεως που πρέπει να αναγράφονται υποχρεωτικά στην ετικετοποίηση	Επιπρόσθετα μέτρα π.ε.
α	β	γ	δ	ε	ζ
16	2-υδροξυ - 4 μεθοξυ - 4 μεθυλοβενζοφαινόνη (μεδονίνη (DCI))	4%		επιτόχια μεζάνωση (1)	31 - 12 - 1991
17	2-υδροξυ - 4 μεθοξυ - 3 συμπλοκω οξύ και το άλας του με νεότερο	5% (σε οξύ)			31 - 12 - 1991
24	α(2-οξο-3- βενζυλοξυ) - τολυλοξυ - 4 οξυβενζοξυ οξύ	5% (σε οξύ)			31 - 12 - 1991
25	3-(4-μεθυλο - 3-μεθυλοξυ) - αμιφωφον	6%			31 - 12 - 1991
26	3-βενζυλοξυ - αμιφωφον	6%			31 - 12 - 1991
28	4-οξοβενζοξυ - 3-βενζυλοξυβενζοξυ	5%			31 - 12 - 1991
29	οξυβενζοξυ - 4 οξυβενζοξυ	4%			31 - 12 - 1991
31	1(4-οξο - 3-οξο - 3-οξο) - 3 (4- μεθοξυ - 3-οξο) - προπανοδιόνη - 1.3	5%			31 - 12 - 1991
32	2.4.6-τριπλοξο - (α-οξο) - 2- αμιλοξυ - 1 οξύ) - 1.3.3 - προζίνη	5%			31 - 12 - 1991

(1) Μη απαιτούμενη δοσολογία εάν η συγκέντρωση είναι ίση ή μικρότερη από 0,5% και εάν η ουσία χρησιμοποιείται μόνο για την προετοιμία του προϊόντος.

Άρθρο 10

Η ισχύς του παρόντος άρθρου από την δημοσίευσή του στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως. Από της δημοσίευσής δε αυτής εκπίπτει να ισχύουν.

1) Το Π.Δ. 532/81 - Πράξη αναγκαστικής της Εθνικής Νομοθεσίας περί καλλυντικών προς την ανεπίσημη Κοινωνική (ΦΕΚ τεύχος 1ο φύλλο 138/28.5.81).

2) Αδγ/3233/83 Υπουργική Απόφαση - Εγκριτική Κοινωνική Προϊόντων που αγοράζονται καλλυντικά προϊόντα (ΦΕΚ τεύχος 2ο φύλλο 614/9.10.83 και 860/31.12.83) και Αδγ/2326/87 (ΦΕΚ τεύχ. 2ο φύλλο 222/87), Αδγ/8129/87 (ΦΕΚ τεύχ. 2ο φύλλο 487/87), Αδγ/9413/89 (ΦΕΚ τεύχ. 2ο φύλλο 918/39), Αδγ/11830/89 (ΦΕΚ τεύχ. 2ο φύλλο 119/90).

Καλλυντικά προϊόντα που αγγίζουν την περιεκτικότητα σε οξυβενζοξυ οξύ πρέπει να κατατεθεί για λήψη κερθωσών δηλώσεων διαμετρικά ότι έχουν γνωστοποιηθεί στον ΕΟΦ.

Επών Αναλήφρατη Υπουργό Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων αναθέτουμε τη δημοσίευσή και εκτέλεση του παρόντος διατάγματος.

Αθήνα, 28 Δεκεμβρίου 1990

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Γ. ΚΑΡΑΜΑΝΛΗΣ

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΗΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
ΕΥΘ. ΧΡΗΣΤΟΔΟΥΛΟΥ

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ
Γ. ΣΟΥΡΑΣ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

A

- Άγαρ-Άγαρ 190
Αγωγιμότητα 157, 158
Άδηλη απώλεια νερού 155, 157, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167
Αέριο προωθητικό, ταυτοποίηση 46
Άζωτο, προσδιορισμός 32
Αιματική ροή 191
Αιμογλοβίνη 192
Ακμή 113
 Δοκιμασία πρόκλησης στα ζώα 113, 114
Αλκοόλη, προσδιορισμός 30, 46
Αλκοολόμετρα 30
Αλλεργία 100
 Δοκιμασία στα ζώα 106, 107, 108
Αλλεργιογόνα 100
Αμμωνία, περιεκτικότητα 44
Αναγλυφογράφος 179
Αναπήδηση 182
Αναρρόφηση 183
Ανδρογόνα 172
Αντιγόνο ή απτίνη 100
Αντίγραφα επιφανείας δέρματος 170, 177, 178, 179
 Ανάλυση εικόνας 177, 178
Αντιηλιακά 44, 150
 Αντοχή στην υγρασία 150
 Φυσικοχημικοί έλεγχοι 44
Αντιηλιακό φίλτρο 45, 175
Αντιθιξοτροπία 24
Αντιΐδρωπικά-Αποσμητικά, Φυσικοχημικοί έλεγχοι 46
Αντιοξειδωτικές ουσίες 55, 171, 175
Αντιπυριδικές ουσίες, προσδιορισμός 40
Απεικόνιση επιφανείας δέρματος 177
Απολέπιση δέρματος 157, 179
Απολυμαντικά 150
Απόξεση 190
Απορρόφηση, δέρμα 137
Απορρόφηση, δέρμα in vitro 137, 138
Απορρόφηση, δέρμα in vivo 138, 139, 165
 Απώλεια ουσίας από την επιφάνεια 138
 Αίμα, απεκκρίσματα, ιστοί 139
 Ιστολογικές μέθοδοι 139
 Φυσιολογικές αντιδράσεις 139
Απορρυπαντικά 65, 156
Αποτριχωτικά, φυσικοχημικοί έλεγχοι 47
Αραιόμετρα 29
Αραχιδονικό οξύ 147
Αργίλιο, προσδιορισμός 46
Αριθμός ιωδίου 32
Αριθμός οξύτητας 31
Αριθμός σαπωνοποίησης 31
Αριθμός υπεροξειδίων 32
Ασαπωνοποίητα, προσδιορισμός 32, 38
Ασφάλεια υλικών, φύλλα στοιχείων 52, 53
Ατμοσφαιρική ρύπανση 174

Ατοπική δερματίτιδα 156, 167
 Ατροπίνη 162
 Αύλακες 175
 Αφρόλουτρα, φυσικοχημικοί έλεγχοι 39

B

Βαθμός εστεροποίησης 31
 Βαθούλωμα 181
 Βακτηρίδια 70, 71, 72, 73, 170
 Βάρος σώματος 162
 Βασεόφιλα κύτταρα 100
 Βερνίκια νυχιών, φυσικοχημικοί έλεγχοι 47
 Βιο-μηχανικές ιδιότητες 171, 180
 Βιοφυσική 145
 Βιοχημικοί δείκτες, δέρματος 194
 Βιταμίνη Α, οξύ αυτής 172, 179
 Βόειος οφθαλμός 135
 Βοοστρύχωσης προϊόντα, φυσικοχημικοί έλεγχοι 47
 Βρόχος θιξοτροπικής υστέρησης 23
 Βρωμιούχο εξοπυρρόνιο 162
 Βρωμιούχο τετραζόλιο (M.T.T.) 128, 129

Γ

Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) 129
 Γαλακτώματος τύπος, προσδιορισμός 37
 Γαλακτώματα, φυσικοχημικοί έλεγχοι 37, 38, 39
 Γέλες, φυσικοχημικοί έλεγχοι 48
 Γέλη, προσδιορισμός λιπιδίων σμήματος 189
 Γήρανση δέρματος 156, 168, 169, 170, 171, 172, 174, 180, 191
 Αντιμετώπιση 171, 172
 Γλυκαντικές ουσίες, ταυτοποίηση 42

Γλυκερίνη, προσδιορισμός 42
 Γλυκοζαμινογλυκάνες 169, 171

Δ

Δειγματοληψία 12
 Πρώτες ύλες 12
 Τελικά προϊόντα 12
 Δείκτης διάθλασης 30
 Δείκτης προστασίας
 Αυστραλία 151
 Γερμανία 150, 151
 Colipa 151
 UVA 151, 152, 153
 Δείκτης προστασίας, ορισμός 148
 Δερματοεπιδερμικές θηλές 169
 Δερματοεπιδερμικός σύνδεσμος 176
 Δέρματος τύπος 148, 149
 Διαβρωτικότητα ουσιών (corrositex) 127
 Διαθλασίμετρο 31
 Διαλύτες 165, 189
 Διηλεκτρικές ιδιότητες, δέρμα 157

Ε

Εθελοντές, κλινικές μελέτες 117, 144, 145, 161, 162
 Ειδικό βάρος 29
 Εκζεμα 167
 Εκταση 183
 Έλαια, φυσικοχημικοί έλεγχοι 48
 Ελαστικότητα 155, 157, 169, 171, 180
 Ελαστίνη 147, 169, 171, 176, 180
 Ελάσση 147
 Ελεύθερες ρίζες 147, 168, 172, 173, 174
 Έλεξη 181
 Ενζυματική δραστηριότητα 174
 Ενουδάτωση 154, 155, 167, 180
 Εξαερισμού θάλαμος 162

Επιφανειοδραστικές ουσίες, προσδιορισμός 40
 Αμφοτερικές 41
 Ανιονικές 40, 41, 42
 Κατιονικές 40, 41
 Ερεθισμός 100, 191
 Δοκιμασία στον άνθρωπο 117, 118
 Δοκιμασία σε βλεννογόνους στα ζώα 113
 Δοκιμασία στο δέρμα 103, 104, 105
 Δοκιμασία στο μάτι των ζώων 105, 106
 Δοκιμασία in vitro (δέρμα) 125
 Διαβρωτικότητα 127, 128
 Κυτταρικές καλλιέργειες, μονοστοιβαδικές 128, 129, 130, 131, 132, 133
 Κυτταρικές καλλιέργειες, ισοδύναμο δέρματος-επιδερμίδος, pH, περιεκτικότητα σε οξύ ή βάση 127
 pKa 128
 Πτωματικό δέρμα 133
 Skintex 125, 126, 127
 Δοκιμασία in vitro (μάτι) 134
 Αγγείωση χοριοαλλαντοϊκής μεμβράνης 136
 Eyetex 134
 Ισοδύναμο χορίου 135
 Καλλιέργεια ινοβλαστών 134
 Κερατοειδής χιτώνας βοείου οφθαλμού 135
 Μικρόβια (Microtox) 135
 Ερύθημα 170
 Ερυθματογόνος δόση, ελαχίστη 148, 149
 Ερυθροδερμία 167
 Ερυθροκύτταρα 136
 17-β-Εστραδιόλη 172

Ευαισθητοποίηση 100, 118, 119
 Δοκιμασία στα ζώα 106, 107, 108, 109
 Δοκιμασία στον άνθρωπο 118, 119, 120, 121, 122
 Δοκιμασία in vitro 136

Η

Ηλεκτρικές ιδιότητες, δέρμα 157
 Ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης 178
 Ηλιακή ακτινοβολία 156, 166, 170, 171, 174
 Ηλικία 163
 Ημερομηνία λήξης 58
 Ηχοι, δέρμα 157

Θ

Θεμελιώδης ουσία 169
 Θέρμανση, αντίσταση (κραγιόν) 43
 Θερμοκρασία δέρματος 194
 Θιξοτροπία 23
 Θυμίνης διμερή 147

Ι

Ιδρώτας 150, 161, 162, 169, 176
 Ινοβλάστες 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 147, 169, 173
 Ιντερλευκίνη 1α και 6 129
 Ιξώδες 16, 17, 18, 19, 38, 39
 Μέτρηση 25
 Μη Νευτωνικά συστήματα 27
 Νευτωνικά συστήματα 25
 Ιξωδόμετρα
 Τριχοειδή 25
 Πίπτουσας σφαίρας 27
 Πολλαπλού σημείου τύπου Brookfield 28
 Πολλαπλού σημείου τύπου Ferrant-Shirley 27
 Ιοί 170

Ιόντα 158
 Ισιώματος των μαλλιών προϊόντα,
 φυσικοχημικοί έλεγχοι 47
 Ισοδύναμα δέρματος-επιδερμίδας
 131, 132, 133
 Ισοδύναμο χορίου 135
 Ισοπροπανόλη διαλυτές ουσίες,
 προσδιορισμός 40
 Ισταμίνη 100
 Ιστιδίνη 136
 Ιστολογικές μέθοδοι 139
 Ιχθύωση 154, 156, 167

Κ

Καπνός, κόκκοι γύρης 130
 Κάπνισμα 171
 Καρκινογένεση 115, 116, 117, 171,
 174
 Δοκιμασία στα ζώα 115, 116
 Κερατίνη 157, 160
 Κερατινοποίηση 179
 Κετυλοπυριδίνιο χλωριούχο, προσ-
 διορισμός 48
 Κληρονομικότητα 156, 170, 171
 Κλίμα 156, 171
 Κολλαγόνο 131, 133, 147, 169, 171,
 172, 173, 176
 Κορτικοειδή 171
 Κραγιόν, φυσικοχημικοί έλεγχοι 43
 Κρέμες, φυσικοχημικοί έλεγχοι 37,
 38, 39
 Κυτταρικές καλλιέργειες 128, 129,
 130, 131, 132, 133
 Κυψελίδα
 Ανοικτή, μέθοδος 162
 Διάχυσης 137
 Κλειστή, μέθοδος 162

Λ

Λάγκερχανς κύτταρα 100, 136,
 147, 173

Λεμφοκίνες 100
 Λιπαρά οξέα 38, 155, 174
 Λιπαρά, προσδιορισμός 38
 Λιπαρό δέρμα 186, 187, 188
 Λίπη ουδέτερα 38, 155
 Λιπίδια δέρματος 166, 186, 187,
 188, 189, 190
 Λιπίδια υπεροξειδωση 173
 Λιπόμετρο 189

Μ

Μακροφάγα 100
 Μακροφωτογραφία 177
 Μαλάκωμα σύστασης κραγιόν, ση-
 μείο 43
 Μελάγχρωση, άμεση 153, 192
 Μελανίνη 170, 171, 192
 Μελανοκύτταρα 170
 Μελέτη αξιολόγησης, τύπος 145,
 146
 Μετάλλαξη 114
 Δοκιμασία σε βακτηρίδιο 115
 Μη ιονικά συστατικά, προσδιορι-
 σμός 39
 Μηχανικές ιδιότητες του δέρματος
 180
 Μηχανική προφίλομετρία 178
 Μικροαγγεία 191
 Μικροανάλυφο του δέρματος 175,
 176, 178
 Μικρόβια 68, 69, 70, 71, 135
 Αντιδράσεις 74
 Είδη 71
 Επίδραση σε δέρμα και μάτια
 69, 70
 Επιφανειοδραστικές ουσίες 77
 Όρια 68, 71, 74, 75
 Μικροβιακή μόλυνση 75, 76, 77
 Γρήγορες μέθοδοι αξιολόγησης
 89, 90, 91
 Θερμοκρασία 77

pH 76
 Πρώτες ύλες 75, 76, 77, 78
 Συντήρηση 77
 Τελικά προϊόντα 76
 Ωσμωτική πίεση 77
 Μικροβιακό φορτίο 91, 92, 93, 94
 Αέρας, φίλτρα 92
 Μηχανήματα 92
 Πρώτες ύλες 91, 92
 Τελικό προϊόν 92
 Μικροκυκλοφορία 171, 191, 192
 Μικροπυκνόμετρο 157
 Μικροσκοπία διπλοεσπακή (confocal) 194
 Μικροφυσιόμετρο 130
 Μπιλιουμπίνη 192
 Μπλε του Τρυπάν 128, 129
 Μύκητες 73, 74, 136, 170

N

Νερό
 προσδιορισμός 15, 16, 38, 158
 Νιτροζαμίνες 54
 Αναστολή σχηματισμού 55
 Απορρόφηση από το δέρμα 55
 Μέτρα πρόληψης 56
 Προσδιορισμός 55, 56
 Σχηματισμός 54, 55
 Νομοθεσία 210, 219
 Δοκιμασίες στα ζώα 210, 211
 Επισήμανση 211
 Ευρετήριο συστατικών 211
 Νέα Κοινοτική 210
 Π.Δ. 40/91 221
 Πρώτες ύλες 210, 211, 212, 223
 Σύνοψη καταργουμένων διατάξεων 217, 218
 Σύνοψη νέων διατάξεων 217
 Τοξικότητα-Δηλητηρίαση 213
 Τόπος εισαγωγής-παρασκευής 217

Υπουργική απόφαση 217
 Φάκελλος πληροφοριών 214
 Νόμος του Αμόντον 184
 Νόμος του Fick 161

Ξ

Ξένο, λάμπα 149
 Ξήρανση vulgaris 154
 Ξηροδερμία 154, 155, 156, 167, 168, 179

Ο

Οδοντόκρεμες, φυσικοχημικοί έλεγχοι 42
 Όζον 174
 Οιστρογόνα 172
 Οξειδία του αζώτου 174
 Ουδέτερο ερυθρό (Neutral red) 128, 129

Π

Παθολογία δέρματος 166, 167
 Περιγραφή του προϊόντος 12, 37, 39
 Αφή 14
 Μάπι 13
 Οσμή 13
 pH 14, 37, 39, 145
 Δέρματος 145, 193, 194
 Πιροκτονολαμίνη, προσδιορισμός 40
 pKa 128
 Ποιότητα παραγωγής (ISO) 208, 209
 Πολυσακχαρίτες, πολυμερισμός 174
 Πούδρες, φυσικοχημικοί έλεγχοι 47
 Προδιαγραφές 11
 Πρώτες ύλες 11
 Τελικά προϊόντα 11
 Προσταγλανδίνη 129, 147

Προφίλομετρία 157, 178, 179
 Πτηπικά-Μη πτηπικά συστατικά 15
 Πυκνότητα 29, 38, 39
 Πυριθειόνης άλας, προσδιορισμός 40
 Πυροφωσφορικά άλατα, προσδιορισμός 43
 Πώματα 204, 205

Ρ

Ραδιενέργεια, μέτρηση 138
 Ρεολογία 16, 17
 Ρεοπηξία 24
 Ρεπνοϊκό οξύ 172, 179
 Ροή
 Αιματική 170
 Διασταλτική 22
 Νευτώνια 19, 20, 21
 Πλαστική 20, 21
 Στροβιλοειδής 19
 Στρωτή 19
 Ψευδοπλαστική 20, 22
 Ρυτίδες 175

Σ

Σαμπουάν, φυσικοχημικοί έλεγχοι 39
 Σαπούνια 156
 Σβήσιμο του κύματος 183
 Σημείο πήξης 30
 Σιλικόνες 38, 172
 Skintex μέθοδος 125, 126, 127
 Σκληρότητα 28, 38
 Σμηγματογόνες κύστεις 187
 Σμηγματογόνοι αδένες 155, 186
 Σμηγματόρροια 187
 Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα 168
 Σορβιτόλη, προσδιορισμός 42
 Σταθερότητα προϊόντος 57
 Αίτια των αλλαγών 59
 Αλλαγές 58

Δοκιμασία 59, 60, 61, 62, 63, 64
 Εξεταζόμενες παράμετροι 60, 61
 Μέθοδοι δοκιμασίας 64, 65
 Ορισμός 57
 Πρακτικές οδηγίες 66, 67
 Συνθήκες δοκιμασίας 61, 62, 63, 64
 Χρονοδιάγραμμα δοκιμασίας 64
 Χρόνος 57, 58
 Στειρότητα καλλυντικών 68
 Στερεό υπόλειμμα 15, 38, 39
 Στοματικά διαλύματα, φυσικοχημικοί έλεγχοι 48
 Στρέψη 183
 Συντήρηση προϊόντων 68, 69
 Όροι 82, 85, 86
 Συντηρητικά
 Δοκιμασίες 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 94
 Προσδιορισμός 39, 43
 Ρόλος 78, 79
 Συχνότητα του ρεύματος 159
 Σωληνάρια 204

Τ

Ταινία Sebutape 189
 Τάση-Πίεση-Δύναμη μετατόπισης 18, 20, 21, 23
 Ταχύτητα μετατόπισης 19, 20
 Ταχύτητα του ήχου 184
 Τιμή υποχώρησης 20, 21
 Τονικότητα 180
 Τοξικότητα 97, 98
 Απορρόφηση ουσιών 98
 Από το στόμα 101, 102, 103
 Από το στόμα οξεία 102, 103
 Από το στόμα χρόνια 103
 Εκδηλώσεις στο δέρμα 97
 In vitro δοκιμασίες 124, 125
 Νομοθεσία 98, 99, 215

Προϊόντα 98
 Πρώτες ύλες 98
 Σε πραγματικές συνθήκες χρή-
 σης 123, 124
 Τριβή του δέρματος 184, 185
 Τριβή, συντελεστής 157, 184, 185
 Τσιγαρόχαρτο 188

Υ

Υαλουρονικό οξύ 169, 171
 Υδατοδιαλυτό-Μη υδατοδιαλυτό κλά-
 σμα, διαχωρισμός 42
 Υδατολιπιδικό υμένιο 170
 Υλικά συσκευασίας 204, 205, 206
 Έλεγχος 205, 206, 207
 Υπερηχογραφία δέρματος 193
 Υπεριώδης ακτινοβολία 156, 166,
 170, 171, 174, 192, 193
 Υπερκεράτωση 147, 167
 Υπερτριχισμός 169

Φ

Φαγέσωρες 187
 Φαινομενικό ιξώδες 22
 Φάσματα Πυρηνικού Μαγνητικού
 Συντονισμού (NMR) 36
 Φασματοσκοπία 34
 Εγγύς υπερύθρου 160
 Μάζας 36
 Υπεριώδους-Ορατού 35
 Υπερύθρου 34, 39, 157, 159
 Φθόριο, προσδιορισμός 42, 43
 Φθορισμομετρία 36
 Φλεγμονή 174

Φυσιολογία δέρματος 163
 Φυσιολογικές αντιδράσεις 139
 Φωτοαλλεργία (φωτοευαισθησία)
 109, 111, 112, 174
 Δοκιμασία στα ζώα 112
 Δοκιμασία στον άνθρωπο 123
 Φωτογραφία 157
 Φωτογραφική πυκνότητα 157
 Φωτοκαρκινογένεση 174
 Φωτοπληθυσμογραφία 191
 Φωτοτοξικότητα 109, 110
 Δοκιμασία in vitro 136
 Δοκιμασία σε ζώα 110
 Δοκιμασία στον άνθρωπο 122

Χ

Χημική αποφωλίδωση 172
 Χλωριούχα, προσδιορισμός 41, 46
 Χοριοαλλαντοϊκή μεμβράνη 136
 Χρόνος ζωής 57, 58, 65, 66
 Χρωματογραφία 33
 Αέριος 33
 Λεπτής στοιβάδας 34, 40
 Υγρή, υψηλής πίεσης 33, 34
 Χρωματομέτρο 192
 Χρωστικές
 Κατανομή 43
 Μαλλιά, φυσικοχημικοί έλεγχοι
 44
 Οξειδωτικές, ταυτοποίηση 44
 Χωρητικότητα 158, 159

Ψ

Ψωραλένια 152
 Ψωρίαση 167

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΟΡΩΝ - ΟΝΟΜΑΤΩΝ

- A**
Abbe 31
Ames 115
ASTM 206
- B**
Ballistometer 182
Brookfield 26, 28
Buhler 109
- C**
Challenge Test 65, 78, 79, 80, 94
Chromameter 151, 192
Colipa 99, 151, 192
Confocal Microscopy 194
Corrositex 127
Cosmetic Ingredient Review 99
cp (centipoise) 19
CPC 48
- D**
Dean Stark 16
Diffey-Robson 153
DIN 151, 206
DNA 114, 147, 173
Draize Test 99, 103, 105, 118, 123
D-squames 157
Durhing 118
- E**
Engler 28
Evaporimeter (Servomed) 163
Eyetex 134
- F**
FDA 148, 152
Federal Register 148
Ferant-Shirley 27
Fick 161
Finn 118
Freund 108
- G**
Gay-Lussac 46
G.C. 45
Good Clinical Practice 117
G.M.P. 93
Guillot 109
- H**
Harber-Shalita 112
Helfard 168
H.P.L.C. 45
Hysterisis loop 23
- I**
I.C.D.R.G. 119
Immediate Pigment Darkening 153
Impedance 158
International Organisation of Standardization (I.S.O.) 206, 208, 209
I.R. 44, 45
- K**
Kaeppler 26
Karl Fisher 15
Kjeldhall 32
Kligman 168

Kligman-Epstein 120

L

Laser-Doppler 191

L.D O 103

LD 50 52, 101, 102

L.D.H. 129

Leveque-DeRigal 159

M

MacConkey 93

Magnusson-Kligman 107, 108

Maguire 109

Mahler 28

Make-up 172

Marzulli-Maibach 121

Maximization test 107

M.E.D. 148, 149

M.I.C. (Minimum Inhibitory Concentration) 88

Military Standard 105 (MIL-STD 105) 205

Mohr-Westphar 30

M.T.T. 128, 134

N

Natural Moisturizing Factors (N.M.F.) 171

Neutral red 128

N.M.R. 36

O

Optometrics S.P.F. analyzer 153

Orth 87

Ostwald 26, 27

P

Parabens 39

P.A.B.A. 112

Patch 104, 108, 118, 172

Peeling 172

Perth-O-Meter 179

Petri 94

pH 15, 127, 145

Philips 118

Piroctone Olamin-Octopirox 40

R

Redwood 26, 27, 28

Repeat challenge test 80

Retinoic Acid 172

R.I.A. 129.

S

Sabouraud (S.D.A.) 93

Sebumeter 189

Sebutape 189

Silicon microphysiometer 130

Skintex 125

S.P.F. 148, 151

Stockdale 153

Stripping 157, 177, 190

T

Tagami 159

Talysurf 179

T.L.C. 41

Transpore 153

Tretinoin 172

Triclosan 48

Trypan Blue 129

Tryptone (T.S.A.) 93

U

Ubbelohde 27

UVA 110, 123, 147, 151, 152, 153, 171

UVB 123, 147, 152, 153, 171

V

Van Der Waals 17

W

Werner 170

Z

Zinc Pyrithion 40

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	11
Εισαγωγή	11
I. Περιγραφή του προϊόντος.....	12
α. Οπτικός έλεγχος.....	13
β. Έλεγχος οσμής.....	13
γ. Έλεγχος σύστασης.....	14
II. Προσδιορισμός του pH.....	14
III. Προσδιορισμός των πτητικών και μη πτητικών συ- στατικών (Στερεό υπόλειμμα).....	15
IV. Προσδιορισμός του νερού με τη μέθοδο Karl Fisher	15
V. Προσδιορισμός του νερού με απόσταξη με τη μέθο- δο Dean και Stark.....	16
VI. Προσδιορισμός του ιξώδους.....	16
α. Πλαστική ροή.....	21
β. Ψευδοπλαστική ροή	22
γ. Διασταλτική ροή	22
VI.1. Θιξοτροπία – Αντιθιξοτροπία – Ρεοπηξία	23
α. Θιξοτροπία.....	23
β. Αντιθιξοτροπία.....	24
γ. Ρεοπηξία.....	24
VI.2. Μέτρηση του ιξώδους.....	25
VI.2.1. Μέτρηση του ιξώδους Νευτωνικών Συστημάτων.....	25

	α. Τριχοειδή	25
	β. Πίπτουσα σφαίρα	27
VI.2.2.	Μέτρηση του ιξώδους Μη Νευτωνικών Συστημάτων	27
	α. Πολλαπλού σημείου τύπου Ferant-Shirley	27
	β. Πολλαπλού σημείου τύπου Brookfield	28
VI.2.3.	Μέτρηση Σκληρότητας (κώνος Mahler).....	28
VI.2.4.	Ροή Γαλακτωμάτων (Μέθοδοι Engler και Redwood)	28
VII.	Προσδιορισμός ειδικού βάρους – Πυκνότητας.....	29
VIII.	Σημείο τήξης.....	30
IX.	Δείκτης Διάθλασης.....	30
X.	Προσδιορισμός αριθμού οξύτητας, βαθμού εστεροποίησης και αριθμού σαπωνοποίησης.....	31
XI.	Προσδιορισμός ασαπωνοποίητων	32
XII.	Προσδιορισμός αζώτου.....	32
XIII.	Αριθμός Ιωδίου.....	32
XIV.	Αριθμός υπεροξειδίων	32
XV.	Γενικά περί χρωματογραφικών μεθόδων ανάλυσης στα καλλυντικά.....	33
	α. Αέριος Χρωματογραφία	33
	β. Υγρή Χρωματογραφία υψηλής πίεσης.....	33
	γ. Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας	34
XVI.	Γενικά περί φασματοσκοπικών μεθόδων ανάλυσης των καλλυντικών.....	34
	α. Υπέρυθρη φασματοσκοπία.....	34
	β. Φασματοσκοπία υπεριώδους – ορατού	35
	γ. Φθορισμομετρία	36
	δ. Φασματοσκοπία μάζας	36
	ε. Φάσματα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού	36
XVII.	Ειδικές μέθοδοι ελέγχου των καλλυντικών ανά κατηγορία προϊόντος.....	37
	α. Γαλακτώματα – Κρέμες	37
	β. Σαμπουάν – Αφρόλουτρα	39
	γ. Οδοντόκρεμες – Γέλες	42
	δ. Κραγιόν.....	43
	ε. Χρωστικές για τα μαλλιά	44

στ.	Αντιηλιακά προϊόντα	44
	1. Γαλακτώματα – Κρέμες	44
	2. Έλαια	45
ζ.	Αλκοολική Λοσιόν	46
η.	Αντιιδρωτικά – Αποσμητικά	46
θ.	Προϊόντα βοστρύχωσης – ισιώματος των Μαλλιών	47
ι.	Βερνίκια Νυχιών	47
κ.	Αποτριχωτικά	47
λ.	Πούδρες	47
μ.	Στοματοδιαλύματα	48
ν.	Έλαια	48
ξ.	Γέλες	48
	Βιβλιογραφία	49
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ		52
I.	Φύλλα στοιχείων ασφάλειας υλικών	52
	Βιβλιογραφία	53
II.	Έλεγχος N-νιτροζαμινών στα καλλυντικά προϊόντα	54
	Βιβλιογραφία	56
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ		57
	Εισαγωγή	57
I.	Αλλαγές που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε προϊόντα με την πάροδο του χρόνου	58
	α. Φυσικές	58
	β. Χημικές	58
	γ. Μικροβιολογικές	58
	δ. Αλλαγές στα υλικά συσκευασίας	58
II.	Κυριότερα αίτια των παρατηρουμένων αλλαγών – Παράγοντες που τις προκαλούν	59
III.	Περιπτώσεις που πρέπει να γίνεται η δοκιμασία σταθερότητας του προϊόντος	59

IV.	Παράμετροι που εξετάζονται.....	60
V.	Συνθήκες κάτω από τις οποίες γίνονται συνήθως οι δοκιμασίες.....	61
	α. Θερμοκρασία.....	61
	β. Υγρασία	62
	γ. Κυκλικές δοκιμασίες	63
	δ. Κύκλος ψύξης – απόψυξης	63
	ε. Έκθεση στο φως.....	63
	στ. Μηχανικές δοκιμασίες	64
VI.	Χρονοδιάγραμμα δοκιμασίας.....	64
VII.	Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες.	64
VIII.	Εκτίμηση του χρόνου ζωής του προϊόντος.....	65
IX.	Ορισμένες πρακτικές οδηγίες	66
	Βιβλιογραφία	67

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

	Εισαγωγή	68
I.	Επίδραση των μικροβίων στο καλλυντικό προϊόν ...	69
II.	Επίδραση των μολυσμένων από μικρόβια καλλυντι- κών προϊόντων στο δέρμα και τα μάτια	69
III.	Είδη μικροβίων, αντιδράσεις αυτών. Ενδεικτικά όρια ανοχής αυτών στις διάφορες κατηγορίες καλλυντικών	71
III.1.	Βακτηρίδια ή σχιζομύκητες	71
III.2.	Μύκητες	73
	α. Κυρίως μύκητες ή ευρωτομύκητες	73
	β. Ζυμομύκητες	74
III.3.	Αντιδράσεις – Όρια Μικροβίων.....	74
IV.	Πηγές προέλευσης της μικροβιακής μόλυνσης.....	75
V.	Είδος καλλυντικού προϊόντος – Πρώτες ύλες και μικροβιακή μόλυνση	75
VI.	Είδη μικροβιακών ελέγχων	78
VI.1.	Μελέτη αποτελεσματικότητας των συντηρητικών	

(Challenge Test).....	78
α. Προκαταρκτική δοκιμασία αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης	79
β. Δοκιμασία του συστήματος συντήρησης στο τελικό προϊόν	80
γ. Γρήγορες δοκιμασίες αξιολόγησης του συστήματος συντήρησης του καλλυντικού προϊόντος .	86
δ. Γρήγορες μέθοδοι αξιολόγησης της Μικροβιακής μόλυνσεως των καλλυντικών	89
1. Ηλεκτρικές.....	89
α. Ηλεκτρική Αντίσταση.....	90
β. Ηλεκτρική Αγωγιμότητα.....	90
γ. Ηλεκτρική Χωρητικότητα	90
2. Μέτρηση της φωταύγειας	91
VI.2. Έλεγχος μικροβιακού φορτίου	91
VII. Αξιολόγηση του συστήματος συντήρησης του προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες από τον καταναλωτή	94
Βιβλιογραφία	95

ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

Εισαγωγή	97
I. Δοκιμασίες στα ζώα	101
α. Προσδιορισμός της τοξικότητας από το στόμα (LD 50).....	101
β. Δοκιμασία ερεθιστικότητας στο δέρμα (Draize Test)	103
γ. Δοκιμασία ερεθιστικότητας στο μάτι (Draize Test)	105
δ. Δοκιμασία ευαισθητοποίησης (Πρόκλησης αλλεργίας)	106
ε. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας – Φωτοαλλεργίας	109
1. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας.....	110

	2. Δοκιμασίες Φωτοαλλεργίας	111
	στ. Δοκιμασία ερεθιστικότητας σε βλεννογόνους .	113
	ζ. Δοκιμασία πρόκλησης ακμής	113
	η. Δοκιμασίες καρκινογένεσης –μετάλλαξης.....	114
	1. Μετάλλαξη.....	114
	2. Καρκινογένεση	115
II.	Δοκιμασίες στον άνθρωπο	117
Εισαγωγή	117
α.	Δοκιμασία ερεθιστικότητας	117
β.	Δοκιμασία ευαισθητοποίησης.....	118
Εισαγωγή	118
	1. Μέθοδος Μεγιστοποίησης των Kligman και Epstein	120
	2. Μέθοδος των Marzulli και Maibach	121
	3. Δοκιμασίες σε Συνθήκες Πραγματικής Χρήσης	121
	γ. Δοκιμασίες Φωτοτοξικότητας.....	122
	δ. Δοκιμασία φωτοευαισθητοποίησης	123
III.	Αξιολόγηση της τοξικότητας ενός προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες χρήσης.....	123
IV.	In vitro τοξικολογικές δοκιμασίες	124
Εισαγωγή	124
IV.1.	In vitro αξιολόγηση της ερεθιστικότητας των ουσιών στο δέρμα	125
α.	Φυσικοχημικές μέθοδοι.....	125
	1. Βιομακρομοριακή μέθοδος Skintex.....	125
	2. Ταξινόμηση του προϊόντος σαν διαβρωτικού ή ερεθιστικού σε συνάρτηση με το pH και την περιεκτικότητα σε οξύ ή βάση	127
	3. Άλλες μέθοδοι	127
	4. Σύστημα πρόβλεψης της διαβρωτικότητας των ουσιών (corrositex).....	127
	5. Επίδραση του pKa των ουσιών στον ερεθι- σμό του δέρματος	128
β.	Κυτταρικές καλλιέργειες	128

γ.	Ισοδύναμα δέρματος – επιδερμίδας	131
δ.	Αξιολόγηση in vitro της ικανότητας διάβρωσης ουσιών στο δέρμα	133
IV.2.	In vitro αξιολόγηση της ερεθιστικότητας των ουσιών στο μάτι.....	134
α.	Φυσικοχημική μέθοδος	134
1.	Βιομακρομοριακή μέθοδος Eyetex	134
β.	Καλλιέργειες κυττάρων	134
1.	Καλλιέργεια ινοβλαστών.....	134
2.	Ισοδύναμο χορίου	135
γ.	Μικρόβια (Microtox)	135
δ.	Κερατοειδής χιτώνας βοδινού οφθαλμού	135
ε.	Δοκιμασία αγγείωσης της χοριοαλλαντοϊκής μεμβράνης	135
IV.3.	In vitro μελέτη ευαισθητοποίησης	135
IV.4.	In vitro αξιολόγηση της φωτοτοξικότητας των ουσιών	135
IV.5.	Σχόλια	135
IV.6.	In vitro και in vivo μελέτη απορρόφησης των ουσιών από το δέρμα (Τοπική – Συστηματική Απορ- ρόφηση).....	137
α.	In vitro	137
β.	In vivo	138
1.	Μέτρηση της απώλειας της ουσίας από την επιφάνεια του δέρματος.....	138
2.	Εκτίμηση φυσιολογικών αντιδράσεων	139
3.	Ιστολογικές μέθοδοι.....	139
4.	Μέτρηση της απορρόφησης στο αίμα, στα απεκκρίματα και στους ιστούς	139
Βιβλιογραφία	139

ΜΕΡΟΣ ΠΕΜΠΤΟ: ΚΥΡΙΩΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ 144

Εισαγωγή	144
----------	-------	-----

I.	Μέτρηση του Δείκτη Προστασίας από την Ηλιακή Ακτινοβολία	147
	Εισαγωγή	147
	α. Μέτρηση του δείκτη προστασίας	148
	β. Δοκιμασία της αντοχής του αντιηλιακού στην υγρασία	150
	γ. Σύγκριση του Αμερικάνικου με άλλα πρωτόκολλα	150
	1. Με το Γερμανικό	150
	2. Με το Αυστραλέζικο	151
	3. Προτεινόμενο πρωτόκολλο Colipa	151
I.1.	Μέτρηση του δείκτη προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA)	151
II.	Αξιολόγηση της Ενουδάτωσης του Δέρματος	154
	Εισαγωγή	154
	α. Ξηροδερμία	154
	β. Μέθοδοι μέτρησης της ενουδάτωσης	156
	1. Μέτρηση της χωρητικότητας	158
	2. Μέτρηση της αγωγιμότητας - αντίστασης... ..	158
	3. Φασματοσκοπία υπέρυθρου	159
	4. Φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρου	160
III.	Μέτρηση της από του δέρματος Άδηλης Απώλειας του Νερού	161
	α. Άδηλη απώλεια του νερού και εφίδρωση	161
	β. Τεχνικές μέτρησης	161
IV.	Αξιολόγηση της Μορφολογίας του Δέρματος	168
	Εισαγωγή	168
	α. Γήρανση του Δέρματος	168
	β. Οι Ελεύθερες Ρίζες στο Δέρμα	172
	γ. Περιγραφή και Σημασία του Μικροαναγλύφου του Δέρματος	175
	δ. Μέθοδοι μελέτης του αναγλύφου του δέρματος	176
	1. Οπτικές	177
	2. Μηχανικές	178
V.	Μηχανικές Ιδιότητες του Δέρματος	180
	Εισαγωγή	180

α.	Μέθοδοι μέτρησης των μηχανικών ιδιοτήτων του δέρματος	180
1.	Πρόκληση βαθουλώματος.....	181
2.	Έλεξη.....	181
3.	Αναπήδηση	182
4.	Αναρρόφηση	183
5.	Σβήσιμο του κύματος.....	183
6.	Έκταση.....	183
7.	Στρέψη.....	183
8.	Ταχύτητα του ήχου.....	184
β.	Μέτρηση της Τριβής του Δέρματος.....	184
VI.	Μελέτη των Λιπιδίων του Δέρματος.....	186
Ξισαγωγή	186
α.	Περί Λιπαρού Δέρματος	187
1.	Ενδογενείς παράγοντες.....	188
2.	Εξωγενείς παράγοντες	188
β.	Μέθοδοι προσδιορισμού των λιπιδίων	188
1.	Σμήγμα.....	188
2.	Λιπίδια Επιδερμίδας.....	189
VII.	Μελέτη της Μικροβιακής Χλωρίδας του Δέρματος.	190
VIII.	Μέτρηση της Αιματικής Ροής στα Μικροαγγεία του Δέρματος	191
IX.	Χρώμα του Δέρματος.....	192
X.	Υπερηχογραφία του Δέρματος.....	193
XI.	Άλλες Μέθοδοι	193
α.	pH του δέρματος.....	193
β.	Θερμοκρασία του δέρματος	194
γ.	Διπλοεστιακή (Confocal) μικροσκοπία	194
δ.	Μελέτη των βιοχημικών παραμέτρων του δέρματος	194
Βιβλιογραφία	194
ΜΕΡΟΣ ΕΚΤΟ: ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ		204
α.	Εφαρμοζόμενοι Έλεγχοι.....	205

1. Συστηματικοί Έλεγχοι.....	205
2. Μη Συστηματικοί Έλεγχοι.....	207
ΜΕΡΟΣ ΕΒΔΟΜΟ: ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (ISO 9000)	208
ΜΕΡΟΣ ΟΓΔΟΟ: ΝΕΑ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ- ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΠΔ 40/91	210
α. Απαγόρευση δοκιμασιών στα ζώα	210
β. Κατάρτιση Ευρετηρίου συστατικών	211
γ. Νέα στοιχεία όσον αφορά την επισήμανση (πέραν των ισχυόντων μέχρι σήμερα).....	211
δ. Υποχρέωση των δικαιούχων καλλυντικών προϊ- όντων να θέτουν στη διάθεση των αρμοδίων αρχών επαρκείς πληροφορίες για την αντιμετώ- πιση τυχόν προβλημάτων από την χρήση των προϊόντων	213
ε. Τήρηση φακέλλου πληροφοριών του προϊόντος	214
στ. Γνωστοποίηση του τύπου παρασκευής ή πρώτης εισαγωγής στην κοινότητα	216
ζ. Υπουργική Απόφαση Εναρμόνισης - Τροποποί- ηση ΠΔ 40/91	217
η. Σύνοψη των νέων διατάξεων οι οποίες περιλαμ- βάνονται στην Υπ. Απόφαση.....	217
θ. Σύνοψη των καταργουμένων διατάξεων του ΠΔ 40/91	217
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΔ 40/91	219
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ	245