



## Vědecký výbor pro potraviny

<b>Klasifikace:</b> Draft	<input type="checkbox"/>	<i>Pro vnitřní potřebu VVP</i>
Oponovaný draft	<input type="checkbox"/>	<i>Pro vnitřní potřebu VVP</i>
Finální dokument	<input type="checkbox"/>	<i>Pro oficiální použití</i>
Deklasifikovaný dokument	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Pro veřejné použití</i>

### Název dokumentu:

STANOVISKO VĚDECKÉHO VÝBORU PRO POTRAVINY VE VĚCI:

**Benzethonium chlorid v doplňcích stravy**

### Poznámka:

Vyžádáno KS BP (č.j. 29584/2005 – 17410, ze dne 20.9.2005)

**Státní zdravotní ústav, Palackého 3a, 612 42 Brno**  
tel/fax +420541211764, URL: <http://www.chpr.szu.cz/vedvybor/vvp.htm>

**PREAMBULE**

Stanovisko Výboru bylo připraveno v souladu s formální procedurou plynoucí z „Procedurálního manuálu Vědeckého výboru pro potraviny“. Stanovisko je konsensuální dokument, pokud není uvedeno jinak (zahrnutí minoritního názoru nebo variantního názoru). Toto stanovisko je dokumentem pro oficiální použití, ne pro širokou veřejnost. Připomínky a názory k tomuto dokumentu je možné zasílat na sekretariát Výboru.

**Seznam členů Vědeckého výboru pro potraviny v abecedním pořadí:**

J. Drápal, K. Ettlerová, J. Hajšlová, M. Jechová, M. Kozáková, F. Malíř, D.Müllerová, V. Ostrý, J. Ruprich, J. Sosnovcová, V. Špelina, D. Winklerová.

**Seznam osob / institucí, které se podílely na přípravě podkladů:**

J.Ruprich, I.Řehůřková, D.Jírová

**Právní odpovědnost**

Podle článku 1, odstavec 2, Statutu, Výbor nemá právní subjektivitu. Jeho závěry a usnesení mají charakter doporučení a signálních informací pro členy a sekretariát KS. Výbor sám proto nenese právní odpovědnost za jakékoli škody způsobené jako důsledek použití jeho závěrů a usnesení.

**© Vědecký výbor pro potraviny (reprezentovaný majoritou členů)**

Všechna práva rezervována. Tento dokument Vědeckého výboru pro potraviny může být jako celek nebo jeho část reprodukován nebo překládán, pro nekomerční nebo komerční použití, pouze se souhlasem Vědeckého výboru pro potraviny (Státní zdravotní ústav, Palackého 3a, 612 42 Brno, tel/fax +420541211764, email: sekretariat@chpr.szu.cz). Další využití dokumentu není omezeno. Při citaci dokumentu by měl být vždy uveden kód publikace ze záhlaví tiskové strany. Za autory dokumentu se považují všichni členové Výboru bez určení prvního autora. Proto by měli být citováni všichni členové Výboru.

**Klíčová slova:**

Benzethonium chlorid, potraviny, doplňky stravy, semena, grapefruit

**Obsah:**

	Seznam použitých zkratk	3
1.	Vymezení úkolu	4
2.	Přehled o stavu problému	4
2.1	Toxikologická charakteristika a hodnocení benzethonium chloridu	4
2.2	Hodnocení možné expoziční dávky z doplňků stravy	7
3.	Diskuse	8
4.	Závěry a doporučení	9
5.	Použitá literatura	10

**Seznam použitých zkratk:**

AISLP	Databáze - Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Spolkový institut pro ochranu zdraví spotřebitele a veterinární medicínu
CAS	Chemical Abstracts Services Registry No., registrační číslo Chemical Abstracts
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Substances, Evropský registrační seznam existujících průmyslových (technických) látek
COLIPA	Comité de Liaison des Associations Européennes de l'Industrie de la Parfumerie de Produits Cosmetiques et de Toilette , Evropské sdružení výrobců kosmetiky, parfumerie a toaletních výrobků
ČR	Česká republika
ČSN ISO	Česká technická norma a norma Mezinárodní organizace pro certifikaci
EHS	Evropské hospodářské společenství
EPaR	Evropský Parlament a Rada
ES	Evropská společenství
INCI	The International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, Mezinárodní názvosloví kosmetických složek (přísad)
KS BP	Koordinační skupina pro bezpečnost potravin
LC/MS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry, kapalinová chromatografie s hmotnostním detektorem
MoE	Margins of Exposure, Hranice expozice, vyjádřená rovnicí MoE=NOAEL/Expoziční dávka
MZe ČR	Ministerstvo zemědělství České republiky
NOAEL	No Observed Averse Effect Level, Úroveň expozice, při které není pozorován nepříznivý účinek
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products, Vědecký výbor pro kosmetické výrobky a nepotravinové výrobky
SZPI	Státní zemědělská a potravinářská inspekce
t.hm.	tělesná hmotnost
UV	Ultraviolet, Ultrafialový
VVP	Vědecký výbor pro potraviny

## 1. VYMEZENÍ ÚKOLU

Dne 22. 9. 2005 obdržel sekretariát Vědeckého výboru pro potraviny (VVP) požadavek Koordinační skupiny bezpečnosti potravin (KS BP) (č.j. 29584/2005-17410) vypracovat stanovisko k výskytu „benzethonium chloridu v doplňcích stravy“.

Zadání KS BP obsahovalo požadavek na:

1. **posouzení vlivu látky benzethonium chlorid na lidské zdraví**
2. **možnost stanovení limitu pro tuto látku**

Podklady poskytnuté KS BP dále obsahovaly následující podpůrné materiály:

1. požadavek SZPI (Zn:18/8/a 9/2005/OKLC, ze dne 18.8.2005) na MZe ČR, ve kterém se stručně popisuje záchyt látky benzethonium chlorid v doplňcích stravy na bázi extraktů z grepových jader
2. stanovisko BgVV k problematice produktů s extraktem z grepových jader v němčině a češtině z roku 1998
3. neidentifikovatelný text s tematikou výskytu benzethonium chloridu v extraktu z grepových jader
4. stanovisko hlavního hygienika ČR k problematice stanovení bezpečného limitu benzethonium chloridu v doplňcích stravy, vydané 24.3.2005 (č.j.HEM-350-24.2.05-7367)

## 2. PŘEHLED O STAVU PROBLÉMU

1.

### 2.1. Toxikologická charakteristika a hodnocení benzethonium chloridu

Při hodnocení vyšel VVP z dříve publikovaného dokumentu „Vědeckého výboru pro kosmetické produkty a nepotravinářské výrobky určené pro spotřebitele“ (SCCNFP/0762/03), které bylo k problematice benzethonium chloridu připraveno v roce 2003.

2.

#### Charakteristika chemické látky

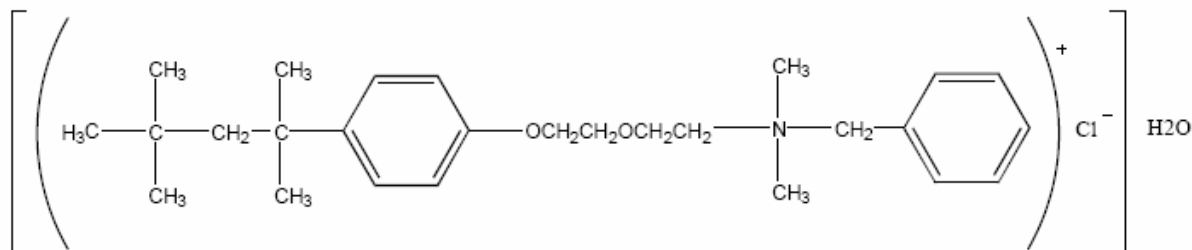
Primární název: Benzethonium chlorid (INCI název)

Synonyma: 4'-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenoxy-ethoxyethylene-dimethyl-benzylammonium chloride; Hyamine 1622; Phemerol chloride

Obchodní název a zkratky: COLIPA n° : P 70

CAS / EINECS číslo: 121-54-0 / 204-479-9

Strukturní vzorec:



Empirický vzorec: C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Cl

Molekulová hmotnost: 448.15

Vzhled: bezbarvé až bělavé krystaly

Bod tání: 164-166 °C

Hustota: 440.55 kg/m<sup>3</sup>

Rozpustnost: rozpustný ve vodě, alkoholu a dalších organických rozpouštědlech.

3.

#### Akutní a subakutní orální toxicita

Akutní orální toxicita stanovená na potkanech jako LD<sub>50</sub> činila 295 mg/kg s konfidenčním intervalem 95% - 160 až 543 mg/kg (Morris, 1996). V 28 denní krmné studii na potkanech s dávkami 0, 1.7, 8, 40 a 200 mg/kg t.hm./den byl NOAEL stanoven na 8 mg/kg t.hm./den. Při vyšších dávkách byly zaznamenány příznaky zahrnující růstovou retardaci, zvětšení slepého střeva, poškození jater a snížená hladina sérového fosforu u samců (Til, 1988).

4.

#### Chronická toxicita

Ve 12 měsíční studii na psech byl NOAEL stanoven jako vyšší než 40 mg/kg t.hm. / den, protože ani při nejvyšší dávce (40 mg/kg t.hm./den) nebyly pozorovány příznaky patologických změn nebo změn hmotnosti. Ve dvouleté studii na potkanech byl NOAEL stanoven ve výši 80 mg/kg t.hm./den. (SCCNFP/0539/01, 2002).

5.

#### Dermální toxicita – iritace kůže a mukózních membrán

Iritace kůže se u králíků nevyskytla při aplikaci roztoku o koncentraci 0.1% (2ml) po dobu 4 týdnů. Lokální aplikace 1% roztoku benzethonium chloridu ve vodě v množství 100 ul/10 cm<sup>2</sup> dorsální kůže po dobu 5 dnů vedla u obou pohlaví použitých potkanů k slabé iritaci (slabý erytém a slabé edémy) (Wilson, 2000).

6.

U člověka bylo zjištěno, že 5% koncentrace vodního roztoku aplikovaná v množství 0.1 ml pod náplastí iritovala kůži. V dalších iritačních studiích na ženách nebyly zjištěny příznaky při koncentraci 0.31 % (Bull, 1996). Velmi slabá iritace oční sliznice byla zjištěna při koncentracích 0.01 a 0.03 %. V testech na králících koncentrace 0.1% vodního roztoku byla minimálně iritující oční sliznice, pokud bylo oko po nakapání roztoku benzethonium chloridu vypláchnuto (Allen, 1996).

7.

**Alergizace, přecitlivělost**

Možná přecitlivělost na benzethonium chlorid byla studována u 152 pokusných osob (Eisenberg, 1996). 0.3% vodný roztok benzethonium chloridu byl aplikován v množství 0.2 ml pod tlakový obvaz, 3x týdně, v celkovém počtu 10 aplikací po dobu vždy 24 hod. 14 dní po poslední aplikaci byl na stejné místo a další dříve neexponované místo opět aplikován zkušební roztok. Hodnocení reakce následovalo po 24/48 hodinách. Během indukční fáze se u 6 osob objevily slabé příznaky podráždění (erytém), u jedné osoby se objevily silnější příznaky. Ve fázi provokace byla odpověď zjištěna pouze u jedné osoby, která již v indukční fázi vykazovala silnější příznaky. Studie byla vyhodnocena se závěrem, že koncentrace 0.3 % benzethonium chloridu nevyvolává dermální iritaci a senzibilizaci.

8.

**Teratogenita**

V různých toxikologických studiích byly zjištěny různé příznaky poškození plodu. Ve studiích na potkanech exponovaných per os byl NOAEL stanoven jako vyšší než 35.6 mg/kg t.hm./den (Killeen, 1976/1). Ve studiích na králících byly dávky NOAEL stanoveny na 1 mg/kg t.hm./den. V další opakované studii na králících byl však NOAEL stanoven na 3.6 mg/kg t.hm./den (Killeen, 1976/2) a tato studie byla považována za rozhodující. Stejný NOAEL (3.6 mg/kg t.hm./den) byl stanoven i pro potkany (Hogan, 1976).

9.

**Mutagenita**

Amesův test se *S. typhimurium* (kmény TA98, TA100, TA1535, TA1537) byly negativní s koncentracemi v rozsahu 1 – 100 ug benzethonium chloridu na miskou po aktivaci přidáním frakce S9 z jater potkana indukovaného Aroclorem 1254 (NTP 438, 1995). Chromosomální aberace nebyly pozorovány v testu na ovariálních buňkách křečků ať s metabolickou aktivací (3 – 30 ug benzethonium chloridu na ml) nebo bez ní (0.96 – 9.6 ug/ml). Test výměny sesterských chromatid byl rovněž negativní (NTP 438, 1995).

10.

**Karcinogenita**

V testu lokálního účinku na kůži myši B6C3F1 obou pohlaví, v délce 103 týdnů, nebyl zjištěn karcinogenní efekt ani při nejvyšší aplikované dávce 1.5 mg/kg t.hm./den (NTP 438, 1995).

11.

**Toxikokinetika**

Po dermální aplikaci 10% roztoku <sup>14</sup>C benzethonium chloridu v množství 10 ml pod náplastí u králíků byla zjištěna v krvi koncentrace 0.2 mg/kg, což představuje asi 0.003% aplikovaného množství (Watts, 1974). Nebyla publikována data o distribuci a vylučování do moči, faeces a měkkých tkání. Další studie publikované ve stanovisku SCCNFP/0539/01 jsou zaměřeny především na míru perkutánní resorpce, nikoli na distribuci do tkání a eliminaci z organismu.

12.

**Stanovení hodnoty NOAEL**

Podle dostupných údajů lze benzethonium chlorid hodnotit jako látku se střední toxicitou po orální expozici. Při koncentraci 0.1% způsobuje lokálně slabou iritaci, při koncentraci 5% pak signifikantní iritaci. Nebyla rovněž prokázána dermální senzibilizace u člověka při koncentraci

0.3%. Nebyla prokázána mutagenní aktivita v Amesově testu ani karcinogenita při dávkách 1.5 mg/kg t.hm./den. Subakutní studie per-orální expozice u potkanů stanovila NOAEL ve výši 40 mg/kg t.hm./den. Studie chronické per-orální expozice u potkanů stanovila NOAEL ve výši nejméně 80 mg/kg t.hm./den a u psů 40 mg/kg t.hm./den. Studie teratogenicity na králících přinesly nejnižší zjištěnou hodnotu NOAEL 3.6 mg/kg t.hm./den. Stejná hodnota byla stanovena pro potkany.

Z dostupné literatury lze proto za NOAEL považovat hodnotu 3.6 mg/kg t.hm./den (teratogen).

13.

## 2.2. Hodnocení možné expoziční dávky z doplňků stravy

Z hlediska per-orálního přívodu látky benzethonium chlorid z doplňků stravy lze vycházet z údajů dodaných SZPI (27.9.05). Jde o čtyři výsledky analýz z období únor-březen 2005. Analýza byla provedena metodou LC/MS. Mez stanovitelnosti metody byla 0.1 mg/kg.

Zkouška	Výrobek	Obsah benzethonium chloridu
D016-10285/05/A01	Citridical kapky 60%	20,4%
D017-10285/05/A01	CitroGrep kapky	4,6%
P017-70160/05/A01	Grefit	13,1%
P017-70160/05/A02	Citridical	22,4%

14.

### Způsob použití výrobků, ve kterých byl zjištěn benzethonium chlorid

#### Citricidal kapky 60% (<http://gemmoterapie.cz/cenik.htm>, 27.10.05)

Koncentrovaný extrakt z jader grepu, širokospektrální účinky na stafylokoky, streptokoky, salmonely, Candidu, helikobakterie, herpetické viry, plísňe, kvasinky. Konzertát se užívá po kapkách obvykle 3x1 kapka do sklenice vody. Složení: výtažek z grep.jádra 60,4 %, glycerol 39,6 %. Bez lihu!

15.

#### Citrogrep gtt. (AISLP, 10/2005)

Vnitřní použití: 2x denně 5-15 kapek ve sklenici vody anebo ovocné šťávy půl hodiny před nebo těsně po jídle.

Zevně: kloktat 3x denně 5 kapkami extraktu rozpuštěnými ve sklenici vody.

Další užití: v návodech je uvedeno obvyklé použití 5 - 20 kapek / 50 ml vody.

16.

#### Grefit 60 tobolek (<http://lekarna.prozdravi.cz/grefit-tob60.html>, <http://www.e-zdravi.cz/DetailPage.asp?DPG=35758>)

Vnitřní použití: doporučené dávkování 1-2 tobolky denně. Obsah extraktu grapefruitu (citricidalu) v 1 tobolce je uveden 200 mg, (celková hmotnost tobolky je 300 mg).

17.

**Hodnocení výsledné koncentrace pro lokální užití**

Na základě výše uvedených údajů lze předpokládat max. užití asi 20 kapek (tj. cca 0.5 ml) do 50 ml vody. Zředění by bylo min. 100x. Při zjištěné max. koncentraci 22.4% v obsahu by výsledná koncentrace činila méně než 0.3%, při zevním užití. V dané chvíli se nebere v úvahu použití, kdy koncentrovaný roztok je nakapán na ruce a vtírán do pokožky, jak je doporučováno u akné.

18.

**Hodnocení per-orální dávky při vnitřním užití**

Z dostupných informací o užití doplňku stravy Citridical kapky plyne, že 3x denně 1 kapka (celkem asi 75 ul) do sklenice vody (cca 3 x 100 ml), při koncentraci cca 23 % představuje dávku menší než 18 mg benzethonium chloridu / osobu 60 kg t.hm./ den, tj. asi 0.3 mg/kg t.hm./den.

19.

Z dostupných údajů pro doplněk stravy Citrogrep gtt., 2x denně 15 kapek ve sklenici vody, při zjištěné koncentraci 4.6% představuje dávku cca 35 mg / osobu 60 kg t.hm. / den, tj. asi 0.6 mg/kg t.hm./den.

20.

Obdobně, z dostupných údajů pro doplněk stravy Grefit 60 tobolek, doporučená dávka 1-2 tobolky denně, při zjištěné koncentraci 13.1 % představuje dávku 39.3 – 78.6 mg / osobu 60 kg t.hm. / den, tj. 0.66 - 1.31 mg/kg t.hm./den.

21.

**Stanovení hranic expozice (margins of exposure, MoE)**

MoE se stanoví jako poměr NOAEL a zjištěné expoziční dávky. V tomto případě byla nejvyšší zjištěná dávka 1.31 mg/kg t.hm./den. NOAEL byl určen jako hodnota 3.6 mg/kg t.hm./den (teratogen). Výsledná hodnota MoE pak činí 2.7. Tato hodnota je z hlediska charakterizace zdravotního rizika nevhodně nízká (obvykle by měla dosahovat asi 100).

### 3. DISKUSE

22.

Benzethonium chlorid je látka s desinfekčními účinky (kvartérní amonná báze), která se používá jako konzervační činidlo do kosmetických prostředků. Není však schválen jako složka potravin. V přirozeném extraktu z grepových jader se podle dostupné literatury nevyskytuje. Svědčí o tom i výsledky testování na antimikrobní aktivitu, která schází u nemodifikovaného extraktu bez přídavku konzervačních látek (Woedtke, 1999; Spitaler, 2002). Obsah benzethonium chloridu v extraktu z grepových jader proto, podle dostupných informací, může pocházet pouze z přídavku této látky jako konzervačního činidla nebo je výsledkem technologické úpravy extraktu, jak o tom hovoří např. informace zveřejněné na veřejné internetové adrese (viz <http://www.itmonline.org/jintu/grapefruit.htm>). Tyto informace hovoří o přípravě „Citridicalu“, který vzniká chemickou přeměnou polyfenolických sloučenin (flavonoidů) obsažených v dřeni a semenech grapefruitů, za zvýšené teploty a tlaku, v přítomnosti přidaných chemických látek a za využití UV záření. Výsledkem je tvorba asi 8-17% sloučenin ve směsi, včetně benzethonium chloridu. Takový produkt lze však jen těžko považovat za „přirozený“. Spadá spíše do kategorie potravin nového typu, regulovaných nařízením EPaR č. 258/1997.



23.

#### **Použití benzethonium chloridu v kosmetice**

Následující komentář vypracovalo Národní referenční centrum pro kosmetiku na Státním zdravotním ústavu v Praze (Jírová, 2005). Benzethonium chlorid je konzervační látka, která je zahrnuta pod položkou 53 v seznamu povolených konzervačních látek pro kosmetické prostředky v příloze č. 6 vyhlášky č. 26/2001 Sb., o kosmetických prostředcích, která harmonizuje Směrnicí 76/768/EHS (The Cosmetics Directive) v aktuálním platném znění. Až dosud je povolena jako konzervační přísada do maximální koncentrace 0,1% ve finálním výrobku, a to pouze pro kosmetické prostředky, které se oplachují (rinse off products).

24.

V současné době na základě Směrnice 2005/42/ES, která novelizuje Směrnicí 76/768/EHS je povoleno její rozšířené použití jako konzervační přísada rovněž pro prostředky, které se neoplachují, ale zůstávají na kůži (leave on products), a to také do maximální koncentrace 0,1% ve finálním výrobku. Důvodem pro rozšíření použití benzethonium chloridu je kladné stanovisko Vědeckého výboru pro kosmetiku a nepotravinové výrobky (SCCNFP), který provedl vyhodnocení bezpečnosti (safety assessment). Výbor vypočetl hranici expozice (margin of exposure) ve výši 257 na základě nově předložených údajů o dermální absorpci a penetraci látky kůží (při dermální absorpci 4.72% a NOAEL 3.6 mg/kg/t.hm./den). Tato hodnota přesahuje obvyklou hranici bezpečnostního faktoru (100).

25.

Výsledkem je rozhodnutí, že za bezpečné lze považovat i použití v kosmetických prostředcích, které se neoplachují. Novela vyhlášky č.26/2001 Sb., která je v připomínkovém řízení, rozšiřuje použití benzethonium chloridu v souladu se Směrnicí 2005/42/ES rovněž pro prostředky, které se neoplachují, až do maximální koncentrace 0.1% ve finálním výrobku. Použití benzethonium chloridu není povoleno pro kosmetické prostředky určené k aplikaci do dutiny ústní, kde se předpokládá požití určitého množství výrobku. K tomuto účelu nebylo prováděno vyhodnocení bezpečnosti, a to nejen proto, že takový požadavek nebyl na SCCNFP vznesen, ale zejména proto, že se použití benzethonium chloridu pro prostředky k péči o dutinu ústní nepředpokládá s přihlédnutím k parametrům akutní toxicity.

## **4. ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ**

26.

Vědecký výbor pro potraviny posoudil dostupné informace týkající se toxicity benzethonium chloridu. Při posuzování vlivu látky na lidské zdraví zhodnotil jak lokální, tak i systémový efekt. Lokální působení benzethonium chloridu se považuje za bezpečné při koncentracích do 0.1%. Tato koncentrace byla u předmětných doplňků stravy (viz bod 13), které lze ovšem podle návodu použít i zevně pro různé účely, překročena. Z hlediska systémového účinku, po per-orální expozici, se VVP shodl na NOAEL 3.6 mg/kg t.hm./den. Maximální expoziční dávka by při použití předmětných doplňků stravy, podle doprovodných informací, dosáhla 1.31 mg/kg t.hm./den. Výsledná hodnota MoE pak činí 2.7. Tato hodnota je z hlediska charakterizace zdravotního rizika nevhodně nízká (obvykle by měla dosahovat alespoň hodnoty 100).

27.

Ve věci stanovení hygienického limitu pro benzethonium chlorid v potravinách je VVP toho názoru, že limit pro tuto látku není opodstatněný. Látka není povolena pro použití v potravinách. Za této situace je mez stanovitelnosti analytické metody používaný SZPI ke kontrole (0.1 mg/kg potravin), z pohledu toxikologického hodnocení, zcela dostačující k rozhodování o přítomnosti benzethonium chloridu v kontrolovaných potravinách a k případnému zákazu uvádění takto kontaminovaných potravin do oběhu. To odpovídá dřívějšímu stanovisku hlavního hygienika ČR k problematice stanovení bezpečného limitu benzethonium chloridu v doplňcích stravy, vydaného 24.3.2005 (č.j. HEM-350-24.2.05-7367).

## 5. POUŽITÁ LITERATURA

Morris T.D., Robinson J.R., Acute oral toxicity median lethal dosage determination with Hyamine 1622 in rats. Hill Top Research, Inc. Report, Study number 96-8040-21, August 2, 1996

Til H.P. et al. Addendum to report V86.537/260702 : Sub-acute (28 day) oral toxicity study with benzethonium chloride in rats. TNO Report, May 1988

SCCNFP: Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers: Benzethonium Chloride, Colipa n° P70. Report adopted by the SCCNFP during the 19th Plenary meeting of 27 February 2002

Wilson D.M., White R.D., Gonder J., Dermal irritation of Benzethonium chloride in rats. Baxter Laboratory Report, Study number 1079, October 4, 2000

Bull M., Shanahan R.W., Frank J., One week human skin irritation screen. Consumer Product Testing Co. Report, Study number C96-0164, May 10, 1996

Allen D.J., P4123 : acute eye irritation test in rabbit. Safepharm Lab. Ltd project n° 102/213, 24.8.1995

Killeen J.C., Rinehart W.E., A segment I rat fertility and general reproductive performance study, Biodynamics New Jersey, project n° 75-1343, 16.7.76/1

Moss J.N., Byers M., Melly J.G., Lohse K., Microbial mutagen assay using the Ames strains of *Salmonella typhimurium*, Rohm and Haas report n° 82R-265, 16.12.1982

Killeen J.C., Rinehart W.E., A segment II teratology study of benzethonium chloride in rabbits, Biodynamics New Jersey, project n° 75-1346, 16.7.76/2

Hogan G.K., Rinehart W.E., A segment II teratology study of benzethonium chloride in rats, Biodynamics New Jersey, project n° 76-1495A, 2.12.76

NTP Technical Report 438. Toxicology and carcinogenesis studies of benzethonium chloride in F344/N rats and B6C3F1 mice, dermal studies. NIH publication n° 95-3169,

July 1995

Watts M.H., Dermal absorption studies on 140 hyamine 1622. Project 53-3477, 7.1.1974

Eisenberg R.R., Rachkiree N., Shanahan R.W., Frank J. Exclusive Repeated Insult Patch Test, test material : Hyamine 1622. Consumer Product Testing Co. Report, Experiment Reference number C96-0242B, August 5, 1996

Woedtke,Th-von; Schluter,B; Pflegel,P; Lindequist,U; Julich,W.D Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained. Pharmazie, 1999; 54(6): 452-456.

Spitaler,R; Marschall,K; Zidorn,C; Markus,K; Zelger,R; Stuppner,H. 11th-International Conference on Cultivation Technique and Phytopathological Problème in Organic Fruit Growing. Proceedings of the conference, Weinsberg, Germany, February 2004, 2002, 208-211

(Způsob citování literatury není vždy v souladu s ČSN ISO 690:1996)