

Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter

Kortlægning nr. 5 2002

Kortlægning af kemiske stoffer i fastelavns- og teatersminke

Gitte I. Petersen, DHI - Institut for Vand og Miljø

Trine T. Andersen, DHI - Institut for Vand og Miljø

Jette Rud Larsen, Dansk Toksikologi Center

Karl-Heinz Cöhr, Dansk Toksikologi Center

Pernille Borling, Dansk Toksikologi Center

Anja K. Nielsen, Dansk Toksikologi Center

Indhold

FORORD	7
SAMMENFATNING OG KONKLUSIONER	9
SUMMARY AND CONCLUSIONS	14
1 INDLEDNING	20
1.1 KORTLÆGNING	20
1.2 MANGLENDE INDHOLDSDEKLARATION OG INDHOLD AF IKKE TILLADTE STOFFER	20
1.3 MILJØ- OG SUNDHEDSVURDERING AF UDVALGTE INDHOLDSSTOFFER	20
2 CI 12085	22
2.1 FOREKOMST	22
2.2 FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	22
2.3 MILJØVURDERING	22
2.3.1 <i>Skæbne i miljøet</i>	22
2.3.2 <i>Effekt i miljøet</i>	23
2.3.3 <i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	23
2.3.4 <i>Forslag til selvklassificering</i>	23
2.3.5 <i>Undersøgelsesernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	23
2.4 SUNDHEDSVURDERING	23
2.4.1 <i>Regulering</i>	23
2.4.2 <i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	24
2.4.3 <i>Akut toksicitet</i>	24
2.4.4 <i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	24
2.4.5 <i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	24
2.5 LITTERATURLISTE	25
3 CI 15850	27
3.1 FOREKOMST	27
3.2 FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	27
3.3 MILJØVURDERING	27
3.3.1 <i>Skæbne i miljøet</i>	27
3.3.2 <i>Effekt i miljøet</i>	28
3.3.3 <i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	28
3.3.4 <i>Forslag til selvklassificering</i>	28
3.3.5 <i>Undersøgelsesernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	28
3.4 SUNDHEDSVURDERING	28
3.4.1 <i>Regulering</i>	28
3.4.2 <i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	29
3.4.3 <i>Akut toksicitet</i>	29
3.4.4 <i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	29
3.4.5 <i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	29
3.5 LITTERATURLISTE	30
4 CI 16035	31
4.1 FOREKOMST	31
4.2 FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	31

4.3	MILJØVURDERING	31
4.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	31
4.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	32
4.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	32
4.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	32
4.3.5	<i>Undersøgelseernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	32
4.4	SUNDHEDSVURDERING	32
4.4.1	<i>Regulering</i>	32
4.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	33
4.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	33
4.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	33
4.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	33
4.5	LITTERATURLISTE	34
5	CI 21108	35
5.1	FOREKOMST	35
5.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	35
5.3	MILJØVURDERING	35
5.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	35
5.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	36
5.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	36
5.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	36
5.3.5	<i>Undersøgelseernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	36
5.4	SUNDHEDSVURDERING	37
5.4.1	<i>Regulering</i>	37
5.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	37
5.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	37
5.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	37
5.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	38
5.5	LITTERATURLISTE	38
6	CI 42090	41
6.1	FOREKOMST	41
6.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	41
6.3	MILJØVURDERING	41
6.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	41
6.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	42
6.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	42
6.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	42
6.3.5	<i>Undersøgelseernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	42
6.4	SUNDHEDSVURDERING	42
6.4.1	<i>Regulering</i>	42
6.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	43
6.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	43
6.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	43
6.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	44
6.5	LITTERATURLISTE	44
7	CI 77007	47
7.1	FOREKOMST	47
7.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	47
7.3	MILJØVURDERING	47
7.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	47
7.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	47
7.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	47
7.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	47

7.4	SUNDHEDSVURDERING	48
7.4.1	<i>Regulering</i>	48
7.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	48
7.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	48
7.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	48
7.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	48
7.5	LITTERATURLISTE	49
8	DMDM HYDANTOIN	51
8.1	FOREKOMST	51
8.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	51
8.3	MILJØVURDERING	51
8.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	51
8.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	51
8.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	52
8.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	52
8.3.5	<i>Undersøgelsesernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	52
8.4	SUNDHEDSVURDERING	52
8.4.1	<i>Regulering</i>	52
8.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	52
8.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	53
8.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	53
8.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	54
8.5	LITTERATURLISTE	54
9	PARABENER	57
9.1	FOREKOMST	57
9.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	57
9.3	MILJØVURDERING	58
9.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	58
9.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	58
9.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	59
9.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	59
9.3.5	<i>Undersøgelsesernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	60
9.4	SUNDHEDSVURDERING	60
9.4.1	<i>Regulering</i>	60
9.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	60
9.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	61
9.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	62
9.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	63
9.5	LITTERATURLISTE	64
10	GLYCERYLSTEARAT	66
10.1	FOREKOMST	66
10.2	FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	66
10.3	MILJØVURDERING	66
10.3.1	<i>Skæbne i miljøet</i>	66
10.3.2	<i>Effekt i miljøet</i>	67
10.3.3	<i>Potentielle hormonforstyrrende effekter</i>	67
10.3.4	<i>Forslag til selvklassificering</i>	67
10.3.5	<i>Undersøgelsesernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering</i>	67
10.4	SUNDHEDSVURDERING	67
10.4.1	<i>Regulering</i>	67
10.4.2	<i>Toksikokinetiske egenskaber</i>	67
10.4.3	<i>Akut toksicitet</i>	68
10.4.4	<i>Subkronisk/kronisk toksicitet</i>	68

10.4.5	<i>Sammenfattende sundhedsvurdering</i>	69
10.5	LITTERATURLISTE	69
	LITTERATUR	85
	BILAG A KORTLÆGNING	75
	BILAG B MANGLENDE INDHOLDSDEKLARATION OG INDHOLD AF IKKE TILLADTE STOFFER	83

Forord

Denne rapport er resultatet af et projekt, der er finansieret under indsatsområdet 'Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter'. Projektet blev startet i december 2001. Rapporten beskriver kortlægningen af indholdsstoffer i 51 forskellige produkter indkøbt hos 8 forskellige forhandlere i perioden fra den 5. til den 7. december 2001. På baggrund af kortlægningen blev der udvalgt 9 enkeltstoffer, hvorpå der er foretaget en miljø- og sundhedsmæssig vurdering.

Projektet blev fulgt af en styregruppe, der bestod af følgende medlemmer:

Anette Ejersted, Miljøstyrelsen
Shima Dobel, Miljøstyrelsen
Gitte Petersen, DHI - Institut for Vand og Miljø

Under projektet blev der den 17. december afholdt et møde i Miljøstyrelsen, hvor resultatet af kortlægningen blev gennemgået, og hvor kriterierne for udvælgelsen af de stoffer, der skulle vurderes, blev diskuteret nærmere. Den endelige udvælgelse af de 9 stoffer blev efterfølgende foretaget af Miljøstyrelsen.

Hørsholm, 1. februar 2002
Gitte I. Petersen, DHI - Institut for Vand og Miljø

Sammenfatning og konklusioner

I december 2001 blev der ved besøg hos 8 forskellige forhandlere (hobbyforretninger, kosmetikforretninger, varehuse, legetøjsbutikker, mm.) indkøbt 51 produkter inden for produktgruppen fastelavns- og teatersminke, hvorefter indholdsdeklarationerne (INCI deklARATIONER) blev registreret. På baggrund heraf er 4 produkter blevet videregivet til Kemikalieinspektionen grundet manglende indholdsdeklaration eller mulig overtrædelse af kosmetiklovgivningen. På baggrund af kortlægningen blev der i samarbejde med Miljøstyrelsen udvalgt 9 stoffer, hvorpå der er foretaget en miljø- og sundhedsvurdering. Sammenfatningen og konklusionerne på vurderingerne for de enkelte stoffer er kort resumeret i det følgende.

CI 12085

Miljøvurdering

CI 12085 forventes ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på 6,55 forventes stoffet at være potentielt bioakkumulerbart. CI 12085 forventes at have en vandopløselighed betydeligt under 1 mg/l, og det er derfor tvivlsomt, hvorvidt stoffet vil være biotilgængeligt ved de beregnede koncentrationer for giftighed over for vandlevende organismer. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes er der ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af CI 12085.

CI 12085 foreslås selvklassificeret med mærkningen 'R53' (kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

Sundhedsvurdering

Der er ingen tilgængelige oplysninger om stoffets akutte giftighed på mennesker og dyr. Stoffet har vist mutagene effekter på mikroorganismer, og anses for mutagen.

Der er beskrevet allergi tilfælde ved anvendelse i kosmetiske produkter til ansigtet.

Der er ikke data som belyser NO(A)EL eller LO(A)EL for stoffet.

CI 15850

Miljøvurdering

CI 15850 forventes ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på -1,90 forventes stoffet ikke at være potentielt bioakkumulerbart. På baggrund af QSAR-beregninger for den akutte giftighed (EC/LC₅₀) forventes CI 15850 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer mellem 10 og 100 mg/l. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes er der ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af CI 15850.

CI 15850 foreslås selvklassificeret med mærkningen 'R52/53 (skadelig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet)'.

Sundhedsvurdering

De tilgængelige oplysninger om CI 15850 er sparsomme. I en undersøgelse med patienter, der havde kontaktallergi, blev pigmentet fundet negativ i en patchtest uafhængig af, om patienterne reagerede på en anden azofarve. Farvestoffet fremkalder kontaktallergi hos mus. Det kan derfor ikke udelukkes, at CI 15850 kan fremkalde kontaktallergi, hvis det anvendes i høje koncentrationer. Langtidstests med både mus og rotter har ikke påvist nogen effekt af farvestoffet. De effekter, der blev rapporteret i forbindelse med forsøgene, menes at være aldersbetinget. Pga. begrænsninger i resultaterne blev der ikke fastsat en ADI-værdi på baggrund af forsøgene. På baggrund af de foreliggende data kan der ikke udpeges en kritisk effekt. NOEL > 5% i føde til rotter, svarende til ca. 5 g/kg legemsvægt/dag.

CI 16035

Miljøvurdering

CI 16035 forventes ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på -0,55 forventes stoffet ikke at være potentielt bioakkumulerbart. På baggrund af QSAR beregninger for den akutte giftighed, forventes CI 16035 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer > 100 mg/l. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes er der ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af CI 16035.

Der er ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering af CI 16035.

Sundhedsvurdering

Ud fra de sparsomme oplysninger kan der ikke udpeges en kritisk effekt for CI 16035. NOEL > 1000 mg/kg legemsvægt/dag. Det kan konkluderes, at CI 16035 tilsyneladende ikke er mutagen og ikke medfører toksikologiske effekter på rotter ved gentagen oral dosering op til 1000 mg/kg legemsvægt/dag. Desuden har CI 16035 vist sig ikke at medføre reproduktionstoksikologiske effekter hos rotter ved nævnte dosis. CI 16035 synes ikke at fremkalde kontaktallergi.

CI 21108

Miljøvurdering

CI 21108 er ikke let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold eller under anaerobe, iltfrie forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på 7,54 forventes stoffet at være potentielt bioakkumulerbart. Den akutte giftighed (EC/LC₅₀) over for vandlevende organismer er eksperimentelt bestemt til koncentrationer mellem 10 og 100 mg/l. CI 21108 forventes at have en vandopløselighed betydeligt under 1 mg/l, og det vurderes derfor, at CI 21108 ikke har været vandopløseligt ved de eksperimentelt bestemte effektkoncentrationer. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Det må antages, at flere nedbrydningsprodukter er chlorerede, aromatiske forbindelser. Der er ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af CI 21108.

CI 21108 foreslås selvklassificeret med mærkningen 'R53' (kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

Sundhedsvurdering

Farvestoffet er udelukkende tilladt i kosmetiske produkter, som er bestemt til at komme i kortvarig berøring med huden. Der må højst forekomme 5 ppm 3,3'-dimethylbenzidin i farvestoffet.

Ud fra de sparsomme oplysninger synes CI 21108 at have en lav oral toksicitet med en NOEL over 630 mg/kg legemsvægt/dag i rotter og mus. Pigmentet medfører ikke hudsensibilisering. Det kan i sjældne tilfælde medføre svag irritation og synes ikke at fremkalde kontaktallergi. Øjenirritation kan ikke udelukkes. Der kan ikke udpeges nogen kritiske effekter for CI 21108. NOEL > 630 mg/kg legemsvægt/dag.

CI 42090

Miljøvurdering

CI 42090 forventes ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på $-0,32$ forventes stoffet ikke at være potentielt bioakkumulerbart. På baggrund af QSAR-beregninger og eksperimentel bestemmelse af den akutte giftighed (EC/LC_{50}), forventes CI 42090 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer > 100 mg/l. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes er der ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af CI 42090.

Der er ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering af CI 42090.

Sundhedsvurdering

Der er set allergi hos særligt følsomme personer ved indtagelse af stoffet. Fodringsforsøg har ikke vist patologiske forandringer, og LD_{50} er fundet at være > 2000 mg/kg legemsvægt (oral rotte). På baggrund heraf vurderes det, at NOAEL kan estimeres til 2000 mg/kg legemsvægt. Den daglige acceptable indtagelse (ADI) er sat til 12,5 mg/kg legemsvægt.

CI 77007

Miljøvurdering

CI 77007 er uopløseligt i vand, og sammenholdt med en molvægt > 700 g/mol forventes stoffet ikke biotilgængeligt over for levende organismer.

Der er ikke tilstrækkeligt grundlag til at kunne foretage en selvklassificering af CI 77007.

Sundhedsvurdering

Ud fra de sparsomme, tilgængelige oplysninger synes CI 77007 ikke at fremkalde kontaktallergi. Yderligere konklusioner er ikke mulige.

DMDM hydantoin

Miljøvurdering

DMDM hydantoin forventes at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på $-2,37$ forventes stoffet ikke at være potentielt bioakkumulerbart. DMDM hydantoin forventes at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer mellem 10 og 100 mg/l. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller

nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes har det ikke været muligt at finde oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af DMDM hydantoin.

Der er ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering af DMDM hydantoin.

Sundhedsvurdering

DMDM hydantoin er en formaldehydreleaser og bør derfor anvendes med de samme forholdsregler, der gælder for formaldehyd afhængigt af den aktuelle mængde formaldehyd, der kan frigives. Den kritiske effekt for DMDM hydantoin antages at være stoffets kontaktsensibiliserende egenskaber, qua de formaldehydfrigivende egenskaber. Cosmetic Ingredient Review anbefaler, at DMDM hydantoin ikke anvendes i koncentrationer højere end, at der maksimalt kan måles 0,2 vægt-% fri formaldehyd i produktet. Ved en koncentration af DMDM hydantoin på ca. 0,6 vægt-% i en vandig formulering vil den teoretiske mængde formaldehyd, der kan frigives, svare til 0,2 vægt-%.

Oral dosering til rotter med 0,1; 0,2 eller 0,4 g/kg legemsvægt/dag i 13 på hinanden følgende dage gav ikke signifikante toksiske effekter. 0,4 g/kg legemsvægt/dag kan i dette forsøg betragtes som NOAEL for systemiske effekter.

Parabener

Miljøvurdering

Methyl-, ethyl- og propylparaben er eksperimentelt bestemt at være let bionedbrydeligt under aerobe, ilttrige forhold, mens stofferne er vist delvist nedbrydelige under anaerobe, iltfrie forhold. På baggrund af QSAR-beregninger forventes butylparaben ligeledes let bionedbrydeligt under aerobe forhold. Oktanol-vand fordelingskoefficienten for methyl-, ethyl-, propyl- og butylparaben er bestemt til henholdsvis 1,96; 2,47; 3,04 og 3,57. Det er vist at propylparaben hurtigt metaboliseres i vandlevende organismer (fisk), og det er således kun butylparaben der forventes at være potentielt bioakkumulerbart i miljøet. Methyl-, ethyl- og propylparaben forventes at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer mellem 10 og 100 mg/l, mens butylparaben forventes at være skadeligt i koncentrationer mellem 1 og 10 mg/l. Det har ikke været muligt at finde oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af methylparaben. I et *in vivo* forsøg med regnbueørreder, hvor vitellogenin induktion blev benyttet som effektparameter for østrogen effekt, blev det vist, at parabenerne ethyl-, propyl- og butylparaben havde svag østrogen effekt ved intraperitoneal eksponering i doser mellem 100 og 300 mg/kg/6. dag. Butylparaben blev i undersøgelsen vist at være det mest potente stof. Ved eksponering af propylparaben via vandfasen er der påvist østrogen aktivitet ved koncentrationer på 250 µg/l. Ved 50 µg/l kunne der ikke påvises nogen effekt.

Methyl-, ethyl- og propylparaben opfylder ikke kriterierne for miljøfareklassificering, mens butylparaben foreslås selvklassificeret med mærkningen 'N; R51/53' (miljøfarlig; giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

Sundhedsvurdering

EU kommissionen har fastsat en gruppe ADI på 10 mg/kg legemsvægt for methyl-, ethyl- og propylparaben.

The Joint FAO/WHO Expert committee on food additives (JECFA) har foreslået 1000 mg/kg legemsvægt som NOAEL for methyl-, ethyl- og propylparaben

(samlet), baseret på fodringsforsøg med rotter og hunde. Dette svarer iflg. JECFA til en gruppe ADI for mennesker på 0-10 mg/kg legemsvægt.

I et fodringsforsøg med rotter opstod der ikke teratogene effekter ved en koncentration af ethylparaben i foderet på 1% (hvilket estimeres at svare til ca. 900 mg/kg legemsvægt (NOAEL)), mens der var tegn på fosterskader ved en koncentration på 10% ethylparaben i foderet (ca. 9000 mg/kg legemsvægt (LOAEL)).

Ved subkutan injektion med 100, 400 og 600 mg butylparaben/kg legemsvægt/dag i 3 dage til rotter, blev der fundet en østrogenlignende effekt. 100 mg butylparaben/kg legemsvægt/dag kan i dette forsøg sættes som LOAEL.

I et forsøg med kaniner blev der ikke observeret effekter ved påføring af 4 mg methylparaben/kg legemsvægt i 24 timer på intakt eller skadet hud. LOAEL for positive testreaktioner med parabener i lappetest på normal hud hos sensibiliserede personer er 3%, hvilket ligger over den fastsatte grænse for parabener i kosmetik.

Methyl- og propylparaben er beskrevet som moderat irriterende ved kontakt med øjne. Øjendråber indeholdende 0,02% propylparaben og 0,04% methylparaben i en 0,9% natriumchlorid opløsning har medført svie i øjnene. Irritationen er ikke vedvarende.

Glycerylstearat

Miljøvurdering

Glycerylstearat forventes at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltrige forhold. Med en beregnet oktanol-vand fordelingskoefficient på 6,62 forventes stoffet at være potentielt bioakkumulerbart. Glycerylstearat forventes at have en vandopløselighed betydeligt under 1 mg/l, og det er derfor tvivlsomt hvorvidt stoffet vil være biotilgængeligt ved de beregnede koncentrationer for giftighed over for vandlevende organismer. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Ligeledes er der ikke fundet oplysninger om potentielle hormonforstyrrende effekter af glycerylstearat.

Der er ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering af glycerylstearat.

Sundhedsvurdering

På baggrund af de tilgængelige data er det ikke muligt at bestemme hverken systemisk eller lokal NOEL/LOEL. Glycerylstearat er svagt toksisk ved oral indtagelse, og LD₅₀-værdier er angivet til at være >32 g/kg legemsvægt. Glycerylstearat er fundet nærmest ugiftigt på kaninhud, men medførte dog moderat irritation i koncentrationer på 4-5%. I de fleste kosmetikprodukter er koncentrationen af glycerylstearat sjældent over 5%, men koncentrationer op til 25-50% kan dog forekomme. I disse størrelsesordner skønnes der ikke at være risiko for øjenirritationer.

Der er ikke fundet nogen uønsket virkning i reproduktionsforsøg. Der skønnes ikke at være risiko for toksikologiske effekter ved almindelig brug af produkter indeholdende glycerylstearat med de koncentrationer, der anvendes.

Summary and conclusions

In December 2001, eight different retailers (hobbysshops, perfumeries, department stores, toyshops, a.o.) were visited and 51 products were purchased within the product group: Shrovetide and stage make-ups. The declarations of contents (INCI declarations) of the purchased products were recorded. On this basis, four products were handed over to the Chemical Inspection Service of the Danish EPA due to lack of declaration of contents or possible infringement of the Danish Chemical Substances and Products Act. In co-operation with the Danish EPA, nine substances were singled out for environmental and health impact assessments on the basis of this survey. A brief summary and the conclusions of the assessments of the individual substances are given below.

CI 12085

Environmental impact assessment

CI 12085 is not expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of 6.55, the substance is expected to have a potential for bioaccumulation. The water solubility of CI 12085 is expected to be considerably less than 1 mg/l and it is thus doubtful whether the substance will be bioavailable to the aquatic organisms at the concentrations calculated for toxicity. It has, however, not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of CI 12085.

A self-classification with an 'R53' labelling (may cause long-term adverse effects in the aquatic environment) is proposed for CI 12085.

Health impact assessment

No information is available on the acute toxicity of the substance to humans and animals. The substance has shown mutagenic effects on microorganisms and is considered mutagenic.

Cases of allergic reactions are described in relation to cosmetic products intended to be used in the face.

No data are available that discuss NO(A)EL or LO(A)EL for the substance.

CI 15850

Environmental impact assessment

CI 15850 is not expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of -1.90, the substance is not expected to have any potential for bioaccumulation. On the basis of QSAR calculation of its acute toxicity (EC/LC₅₀), CI 15850 is expected to be harmful to aquatic organisms at concentrations of between 10 and 100 mg/l. It has not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of CI 15850.

A self-classification with an 'R52/53' labelling (harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment) is proposed for CI 15850.

Health impact assessment

Available information on CI 15850 is limited. In an investigation with patients suffering from contact allergy, the pigment was found negative in a patch test independent of whether the patients reacted to other azo colorants. The pigment causes contact allergy in mice. Thus it cannot be precluded that CI 15850 may cause contact allergy if applied in high concentrations. Long-term studies on mice and rats have not demonstrated any effects of the pigment. The effects reported in connection with the tests are supposed to be associated with ageing. Due to the limitations in the results, no ADI value was determined on the basis of the tests. No critical effect can be singled out on the basis of the available data. NOEL > 5% in food for rats corresponding to approx. 5 g/kg body weight/day.

CI 16035

Environmental impact assessment

CI 16035 is not expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of -0.55, the substance is not expected to have any potential for bioaccumulation. On the basis of QSAR calculation of its acute toxicity, CI 16035 is expected to be harmful to aquatic organisms at concentrations of > 100 mg/l. It has not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of CI 16035.

No foundation was found for an environmental risk classification of CI 16035.

Health impact assessment

Based on the limited information, no critical effects can be singled out for CI 16035. NOEL > 1000 mg/kg body weight/day. It can be concluded that, apparently, CI 16035 is not mutagenic and does not cause toxic effects on rats at repeated oral dosages of up to 1000 mg/kg body weight/day. Furthermore, CI 16035 has not proved to cause reproduction toxic effects on rats at this dose. CI 16035 does not seem to cause contact allergy.

CI 21108

Environmental impact assessment

CI 21108 is not readily biodegradable under aerobic conditions or under anaerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of 7.54, the substance is expected to have a potential for bioaccumulation. Its acute toxicity (EC/LC₅₀) towards aquatic organisms is experimentally determined to concentrations of between 10 and 100 mg/l. Its water solubility is expected to be considerably less than 1 mg/l and it is thus assessed that CI 21108 was not water soluble at the experimentally determined effect concentrations. It has not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. It must be assumed that more of its degradation products are chlorinated aromatic compounds. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of CI 21108.

A self-classification with an 'R53' labelling (may cause long-term adverse effects in the aquatic environment) is proposed for CI 21108.

Health impact assessment

The pigment is permitted exclusively in cosmetic products intended to come into contact only briefly with the skin. The content of 3,3'-dimethylbenzidine in the pigment must not exceed 5 ppm.

On the basis of the limited information, CI 21108 seems to have a low oral toxicity with a NOEL of > 630 mg/kg body weight/day in rats and mice. The pigment does not cause skin sensitisation. In rare cases, it may cause slight irritation. It seems not to cause contact allergy. Eye irritation cannot be excluded. No critical effects can be singled out for CI 21108. NOEL > 630 mg/kg body weight/day.

CI 42090

Environmental impact assessment

CI 42090 is not expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of -0.32, the substance is not expected to have any potential for bioaccumulation. On the basis of QSAR calculations and experimental determination of its acute toxicity, CI 42090 is expected to be harmful to aquatic organisms at concentrations of > 100 mg/l. It has not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of CI 42090.

No foundation was found for an environmental risk classification of CI 42090.

Health impact assessment

Allergy has occurred with particularly sensitive humans at the ingestion of the substance.

Feeding experiments have not demonstrated pathological changes and LD₅₀ is found to be > 200 mg/kg body weight (oral rat). On this basis, it is assessed that NOAEL can be estimated to be 2000 mg/kg body weight. The Daily Acceptable Intake (ADI) is estimated to be 12.5 mg/kg body weight.

CI 77007

Environmental impact assessment

As CI 77007 is insoluble in water and has a molar weight of > 700 g/mol, the substance is not expected to be bioavailable to live organisms.

Adequate foundation was not found for making a self-classification of CI 77007.

Health impact assessment

On the basis of the limited available information, CI 77007 does not seem to cause contact allergy. It is not possible to draw further conclusions.

DMDM Hydantoin

Environmental impact assessment

DMDM Hydantoin is expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of -2.37, the substance is not expected to have any potential for bioaccumulation. DMDM

Hydantoin is expected to be harmful to aquatic organisms at concentrations of between 10 and 100 mg/l. It has not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of DMDM Hydantoin.

No foundation was found for an environmental risk classification of DMDM Hydantoin.

Health impact assessment

DMDM Hydantoin is a formaldehyde releaser and the provisions applying for formaldehyde should therefore be applied dependent on the actual amount of formaldehyde potentially released. The critical effect of DMDM Hydantoin is assumed to be the contact-sensitising properties of the substance due to its capacity of releasing formaldehyde. Cosmetic Ingredient Review recommends that DMDM Hydantoin is not used in concentrations higher than free formaldehyde at a maximum of 0.2 percentage by weight can be measured in the product. At a concentration of DMDM Hydantoin of approx. 0.6 percentage by weight in an aqueous formulation, the theoretical amount of formaldehyde that may be released corresponds to 0.2 percentage by weight.

Oral dosages administered to rats at 0.1; 0.2 or 0.4 g/kg body weight/day for 13 successive days did not result in significant toxic effect. In this study, 0.4 g/kg body weight/day may be considered as NOAEL for systemic effects.

Parabens

Environmental impact assessment

Methyl, ethyl- and propyl parabens are experimentally determined to be readily biodegradable under aerobic conditions while they are shown to be partially degradable under anaerobic conditions. On the basis of QSAR calculations, butyl paraben is also expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. The octanol-water partition coefficients of methyl, ethyl, propyl and butyl parabens are determined to be 1.96; 2.47; 3.04 and 3.57, respectively. Propyl paraben has been proven to rapidly metabolise in aquatic organisms (fish) and it is thus only butyl paraben that is expected to have a potential for bioaccumulation in the environment. Methyl, ethyl and propyl parabens are expected to be harmful to aquatic organisms at concentrations of between 10 and 100 mg/l while butyl paraben is expected to be harmful at concentrations of between 1 and 10 mg/l. No information has been found on the potential endocrine disrupting effects of methyl paraben. In an *in-vivo* test with rainbow trout, in which the vitellogenin induction was applied as the effect parameter of estrogenic effects, the parabens: Ethyl, propyl and butyl parabens were proven to have weak estrogenic effects at intraperitoneal exposure with dosages of between 100 and 300 mg/kg every six days. In the same study, butyl paraben was shown to be the most potent of the four substances. At exposure with propyl paraben via the aqueous phase, estrogenic activity was demonstrated at concentrations of 250 µg/l. At concentrations of 50 µg/l, no effects could be demonstrated.

Methyl, ethyl and propyl parabens do not meet the criteria of environmental risk classification while a self-classification with a 'N; R51/53' labelling (environmentally hazardous; toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment) is proposed for butyl paraben.

Health impact assessment

The European Commission has laid down a group ADI of 10 mg/kg body weight for methyl, ethyl and propyl parabens.

The Joint FAO/WHO Expert committee on food additives (JECFA) has proposed 1000 mg/kg body weight as NOAEL for methyl, ethyl and propyl parabens (jointly) based on feeding experiments with rats and dogs. According to JECFA, this corresponds to a group ADI for humans of 0-10 mg/kg body weight.

In a feeding experiment with rats, no teratogenic effects occurred at a concentration of 1% of ethyl paraben in the feed (which is estimated to correspond to approx. 900 mg/kg body weight (NOAEL)) while there were signs of teratogenicity at a concentration of 10% of ethyl paraben in the feed (approx. 9000 mg/kg body weight (LOAEL)).

At subcutaneous injection with 100, 400 and 600 mg butyl paraben/kg body weight/day in 3 days given to rats, estrogenic effects were found. In this study, 100 mg butyl paraben/kg body weight/day can be considered as LOAEL.

In a study with rabbits, no effects were observed when 4 mg methyl paraben/kg body weight was applied to intact or damaged skin for 24 hours. LOAEL for positive test reactions with parabens in patch tests on normal skin of sensitised humans is 3%, which is above the limit laid down for parabens in cosmetics.

Methyl and propyl parabens are described as moderately irritating in case of contact with eyes. Eye drops containing 0.02% of propyl paraben and 0.04% methyl paraben in a 0.9% sodium chloride solution have caused eyes to smart. The irritation is not persistent.

Glyceryl stearate

Environmental impact assessment

Glyceryl stearate is expected to be readily biodegradable under aerobic conditions. With a calculated octanol-water partition coefficient of 6.62, the substance is expected to have a potential for bioaccumulation. The water solubility of glyceryl stearate is expected to be considerably less than 1 mg/l and it is thus doubtful whether the substance will be bioavailable to the aquatic organisms at the concentrations calculated for toxicity. It has, however, not been possible to find documentation proving that the substance or its degradation products do not constitute a potential long-term risk to the aquatic environment. Nor has any information been found on the potential endocrine disrupting effects of glyceryl stearate.

No foundation was found for an environmental risk classification of glyceryl stearate.

Health impact assessment

On the basis of the available data, it has not been possible to determine systemic or local NOEL/LOEL. Glyceryl stearate has shown low toxic effects at oral administration and LD₅₀ values are stated to be >32 g/kg body weight. Glyceryl stearate is found to be almost non-toxic on rabbit skin but did, however, cause moderate irritation at concentrations of 4-5%. In most cosmetic products, the concentration of glyceryl stearate is rarely above 5% but concentrations of up to 25-50% may, however, occur. In these orders of magnitude, no risk of eye irritations is assumed to occur.

No adverse effects have been found in reproduction tests. It is estimated that no risk of toxicological effects is likely to occur by normal use of products containing glyceryl stearate at the used concentrations.

1 Indledning

Efter anmodning fra Miljøstyrelsen har CETOX - Center for Integreret Miljø og Toksikologi - gennemført en kortlægning af produkter, der anvendes som teater- og fastelavnssminke. På baggrund af kortlægningen har Miljøstyrelsen udvalgt 9 indholdsstoffer, for hvilke der er foretaget en miljø- og sundhedsvurdering. Disse 9 stoffer er dels blevet valgt på baggrund af deres forekomst og hyppighed i de enkelte produkter, og dels på baggrund af stoffernes formodede effekter på miljø og/eller sundhed. Indholdsstoffer, der er blevet vurderet i forbindelse med tidligere projekter, er ikke medtaget i dette projekt.

1.1 Kortlægning

I december 2001 blev der ved besøg hos 8 forskellige forhandlere (hobbyforretninger, kosmetikforretninger, varehuse, legetøjsbutikker) indkøbt 51 produkter inden for produktgruppen fastelavnssminke og teatersminke, hvorefter indholdsdeklarationerne (INCI deklARATIONER) beskrevet på emballagen blev registreret. Forhandlere som Matas, IKEA, Føtex og OBS, der typisk sælger fastelavnssminke, havde i december 2001 endnu ikke produkterne på hylderne, hvorfor det ikke har været muligt at inddrage produkter fra disse forhandlere i undersøgelsen. Produktnavne og forhandlere er angivet i bilag A, tabel A.1.

Efter registreringen er indholdsstofferne grupperet i funktionsgrupper (farvestoffer, tensider, konserveringsmidler mm.) og hyppigheden, hvormed de enkelte stoffer forekommer i produkterne, er angivet i bilag A, tabel A.2. Endelig er tensider, fedtsyrer, emulgatorer mm. opdelt i specifikke stofgrupper i bilag A, tabel A.3. Hvor det har været muligt, er CAS nr. for det enkelte stof angivet.

1.2 Manglende indholdsdeklaration og indhold af ikke tilladte stoffer

Ved gennemgang af produkterne blev der registreret enkelte produkter, hvorpå indholdsdeklarationen helt manglede (bilag B, tabel B.1), samt produkter hvor der forekom stoffer, der ikke findes på kosmetikbekendtgørelsens liste /1/ over tilladte stoffer eller hvorpå der forekommer begrænsninger i forhold til deres anvendelse (bilag B, tabel B.2).

Grundet mangel på indholdsdeklaration eller mulig overtrædelse af kosmetiklovgivningen er 4 af de 51 undersøgte produkter blevet videregivet til Kemikalieinspektionen, som vil tage kontakt til de respektive forhandlere.

1.3 Miljø- og sundhedsvurdering af udvalgte indholdsstoffer

På baggrund af kortlægningen blev der i samarbejde med Miljøstyrelsen udvalgt 9 stoffer, hvorpå der er foretaget en miljø- og sundhedsvurdering. De udvalgte stoffer er følgende:

- Farvestofferne: CI 12085; CI 15850; CI 16035; CI 21108; CI 42090; CI 77007
- Konserveringsmidlerne: DMDM hydantoin; ethylparaben; methylparaben; propylparaben; butylparaben
- Emulgatoren: glycerylstearat

Miljøvurderingen omfatter stoffernes skæbne og effekt i miljøet, beskrivelse af potentielle hormonforstyrrende effekter samt forslag til selvklassificering i henhold til EU's kriterier for miljøfareklassificering /2/. I de tilfælde, hvor der ikke foreligger data for stoffernes skæbne og effekter i miljøet, er miljøvurderinger foretaget på baggrund af QSAR (Quantitative Structure - Activity Relationships) beregninger. Sundhedsvurderingen omfatter en egentlig toksikologisk profil af stofferne, hvor bl.a. regulering, toksikokinetiske egenskaber, akut og kronisk toksicitet er beskrevet.

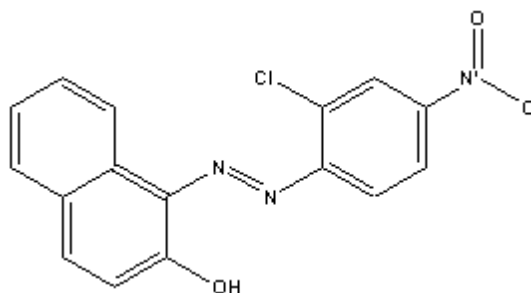
2 CI 12085

2.1 Forekomst

CI 12085 er fundet i 4 af de 51 undersøgte produkter.

2.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	Pigment Red 4; D & C Red No. 36; 1-(2-Chloro-4-nitrophenylazo)-2-naphthol; 2-Naphthalenol,1-[(2-chloro-4-nitrophenyl)azo].
CAS nr:	2814-77-9
Molekylvægt:	327,7 g/mol
Molekyleformel:	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₃
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	203,6°C (beregnet) /1/.
Kogepunkt:	480,0°C (beregnet) /1/.
Damptryk:	1,55 x 10 ⁻¹⁰ mm Hg ved 25°C (beregnet) /1/.
Opløselighed i vand:	Ingen tilgængelige oplysninger. Da stoffet er tilladt som farvestof til kosmetik, må det kunne bestå en uopløselighedsprøve baseret på en i EF vedtaget metode.
Opløselighed i fedt:	Ingen data.
Oktanolvandfordelingskoefficient (log K _{ow}):	6,55 (beregnet) /2/.

2.3 Miljøvurdering

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for CI 12085's skæbne eller effekt i litteraturen, hvorfor nedenstående vurderinger er foretaget på baggrund af QSAR-beregninger.

2.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes CI 12085 ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /3/. Dog forventes det, baseret på strukturformlen for stoffet, at der kan ske en spaltning i dobbeltbindingen mellem kvælstofatomerne, hvilket kan medføre dannelsen af polyaromatiske hydrocarboner og chlorerede monoaromatiske hydrocarboner som potentielle nedbrydningsprodukter.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, hvorvidt CI 12085 kan nedbrydes anaerobt under iltfrie forhold.

Ved QSAR-beregning af $\log K_{ow}$ opnås en værdi på 6,55 /2/. CI 12085 forventes således at være potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

2.3.2 Effekt i miljøet

På baggrund af QSAR-beregning for den akutte giftighed over for vandlevende organismer, forventes CI 12085 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer <1 mg/l. Toksiciteten (EC/LC₅₀) over for alger, krebsdyr og fisk blev beregnet til henholdsvis 0,047 mg/l, 0,408 mg/l og 0,165 mg/l /4/. Vandopløseligheden af CI 12085 er beregnet til 0,033 mg/l, hvorfor det er tvivlsomt hvorvidt den beregnede toksicitet vil kunne observeres i miljøet. Det forventes, at de potentielle nedbrydningsprodukter af CI 12085 vil have en større biotilgængelighed end moderstoffet, og det kan ikke udelukkes, at nedbrydningsprodukterne vil kunne have en toksisk effekt over for vandlevende organismer. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for denne antagelse.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets toksicitet over for jordlevende organismer. Dog må det formodes, at stoffet ved udbringning via slam til landbrugsjord vil være persistent, men ikke biotilgængeligt for jordlevende organismer, idet det primært vil være bundet til jordens organiske fraktion.

2.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger på CI 12085's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

2.3.4 Forslag til selvklassificering

CI 12085 har en ringe vandopløselighed (< 1 mg/l), stoffet forventes ikke at være let bionedbrydeligt under iltrige forhold, og stoffet er potentielt bioakkumulerbart ($\log K_{ow} > 3$). Det har ikke været muligt at finde dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. CI 12085 foreslås således selvklassificeret med mærkningen 'R53' (kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

2.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

Idet samtlige data er baseret på QSAR-beregne værdier og formodninger baseret på strukturformlen for stoffet, er ovenstående vurdering utilstrækkelig til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

2.4 Sundhedsvurdering

2.4.1 Regulering

EU klassificering: Ikke klassificeret /5/.
Grænse i fødevarer: Ikke godkendt i fødevarer /6/.
Grænse i fødevareremballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareremballage /7/.

Grænse i kosmetik: Farvestoffet er tilladt i alle kosmetiske produkter. Må maksimalt udgøre 3% i det færdige produkt. Ligeledes tillades uopløselige barium-, strontium- og zirkoniumlakker, -pigmenter og salte af disse farvestoffer, såfremt de består en uopløselighedsprøve baseret på en i EF vedtaget metode /8/.

2.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Ved anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til 0.3×10^{-6} mg/cm²/time /9/.

Biotransformation

Ingen tilgængelige oplysninger.

2.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Ingen tilgængelige oplysninger.

Hudkontakt

Ingen tilgængelige oplysninger.

Irritation

Ingen tilgængelige oplysninger.

2.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Der er beskrevet tilfælde af allergi ved anvendelse af stoffet i kosmetiske produkter, nærmere betegnet i ansigtspulver og blusher (ansigtsrødt) /10/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Stoffet anses for mutagen. Stoffet har fremkaldt mutationer i mikroorganismer; 100 µg/plade med metabolisk aktivering har medført mutationer i Salmonella typhimurium. Et andet forsøg uden metabolisk aktivering viste mutationer i Salmonella typhimurium ved 5 µg/plade /11, 12, 13/.

Forplantning og foster

Stoffet har ikke medført strukturelle misdannelser i undersøgelser med rotter og kaniner /14/.

Kræft

Ingen tilgængelige oplysninger.

Organer

Ingen tilgængelige oplysninger.

2.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

Der er ingen tilgængelige oplysninger om stoffets akutte giftighed på mennesker og dyr. Stoffet har vist mutagene effekter på mikroorganismer, og anses for mutagen.

Der er beskrevet allergi tilfælde ved anvendelse i kosmetiske produkter til ansigtet.

Der er ikke data som belyser NO(A)EL eller LO(A)EL for stoffet.

2.5 Litteraturliste

- /1/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.
- /2/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /3/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /4/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /5/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /6/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /7/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /8/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /9/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /10/ de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.
- /11/ Moller, P., Wallin, H. Genotoxic hazards of azo pigments and other colorants related to 1-phenylazo-2-hydroxynaphthalene. MUTAT RES 2000;462(1):13-30.
- /12/ Miyagoshi, M., Hayakawa, Y., Nagayama, T. Studies on the mutagenicity of cosmetic azo-dyes. Eisei Kagaku (J Hyg Chem) 1983;29:212-20.
- /13/ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). USA: SilverPlatter International N.V. CHEM-BANK on CD-ROM, updated January, 2001.
- /14/ Schardein, J.L. Chemically induced birth defects. 3 ed. New York (NY): Marcel Dekker; 2000.

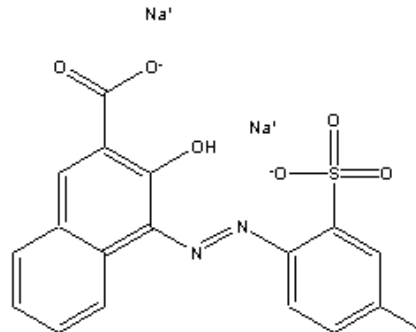
3 CI 15850

3.1 Forekomst

CI 15850 er fundet i 19 af de 51 undersøgte produkter.

3.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	2-Naphthalenecarboxylsyre,3-hydroxy-4-[(4-methyl-2-sulfophenyl)azo]-,dinatrium salt, D&C red No.6, Pigment Red 57, Lithol Rubine BCA
CAS nr:	5858-81-1
Molekylvægt:	430,3 g/mol
Molekyleformel:	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ Na ₂ O ₆ S
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	348,9°C (beregnet) /1/.
Kogepunkt:	791,7°C (beregnet) /1/.
Damptryk:	3,2 x 10 ⁻²¹ mm Hg ved 25°C (beregnet) /1/.
Opløselighed i vand:	116,2 g/l ved 25°C (beregnet) /1/.
Opløselighed i fedt:	Ingen data.
Oktanolvand fordelings- koefficient (log K _{ow}):	-1,90 (beregnet) /1/.

3.3 Miljøvurdering

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for CI 15850's skæbne og effekt i litteraturen, hvorfor nedenstående vurderinger er foretaget på baggrund af QSAR-beregninger.

3.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes CI 15850 ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /2/. Dog forventes det, baseret på strukturformlen for stoffet, at der kan ske en spaltning af dobbeltbindingen mellem kvælstofatomerne, hvilket kan medføre dannelsen af polyaromatiske og monoaromatiske hydrocarboner som potentielle nedbrydningsprodukter.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for bionedbrydning af CI 15850 under anaerobe, iltfrie forhold.

Oktanolvandfordelingskoefficienten ($\log K_{ow}$) er bestemt til $-1,90$ /1/. CI 15850 forventes således ikke at være potentielt bioakkumulerbart.

3.3.2 Effekt i miljøet

På baggrund af QSAR-beregning for den akutte giftighed over for vandlevende organismer, forventes CI 15850 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer mellem 10 og 100 mg/l. Toksiciteten (EC/LC_{50}) over for alger, krebsdyr og fisk blev beregnet til henholdsvis 69 mg/l, 45 mg/l og 56 mg/l /3/. Vandopløseligheden af CI 15850 er beregnet til 116,2 g/l og således betydelig højere end den beregnede akutte toksicitet. Det kan ikke udelukkes, at potentielle nedbrydningsprodukter af CI 15850 vil kunne have en toksisk effekt over for vandlevende organismer, der er større end giftigheden bestemt for moderstoffet. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for denne antagelse.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer, ligesom det ikke har været muligt at finde data for stoffets akutte eller kroniske effekt over for jordlevende organismer. Det må formodes, at stoffet f.eks. ved udbringning via slam til landbrugsjord vil være persistent, og med dets høje vandopløselighed rimeligt biotilgængeligt for jordlevende organismer.

3.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om CI 15850's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

3.3.4 Forslag til selvklassificering

Idet den akvatiske giftighed af CI 15850 forventes at være kendetegnet ved en EC/LC_{50} mellem 10 og 100 mg/l, og stoffet ikke forventes at være let bionedbrydeligt under iltrige forhold foreslås, at stoffet selvklassificeres med mærkningen 'R52-53' (skadelig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

3.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

Idet samtlige data er baseret på QSAR-beregnete værdier og formodninger baseret på strukturformlen for stoffet, er ovenstående vurdering utilstrækkelig til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

3.4 Sundhedsvurdering

3.4.1 Regulering

EU klassificering: Ikke klassificeret /4/.

Grænse i fødevarer: Tilladt som farvestof i fødevarer. Maksimumværdi er ikke angivet /5/.

Grænse i fødevareremballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareremballage /6/.

Grænse i kosmetik: Farvestoffet er tilladt i alle kosmetiske produkter /7/.

3.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Med anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til $2,4 \times 10^{-5}$ mg/cm²/time /8/.

Biotransformation

Ingen tilgængelige informationer.

3.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Ingen tilgængelige informationer.

Hudkontakt

Ingen tilgængelige informationer.

Irritation

Ingen tilgængelige informationer.

3.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

CI 15850 blev testet positiv i en SLNA test (Sensitive mouse lymph node assay), der bruges til at påvise kontaktallergener. Musene blev eksponeret med 2% af farvestoffet ved en intradermal injektion, efterfulgt af 1% på begge sider af ørerne 5 dage senere /9/.

Farvestoffet blev ikke fundet positivt i en patch test, hvor patienter med en formodet kontaktallergi var blevet testet positiv for reaktion mod p-aminoazobenzon. Heller ikke patienter med kontaktallergi og negativ test for reaktion mod p-aminoazobenzon blev fundet positive i en patchtest for CI 15850 /10/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Ingen tilgængelige informationer.

Forplantning og foster

Der blev ikke observeret effekter af farvestoffet CI 15850 eksponeret in utero hos rotter /11/.

Kræft

Langtids-fodringsforsøg på rotter og mus har ikke vist overbevisende tegn på kræftfremkaldende effekt ved stoffet /11/.

Organer

Ingen toksikologiske effekter i langtidsstudier (mus; 0,05; 1,0 eller 5% CI 15850 i foderet i 104 uger, rotter; 0,05, 0,3 eller 2% i foderet i 12 måneder) /11/.

3.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

De tilgængelige oplysninger om CI 15850 er sparsomme. I en undersøgelse med patienter, der havde kontaktallergi, blev pigmentet fundet negativ i en patchtest uafhængig af om patienterne reagerede på en anden azofarve. Farvestoffet

fremkalder kontaktallergi hos mus. Det kan derfor ikke udelukkes, at CI 15850 kan fremkalde kontaktallergi hvis det anvendes i høje koncentrationer. Langtidsforsøg med både mus og rotter har ikke påvist nogen effekt af farvestoffet. De effekter der blev rapporteret, i forbindelse med forsøgene, menes at være aldersbetinget. Pga. begrænsninger i resultaterne blev der ikke fastsat en ADI (Acceptable Daily Intake) værdi på baggrund af forsøgene. På baggrund af de foreliggende data kan der ikke udpeges en kritisk effekt. NOEL (No Observed Effect Level) > 5% i føde til rotter, svarende til ca. 5 g/kg legemsvægt/dag.

3.5 Litteraturliste

- /1/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.
- /2/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /3/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /4/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /5/ Fødevaredirektoratet Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /6/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /7/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /8/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /9/ Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Nakamura, A. Application of sensitive mouse lymph node assay for detection of contact sensitization capacity of dyes. *Journal of Applied Toxicology* 1996; 16(4):349-54.
- /10/ Thierbach, M.A.C., Geursen-Reitsma, A.M., van Joost, Th. Sensitization to azo dyes: negative patch tests to yellow and red azo dyes in printed paper. *Contact Dermatitis* 1992;27(1):22-6.
- /11/ International Agency for Research on Cancer (IARC). Some aromatic azo compounds. Lyon: IARC; 1975 (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man; vol. 8).

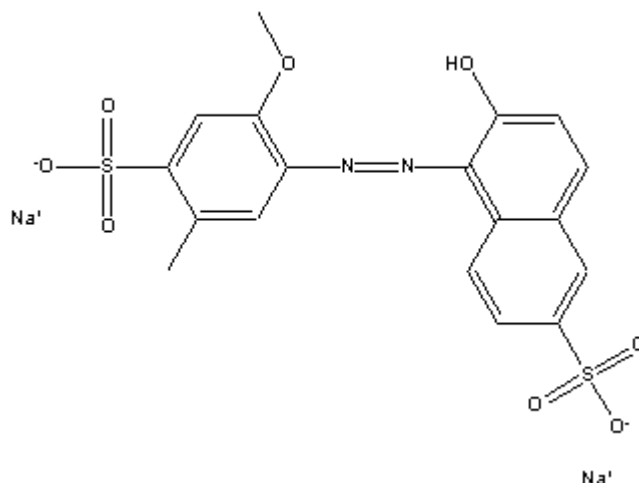
4 CI 16035

4.1 Forekomst

CI 16035 er fundet i 12 af de 51 undersøgte produkter.

4.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	FD&C Red No. 40; Food Red 17; Allura Red AC; 2-naphthalenesulfonic acid, 6-hydroxy-5-((2-methoxy-5-methyl-4-sulfohenyl)azo)-, disodium salt (9CI)
CAS nr:	25956-17-6
Molekylvægt:	469,4 g/mol
Molekyleformel:	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	349,8°C (beregnet) /1/.
Kogepunkt:	871,9°C (beregnet) /1/.
Damptryk:	1,25 x 10 ⁻²³ mm Hg v. 25°C (beregnet) /1/.
Opløselighed i vand:	22.5% v. 25°C (1.3% i 50% alkohol) /2/.
Opløselighed i fedt:	Ingen data.
Oktanolvandfordelingskoefficient (log K _{ow}):	-0.55 (beregnet) /3/.

4.3 Miljøvurdering

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for CI 16035's skæbne og effekt i litteraturen, hvorfor nedenstående vurderinger er foretaget på baggrund af QSAR-beregninger.

4.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes CI 16035 ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /4/. Baseret på strukturformlen for stoffet forventes det, at der kan ske en spaltning i dobbeltbindingen mellem kvælstofatomerne, hvilket kan medføre dannelsen af

polyaromatiske og monoaromatiske hydrocarboner som potentielle nedbrydningsprodukter.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for bionedbrydning af CI 16035 under anaerobe, iltfrie forhold.

Ved QSAR-beregning af log K_{ow} opnås en værdi på $-0,55 /3/$. CI 16035 forventes således ikke at være potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

4.3.2 Effekt i miljøet

På baggrund af QSAR-beregning for den akutte giftighed over for vandlevende organismer, forventes CI 16035 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer > 100 mg/l. Toksiciteten (EC/LC₅₀) over for alger, krebsdyr og fisk blev beregnet til henholdsvis 14516 mg/l, 175 mg/l og 1244 mg/l /5/. Det kan ikke udelukkes, at potentielle nedbrydningsprodukter af CI 16035 vil kunne have en toksisk effekt over for vandlevende organismer, der er større end giftigheden bestemt for moderstoffet. Det har ikke været muligt at finde dokumentation for denne antagelse.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer, ligesom det ikke har været muligt at finde data for stoffets akutte eller kroniske effekt over for jordlevende organismer. Det må formodes, at stoffet f.eks. ved udbringning via slam til landbrugsjord vil være persistent, og med dets høje vandopløselighed rimeligt biotilgængeligt for jordlevende organismer.

4.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om CI 16035's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

4.3.4 Forslag til selvklassificering

På baggrund af stoffets store vandopløselighed og potentielt lave giftighed over for akvatiske organismer, samt potentielt lave bioakkumulerbarhed, er der ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering.

4.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

Idet samtlige data er baseret på QSAR-beregnete værdier og formodninger baseret på strukturformlen for stoffet, er ovenstående vurdering utilstrækkelig til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

4.4 Sundhedsvurdering

4.4.1 Regulering

EU klassificering: Ikke klassificeret /6/.

Grænse i fødevarer: Tilladt som farvestof i fødevarer. Maksimalværdien er op til 500 mg/kg i alt for en række farvestoffer (i drikkevarer 200 mg/l) /7/.

Grænse i fødevareemballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareemballage /8/.

Grænse i kosmetik: Farvestoffet er tilladt i alle kosmetiske produkter /9/.

4.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Ved anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til $0,16 \times 10^{-3} \text{ mg/cm}^2/\text{time}$ /10/.

Biotransformation

Ingen tilgængelige oplysninger.

4.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Ingen tilgængelige oplysninger.

Hudkontakt

Ingen tilgængelige oplysninger.

Irritation

Ingen tilgængelige oplysninger.

4.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Kontaktallergi er ikke blevet rapporteret /11/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

CI 16035 blev testet negativ i Ames test /12/.

Forplantning og foster

Oral dosering af drægtige hunrotter med op til 1000 mg/kg legemsvægt/dag på dag 0-19 i drægtighedsperioden medførte ingen bivirkninger på moderdyrene eller deres fostre /13/.

Kræft

Ingen tilgængelige oplysninger.

Organer

Ingen tilgængelige oplysninger.

4.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

Ud fra de sparsomme oplysninger kan der ikke udpeges en kritisk effekt for CI 16035. NOEL > 1000 mg/kg legemsvægt/dag. Det kan konkluderes, at CI 16035 tilsyneladende ikke er mutagent og medfører ikke toksikologiske effekter på rotter ved gentagen oral dosering op til 1000 mg/kg legemsvægt/dag. Desuden har CI 16035 vist sig ikke at medføre reproduktionstoksikologiske effekter hos rotter ved nævnte dosis. CI 16035 synes ikke at fremkalde kontaktallergi.

4.5 Litteraturliste

- /1/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.
- /2/ O'Neil, M.J., et al, editors. The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2001.
- /3/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /4/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /5/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /6/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /7/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /8/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /9/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /10/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /11/ de Groot, A.C., Weyland J.W., Nater J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.
- /12/ National Toxicological Program Factsheet. Allura Red C.I.16035; 2001.
- /13/ Shepard, T.H. Catalog of teratogenic agents. 10 ed. Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 2001.

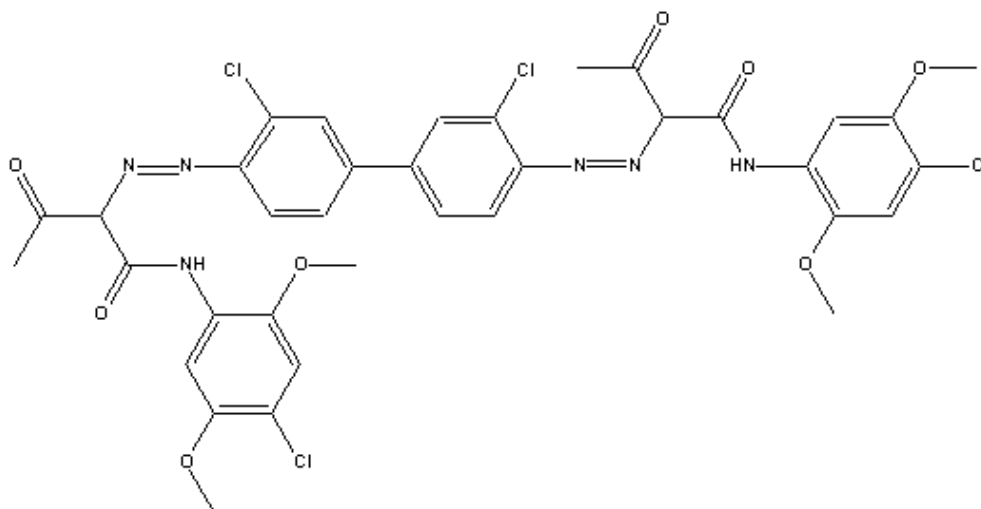
5 CI 21108

5.1 Forekomst

CI 21108 er fundet i 1 af de 51 undersøgte produkter. Dette er udvalgt da det udelukkende er tilladt i kosmetiske produkter, som er stemt til kun at komme i kortvarig berøring med huden.

5.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	Pigment Yellow 83; Acetoacetanilide, 2,2''-((3,3' dichloro-4,4'-Biphenylylene)bis(azo)bis (4'-Chloro-2',5'-dimethoxy-Butanamide
CAS nr:	5567-15-7
Molekylvægt:	818,5 g/mol
Molekyleformel:	C ₃₆ H ₃₂ Cl ₄ N ₆ O ₈
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	999,1°C (beregnet) /1/.
Kogepunkt:	349,8°C (beregnet) /1/.
Damptryk:	1,8 x 10 ⁻²⁵ mm Hg (beregnet) /1/.
Opløselighed i vand:	7,6 x 10 ⁻⁷ mg/l ved 25°C (beregnet) /1/.
Opløselighed i fedt:	Ingen data.
Oktanolvandfordelingskoefficient (log K _{ow}):	7,54 (beregnet) /2/.

5.3 Miljøvurdering

5.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes CI 21108 ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /3/. Foreliggende data for eksperimentel bestemmelse af bionedbrydelighed under aerobe forhold angiver, at CI 21108 elimineres mellem 65 og 83% efter 15 dage, når stoffet testes i en

Zahn-Wellens Test (OECD 302B). Mellem 20 og 50% af elimineringen skyldes adsorption /4/. CI 21108 nedbrydes ikke under anaerobe, iltfrie forhold, 0% nedbrydning er påvist efter en testperiode på 56 dage /4/.

Ved QSAR-beregning af $\log K_{ow}$ opnås en værdi på 7,54 /2/. Sammenholdt med en molvægt på 818,5 g/mol forventes CI 21108 dog ikke at være biotilgængeligt for akvatiske organismer og således heller ikke potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

5.3.2 Effekt i miljøet

På baggrund af QSAR-beregning for den akutte giftighed over for vandlevende organismer, forventes CI 21108 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer < 1 mg/l. Den akutte toksicitet (EC/LC₅₀) over for alger og krebsdyr blev beregnet til henholdsvis 0,05 mg/l og 0,06 mg/l /5/. Ved eksperimentel bestemmelse af giftigheden er LC₅₀-værdien over for regnbueørreder (*Oncorhynchus mykiss*) i et 48 timers gennemstrømningsforsøg bestemt til 18 mg/l /6/. Idet vandopløseligheden af CI 21108 er ringe (beregnet til 0,008 mg/l) /5/, forventes CI 21108 ikke at forekomme i koncentrationer i miljøet, hvor ovenstående akutte effekter vil kunne observeres. Ligeledes forventes det ikke, at der vil kunne forekomme langtidseffekter af stoffet, idet stoffet med en molvægt på > 700 g/mol ikke forventes at være biotilgængeligt for akvatiske organismer. Det må forventes, at nedbrydningsprodukter af CI 21108 vil have en større biotilgængelighed end moderstoffet (grundet lavere molvægt) og således vil kunne have en toksisk effekt over for vandlevende organismer, der er større end giftigheden af moderstoffet. Der har ikke kunnet findes dokumentation for denne antagelse.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for akvatiske organismer eller akut og kronisk toksicitet over for jordlevende organismer. Dog må det formodes, at stoffet ved udbringning via slam til landbrugsjord vil være persistent, men ikke biotilgængeligt for jordlevende organismer, idet det primært vil være bundet til jordens organiske fraktion.

5.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om CI 21108's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

5.3.4 Forslag til selvklassificering

Stoffet har en ringe vandopløselighed (< 1 mg/l), og det forventes ikke at være let bionedbrydeligt under iltrige forhold og $\log K_{ow}$ er > 3 . Desuden er der ikke fundet dokumentation for, at stoffet eller nedbrydningsprodukter heraf ikke udgør potentiel langvarig fare for vandmiljøet. Det må antages, at flere nedbrydningsprodukter er chlorerede aromatiske forbindelser. På denne baggrund foreslås, at stoffet selvklassificeres med mærkningen 'R53' (kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

5.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

Idet samtlige data er baseret på QSAR-beregnete værdier og formodninger baseret på strukturformlen for stoffet, er ovenstående vurdering utilstrækkelig til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

5.4 Sundhedsvurdering

5.4.1 Regulering

EU klassificering:	Ikke klassificeret /7/.
Grænse i fødevarer:	Ikke tilladt i fødevarer /8/.
Grænse i fødevareemballage:	Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareemballage /9/.
Grænse i kosmetik:	Farvestof, der udelukkende er tilladt i kosmetiske produkter, som er bestemt til kun at komme i kortvarig berøring med huden. Maksimalt 5 ppm 3,3'-dimethylbenzidin i farvestoffet/10/.

5.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Med anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til $3,3 \times 10^{-12}$ mg/cm²/time /11/.

Biotransformation

CI 21108 blev ikke optaget efter oral indtagelse, og undergik ikke metabolisk omdannelse til DCB eller 3,3'-dimethylbenzidin hos mus og rotter /12/.

5.4.3 Akut toksicitet

Lav oral toksicitet hos mus og rotter /13/.

Både mus og rotter tolererede op til 630 mg/kg legemsvægt/dag CI 21108 i føden uden at vise tegn på toksikologiske effekter. Ingen uønskede bivirkninger på vækst, fødeindtagelse, helbred, overlevelse eller på histologiske præparater /12/.

Indtagelse

Ingen tilgængelige oplysninger.

Hudkontakt

Ingen tilgængelige oplysninger.

Irritation

CI 21108 kan i sjældne tilfælde medføre til svag hudirritation hos kaniner. Moderat øjenirritation er set hos kaniner /13/.

5.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Et fortyndet præparat med CI 21108 medførte ikke sensibilisering hos marsvin /12/.

Kontaktallergi er ikke blevet rapporteret /14/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Ingen tilgængelige oplysninger.

Forplantning og foster

Ingen tilgængelige oplysninger.

Kræft

Forsøg hos rotter og mus gav ingen tegn på, at CI 21108 er cancerogen. Undersøgelserne var dog begrænsede /12/.

Organer

Ingen tilgængelige oplysninger.

5.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

Farvestoffet er udelukkende tilladt i kosmetiske produkter, som er bestemt til at komme i kortvarig berøring med huden. Der må højst forekomme 5 ppm 3,3'-dimethylbenzidin i farvestoffet.

Ud fra de sparsomme oplysninger synes CI 21108 at have en lav oral toksicitet med en NOEL over 630 mg/kg legemsvægt/dag i rotter og mus. Pigmentet medfører ikke hudsensibilisering. Det kan i sjældne tilfælde medføre svag irritation og synes ikke at fremkalde kontaktallergi. Øjenirritation kan ikke udelukkes. Der kan ikke udpeges nogen kritiske effekter for CI 21108. NOEL > 630 mg/kg legemsvægt/dag

5.5 Litteraturliste

- /1/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.
- /2/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /3/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /4/ IUCLID 2000. CD-ROM. Public data on high volume chemicals. Year 2000 edition, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau. Ispra Italy.
- /5/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /6/ AQUIRE. U.S. EPA Ecotox Database System. <http://www.epa.gov/med/databases/databases.html#aquire>
- /7/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /8/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /9/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /10/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /11/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.

- /12/ Leuschner, F. Carcinogenicity studies on different diarylide yellow pigments in mice and rats. *Toxicol Lett* 1978;2(5):253-60.
- /13/ BIBRA Working Group. Toxicity Profile. Pigment yellow 83. Carshalton: BIBRA International; 1996.
- /14/ de Groot. A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.

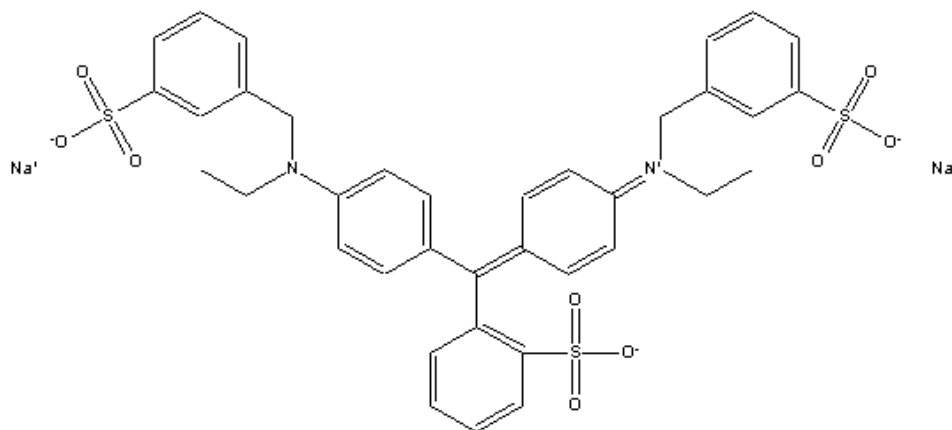
6 CI 42090

6.1 Forekomst

CI 42090 er fundet i 11 af de 51 undersøgte produkter.

6.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	FD&C Blue No. 1, Brilliant Blue FCF; Acid Blue 9; Benzenemethanaminium, N-ethyl-N-[4-[[4-[ethyl[(3-sulfophenyl)methyl]amino]phenyl](2-sulfophenyl)methylene]-2,5-cyclohexadien-1-ylidene]-3-sulfo-, inner salt, disodium salt
CAS nr:	3844-45-9
Molekylvægt:	792,8 g/mol
Molekyleformel:	C ₃₇ H ₃₄ N ₂ Na ₂ O ₉ S ₃
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	283°C /1/.
Kogepunkt:	1184°C (beregnet) /2/.
Damptryk:	7,3 x 10 ⁻³⁷ mm Hg (beregnet) /2/.
Opløselighed i vand:	260 g/l /3/.
Opløselighed i fedt:	Så godt som uopløselig i vegetabiliske olier /4/.
Oktanolvand fordelings- koefficient (log K _{ow}):	- 0,32 (beregnet) /5/.

6.3 Miljøvurdering

6.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes CI 42090 ikke at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /6/.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for bionedbrydning af CI 42090 under anaerobe, iltfrie forhold.

Ved QSAR-beregning af log K_{ow} opnås en værdi på $-0,32$ /5/. CI 42090 forventes således ikke potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

6.3.2 Effekt i miljøet

Med en molvægt på $792,8$ g/mol forventes CI 42090 ikke at være biotilgængeligt for organismer i miljøet. Toksiciteten af stoffet forventes derfor at være lav. Dette bekræftes af de beregnede og målte værdier for toksiciteten af CI 42090 over for vandlevende organismer. Ved QSAR-beregning for den akutte toksicitet forventes CI 42090 at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer > 100 mg/l. Toksiciteten (EC_{50}) over for alger er beregnet til 230 mg/l /7/. Toksiciteten (EC_{50}) over for dafnier (*Daphnia magna*) er i et 48 timers statisk forsøg bestemt til > 97 mg/l /8/, mens toksiciteten (LC_{50}) over for ørreder (*Oncorhynchus sp.*) i et 96 timers statisk forsøg er bestemt til 239 mg/l /8/. Det forventes, at potentielle nedbrydningsprodukter af CI 42090 vil have en større biotilgængelighed end moderstoffet, og det kan derfor ikke udelukkes, at nedbrydningsprodukter vil kunne have en toksisk effekt over for vandlevende organismer, der er større end giftigheden af moderstoffet. Der har ikke kunnet findes dokumentation for denne antagelse.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer, ligesom det ikke har været muligt at finde data for stoffets akutte eller kroniske effekt over for jordlevende organismer. Det må formodes, at stoffet f.eks. ved udbringning via slam til landbrugsjord vil være rimeligt persistent.

6.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om CI 42090's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

6.3.4 Forslag til selvklassificering

På baggrund af stoffets store vandopløselighed og lave giftighed over for akvatiske organismer, samt potentielt lave bioakkumulerbarhed er der ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering.

6.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

De angivne data for CI 42090 vurderes at være utilstrækkelige til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

6.4 Sundhedsvurdering

6.4.1 Regulering

- EU klassificering: Ikke klassificeret /9/.
- Grænse i fødevarer: Tilladt som farvestof i fødevarer. Maksimalværdien er op til 500 mg/kg i alt for en række farvestoffer (i drikkevarer, 200 mg/l) /10/.
- Grænse i fødevareremballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareremballage /11/.
- Grænse i kosmetik: Farvestoffet er tilladt i alle kosmetiske produkter /12/.

6.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Undersøgelser på rotter, kaniner og hunde tyder på, at stoffet absorberes dårligt. Stoffet udskilles næsten fuldstændig efter oral og subkutan indgivelse /13/.

Med anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til $4,1 \times 10^{-16}$ mg/cm²/time /14/.

Biotransformation

Rotter blev doseret oralt med en 2% vandig opløsning af stoffet svarende til 200 mg/rotte. Næsten alt farvestoffet var udskilt uændret gennem fæces 40 timer efter indgivelse. Ved indgivelse via mavesonde blev 89% udskilt med fæces og intet blev fundet i urinen. Ved subkutan injektion af 80-100 mg blev 77% genfundet i fæces og 2,5% i urinen /13/.

6.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Ved oral indgift til rotter er LD₅₀ fundet at være > 2 g/kg legemsvægt. Det daglige acceptable indtag (ADI) er sat til 12,5 mg/kg legemsvægt /15, 16/.

Hudkontakt

Ved subkutan injektion af stoffet til mus er LD₅₀ fundet til 4600 mg/kg legemsvægt /15/.

Irritation

Stoffet virker irriterende på huden hos mennesker, og på øjnene hos kaniner /17/.

6.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Farvestoffer i fødevarer kan fremkalde nældefeber, ødemer og astma ved indtagelse. Undersøgelse af forskellige farvestoffers allergifremkaldende effekt på allergipatienter viste at 14% reagerede på CI 42090 ved indtagelse /18/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Stoffet har medført DNA-skader i rotter, der fik stoffet oralt, samt forskellige genotoksiske effekter i cellekulturer fra pattedyr. Resultater fra Ames test har generelt ikke vist tegn på mutagenicitet /17/.

Forplantning og foster

Undersøgelse med stoffet har ikke vist, at det kunne medføre strukturelle misdannelser /19/.

Grupper af unge rotter fik indsprøjet farvestoffet under huden to gange dagligt i 3 dage. Farvestoffet blev indgivet i vandige opløsninger på 250 mg/kg legemsvægt i hver injektion. Der blev ikke påvist østrogen effekt eller fundet andre abnormiteter /13/.

Kræft

Kroniske fodringsundersøgelser med rotter og mus har ikke vist overbevisende tegn på kræftfremkaldende effekt ved stoffet /17/.

Natriumsaltet af CI 42090 har medført kræft på rotter. Der blev dannet fibrosarcomer på injektionsstedet i rotterne ved gentagne subkutane injektioner. Der var ingen indberetninger eller epidemiologiske studier tilgængelige for IARC.

IARC har vurderet, at stoffet ikke kan klassificeres med hensyn til kræftfremkaldende effekt på mennesker (Gruppe 3) /20/.

Organer

Daglige indsprøjtninger (injektionssted ikke oplyst) af 2 mg af stoffet over 30 dage tåles godt af mus. Nogle dyr viste opsvulmen af lever og milt efter indgivelse af 4 mg totalt. Man så ingen skader på mus, der fik 120 mg oralt over 19 dage /13/.

To grupper af beagle hunde på henholdsvis fem og tre hunde, 6-7 måneder gamle, fik indgivet 2% henholdsvis 1% af stoffet med foderet i et år. Der blev ikke fundet kliniske tegn eller tegn på makroskopiske eller mikroskopiske patologiske effekter hos dyr, der havde indtaget stoffet /20/.

Fire grupper af 15 hanrotter og 15 hunrotter fik med foderet 0%, 0,03%, 0,3% og 3% af stoffet over en periode på 75 uger. Der blev ikke fundet hæmning af vækst eller fødeindtagelse hos dyrene. Dødeligheden var øget i 3% gruppen på grund af en åndedrætsinfektion, der ikke var stof relateret. Hæmatologiske fund var normale /13/.

6.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

Der er set allergi hos særligt følsomme personer ved indtagelse af stoffet. Fodringsforsøg har ikke vist patologiske forandringer, og LD₅₀ er fundet at være > 2000 mg/kg legemsvægt (oral rotte). På baggrund heraf vurderes det, at NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) kan estimeres til 2000 mg/kg legemsvægt. Den daglige acceptable indtagelse (ADI) er sat til 12,5 mg/kg legemsvægt.

6.5 Litteraturliste

- /1/ Chemfinder; 2001. (<http://chemfinder.cambridgesoft.com>).
- /2/ U.S. EPA (2000): EPISuite v.3.10.
- /3/ BASF. FD & C Blue no. 1. Sicovit, Sicomet. Technical Information; 1997. p. 14. (<http://www.suppliercd.com/scd10/BASF0001/Attach/me341ep.pdf>).
- /4/ O'Neil, M.J., et al. editors. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2001.
- /5/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /6/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /7/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /8/ AQUIRE. U.S. EPA Ecotox Database System. <http://www.epa.gov/med/databases/databases.html#aquire>

- /9/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /10/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri; 2000.
- /11/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /12/ Miljø- og Energiministeriets bek. nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /13/ IPCS INCHEM; 2001. (<http://www.inchem.org/search.html>).
- /14/ U.S. EPA (2000): DermWin v.1.42.
- /15/ Lewis, Sr. R.J. Sax's dangerous properties of industrial materials. Vol 2: A-G. 9 ed. New York (NY): Van Nostrand Reinhold; 1995.
- /16/ Reynolds, J.E.F., editor. Martindale: the extra pharmacopoeia. 31 ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996.
- /17/ BIBRA Working Group. Toxicity profile. Brilliant Blue FCF. Carshalton: BIBRA International; 1990.
- /18/ Mikkelsen, H., Larsen, J.C., Tarding, F. Hypersensitivity reactions to food colours with special reference to the natural colour annatto extract (butter colour) [abstract]. Arch Toxicol 1978;(Suppl 1):141-3.
- /19/ Schardein, J.L. Chemically induced birth defects. 3 ed. New York (NY): Marcel Dekker; 2000.
- /20/ International Agency for Research on Cancer (IARC). Brilliant blue CFC: diammonium and disodium salts. I: Some aromatic amines and related nitro compounds - hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals. Lyon: IARC; 1978. p.171-86.

7 CI 77007

7.1 Forekomst

CI 77007 er fundet i 21 af de 51 undersøgte produkter.

7.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	Ultramarine blue; pigment blue 29
CAS nr:	57455-37-5
Molekylvægt:	971,50 g/mol
Molekyleformel:	$\text{Na}_7\text{Al}_6\text{Si}_6\text{O}_{24}\text{S}_3$
Strukturformel:	Ingen data.
Smeltepunkt:	Ingen data.
Kogepunkt:	Ingen data.
Damptryk:	Ingen data.
Opløselighed i vand:	Uopløseligt /1/.
Opløselighed i fedt:	Ingen data.
Oktanolvandfordelingskoefficient (log K_{ow}):	Ingen data.

7.3 Miljøvurdering

7.3.1 Skæbne i miljøet

Der er ingen tilgængelige oplysninger om CI 77007's skæbne i miljøet, dog forventes stoffet at være stabilt og utilgængeligt for mikrobiel nedbrydning.

7.3.2 Effekt i miljøet

Der er ingen tilgængelige oplysninger om CI 77007's effekt i miljøet. Pigmentet er et uorganisk salt og kun aluminium forventes at kunne bidrage til en toksicitet af stoffet. Aluminium er akut giftigt (EC/LC₅₀) over for akvatiske organismer i koncentrationer < 1 mg/l /2/. Det forventes at aluminium er stærkt bundet i pigmentet og således ikke giftigt over for levende organismer. Endelig forventes stoffet på baggrund af den høje molvægt på 971,5 g/mol ikke at være biotilgængeligt for levende organismer.

7.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Ingen tilgængelige oplysninger

7.3.4 Forslag til selvklassificering

Der er ikke tilstrækkeligt grundlag for at kunne foretage en selvklassificering af CI 77007.

7.4 Sundhedsvurdering

7.4.1 Regulering

- EU klassificering: Ikke klassificeret /3/.
- Grænse i fødevarer: Ikke tilladt i fødevarer /4/.
- Grænse i fødevareemballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareemballage /5/.
- Grænse i kosmetik: Farvestoffet er tilladt i alle kosmetiske produkter /6/.

7.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder
Ingen tilgængelige oplysninger.

Biotransformation
Ingen tilgængelige oplysninger.

7.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse
Ingen tilgængelige oplysninger.

Hudkontakt
Ingen tilgængelige oplysninger.

Irritation
Ingen tilgængelige oplysninger.

7.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)
Kontaktallergi er ikke blevet rapporteret /7/.

Mutagenicitet (arveanlæg)
Ingen tilgængelige oplysninger.

Forplantning og foster
Ingen tilgængelige oplysninger.

Kræft
Ingen tilgængelige oplysninger.

Organer
Ingen tilgængelige oplysninger.

7.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

Ud fra de sparsomme, tilgængelige oplysninger, synes CI 77007 ikke at fremkalde kontaktallergi. Yderligere konklusioner er ikke mulige.

7.5 Litteraturliste

- /1/ The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 3 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2001.
- /2/ AQUIRE. U.S. EPA Ecotox Database System.
<http://www.epa.gov/med/databases/databases.html#aquire>
- /3/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /4/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /5/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001 (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /6/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /7/ de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.

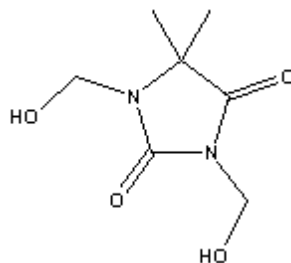
8 DMDM hydantoin

8.1 Forekomst

DMDM hydantoin er fundet i 5 af de 51 undersøgte produkter.

8.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn: 1,3-bis (hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-2,4-imidazolidindion
CAS nr: 6440-58-0
Molekylvægt: 188,2 g/mol
Molekyleformel: $C_7H_{12}N_2O_4$
Strukturformel:



Smeltepunkt: 102-104°C /1/.
Kogepunkt: Dekomponerer /1/.
Damptryk: 0,5 mm Hg (v. 60°C) /1/.
Opløselighed i vand: 1,8 g/ml /1/.
Opløselighed i fedt: 1,52 g/100 g kloroform /1/.
Oktanøl-vand
fordelings-
koefficient (log K_{ow}): -2.37 (beregnet) /2/.

8.3 Miljøvurdering

8.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes DMDM hydantoin at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /3/.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for bionedbrydning af DMDM hydantoin under anaerobe, iltfrie forhold.

Ved QSAR-beregning af log K_{ow} opnås en værdi på -2,37 /2/. DMDM hydantoin forventes således ikke potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

8.3.2 Effekt i miljøet

DMDM hydantoin vurderes at være skadeligt over for vandlevende organismer med en akut giftighed (EC/LC₅₀) svarende til mellem 10 og 100 mg/l. Det har ikke været muligt at finde data for DMDM hydantoin's toksicitet over for alger. Toksiciteten (EC₅₀) over for krebsdyr (*Daphnia magna*) er i et 96 timers statisk forsøg bestemt til 27 (37-51) mg/l, mens toksiciteten (LC₅₀) over for

regnbueørreder (*Oncorhynchus mykiss*) i et 96 timers forsøg er bestemt til 173 (141-212) mg/l /4/.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer, ligesom det ikke har været muligt at finde data for stoffets akutte eller kroniske effekt over for terrestriske organismer.

8.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om DMDM hydantoin's potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

8.3.4 Forslag til selvklassificering

På baggrund af stoffets store vandopløselighed og lave giftighed over for akvatiske organismer, samt potentielt lave bioakkumulerbarhed er der ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering.

8.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

De angivne data for DMDM hydantoin vurderes at være utilstrækkelige til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

8.4 Sundhedsvurdering

8.4.1 Regulering

- EU klassificering: Ikke klassificeret /5/.
- Grænse i fødevarer: Ikke tilladt i fødevarer /6/.
- Grænse i fødevareremballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareremballage /7/.
- Grænse i kosmetik: 0,6%.
Kan fraspalte formaldehyd og skal være forsynet med teksten: "Indeholder formaldehyd" på etiketten, såfremt koncentrationen af formaldehyd i det færdige produkt overstiger 0,05% /8/.

8.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Med anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til 0,005 mg/cm²/time /9/.

Biotransformation

0,1 ml vandig opløsning af ¹⁴C-mærket DMDM hydantoin blev påført midten af ryggen hos rotter. Efter 72 timer blev mere end 90% af den oprindelige dosis genfundet og mere end 98% af den genfundne dosis fundet på doseringsstedet. Efter aflivning var mindre end 1% af stoffet fordelt i kropsvævet. Den højeste aktivitet blev her målt i fordøjelseskanalen, lever og knoglemarv. Der var ikke tegn på akkumulering af DMDM hydantoin eller metabolitter heraf. DMDM hydantoin og metabolitter heraf udskilles primært gennem urinen, hvor aktiviteten faldt ca. 6 gange over 72-timers perioden. Aktiviteten i fæces forblev konstant og signifikant lavere end koncentrationen i urinen /1/.

8.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Oral LD₅₀-værdien for rotter er mellem 2-5 g DMDM hydantoin/kg legemsvægt /1/.

180 rotter blev opdelt i 3 grupper med 60 rotter i hver. Grupperne blev doseret med henholdsvis 0,1; 0,2 og 0,4 g/kg legemsvægt/dag i 13 på hinanden følgende dage. Der blev ikke observeret signifikante toksiske effekter på de tre doseringsniveauer, og 0,4 g/kg legemsvægt/dag kan i dette forsøg betragtes som NOEL /1/.

Hudkontakt

Dermal LD₅₀ værdi for rotter er > 2 g/kg legemsvægt /1/.

Irritation

Kaniner blev påført DMDM hydantoin på afklippet eller både afklippet og irriteret hud på ryggen. Doser på henholdsvis 0,008 og 0,8 g/kg legemsvægt/dag blev påført i 5 dage om ugen i 4 uger. En dosis på 0,008 g/kg legemsvægt var stort set ikke irriterende, mens en dosis på 0,8 g/kg var mildt til moderat irriterende /1/.

Drægtige kaniner blev påført DMDM hydantoin på barberet hud på ryggen. Doser på henholdsvis 0,0006, 0,0012 og 0,0024 g/kg legemsvægt/dag blev påført i 12 dage. De fleste eksponerede dyr udviste tegn på hudirritation på kontaktstedet /1/.

Kaniner blev påført 0,0012 g DMDM hydantoin/kg legemsvægt/dag i 5 dage om ugen (i i alt 28-91 dage) på afklippet hud. Hudrødmen, afskalning af hud, akantose og ru hudoverflader var nogle af de effekter, der blev observeret /1/.

DMDM hydantoin's irriterende effekter på øjnene blev undersøgt i 4 forskellige forsøg med kaniner. Hverken 0,1 ml af formuleringer med henholdsvis 0,1; 0,5 og 55% DMDM hydantoin eller 100 mg formulering med 0,4% DMDM hydantoin gav irriterende effekter /1/.

8.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Der er i sjældne tilfælde set kontaktsensibilisering med DMDM hydantoin. Reaktionen vurderes dog at være allergi over for formaldehyd, da DMDM hydantoin er en kendt formaldehydreleaser. En formaldehydreleaser er et konserveringsmiddel, der ved tilstedeværelse af vand frigiver formaldehyd. Mængden af formaldehyd der frigives afhænger af koncentrationen af DMDM hydantoin i produktet samt af pH og andre kemiske komponenter tilstede i produktet /10/.

Personer med kendt allergi over for formaldehyd blev testet med DMDM hydantoin. 57% af forsøgspersonerne reagerede også over for DMDM hydantoin /11/.

DMDM hydantoin viser ikke tegn på at være hverken fototoksisk eller fotoallergent /1/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Mutageniciteten af DMDM hydantoin varierer meget afhængigt af testsystemet. I én Salmonella/mikrosom test var stoffet ikke mutagent, mens det i en anden tilsvarende test var mutagent. Der blev endvidere observeret både positive og

negative effekter for mutagenicitet, når stoffet blev testet i henholdsvis muselymfosomtest og 'unscheduled DNA test'. DMDM hydantoin var ikke mutagen i 'DNA strand breaks/crosslinks' test, men var mutagen i kromosom aberrations test /1/.

Forplantning og foster

En 55% opløsning af DMDM hydantoin blev doseret oralt med sonde til 3 grupper af drægtige kaniner. De 3 grupper blev doseret med henholdsvis 0,150; 0,375 eller 0,750 g/kg legemsvægt på 6.-18. dag af drægtighedsperioden. Ét stof-relateret dødsfald blev rapporteret i den højeste doseringsgruppe, men der var ikke signifikant forskel mellem kontrolgruppen og de doserede grupper. Heraf blev det konkluderet, at DMDM hydantoin ikke var teratogen i de ovennævnte doser /1, 12/.

En 55% opløsning af DMDM hydantoin blev påført ryggen af drægtige kaniner i doser af 0,0006; 0,0012 eller 0,0024 g/kg legemsvægt/dag på 7.-18. dag af drægtighedsperioden. Der blev ikke observeret et øget antal misdannede fostre i doseringsgrupperne, og det blev konkluderet, at en 55% DMDM hydantoin opløsning ikke inducerede teratogene effekter ved hudkontakt i doser på $\leq 0,0024$ g/kg legemsvægt/dag /1/.

Kræft

Ingen data.

Organer

Ingen data.

8.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

DMDM hydantoin er en formaldehydroreleaser og bør derfor anvendes med de samme forholdsregler, der gælder for formaldehyd, afhængigt af den aktuelle mængde formaldehyd, der kan frigives. Den kritiske effekt for DMDM hydantoin antages at være stoffets kontaktsensibiliserende egenskaber, qua de formaldehydfrigivende egenskaber. Cosmetic Ingredient Review anbefaler, at DMDM hydantoin ikke anvendes i koncentrationer højere end, at der maksimalt kan måles 0,2 vægt-% fri formaldehyd i produktet. Ved en koncentration af DMDM hydantoin på ca. 0,6 vægt-% i en vandig formulering, vil den teoretiske mængde formaldehyd der kan frigives svare til 0,2 vægt-%.

Oral dosering til rotter med 0,1; 0,2 eller 0,4 g/kg legemsvægt/dag i 13 på hinanden følgende dage gav ikke signifikante toksiske effekter. 0,4 g/kg legemsvægt/dag kan i dette forsøg betragtes som NOAEL for systemiske effekter.

8.5 Litteraturliste

- /1/ Final Report on the Safety Assessment of DMDM Hydantoin. CTFA; 1988. The Cosmetic Ingredient Review Program, vol. 7, No.3, 1988. The Cosmetic Ingredient Review Program.
- /2/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /3/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>

- /4/ AQUIRE. U.S. EPA Ecotox Database System.
<http://www.epa.gov/med/databases/databases.html#aquire>
- /5/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /6/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /7/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /8/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /9/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /10/ de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.
- /11/ Fisher, A.A. Contact dermatitis. 3 ed. Philadelphia (PA): Lea & Febiger; 1986.
- /12/ Schardein, J.L. Chemically induced birth defects. 3 ed. New York (NY): Marcel Dekker; 2000.

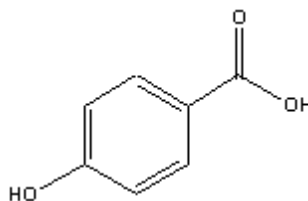
9 Parabener

9.1 Forekomst

Methylparaben er fundet i 31 af de 51 undersøgte produkter, ethylparaben er fundet i 9 af de 51 undersøgte produkter, propylparaben er fundet i 26 af de 51 produkter, og butylparaben er fundet i 8 af de 51 undersøgte produkter.

9.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	Methyl- / ethyl- / propyl- / butylparaben
CAS nr:	99-76-3 / 120-47-8 / 94-13-3 / 94-26-8
Molekylvægt:	152,15 g/mol / 166,18 g/mol / 180,20 g/mol / 194,23 g/mol
Molekyleformel:	C ₈ H ₈ O ₃ / C ₉ H ₁₀ O ₃ / C ₁₀ H ₁₂ O ₃ / C ₁₁ H ₁₄ O ₃
Strukturformel:	Methyl- / ethyl- / propyl- / butylestere af 4-hydroxybenzoesyre:



Smeltepunkt:	Methylester: 131°C /1/. Ethylester: 116°C /1/. Propylester: 96-97°C /1/. Butylester: 68-69°C /1/.
Kogepunkt:	Methylester: 270-280°C * /1/. Ethylester: 297-298°C * Propylester: 133°C /2/. Butylester: ingen data. (* nedbrydes under ophedningen)
Damptryk:	Methylester: $8,6 \times 10^{-4}$ ved 25°C (beregnet) /3/. Ethylester: $9,3 \times 10^{-5}$ ved 25°C (beregnet) /3/. Propylester: $3,1 \times 10^{-4}$ ved 25°C (beregnet) /3/. Butylester: $2,5 \times 10^{-4}$ ved 25°C (beregnet) /3/.
Opløselighed i vand:	Methylester: 0,25% w/w ved 20°C, 0,30% w/w ved 25°C /1/. Ethylester: 0,070% w/w ved 20°C, 885 mg/l ved 25°C /1, 3/. Propylester: 500 mg/l /3/. Butylester: 207 mg/l /3/.
Opløselighed i fedt:	Methylester: 1 g i 40 ml varm olie, ubegrænset opløselighed i alkohol og ether /1/. Ethylester: ingen oplysninger om opløselighed i fedt, ubegrænset opløselighed i alkohol og ether /1/. Propylester: 1 : 40 i ikke-flygtige olier /4/. Butylester: 1 : 20 i jordnøddolie /4/.
Oktanolvand	

fordelings-
koefficient ($\log K_{ow}$): Methylester: 1,96 /7/.
Ethylester: 2,47 /7/.
Propylester: 3,04 /7/.
Butylester: 3,57 /7/.

9.3 Miljøvurdering

9.3.1 Skæbne i miljøet

Bionedbrydeligheden af methyl-, ethyl- og propylparaben under aerobe, iltrige forhold er undersøgt efter OECD guideline No. 301F, hvor der blev påvist en mineralisering af stofferne på henholdsvis 92%; 89% og 92% /5/.

Bionedbrydeligheden af methyl-, ethyl- og propylparaben under anaerobe, iltfrie forhold er undersøgt efter ISO guideline No. 11734. Her kunne der over 56 dage påvises en nedbrydelighed på henholdsvis 40%; 33% og 18% /5/. Dette viser, at der er et potentiale for nedbrydning af methyl-, ethyl- og propylparaben under anaerobe forhold.

Der foreligger ingen eksperimentel bestemmelse af butylparabens bionedbrydelighed, men på baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes butylparaben at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /6/.

Oktanol-vand fordelingskoefficienten ($\log K_{ow}$) er for af methyl-, ethyl-, propyl- og butylparaben eksperimentelt bestemt til henholdsvis 1,96; 2,47; 3,04 og 3,57 /7/. Det er vist, at propylparaben hurtigt metaboliseres i vandlevende organismer (fisk), og det er således kun butylparaben, der forventes at være potentielt bioakkumulerbar i miljøet.

9.3.2 Effekt i miljøet

Methylparaben vurderes at være skadeligt over for vandlevende organismer med en akut giftighed (EC/LC_{50}) svarende til mellem 10 og 100 mg/l. Toksiciteten (EC_{50} , 72 timer) over for alger (*Pseudokirchneriella subcapitata*) er bestemt til 91 (90-93) mg/l og over for krebsdyr (*Daphnia magna*) (EC_{50} , 48 timer) til 11,2 (5,7-22) mg/l /5/. Over for fisk (*Leuciscus idus*) er der blevet bestemt en NOEC (No Observed Effect Concentration)-værdi (48 timer) på 50 mg/l /8/.

Ethylparaben vurderes at være skadeligt over for vandlevende organismer med en akut giftighed (EC/LC_{50}) svarende til mellem 10 og 100 mg/l. Toksiciteten (EC_{50} , 72 timer) over for alger (*Pseudokirchneriella subcapitata*) er bestemt til 18 (17-19) mg/l og over for krebsdyr (*Daphnia magna*) (EC_{50} , 48 timer) til 20-50 mg/l /5/. Over for fisk (*Leuciscus idus*) er der blevet bestemt en NOEC-værdi (96 timer) på 20 mg/l /8/.

Propylparaben vurderes at være skadeligt over for vandlevende organismer med en akut giftighed (EC/LC_{50}) svarende til mellem 10 og 100 mg/l. Toksiciteten (EC_{50} , 72 timer) over for alger (*Pseudokirchneriella subcapitata*) er bestemt til 15 (15-16) mg/l og over for krebsdyr (*Daphnia magna*) (EC_{50} , 48 timer) til 15,4 (8,0-32,3) mg/l /5/. Over for fisk (*Leuciscus idus*) er der blevet bestemt en NOEC-værdi (96 timer) på 5 mg/l /8/.

For butylparaben har det ikke været muligt at finde eksperimentelt bestemte EC/LC_{50} -værdier for akvatiske organismer. Ved QSAR-beregning for den akutte toksicitet forventes butylparaben at være skadeligt over for vandlevende

organismer i koncentrationer på <1-10 mg/l. Toksiciteten (EC/LC₅₀) over for alger, krebsdyr og fisk beregnes således til henholdsvis 0,4 mg/l; 7,1 mg/l og 4,8 mg/l /9/. Et QSAR-estimat for akvatisk toksicitet skal anvendes forsigtigt, men de foreliggende beregninger tyder på, at butylparaben er mere giftigt end methyl-, ethyl- og propylparaben, og at EC/LC₅₀ sandsynligvis vil findes i intervallet mellem 1 og 10 mg/l.

Ud over nedenstående oplysninger om ethyl-, propyl- og butylparabens potentielle hormonforstyrrende effekt har det ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer, ligesom det ikke har været muligt at finde data for stoffets akutte eller kroniske effekt over for terrestriske organismer.

9.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om methylparabens potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

I en *in vivo* undersøgelse af Pedersen et al. /10/, hvor induktionen af blommeprotein (vitellogenin) blev anvendt som østrogen-specifik effektparameter, blev ethyl-, propyl- og butylparaben vist at have svag potentiel hormonforstyrrende effekt ved intraperitoneal eksponering af stoffet i doser på mellem 100 og 300 mg/kg/6. dag. Blandt de undersøgte stoffer var ethylparaben det mindst potente, mens butylparaben viste sig mest potent. Der kunne i undersøgelsen ikke påvises østrogen aktivitet af hovedmetabolitten *p*-hydroxybenzoesyre ved doser på 100 og 300 mg/kg/6. dag.

I en undersøgelse af Andersen /11/ blev juvenile regnbueørreder (*Oncorhynchus mykiss*) eksponeret oralt for 10, 25, 35 og 50 mg propylparaben/kg/2. dag i en periode på 11 dage. Blodprøver blev udtaget på dag 0, 3, 6 og 11 til bestemmelse af vitellogenin. Ved forsøgets slutning blev lever- og muskelprøver udtaget for en bestemmelse af propylparabenkoncentrationerne i vævet. Ved doser på mellem 10 og 50 mg/kg/2. dag blev et tydeligt dosis-respons forhold konstateret. For hanner blev der set en signifikant forskel i indholdet af vitellogenin i grupperne eksponeret for 25 mg/kg på dag 6 i forhold til kontrolgruppens indhold, mens det samme blev set for hunnerne på dag 11 ved samme dosis. Der blev i leveren hos de eksponerede dyr observeret en maksimal koncentration efter 3 timer og i muskelvævet efter 6 timer. For leverprøverne var koncentrationen af propylparaben i eksponerede grupper ikke længere signifikant forskellig fra indholdet i kontrolgruppen 48-72 timer efter eksponering. Udskillelsen af propylparaben blev bestemt til at foregå efter en 1. ordens kinetik med en halveringstid på 5,5 timer i muskelvæv og 8,5 timer i levervæv.

Ved eksponering af propylparaben via vand blev der i samme undersøgelse observeret en signifikant induktion af vitellogenin hos både hunner og hanner efter 12 dages eksponering ved 250 µg/l, mens der ved 50 µg/l ikke blev observeret nogen effekt /11/.

9.3.4 Forslag til selvklassificering

På baggrund af methyl-, ethyl- og propylparabens lave giftighed over for akvatiske organismer, hurtige bionedbrydelighed, samt potentielt lave bioakkumulerbarhed vurderes det, at methyl-, ethyl- og propylparaben ikke opfylder kriterierne for miljøfareklassificering.

På baggrund af butylparabens formodede giftighed over for akvatiske organismer svarende til EC/LC₅₀ mellem 1 og 10 mg/l, samt dets potentielle bioakkumulerbarhed foreslås, at stoffet selvklassificeres med mærkningen 'N; R51/53' (miljøfarlig; giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet).

9.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

De ovennævnte data for bionedbrydelighed og akut toksicitet vurderes at være af en tilstrækkelig kvalitet til anvendelse i en risikovurdering af methyl-, ethyl- og propylparaben. Undersøgelsen af propylparabens potentielle hormonforstyrrende effekt i fisk, hvor NOEC og LOEC (Lowest Observed Effect Concentration) blev bestemt til henholdsvis 250 µg/l og 50 µg/l, vurderes at være af en tilstrækkelig kvalitet for anvendelse i en risikovurdering.

De angivne data for butylparaben vurderes at være utilstrækkelige til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

9.4 Sundhedsvurdering

9.4.1 Regulering

EU klassificering:	Ikke klassificeret /12/.
Grænse i fødevarer:	Butylparaben er ikke tilladt i fødevarer. De øvrige er tilladte som antioxidant, konserveringsstoffer i fødevarer. Maksimalværdien er op til 300 mg/kg i alt for parabenerne. I kosttilskud er maksimalværdien for en række antioxidant, konserveringsstoffer i alt 2 g/kg /13/.
Grænse i fødevareemballage:	Gruppe ADI: 10 mg/kg legemsvægt for ethyl-, methyl- og propylester. Butylester er ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareemballage /14/.
Grænse i kosmetik:	0,4% (som syre) for én ester, 0,8% for esterblandinger /15/.

9.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Ved applicering på kaninhud over 48 timer af 10% methylparaben eller propylparaben i en hydrofil salve, blev det ikke fundet estere eller metabolitter i nyrerne /16/.

Ved en undersøgelse af hudabsorption blev frøer neddyppet i opløsninger af methylparaben, ethylparaben, propylparaben og butylparaben i 2 timer. Optagelsen blev øget med kulbrintekædens længde, og forløb hurtigst under de første 20 minutter af neddyppningen. Det blev formodet, at jo større stoffets fedtopløselighed var, desto større var hastigheden for hudoptagelsen /16/.

Parabener (15% i vaseline) blev påført huden på tre raske forsøgspersoner, og rester af parabener på huden blev målt efter 1 og efter 8 timer. Efter 1 time kunne man identificere parabener og efter 8 timer kunne de ikke påvises /16/.

Ved en undersøgelse af hudoptageligheden af butylparaben (0,015-0,1% i vand) blev det påvist, at tilstedeværelsen af opløsningsmidler, (f.eks. polysorbate 80,

propylenglycol eller PEG 400) medførte, at den antimikrobielle aktivitet steg og hudabsorptionen af stoffet faldt /16/.

Med anvendelse af ovenstående vandopløseligheder og fordelingskoefficienter kan hudgennemtrængeligheden beregnes til 0,014; 0,0093; 0,011 og 0,0088 mg/cm²/time for henholdsvis methyl-, ethyl-, propyl- og butylparaben /17/.

Biotransformation

Forsøg med hunde har vist at parabenerne hovedsageligt udskilles via nyrerne. Den totale mængde stof, der blev genfundet i urinen svarede til 60-95% af det, der blev indtaget. Parabenerne blev genfundet som p-hydroxybenzoesyre, p-hydroxybenzoater og konjugater af p-hydroxybenzoesyre. Esterkoncentrationerne i plasma nåede sjældent op på målbare niveauer, men højt indhold af p-hydroxybenzoesyre og konjugater tydede på hydrolyse af parabenernes esterbinding. Hos mennesker udskilles parabener som fri p-hydroxybenzoesyre og p-hydroxyhippursyre i næsten lige store mængder /18/.

Rotters metabolisering af parabener resulterede i først tilstedeværelse af fri p-hydroxybenzoesyre i urinen, og dernæst glucuronidet og p-hydroxyhippursyre, hvis koncentration steg efterhånden som koncentrationen af p-hydroxybenzoesyre faldt /18/.

Parabener hydrolyseres og konjugeres. Hydrolyseringen sker hurtigt i lever, nyrer og til en vis grad i muskler, men ikke i andre væv. Konjugaterne udskilles med urinen. Stort set intet paraben i form af ester udskilles med urinen. Fordelingen i forskellige vævstyper efter intravenøs infusion af parabener i koncentrationen 20 mg/kg legemsvægt til hunde afslørede, at de fire ikke-hydrolyserede parabener kun blev fundet i hjernevæv, samt noget methyl- og butylester i milten, og i bugspytkirtlen. I de andre undersøgte vævstyper, lever, nyrer og muskler, blev parabenerne øjeblikkeligt hydrolyseret. Data fra livstidsstudier med forskellige dyrearter tyder på, at parabener ikke akkumuleres i kroppen. Serumkoncentrationer af parabener, selv efter intravenøs administration, falder hurtigt og forbliver lav /16, 19/.

9.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Undersøgelser med forskellige indgivelsesveje på dyr tyder på, at parabener er næsten ugiftige. Giftigheden synes at falde ved stigende alkylkædelængde /16/.

Methyl /Ethyl-/Propylester: LD₅₀ (oral mus): 8000 mg/kg legemsvægt /18/.

Methylester: LD₅₀ (intraperitonalt mus): 960 mg/kg legemsvægt (fri syre) og LD₅₀ (intraperitonalt mus): 760 mg/kg legemsvægt (Na salt) /18/.

Methylester: LD₅₀ (oral hund/kanin): 6000 mg/kg legemsvægt /18/.

Ethylester: LD₅₀ (oral hund/kanin): 5000 mg/kg legemsvægt /18/.

Butylester: LD₅₀ (oral mus): 13200 mg/kg legemsvægt /18/.

Hudkontakt

Et hårplejeprodukt, indeholdende 0,2% methylparaben blev undersøgt for akut dermal toksicitet på tre hankaniner og tre hunkaniner. Doser på 2,0 ml/kg (svarende til 4 mg/kg) blev påført intakt og skadet hud som blev tildækket i 24 timer. Der blev ikke observeret skader op til 14 dage efter behandlingen /16/.

Irritation

Hydrofil pasta indeholdende enten 10% methylparaben eller propylparaben blev påført barberede rygge af kaniner i 48 timer. Der blev ikke observeret irritation.

Ved senere undersøgelse af dyrenes nyrer fandt man ingen parabener eller metabolitter af parabenerne /16/.

Ufortyndet methylparaben, blev testet i en lappetest på 9 kaniner. Resultatet tydede på mild hudirritation /16/.

Ufortyndet ethylparaben og 10% ethylparaben i vand blev undersøgt på 9 kaniner. Der var ingen tegn på irritation af huden /16/.

Der var ikke tegn på irritation af huden ved kontakt med et produkt indeholdende 0,2% propylparaben og 0,1% butylparaben /16/.

Methylparaben og propylparaben i mættede vandige opløsninger er beskrevet at være moderat irriterende ved kontakt med øjnene. Øjendråber indeholdende 0,02% propylparaben og 0,04% methylparaben i en 0,9% natriumchloridopløsning har medført svie i øjnene, men der var ikke beskrevet vedvarende irritation eller skader /20/.

Indtagelse af 0,1% vandig opløsning af methylparaben er beskrevet at kunne medføre lokal følelseløshed og filt-lignede fornemmelse i munden og irritation af tarmen. Indtagelse af 0,03% vandig opløsning af ethylparaben eller af propylparaben er ligeledes beskrevet at kunne medføre en bedøvelses-lignende og filt-lignede fornemmelse i munden og irritation af tarmen /19/.

9.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Parabener er så godt som ikke sensibiliserende på normal hud. Overfølsomhed over for parabener er især set når lægemidler til huden, indeholdende parabener, er blevet anvendt på syg og skadet hud. Mange patienter, der er overfølsomme over for parabenholdig lægemidler kan anvende kosmetik, der indeholder parabener uden nogen bivirkninger, det såkaldte ”paraben-paradoks” /16/.

For personer, der er allergiske over for methylparaben, vil en lappetest oftest også være positiv over for ethylparaben og propylparaben /21/.

Selv paraben-allergiske personer kan sædvanligvis tåle orale lægemidler indeholdende parabener, hvis slimhinden er intakt. Indtagelse af parabenholdig føde synes ikke at medføre udslet hos paraben-følsomme personer /22/.

Det har vist sig, at overfølsomhed over for parabener skal testes ved koncentrationer over den højeste tilladte koncentration i kosmetik. Undersøgelser har vist, at koncentrationer på 3% parabener er nødvendige for at give en positiv test reaktion i en lappetest på normal hud hos en sensibiliseret person /22/.

Der er beskrevet tilfælde af kontakt-urticaria (nældefeber) fra parabener i kosmetik. Nældefeberen, der betegnes som sjældent forekommende, udvikledes hos en patient, der havde fået påsmurt adskillige produkter, indeholdende parabener /22/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Adskillige mutagenetest, herunder Ames test, dominant lethal test, host-medierede test og cytogetisk test, tyder på, at parabenerne ikke er mutagene /16/.

Forplantning og foster

Ethylparaben blev tilsat foderet til grupper af 12 drægtige rotter i koncentrationer på 0,1; 1 eller 10% på dag 8 til 15 i drægtigheden. Under antagelse af at en drægtig

rotte vejer 330 g og indtager 30 g føde om dagen, svarer disse koncentrationer til doser på 90, 900 og 9000 mg/kg legemsvægt/dag /23/. På dag 21 blev rotterne aflivet og fostre samt fosteranlæg blev undersøgt. Ved koncentrationer på 10% så man teratogene effekter, men der var ingen tydelige teratogene effekter ved 0,1 og 1% /16/.

Parabener har påvist potent sæddræbende aktivitet over for sædceller. Koncentrationen af methylparaben, ethylparaben, propylparaben eller butylparaben, hvor alle spermatozoer blev immobiliseret og ikke kunne genoplives efter 30 minutters inkubering i en glucoseopløsning med fosfatstødpude, var henholdsvis 6 mg/ml, 8 mg/ml, 3 mg/ml og 1 mg/ml /24/.

I et forsøg med mus blev parabenerne testet for østrogene effekter. Ved subkutane doser (samt orale doser for methyl-, ethyl- og propyl-p-hydroxybenzoat) op til 100 mg/kg legemsvægt/dag blev der ikke fundet østrogen respons. For ethyl-p-hydroxybenzoat testet ved orale dosis på 1000 mg/kg legemsvægt/dag blev der ligeledes ikke fundet østrogen respons. Hos rotter blev der ved subkutan injektion af 5 mg butylparaben/kg legemsvægt ikke fundet nogen østrogen effekt. Ved 100, 400 og 600 mg/kg legemsvægt/dag blev der fundet en østrogen effekt signifikant forskellig fra kontrolgruppen. Denne var tydelig ved 600 mg/kg legemsvægt/dag /25/.

Kræft

Potentialet for promovning af nyretumorer er blevet undersøgt for propylparaben i F344 hanrotter. Efter indgift af en initiator i drikkevandet, 0,05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin, blev propylparaben givet med foderet i koncentrationer på 3%. Der blev ikke set udvikling af preneoplastiske skader eller af svulster som følge af propylparaben i foderet /26/.

Methylparaben var ikke kræftfremkaldende ved subkutan dosering af mus eller rotter, ved intravaginal dosering af rotter, og var ikke et co-carcinogen ved subkutan dosering af mus /16/.

Organer

I et forsøg blev rotter af begge køn fodret med 2 eller 8% methyl eller propyl ester. Der blev fundet nedsat vækst ved 8% men ikke ved 2% Forsøget varede 96 uger. Der var ingen signifikante patologiske fund. The Joint FAO/WHO Expert committee on food additives (JECFA) har vurderet at 2% parabener i føden svarer til 1000 mg/kg legemsvægt /18/.

9.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

EU kommissionen har fastsat en gruppe ADI på 10 mg/kg legemsvægt for methyl-, ethyl- og propylparaben.

The Joint FAO/WHO Expert committee on food additives (JECFA) har foreslået 1000 mg/kg legemsvægt som NOAEL for methyl-, ethyl- og propylparaben (samlet), baseret på fodringsforsøg med rotter og hunde. Dette svarer iflg. JECFA til en gruppe ADI for mennesker på 0-10 mg/kg legemsvægt.

I et fodringsforsøg med rotter opstod der ikke teratogene effekter ved en koncentration af ethylparaben i foderet på 1% (hvilket estimeres at svare til ca. 900 mg/kg legemsvægt (NOAEL)), mens der var tegn på fosterskader ved en koncentration på 10% ethylparaben i foderet (ca. 9000 mg/kg legemsvægt (LOAEL ((Lowest Observed Adverse Effect Level)))).

Ved subkutan injektion med 100, 400 og 600 mg butylparaben/kg legemsvægt/dag i 3 dage til rotter, blev der fundet en østrogenlignende effekt. 100 mg butylparaben/kg legemsvægt/dag kan i dette forsøg sættes som LOAEL.

I et forsøg med kaniner blev der ikke observeret effekter ved påføring af 4 mg methylparaben/kg legemsvægt i 24 timer på intakt eller skadet hud. LOAEL for positive testreaktioner med parabener i lappetest på normal hud hos sensibiliserede personer er 3%, hvilket ligger over den fastsatte grænse for parabener i kosmetik.

Methyl- og propylparaben er beskrevet som moderat irriterende ved kontakt med øjne. Øjendråber indeholdende 0,02% propylparaben og 0,04% methylparaben i en 0,9% natriumchloridopløsning har medført svie i øjnene. Irritationen er ikke vedvarende.

9.5 Litteraturliste

- /1/ O'Neil, M.J., et al, editors. The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2001.
- /2/ Chemfinder. 2001. (<http://chemfinder.cambridgesoft.com>).
- /3/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.
- /4/ NTP Web site. National Toxicology Program; 2001. (http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_Indexes/ALL_SRCH_ALL_SRCH_Frames.html).
- /5/ Madsen, T., H.B. Boyd, D. Nylén, A.R. Pedersen, G.I. Petersen, F. Simonsen (2001). Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment, Copenhagen. Environmental Project No. 615. <http://www.mst.dk/udgiv/publications/2001/87-7944-596-9/html/>
- /6/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4.00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /7/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /8/ IUCLID 2000. CD-ROM. Public data on high volume chemicals. Year 2000 edition, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau. Ispra Italy.
- /9/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /10/ Pedersen, K.L., S.N. Pedersen, L.B. Christiansen, B. Korsgaard, P. Bjerregaard (2000). The preservatives ethyl-, propyl-, and butylparaben are oestrogenic in an in vivo fish assay. *Pharmacology and Toxicology*. 86 (3), 110-113.
- /11/ Andersen, D.N. (2000). Bestemmelse af propylparabens østrogene effekt i regnbueørreder (*Oncorhynchus mykiss*). Specialrapport fra Syddansk Universitet, Odense Universitet, November 2000.

- /12/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /13/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /14/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /15/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /16/ Final Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben and Butylparaben. CTFA; 1984. The Cosmetic Ingredient Review Program, vol. 3, No.3, 1984. The Cosmetic Ingredient Review Program.
- /17/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /18/ IPCS INCHEM. 2001. (<http://www.inchem.org/search.html>).
- /19/ Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol 2. Toxicology. Part D. 4 ed. New York (NY): Wiley; 1994.
- /20/ Grant, W.M., Schuman, J.S. Toxicology of the eye : effects on the eyes and visual system from chemicals, drugs, metals and minerals, plants, toxins and venoms; also systemic side effects from eye medications. 4 ed. Springfield (IL): Thomas; 1993.
- /21/ Foussereau, J., Benezra, C., Maibach, H. Occupational contact dermatitis: clinical and chemical aspects. Copenhagen: Munksgaard; 1982.
- /22/ Fisher's contact dermatitis. 5 ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
- /23/ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Impurities: residual solvents. 1997. (<http://www.eudra.org/emea.html>).
- /24/ The Hazardous Substances Data Bank (HSDB): Methylparaben. Washington DC: National Library of Medicine: SilverPlatter International N.V.; 2001
- /25/ Hossaini, A., Larsen, J.J., Larsen, J.C. Lack of Oestrogenic Effects of Food Preservatives (Parabens) in Uterotrophic Assays. Food and Chemical Toxicology 2000;38:319-23.
- /26/ The Hazardous Substances Data Bank (HSDB): Propylparaben. Washington DC: National Library of Medicine: SilverPlatter International N.V.; 2001.

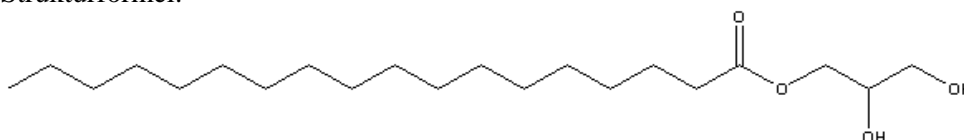
10 Glycerylstearat

10.1 Forekomst

Glycerylstearat er fundet i 19 af de 51 undersøgte produkter.

10.2 Fysisk-kemiske egenskaber

Navn:	Octadecanoic acid; ester with 1,2,3-propanetriol, glycerylstearat, glycerylstearat/SE ¹
CAS nr:	123-94-4
Molekylvægt:	358,6 g/mol
Molekyleformel:	C ₂₁ H ₄₂ O ₄
Strukturformel:	



Smeltepunkt:	56-58°C /1/.
Kogepunkt:	238-240°C /1, 2/.
Damptryk:	1,27 x 10 ⁻⁹ mm Hg v. 25°C (beregnet) /3/.
Opløselighed i vand:	0,0123 mg/l (beregnet) /3/.
Opløselighed i fedt:	40-50% /2/.
Oktanol-vand fordelings- koefficient (log K _{ow}):	6,62 (beregnet) /4/.

10.3 Miljøvurdering

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for glycerylstearats skæbne og effekt i litteraturen, hvorfor nedenstående vurderinger er foretaget på baggrund af QSAR-beregninger.

10.3.1 Skæbne i miljøet

På baggrund af QSAR-beregninger for bionedbrydelighed forventes glycerylstearat at være let bionedbrydeligt under aerobe, iltholdige forhold /5/.

Det har ikke været muligt at finde oplysninger om, hvorvidt glycerylstearat er bionedbrydeligt under anaerobe, iltfrie forhold.

Ved QSAR-beregning af log K_{ow} opnås en værdi på 6,62 /4/. Glycerylstearat forventes således at være potentielt bioakkumulerbart i miljøet.

¹ glycerylstearat/Self-Emulsifying er det esterfiserede produkt af glycerol samt et overskud af stearinsyre. Den overskydende stearinsyre reagerer med kaliumhydroxyd og danner derved et produkt, som indeholder kaliumstearat /6/.

10.3.2 Effekt i miljøet

På baggrund af QSAR-beregning for den akutte giftighed over for vandlevende organismer forventes glycerylstearat at være skadeligt over for vandlevende organismer i koncentrationer <1 mg/l. Toksiciteten (EC/LC₅₀) over for alger, krebsdyr og fisk blev beregnet til henholdsvis 0,017 mg/l, 0,018 mg/l og 0,183 mg/l /6/. Vandopløseligheden af glycerylstearat er beregnet til 0,031 mg/l, hvorfor det er tvivlsomt, hvorvidt den beregnede toksicitet vil kunne observeres i miljøet. I forsøg på at undersøge giftigheden af glycerylstearat eksperimentelt blev det vist, at glycerylstearat er uopløseligt i vand (DHI 2002, ikke publicerede data). Glycerylstearat forventes derfor ikke biotilgængeligt ved ovenstående beregnede effektkoncentrationer.

Det har ikke været muligt at finde data for stoffets kroniske toksicitet over for akvatiske organismer eller akut og kronisk toksicitet over for jordlevende organismer.

10.3.3 Potentielle hormonforstyrrende effekter

Der er ikke fundet oplysninger om glycerylstearats potentielle hormonforstyrrende effekt i akvatiske organismer.

10.3.4 Forslag til selvklassificering

Idet stoffet har en ringe vandopløselighed (< 1 mg/l) og forventes let bionedbrydeligt under iltrige forhold, er der ikke fundet grundlag for miljøfareklassificering.

10.3.5 Undersøgelsernes kvalitet og anvendelighed til en risikovurdering

Idet samtlige data er baseret på QSAR-beregnete værdier vurderes ovenstående data at være utilstrækkelige til at kunne anvendes i en risikovurdering af stoffet.

10.4 Sundhedsvurdering

10.4.1 Regulering

EU klassificering: Ikke klassificeret /7/.
Grænse i fødevarer: Ikke tilladt i fødevarer /8/.
Grænse i fødevareremballage: Ikke på den provisoriske liste over monomere og additiver som er tilladt af den Europæiske Kommission ved fremstillingen af fødevareremballage /9/.
Grænse i kosmetik: Tilladt uden begrænsninger /10/.

10.4.2 Toksikokinetiske egenskaber

Optagelse gennem hud eller slimhinder

Med anvendelse af ovenstående vandopløselighed og fordelingskoefficient kan hudgennemtrængeligheden beregnes til $7,6 \times 10^{-6}$ mg/cm²/time /11/.

Biotransformation

Glycerylstearat undergår de reaktioner, der er typiske for estere af fede syrer, så som glycerolyse, hydrolyse, transesterificering og enzymatisk spaltning /2/.

10.4.3 Akut toksicitet

Indtagelse

Glycerylstearat har en LD₅₀ på >32 g/kg hos rotter og bedømmes til at være relativt harmløs. Doser i koncentrationer, større end de der anvendes i kosmetik, er fundet næsten ikke-toksiske ved oral dosering /2/.

Glycerylstearat bruges også i fødevarer (dog ikke i Danmark), i koncentrationer fra 0,01 til 2,0%. Den maksimalt mulige daglige indtagelse er 15 mg/kg for personer over 2 år, og 150 mg/kg for spædbørn, afhængigt af hvilken type føde der konsumeres. En voksen person indtager i gennemsnit 63 mg/dag /2/.

Ved indtagelse absorberes monoglycerider gennem tarmen og omdannes til triglycerider. Human indtagelse af 25 g glycerylstearat har vist sig ikke at medføre nogen tydelig ændring i serum triglycerid koncentrationen. En svag stigning kunne måles efter indtagelse af 50 g /2/.

Hudkontakt

Ingen tilgængelige oplysninger.

Irritation

Baseret på kliniske hudtests med lappeprøver, vurderes det at ufortyndet glycerylstearat i sjældne tilfælde er mild irriterende. Seks ud af 140 tests resulterede i mild irritation /2/.

Glycerylstearat blev efter en 21 dages testprocedure for et hårprodukt indeholdende 12,5% betragtet i det væsentlige som værende ikke-irriterende. I hårshampoo anvendes koncentrationer på mellem 5 og 10% /2/.

I mascara kan der være op til 50% glycerylstearat. Ingen eller mild irritation af øjne er set hos kaniner ved påføring af koncentrationer op til 100% /2/.

10.4.4 Subkronisk/kronisk toksicitet

Hudsensibilisering (overfølsomhed)

Gentagne tests med ti til femten 24 timers lappeprøver indeholdende 20% glycerylstearat i to til tre uger inducerede ikke overfølsomhed. Ligeledes medførte lappeprøver med 20% glycerylstearat påført dagligt i tre dage på 1206 forsøgspersoner ingen allergiske reaktioner. En førstehjælpscreme indeholdende 5% glycerylstearat medførte ikke irritation eller overfølsomhedsreaktioner. Det samme gjaldt for en sollotion med 2% glycerylstearat, som heller ikke var i stand til at inducere fotoallergi /2/.

Ved subkroniske og kroniske forsøg blev der fundet moderate hudirritationer. Ved påføring af 2 ml/kg legemsvægt/dag af en 4-5% opløsning 5 dage/uge i 4 uger på huden af kaniner blev der fundet let til moderat afskalning, og let til veldefineret rødmen hos alle dyr, samt flere tilfælde af nedsat muskeltonus samt revner/sprækker. I et 13 ugers forsøg med samme doser blev der fundet let til moderat rødme, ødemer, nedsat muskeltonus samt til tider revner/sprækker. Ingen større toksiske effekter eller hudlæsioner blev observeret. Der anvendes normalt op til 3% glycerylstearat i lotions, mens cremer indeholder op til 10% /2/.

Der er ikke fundet tegn på sensibilisering hos marsvin testet ved to forskellige testmetoder /2/.

Baseret på den estimerede frekvens ud fra litteratur samt personlige data, forekommer sensibilisering sjældent /12/.

Et enkelt tilfælde af dermatitis udviklet fra en cremedeodorant indeholdende glyceryl monostearat er blevet rapporteret i 1961. Ved patch test var der reaktion ved deodoranten, og ved glyceryl monostearat, som den eneste af bestanddelene /13/.

Mutagenicitet (arveanlæg)

Ingen tilgængelige oplysninger.

Forplantning og foster

Koncentrationer på 15-25% i føden medførte ingen uønskede effekter på reproduktionen i et flergenerationsforsøg med rotter /2/.

Kræft

En dosis på 50-100 mg glycerylstearat daglig gennem foderet hos mus, til dyrene døde, resulterede i tumorer i hjernen hos 5,6%. Ved også at tilsætte 4-5 mg kolesterol pr dag, blev der fundet tumorer i hjernen hos 13,8%, mens der hos mus, der kun havde fået kolesterol blev fundet tumorer hos 22%. Glycerylstearat er dog ikke fundet effektiv som antitumor middel. Mus fodret dagligt med foder indeholdende 1,5% glycerylstearat havde ikke flere tilfælde af tumorer i maven end kontrolgruppen /2/.

Der blev ikke fundet tumorer ved påsmøring 2 gange ugentlig af 5% glycerylstearat på huden af mus /2/.

Organer

I et to-års forsøg med rotter hvis foder indeholdt 25% glycerylstearat, blev der observeret nyreforkalkning samt øget vægt af leveren /2/.

10.4.5 Sammenfattende sundhedsvurdering

På baggrund af de tilgængelige data var det ikke muligt at bestemme hverken systemisk eller lokal NOEL/LOEL (Lowest Observed Effect Level). Glycerylstearat er svagt toksisk ved oral indtagelse, og LD₅₀-værdier er angivet til at være >32 g/kg legemsvægt. Glycerylstearat er fundet nærmest ugiftigt på kaninhud, men medførte dog moderat irritation i koncentrationer på 4-5%. I de fleste kosmetikprodukter er koncentrationen af glycerylstearat sjældent over 5%, men koncentrationer op til 25-50% kan dog forekomme. I disse størrelsesordner skønnes der ikke at være risiko for øjenirritationer.

Der er ikke fundet nogen uønsket virkning i reproduktionsforsøg. Der skønnes ikke at være risiko for toksikologiske effekter ved almindelig brug af produkter indeholdende glycerylstearat, med de koncentrationer, der anvendes.

10.5 Litteraturliste

- /1/ O'Neil, M.J., et al, editors. The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2001.
- /2/ The Cosmetic Ingredient Review Program. The Cosmetic Ingredient Review Program, vol. 1, No.4, 1982. Final Report on the Safety Assessment of Glyceryl Stearate and Glyceryl Stearate/SE. CTFA; 1982.
- /3/ U.S. EPA (2000): EPISuite v3.10.

- /4/ KOWWIN. QSAR estimation of log octanol/water partition coefficient. <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>. Syracuse Research Corp., New York, United States.
- /5/ U.S. EPA (2000): BIOWIN v 4,00. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /6/ U.S. EPA (2000): ECOSAR v 0,99g. Downloaded from the internet: <http://www.epa.gov/greenbuildings/exposure/docs/episuitedl.htm>
- /7/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 733 af 31. juli 2000 om listen over farlige stoffer.
- /8/ Fødevaredirektoratet. Positivlisten: fortegnelse over tilsætningsstoffer til fødevarer. Søborg: Fødevaredirektoratet; 2000.
- /9/ European Commission. Provisional lists of monomers and additives notified to European Commission as substances, which may be used in the manufacture of plastics intended to come into contact with foodstuffs; 2001. (http://cpf.jrc.it/webpack/downloads/synoptic_internet_0401.pdf).
- /10/ Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 om kosmetiske produkter.
- /11/ U.S. EPA (2000): DermWin v1.42.
- /12/ de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P. Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 1994.
- /13/ Cronin, E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980.

Litteratur

Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000.
Bekendtgørelse om kosmetiske produkter.

Klassificering af kemiske stoffer og produkter. EU Direktiv 67/548/EEC.