

Катона Габор*

<https://orcid.org/0000-0003-0783-1117>

Војводић Слађана**

<https://orcid.org/0000-0002-9772-3998>

Стојиљковић Драгана***

<https://orcid.org/0000-0001-6275-9299>

УДК: 665.58:615.07

Оригинални научни рад

DOI: 10.5937/ptp2601064K

Примљено: 8 децембар 2025.

Одобрено за објаву:

26. децембар 2025.

Странице: 64–77

РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ ТЕСТИРАЊА КОЗМЕТИЧКИХ ПРОИЗВОДА И УЛОГА АЛТЕРНАТИВНИХ МОДЕЛА У САВРЕМЕНИМ СТРАТЕГИЈАМА

АПСТРАКТ: Савремени регулаторни оквири у области козметичких производа све снажније подстичу примену алтернативних методологија (New Approach Methodologies, NAMs) заснованих на *in vitro*, *ex vivo* и *in silico* приступима, уз строга ограничења или потпуну забрану тестирања на животињама. У таквом окружењу расте интересовање за modele који могу попунити празнине између ћелијских система и комплексних *in vivo* испитивања. Ембриони зебрице (*Danio rerio*) препознати су као потенцијални мостовни модел захваљујући високој биолошкој релевантности, могућностима тестирања и повољнијем етичком статусу раних развојних стадијума. Овај рад даје систематизован преглед регулаторних оквира у ЕУ, САД, Азији и Србији, наглашавајући степен прихватљивости

* Асистент, специјалиста фармације, докторанд, Универзитет Привредна академија у Новом Саду, Фармацеутски факултет, Нови Сад, Србија, имејл: gabor.katona@ffns.ac.rs

** Доцент, Универзитет Привредна академија у Новом Саду, Фармацеутски факултет, Нови Сад, Србија, имејл: sladjana.vojvodic@ffns.ac.rs

*** Доцент, Универзитет Привредна академија у Новом Саду, Фармацеутски факултет, Нови Сад, Србија, имејл: dragana.stojiljkovic@ffns.ac.rs



© 2026 by the authors. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

алтернативних метода и специфичан статус зебрице у контексту процене безбедности козметичких производа и састојака. Анализирају се научне предности и ограничења зебрице, укључујући генетску сродност са људима, транспарентност ембриона и рапидан развој, али и недостатке који ограничавају њену употребу као примарни доказ у регулаторној документацији. Упоредна анализа показује да се зебрица најрационалније може користити као допунски извор података у оквиру *weight-of-evidence* и NAM-оријентисаних стратегија, посебно у раној фази хазард скрининга и механистичког разумевања дејства нових биоактивних супстанци. У складу са међународним трендовима и хармонизацијом домаћег оквира са ЕУ захтевима, резултати указују да ембриони зебрице представљају вредан развојно-истраживачки алат, али не и замену за валидиране методе, које чине основу регулаторне процене безбедности козметичких производа.

Кључне речи: регулаторни оквири, тестирање козметичких производа, алтернативне методологије (NAMs), *weight-of-evidence*, зебрица (*Danio rerio*).

1. Увод

Методе испитивања безбедности и ефикасности козметичких производа и састојака најчешће се класификују на *in vitro* и *in vivo* приступе, уз све значајнију улогу *ex vivo* и *in silico* метода у савременим концептима безбедносне процене (Barthe и др., 2021; Silva & Tamburic, 2022).

У Европској унији (ЕУ), тестирање козметичких производа и њихових састојака на животињама забрањено је Законом о козметичким производима (Regulation (EC) No 1223/09), који јасно дефинише да се за било коју фазу развоја производа, укључујући и састојке производа, као и за доказивање безбедности, не смеју користити подаци добијени експериментима на животињама.

Ова регулатива стимулисала је развој и примену такзованих *New Approach Methodologies* (NAMs), којима се постиже етички прихватљива научно прецизна безбедносна процена. Стимулацијом иновација у алтернативним методама процене ризика и комбинацијом различитих типова доказа елиминише се потреба за класичним тестирањем на животињама и унапређује предиктивност безбедносне процене (Baltazar и др., 2020; Silva & Tamburic, 2022).

In silico методе обухватају рачунарске моделе, укључујући QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) и сродне приступе, који предвиђају потенцијалне биолошке и токсиколошке ефекте супстанци на основу структуре и постојећих база података, те представљају важан стуб следеће генерације процене ризика у козметологији (Cronin и др., 2022; Baltazar и др., 2020). *Ex vivo* методе користе биолошки материјал, најчешће ексцидирану кожу, у условима који задржавају део физиолошке релевантности, што је посебно значајно за испитивања дермалне пенетрације и локалних ефеката (Barthe и др., 2021). *In vitro* методе спроводе се на изолованим ћелијама, ткивима или реконструисаним 3Д моделима *humane* коже, пружајући високу контролу експерименталних услова и добру стандардизацију, уз ограничења у погледу системске сложености организма (Barthe и др., 2021; Silva & Tamburic, 2022). *In vivo* приступи у области козметичких производа у пракси односе се на контролисана испитивања на хуманим добровољцима, уз строге етичке захтеве и опрез у интерпретацији података, посебно када се ради о историјски коришћеним тестовима иритације и сензибилизације (Scientific Committee on Consumer Safety [SCCS], 2015; Barthe и др., 2021; Robinson, McFadden & Basketter, 2001). Због етичких и регулаторних разлога, савремене стратегије евалуације козметичких састојака све више се ослањају на комбиновање *in vitro*, *ex vivo* и *in silico* доказа у оквиру интегрисаног *weight-of-evidence* приступа (Silva & Tamburic, 2022; Baltazar и др., 2020).

У контексту развоја нових биоактивних једињења релевантних за козметичке производе, нарочито у фази раног скрининга ефеката и безбедности, **модели зебрице** могу представљати користан прелазни ниво биолошке комплексности између ћелијских система и класичних вертебралних модела (Zon & Peterson, 2005; MacRae & Peterson, 2015; Bauer, Mally & Liedtke, 2021). Зебрица (*Danio rerio*) слатководна је врста пореклом из јужне Азије, са природним распрострањењем које укључује делове Индије, Бангладеша, Непала, Мијанмара и Пакистана (Lawrence, 2007; Whiteley и др., 2011). Увођење зебрице као лабораторијског модела интензивно је развијано током осамдесетих година двадесетог века, а рад Штрајсингера и сарадника представља један од кључних темеља модерне генетике зебрице (Streisinger и др., 1981). Зебрица је постала широко прихваћен вертебрални модел због мале величине, ниских трошкова одржавања, спољашњег развоја ембриона, оптичке транспарентности и могућности високопропусног тестирања (Penberthy, Shafizadeh & Lin, 2002; MacRae & Peterson, 2015). Геномска поређења указују да приближно 70% хуманих

гена има бар једног очигледног ортолога у зебрици, што додатно оправдава транслациони потенцијал овог модела (Howe и др., 2013). Ембриогенеза и рана органогенеза одвијају се брзо, а висока плодност омогућава добијање великог броја ембриона у кратком временском периоду, што је погодно за токсиколошке и фармаколошке скрининге (Russo и др., 2022). Провидни ембриони олакшавају директно праћење развојних промена и фенотипских ефеката тестираних супстанци, а експозиција хидрофилним једињењима често се може једноставно остварити додавањем супстанце у воду (Bauer и др., 2021; MacRae & Peterson, 2015). У том смислу, модел ембриона зебрице може се посматрати као међукорак између *in vitro* система и сложенијих *in vivo* приступа у истраживачком развоју активних супстанци, укључујући и оне са потенцијалним дерматолошким и пигментационим ефектима (Russo и др., 2022; Qu и др., 2023).

Савремена процена безбедности и поткрепљивање ефикасности козметичких производа све се више ослањају на комбиновање *in vitro*, *ex vivo* и *in silico* приступа, уз пажљиво, етички строго контролисано коришћење *in vivo* испитивања на хуманим добровољцима. Овај помак је последица регулаторних забрана и снажног концептуалног усмерења ка 3R (Replacement, Reduction, Refinement) принципу, уз развој интегрисаних стратегија процене ризика које укључују *weight-of-evidence* и IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) приступе. У таквом оквиру, ембриони зебрице добијају значај као потенцијални мостовни модел између редукованих ћелијских система и сложенијих организамских одговора, јер омогућавају релативно брз и високопроточан увид у ране сигнале токсичности и у поједине функционалне ефекте биоактивних супстанци (Strähle и др., 2012; MacRae & Peterson, 2015; Bauer и др., 2021).

2. Циљ рада

Упркос значајном напретку у развоју алтернативних методологија и регулаторним помацима који ограничавају употребу животињских модела у тестирању козметичких производа, и даље постоји изражена потреба за поузданим, етички прихватљивим и научно релевантним приступима који могу поунити празнине између *in vitro* и *in vivo* система. Посебно у раној фази истраживања и развоја нових биоактивних једињења, постојеће методе често нису довољне да обезбеде комплетну слику hazard профила, а регулаторни оквир истовремено захтева висок степен научне утемељености. У том смислу, мотивација за израду овог рада

произлази из потребе да се критички сагледа регулаторни, методолошки и практични простор у којем се модели зебрице могу применити као научно оправдани елементи *weight-of-evidence* стратегија у процени безбедности и биолошке активности козметичких састојака, нарочито имајући у виду чињеницу да се зебрица уклапа у кључне захтеве савремених приступа усаглашених са 3R принципима и повећањем предиктивне вредности алтернативних модела.

Циљ овог рада је да систематизује и упореди регулаторне оквири у ЕУ, САД, Азији и Србији који одређују прихватљивост алтернативних метода и статус зебрице у тестирању козметичких производа, затим да анализира научне предности и ограничења ембрионалног модела зебрице у контексту процене безбедности и ефикасности козметичких производа и састојака, као и да идентификује реалне могућности интеграције зебрице у NAM-оријентисане стратегије и понуди аргументовану позицију о томе како се ови подаци могу користити као допунски, али не и примарни доказни материјал, у регулаторној документацији, посебно у светлу хармонизације са ЕУ захтевима и савременим *weight-of-evidence* приступима.

3. Регулаторни оквири и статус зебрице (*Danio rerio*) у тестирању козметичких производа

У Европској унији регулаторни контекст за овакав приступ одређује Уредба (ЕЦ) 1223/09 (Regulation (EC) No 1223/09) и пратећа историја потпуне забране тестирања козметичких производа и састојака на животињама, уз маркетиншку забрану, која је у пуном обиму примењива од 2013. године (European Commission, 2013). Због тога су валидиране *in vitro* методе, нарочито системи реконструисане хумане коже и дефинисани приступи за кључне токсиколошке крајње тачке, постали централни стуб безбедносне аргументације, уз *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) смернице као практични регулаторни компас (SCCS, 2015). Паралелно, европски оквир добробити огледних животиња везује правну заштиту риблих развојних стадијума за фазу самосталног храњења, што у пракси оставља простор да се рана ембрионална тестирања зебрице третирају повољније у односу на класичне вертебралне моделе, када се користе у јасно дефинисаним истраживачким циљевима (Strähle и др., 2012). Методолошки, OECD TG 236 *Fish Embryo Acute Toxicity test* представља стандардизован међународни оквир за ембрионално тестирање акутне токсичности риба, примарно у хемијском и екотоксиколошком домену, али са логиком која се може користити и као

допунски доказ у раном скринингу козметичких сировина, уз опрезно регулаторно позиционирање (Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD], 2019; European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing [EURL ECVAM], 2014).

У **Сједињеним Америчким Државама (САД)** федерални оквир не захтева испитивање козметичких производа на животињама као услов за стављање производа на тржиште, док Закон о модернизацији регулативе козметичких производа у САД (Modernization of Cosmetics Regulation Act, MoCRA) појачава одговорност произвођача да поседују адекватну поткрепу безбедности (U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2022). Истовремено, регулаторна пракса постаје сложенија због државних забрана продаје козметичких производа тестираних на животињама, при чему је Калифорнија један од најпознатијих примера (Steptoe, 2018). У области добробити огледних животиња, важно је да *Animal Welfare Act* не обухвата рибе, док *Public Health Service* политика институционално уводи обавезу надзора за вертебралне врсте коришћене у истраживањима финансираним из релевантних извора, што у практичном смислу значи да се етички статус зебрице и њених развојних стадијума може разликовати у зависности од институције и режима финансирања (Office of Laboratory Animal Welfare [OLAW], 2021). У таквом амбијенту, ембриони зебрице имају реалну вредност као рани скрининг алат у истраживању и интерним безбедносним стратегијама, али без улоге примарног регулаторног доказа у козметичком досијеу.

Азијски регулаторни простор је хетероген, али доминантни тренд на великим тржиштима иде ка смањењу или елиминацији обавезних животињских тестова за козметичке производе. Кина је кроз *Cosmetics Supervision and Administration Regulation*, уз пратеће техничке документе, модернизовала систем безбедносне евалуације и отворила могућност изузећа од обавезних тестова на животињама за одређене категорије опште козметике под дефинисаним условима (Cosmetics Supervision and Administration Regulation [CSAR], 2021; EU SME Centre, 2021). Јужна Кореја је успоставила забрану тестирања козметичких производа и састојака на животињама са применом од 2018. године (Cruelty Free International, 2018). Јапан нема општу законску обавезу тестирања козметичких производа на животињама и кроз Јапански центар за валидацију алтернативних метода (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods – JaCVAM) подржава валидацију и регулаторно прихватање алтернативних метода (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods [JaCVAM], 2020). Индија је 2014.

године забранила испитивање козметичких производа на животињама (Government of India, 2014). У оваквом окружењу, ембриони зебрице добијају нарочиту развојну вредност као релативно брз организамски модел за рани хазард скрининг и истраживање механизма дејства нових биоактивних супстанци, уз индустријску мотивацију да се обезбеде докази компатибилни са више међународних тржишта.

Србија је регулаторно најближа **европском моделу**. Важећи оквир за козметичке производе и предмете опште употребе у значајној је мери хармонизован са ЕУ приступом, уз завршетак прелазних рокова и пуну примену строжих захтева везаних за безбедносну документацију и Досије са информацијама о производу (Product Information File (PIF)) од априла 2023. године (Закон о предметима опште употребе, 2019; Правилник о козметичким производима, 2019; CMS, 2025). Закон о добробити животиња (2009) регулише опште принципе огледа на животињама, али без детаљног нормирања развојних прагова риблих ембриона идентичног европским интерпретацијама, што у пракси оставља простор да етичке комисије одлучују у складу са 3R принципом и конкретним дизајном истраживања.

Компаративно посматрано, Србија дели исти стратешки правац са ЕУ и великим делом савремених азијских регулаторних токова, док се од САД разликује пре свега по степену експлицитности забрана, а мање по научној логици процене безбедности. У таквој поставци, има смисла разматрати зебрице, а посебно ембрионе зебрице, као истраживачки и развојни алат у домаћем академском и индустријском окружењу. Њихова највећа вредност била би у раном филтрирању потенцијално ризичних сировина, у допунском мапирању хазард профила и у јачању *weight-of-evidence* пакета за иновативне активне супстанце, укључујући биолошки активне комплексе релевантне за дерматолошке и пигментационе индикације (MacRae & Peterson, 2015; Bauer и др., 2021). Ипак, са регулаторног становишта у Србији, као и у ЕУ, најрационалније је резултате добијене на ембрионима зебрице позиционирати као допунске, а не примарне доказе безбедности козметичких сировина и готових производа, уз ослањање на валидиране *in vitro* методе и јасно структурирану токсиколошку процену у оквиру PIF документације (European Commission, 2013; SCCS, 2015; Правилник о козметичким производима, 2019; Закон о предметима опште употребе, 2019).

Спроведена компаративна регулаторна анализа јасно указује да регулаторни приступи тестирању козметичких производа у ЕУ, САД, Азији и Србији све снажније конвергирају ка NAM-оријентисаним парадигмама, при чему ЕУ остаје најдетаљније дефинисан и најрестриktivнији оквир у

погледу забране тестирања на животињама и јасног ослањања на валидиране *in vitro* приступе у оквиру PIF и SCCS смерница, док САД задржава федералну флексибилност уз растуће рестрикције на нивоу савезних држава, а кључна азијска тржишта показују убрзано приближавање *cruelty-free* моделу (European Commission, 2013; SCCS, 2015; FDA, 2022; Steptoe, 2018; CSAR, 2021; Cruelty Free International, 2018).

Упоредно сагледавање ових оквира омогућава прецизно разумевање степена прихватљивости алтернативних метода и позиције коју ембриони зебрице могу заузети у различитим регулаторним контекстима, потврђујући да њихов формални статус варира, али да се тенденције све више крећу ка уважавању модела који допуњују постојећи NAM систем.

Ново практично сазнање релевантно за регион јесте да се ембриони зебрице, захваљујући међународној стандардизацији кроз OECD TG 236 и повољнијем етичком статусу раних развојних стадијума у европским тумачењима могу рационално позиционирати као мостовни, истраживачки доказ у раној селекцији и механистичкој валидацији иновативних козметичких сировина, али не као примарни регулаторни стуб безбедности (OECD, 2019; EURL ECVAM, 2014; Strähle и др., 2012; MacRae & Peterson, 2015).

У Србији, која је од априла 2023. године суштински регулаторно усклађена са ЕУ захтевима у погледу безбедносне документације, то отвара логичан простор да се ембриони зебрице користе као допунски елемент *weight-of-evidence* приступа у академском и индустријском развоју, уз потребу за јаснијим националним стручним смерницама које би стандардизовале очекивања етичких комисија и улогу ових података у козметичком досијеу (Закон о предметима опште употребе, 2019; Правилник о козметичким производима, 2019; CMS, 2025; Закон о добробити животиња, 2009).

4. Закључак

Анализа научне литературе потврђује да ембрионални модел зебрице поседује јасне предности попут ниских трошкова одржавања, оптичке транспарентности и оправданости транслационог потенцијала овог модела, али идентификује и ограничења која спречавају да овај модел буде препознат као примарни регулаторни доказ. У том оквиру, реалне могућности интеграције зебрице у NAM стратегије односе се пре свега на њено позиционирање као допунског извора података у оквиру *weight-of-evidence* приступа и потврђује најреалнија улога зебрице у

раним фазама истраживања и развојног скрининга, где доприноси бољој информисаности и смањењу несигурности у следећим фазама процене. Уз правилну методолошку стандардизацију и етичку усклађеност, зебрица може рационално допринети развојно-истраживачким процесима, али остаје јасно да њена употреба не може заменити обавезне, валидиране методе које чине основу регулаторне процене безбедности.

Додатна вредност ових налаза огледа се у томе што потврђују да се модел зебрице не намеће као замена за валидиране *in vitro* методе, већ као функционални међукорак који може повећати предиктивност раног развоја и допунити интегрисане стратегије процене ризика (IATA), посебно у сегментима где још увек постоје научне празнине.

У том смислу, резултати рада подржавају шири концепт савремених регулаторних трендова да *weight-of-evidence* приступ захтева комбиновање више комплементарних извора података, укључујући информације које зебрица може да понуди. Тиме се доприноси рационалнијој и научно оправданој интеграцији овог модела, уз поштовање 3R принципа и међународних стандарда.

Свеукупно, налази овог рада потврђују постављене циљеве и указују да је зебрица вредан алтернативни модел када се користи као стратешки комплемент унутар интегрисаних NAM приступа, чиме се јача научна утемељеност процене безбедности и подстиче даља хармонизација са савременим глобалним регулаторним трендовима.

Изјава о непостојању сукоба интереса

Аутори изјављују да немају сукоб интереса.

Доприноси аутора

Концептуализација, Г. К., С. В. и Д. С.; методологија, Г. К.; формална анализа, Г. К. и С. В.; писање – припрема оригиналног нацрта, Г. К.; писање – преглед и уређивање, С. В. и Д. С. Сви аутори су прочитали и сложили се са објављеном верзијом рукописа.

Финансирање

Ово истраживање није остварило никакво додатно финансирање.

Изјава о доступности података

Оригинални доприноси представљени у раду укључени су у сам рукопис/додатни материјал, а додатна питања могу се упутити одговарајућем аутору/ауторима.

**Информисани пристанак свих учесника у истраживању/одобрење
надлежног одбора**
Није применљиво.

Katona Gabor

University Business Academy in Novi Sad, Faculty of Pharmacy, Novi Sad, Serbia

Vojvodić Slađana

University Business Academy in Novi Sad, Faculty of Pharmacy, Novi Sad, Serbia

Stojiljković Dragana

University Business Academy in Novi Sad, Faculty of Pharmacy, Novi Sad, Serbia

REGULATORY ASPECTS OF COSMETIC PRODUCT TESTING AND THE ROLE OF ALTERNATIVE MODELS IN MODERN STRATEGIES

ABSTRACT: Modern regulatory frameworks in the field of cosmetic products increasingly promote the use of alternative methodologies (New Approach Methodologies, NAMs) based on *in vitro*, *ex vivo*, and *in silico* approaches, accompanied by strict limitations or complete bans on animal testing. In such a regulatory environment, interest is growing in models capable of bridging the gap between cellular systems and complex *in vivo* studies. Zebrafish (*Danio rerio*) embryos have been recognized as a potential bridging model due to their high biological relevance, testing versatility, and the more favorable ethical status of early developmental stages. This paper provides a systematized overview of regulatory frameworks in the EU, the USA, Asia, and Serbia, highlighting the degree of acceptance of alternative methods and the specific status of zebrafish in the context of the safety assessment of cosmetic products and ingredients. It analyzes the scientific advantages and limitations of the zebrafish model, including genetic similarity to humans, embryonic transparency, and rapid development, as well as limitations that restrict its use as primary evidence in regulatory documentation. The comparative analysis indicates

that zebrafish are most appropriately used as a supplementary source of data within weight-of-evidence and NAM-oriented strategies, particularly in early-stage hazard screening and the mechanistic understanding of the effects of new bioactive substances. In line with international trends and the harmonization of the national regulatory framework with EU requirements, the findings suggest that zebrafish embryos represent a valuable research and development tool, but not a substitute for validated methods that form the basis of regulatory safety assessment of cosmetic products.

Keywords: *regulatory frameworks, cosmetic product testing, new approach methodologies (NAMs), weight-of-evidence, zebrafish (Danio rerio).*

Литература

1. Baltazar, M. T., Cable, S., Carmichael, P. L., Cubberley, R., Cull, T., Delagrangé, M., Dent, M. P., Hatherell, S., Houghton, J., Kukic, P., Li, H., Lee, M. Y., Malcomber, S., Middleton, A. M., Moxon, T. E., Nathanail, A. V., Nicol, B., Pendlington, R., Reynolds, G., Reynolds, J., White, A., & Westmoreland, C. (2020). Next Generation Risk Assessment Case Study for Coumarin in Cosmetic Products. *Toxicological Sciences*, 176(1), pp. 236–252. DOI: 10.1093/toxsci/kfaa048
2. Barthe, M., Bavoux, C., Finot, F., Mouche, I., Cuceu Petrenci, C., Forreryd, A., Cherouvrier Hansson, A., Johansson, H., Lemkine, G. F., & Thenot, J. P. (2021). Safety Testing of Cosmetic Products Overview of Established Methods and New Approach Methodologies (NAMs). *Cosmetics*, 8(2), p. 50. DOI: 10.3390/cosmetics8020050
3. Bauer, B., Mally, A., & Liedtke, D. (2021). Zebrafish Embryos and Larvae as Alternative Animal Models for Toxicological Testing. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), p. 13417. DOI: 10.3390/ijms222413417
4. CMS. (2025). CMS Expert Guide on Beauty, Serbia. Приступљено 3. 10. 2025. <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-on-beauty/serbia>
5. Cosmetics Supervision and Administration Regulation [CSAR]. (2021). Приступљено 5. 10. 2025. <https://gest.healthlawasia.com/uploads/regulations/regulations-on-the-managment-and-supervision-of-cosmetics-2-4.pdf>
6. Cronin, M. T. D., Enoch, S. J., Madden, J. C., Rathman, J. F., Richarz, A. N., & Yang, C. (2022). A Review of In Silico Toxicology

- Approaches to Support the Safety Assessment of Cosmetics Related Materials. *Computational Toxicology*, 21, 100213. DOI: 10.1016/j.comtox.2022.100213
7. Cruelty Free International. (2018). Korea announces ban on animal testing for cosmetics. Приступљено 15. 10. 2025. <https://www.crueltyfreekitty.com/news/south-korea-implements-animal-testing-ban-will-united-states-follow/>
 8. EU SME Centre. (2021). Update on new regulations and animal testing exemption for cosmetics in China. Приступљено 15. 10. 2025. <https://www.eusmecentre.org.cn/publications/update-on-new-regulations-and-animal-testing-exemption-for-cosmetics/>
 9. European Commission. (2013). Ban on animal testing. Приступљено 13. 10. 2025. https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/ban-animal-testing_en
 10. European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing [EURL ECVAM]. (2014). Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test method. Приступљено 3. 11. 2025. https://joint-research-centre.ec.europa.eu/projects-and-activities/reference-and-measurement/european-union-reference-laboratories/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validated-test-methods-health-effects/aquatic-toxicity/acute_en
 11. Government of India, Press Information Bureau (2014). Ban on Testing of Cosmetics on Animals, Gazette notification G.S.R. 346(E)
 12. Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J. E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., McLaren, S., Sealy, I., Caccamo, M., Churcher, C., Scott, C., Barrett, J. C., Koch, R., Rauch, G. J., & White, S. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*, 496(7446), pp. 498–503. DOI: 10.1038/nature12111
 13. Japanese Center for the Validation of Alternative Methods [JaCVAM]. (2020). Mandate and role in the validation of alternative methods relevant to cosmetic standards. Приступљено 5. 11. 2025. <https://www.jacvam.go.jp/en/index.html>
 14. Lawrence, C. (2007). The husbandry of zebrafish (*Danio rerio*) – A review. *Aquaculture*, 269(1–4), pp. 1–20. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2007.04.077
 15. MacRae, C. A., & Peterson, R. T. (2015). Zebrafish as tools for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(10), pp. 721–731. DOI: 10.1038/nrd4627

16. Office of Laboratory Animal Welfare [OLAW] (2021). The Public Health Service (PHS) Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals
17. Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD] (2019). Test No. 236 Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test. OECD Test Guidelines
18. Penberthy, W. T., Shafizadeh, E., & Lin, S. (2002). The zebrafish as a model for human disease. *Frontiers in Bioscience*, 7(1–3), pp. 1439–1453. DOI: 10.2741/penber
19. Правилник о козметичким производима. *Службени гласник РС*, бр. 60/19, 47/22, 21/23
20. Qu, J., Yan, M., Fang, Y., Zhao, J., Xu, T., Liu, F., Zhang, K., He, L., Jin, L., & Sun, D. (2023). Zebrafish in dermatology a comprehensive review of their role in skin research. *Frontiers in Physiology*, 14, 1296046. DOI: 10.3389/fphys.2023.1296046.
21. Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products. (2009). Приступљено 1. 10. 2025. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/eng>
22. Robinson, M. K., McFadden, J. P., & Basketter, D. A. (2001). Validity and ethics of the human 4h patch test. *Contact Dermatitis*, 45(1), pp. 1–12. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2001.045001001.x
23. Russo, I., De Maio, C., Cavaliere, R. C., Imbimbo, B. P., Marchese, G. C., Ceccato, M., Garofalo, L., Mosca, M., Colombo, A. L., & Porro, A. M. (2022). The Zebrafish model in dermatology an update for clinicians. *Discover Oncology*, 13(1), p. 48. DOI: 10.1007/s12672-022-00511-3
24. Scientific Committee on Consumer Safety [SCCS]. (2015). Memorandum on use of Human Data in risk assessment of skin sensitisation. Приступљено 19. 11. 2025. https://health.ec.europa.eu/publications/memorandum-use-human-data-risk-assessment-skin-sensitisation_en
25. Silva, R. J., & Tamburic, S. (2022). A State of the Art Review on the Alternatives to Animal Testing for the Safety Assessment of Cosmetic Ingredients. *Cosmetics*, 9(5), 90. DOI: 10.3390/cosmetics9050090
26. Steptoe. (2018). California Bans Cosmetics Tested on Animals. Приступљено 15. 11. 2025. <https://www.steptoe.com/en/news-publications/california-bans-cosmetics-tested-on-animals.html>
27. Strähle, U., Scholz, S., Geisler, R., Greiner, P., Hollert, H., Rastegar, S., Schumacher, S., Selderslaghs, I., Weiss, C., Witters, H., & Braunbeck, C. (2012). Zebrafish embryos as an alternative to animal experiments. A commentary on the definition of the onset of protected life stages in

- animal welfare regulation. *Reproductive Toxicology*, 33(2), pp. 128–132. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.06.121
28. Streisinger, G., Walker, C., Dower, N., Knauber, D., & Singer, F. (1981). Production of clones of homozygous diploid zebra fish. *Nature*, 291(5813), pp. 293–296. DOI: 10.1038/291293a0
29. U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2022). Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA). Приступљено 1. 12. 2025. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/modernization-cosmetics-regulation-act-2022-mocra>
30. Whiteley, A. R., Zhao, F., Dasilva, E. S., Braasch, C. M., Stremick, M. J., Berim, M. M., Linney, C. H. L., Guo, J., Coombs, C. S., Ellis, J. K., Bridges, R. T., Kimble, M. J., Carty, K. L., Emmons, P. J., Boyce, M. D., Lynch, W. T. J., Tsai, C. H., & Schilling, K. A. (2011). Population genomics of wild and laboratory zebrafish (*Danio rerio*). *Molecular Ecology*, 20(20), pp. 4259–4276. DOI: 10.1111/j.1365-294X.2011.05272.x
31. Закон о добробити животиња. *Службени гласник РС*, бр. 41/09
32. Закон о предметима опште употребе. *Службени гласник РС*, бр. 25/19, 14/22
33. Zon, L. I., & Peterson, R. T. (2005). In vivo drug discovery in the zebrafish. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(1), pp. 35–44. DOI: 10.1038/nrd1606