

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

ДИПЛОМНА РОБОТА

**на тему: “Аналіз косметичної продукції сучасними методами
кількісного визначення”**

Студентки IV курсу, групи Х(з.)-41
спеціальності 102 Хімія

Семків А.В.

Керівник _____

доц. кафедри, к.т.н. Федорченко С.В.

Національна шкала:

Університетська шкала:

Оцінка ECTS:

Члени комісії: _____

(підпис)

(прізвище та ініціали)

(підпис)

(прізвище та ініціали)

(підпис)

(прізвище та ініціали)

Семків А.В. “Аналіз косметичної продукції сучасними методами кількісного визначення”. – Дипломна робота за спеціальністю **102 «Хімія»**. – Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника. – Івано-Франківськ, 2023. – 49 с.

Дипломна робота є рукопис, який містить аналіз сучасного стану косметичної галузі та вимог до якості і безпеки косметичної продукції. В результаті досліджень було проведено огляд методів дослідження косметичної продукції, розглянуто методики, переваги та недоліки аналітичних методів, зокрема, визначення важких металів у косметичній продукції. В роботі було досліджено зразки косметичних кремів та декоративних тіней на вміст важких металів. Дипломна робота складається із вступу, літературного огляду, висновків та списку використаної літератури. Вміст дипломної роботи викладено на 48 сторінках, бібліографічний опис містить 12 найменувань.

Ключові слова: *косметична продукція, важкі метали, аналітичні методи, спектрофотометрія, рентгенофлуоресцентний аналіз.*

Semkiv A.V. "Analysis of cosmetic products using modern quantitative methods "

The course work is a manuscript that contains an analysis of the current state of the cosmetic industry and requirements for the quality and safety of cosmetic products. As a result of the research, an overview of the methods of researching cosmetic products was conducted, the methods, advantages and disadvantages of analytical methods were considered, in particular, the determination of heavy metals in cosmetic products. In the work, samples of cosmetic creams and decorative shadows were examined for the content of heavy metals. The thesis consists of an introduction, a literature review, conclusions and a list of used literature. The content of the thesis is laid out on 48 pages, the bibliographic description contains 12 titles.

Key words: *cosmetic products, metals, quantitative definition, dyes, analytical methods, , standard samples..*

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1.1. АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИ В КОСМЕТИЧНІЙ ГАЛУЗІ СВІТУ ТА УКРАЇНИ	7
1.1.1. Загальна класифікація косметичних засобів	7
1.1.2. Класифікація випробовувань косметичних засобів	9
1.1.3. Концептуальні підходи до управління якістю косметичної продукції	9
1.1.4. Інгредієнти косметичної продукції, що контролюються державою	11
1.1.5. Офіційні аналітичні методи косметичного аналізу	15
1.1.6. Огляд дослідницьких аналітичних методів для косметичного аналізу	17
1.2. МЕТАЛИ В КОСМЕТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЇ	24
1.2.1. Стандарти на косметичну продукцію	24
1.2.2. Наявність типових важких металів у косметиці та їх вплив	26
1.2.3. Визначення вмісту металів у косметичній продукції	35
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	40
2.1. Визначення вмісту металів в косметичних кремах спектрофотометричним методом	40
2.2. Визначення вмісту металів в декоративних тінях та косметичних кремах рентгенофлуоресцентним аналізом	42
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	43
3.1. Спектрофотометричний метод визначення вмісту міді в косметичних кремах	43
3.2. Рентгенофлуоресцентний аналіз вмісту важких металів в косметичних кремах і декоративних тінях	43
ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48

ВСТУП

Актуальність теми.

Косметичні засоби і засоби особистої гігієни дійсно є невід'ємною частиною повсякденного життя багатьох людей. Вони мають безпосередній контакт із шкірою, а також використовуються в інших чутливих ділянках тіла, таких як губи, очі і слизові оболонки. Тому дуже важливо бути обізнаним щодо потенційно шкідливих речовин, які можуть міститися у таких продуктах, і їх можливого впливу на здоров'я.

Люди щодня піддаються впливу природних металів, які виділяються навколишнім середовищем різними шляхами. Атмосферні викиди, як правило, викликають найбільше занепокоєння з точки зору впливу на людину та здоров'я як через кількість металів, що містяться, так і через широке розповсюдження. Однак, слід враховувати інші менш очевидні джерела впливу, включаючи використання косметичних засобів. Справді, виявлення металевих слідів у косметичних продуктах становить певну проблему, яка потребує уваги та регулювання. Забезпечення безпеки і якості косметичних засобів є важливою задачею для виробників, дистриб'юторів та організацій, відповідальних за розміщення продукту на ринку.

Регулювання, як вказано в Регламенті № 1223/2009/ЄС Європейського Союзу, дозволяє присутність металів у косметичних продуктах у «невеликих кількостях» як технічно неминучі сліди. Проте, питання визначення межі між безпечними технічно неминучими слідами і небезпечними рівнями металевих домішок є складним.

Регулювання та нагляд з боку органів влади мають грати важливу роль у встановленні чітких обмежень на основі оцінки реального впливу металевих домішок на здоров'я. Це допоможе виробникам і споживачам усвідомлювати ризики, пов'язані з використанням косметичних продуктів.

Крім того, управління слідами металів у косметичних продуктах також потребує співпраці з виробниками, особливо з тими, що мають базу в країнах,

де вимоги до GMP можуть бути менш суворими. Це важливо для забезпечення якості і безпеки продуктів, що надходять на ринок.

Розробка нових методик, удосконалення аналітичної апаратури в косметичній продукції залишається одним з актуальних завдань сучасної аналітичної хімії.

Об’єкт досліджень – аналітичні методи в косметичній галузі.

Предмет досліджень – методи визначення важких металів у косметичній продукції.

Мета роботи: проаналізувати сучасні методи кількісного аналізу косметичної продукції, зокрема, на вміст важких металів. Виходячи з поставленої нами мети можна сформулювати такі завдання:

1. Провести огляд аналітичних методів, що застосовуються в косметичній галузі світу та України.
2. Ознайомитися з вимогами національних стандартів ЄС та України до способів підготовки проб для аналізу косметичної продукції, вмісту і методів визначення важких металів в косметичній продукції.
3. Розглянути вплив важких металів в косметичній продукції на здоров’я людини.
4. Проаналізувати зразки косметичної продукції на вміст важких металів.

Методи досліджень. У роботі використані методи інформаційного пошуку та аналізу даних літератури, зокрема нормативних документів із забезпечення якості косметичних засобів, проведено комплекс досліджень з використанням рентгенофлуоресцентного аналізу та спектрофотометрії.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема роботи затверджена на засіданні кафедри хімії (протокол 9 від 18.10.2022 р.)

Оґрунтованість та ступінь достовірності результатів досліджень та висновків роботи підтверджується використанням сучасних літературних джерел та застосуванням інформаційних технологій для узагальнення та систематизації теоретичних матеріалів.

Особистий внесок здобувача: огляд літературних джерел з властивостей косметичних засобів, обговорення результатів досліджень, формулювання висновків, написання тексту рукопису.

Структура та об'єм роботи. Дипломна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків та списку використаної літератури. Повний об'єм роботи складає 48 сторінок, містить 12 джерел використаної літератури.

РОЗДІЛ 1

1.1. Аналітичні методи в косметичній галузі світу та України.

1.1.1. Загальна класифікація косметичних засобів.

В січні 2021 року в Україні було прийнято новий Технічний регламент для косметичної продукції.

Його метою є встановлення вимог до косметичних товарів, які пропонуються на ринку, з метою забезпечення високого рівня захисту здоров'я людей. Цей Технічний регламент був розроблений на основі Регламенту (ЄС) № 1223/2009 Європейського Парламенту і Ради від 30 листопада 2009 року щодо косметичної продукції, який обов'язково дотримується в Європі і передбачає виконання GMP для косметики (стандарт ISO 22716:2007 - "Cosmetics - Good Manufacturing Practice - Guidelines on Good Manufacturing Practice" - Косметика. Належна виробнича практика - Керівні вказівки з належної виробничої практики).

У відповідності до останнього Технічного регламенту для косметичної продукції, поняття "косметичні товари" охоплює будь-яку речовину або суміш, яка призначена для нанесення на різні зовнішні частини людського тіла (такі як шкіра, волосся, нігті, губи), а також на слизову оболонку ротової порожнини. Використання цих продуктів спрямоване на очищення, ароматизацію, зміну зовнішнього вигляду, захист, збереження в задовільному стані або коригування запаху тіла.

Для чіткого уточнення об'єкта аналізу, організації та підвищення ефективності роботи, розглянемо наявні класифікації косметичних засобів з додатковими критеріями, такими як "умови використання" та "складовий вміст", враховуючи вимоги споживчого попиту. Пропонована однозначно визначена класифікація наведена в таблиці 1, що дозволяє чітко ідентифікувати конкретні продукти серед інших подібних, визначивши спільні та відмінні ознаки.

Критерій попиту	Класифікаційна група	Вид продукції (приклад)
Функціональна дія	очищаючі	мило, шампунь,
	зволожуючі	крем, лосьйон, бальзам
	тонізуючі,	лосьйон, крем
	живильні	молочко, маска
	декоративні	пудра, помада,
	захисні	крем для рук і тіла
	профілактичні	зубна паста
	спеціальні	депілятор
Призначення, догляд	за (нормальною, сухою чи жирною) шкірою	креми, лосьйони
	за зубами і порожниною рота	зубна паста ополіскувач
	до і після гоління,	гель, лосьйони
	за (нормальним, сухим чи жирним) волоссям	шампуні, бальзами, ополіскував
Консистенція	рідкі	лосьйон, шампунь, лак
	емульсії	крем, шампунь
	желеподібні	крем, бальзам
	воскоподібні	помада, олівець для повік
	порошкоподібні	пудра, тіні для повік
Умови використання	піноутворення	шампунь, гель для душу
	висихання	лак, лосьйон
	поглинання	крем, молочко
	змивання	шампунь, туш для вій

Критерій попиту	Класифікаційна група	Вид продукції (приклад)
Компонентний вміст	на основі штучних сполук	помада, крем
	натуральна	крем, шампунь
	комбінована	помада, шампунь
Суб'єкт споживання	для жінок	помада, тіні для повік
	для чоловіків	шампунь, гель для гоління
	для юнацтва	скраб, блиск для губ
	для дітей	зубна паста, шампунь
	професійна	шампунь, маска
	індивідуальна	скраб, мило

1.1.2. Класифікація випробовувань косметичних засобів.

Випробування продукції косметичної промисловості проводяться на типових зразках згідно з встановленими нормативними методиками, які включають:

- мікробіологічні;
- фізико-хімічні;
- клінічні випробування.

Мікробіологічні випробування визначають безпеку парфумерно-косметичної продукції для здоров'я людини і залежать від якості сировини та санітарно-гігієнічного рівня виробництва. Вони базуються на відсутності або обмеженні допустимого рівня патогенних мікроорганізмів, що можуть бути шкідливими для здоров'я людини, забезпечуючи безпеку продукції при використанні протягом гарантійного терміну зберігання.

Починаючи з 13 березня 2013 року, в Європейському Союзі було встановлено заборону на продаж та ввезення косметичних засобів, які були піддані випробуванням на тваринах. Проте, в Україні наразі не існує подібних заборон.

Фізико-хімічні методи випробувань визначають безпеку та якість продуктів, а також доповнюють інформацію про їх функціональне призначення.

В Європейському Союзі існує система лабораторій, які систематично вдосконалюються завдяки науково-дослідним підрозділам, що забезпечує створення логічної та організованої системи.

1.1.3. Концептуальні підходи до управління якістю косметичної продукції.

В Європейському Союзі існує спеціальне законодавство, що стосується косметичної продукції. Косметичні засоби мають відповідати вимогам цього законодавства, що передбачає дотримання правил Належної виробничої практики і забезпечення безпеки для здоров'я людини. Особа, яка

розповсюджує косметичні продукти, відповідає за їх безпечність і зобов'язана вести технічну документацію, включаючи склад, умови виробництва і результати випробувань на безпеку і ефективність.

Також важливим є регулювання використання хімічних речовин у косметичних продуктах. Регламент стосується реєстрації, оцінки, надання дозволів і заборон використання хімічних речовин.

У ЄС також існують стандарти на методи випробувань і аналізу косметичних засобів. Неклінічні дослідження безпеки косметичної продукції повинні проводитися відповідно до національних стандартів, що співпадають з відповідними європейськими стандартами.

Україна наразі не має належної нормативної бази щодо косметичної промисловості, що ускладнює виконання вимог європейських стандартів. Національні стандарти потребують адаптації для відповідності вимогам Належної виробничої практики і реальних умов виробництва. Існують окремі стандарти щодо мікробіологічної чистоти для деяких категорій продукції, але багато інших категорій ще потребують належного нормативного регулювання. Україна активно працює над оновленням і розвитком методів мікробіологічного аналізу для ефективного виконання правил Належної виробничої практики.

Українські виробники косметичної продукції використовують гармонізовані з європейськими стандарти національні технічні умови (ДСТУ) для оцінки фізико-хімічних характеристик своїх продуктів. Ці стандарти передбачають чітко визначені методи аналізу для виявлення кількісного вмісту важких металів, обмежень і виявлення нітрозамінів, а також визначення і аналіз фталатів у косметичних засобах. Також існують стандарти, які встановлюють вимоги до випробувань та маркування зубних паст.

Особлива увага приділяється косметичній продукції на основі пірітіону цинку, клімбазолу та піріктону оламіну для боротьби з проблемами шкіри голови. Для цих засобів розроблено методи кількісного визначення активних компонентів. Це має велике значення, оскільки деякі засоби для лупи часто

розглядаються як медичні, і включення заборонених у косметології речовин у їх склад не допускається. Українська косметична галузь раніше не вирішувала цю проблему, що ускладнювало розвиток нормативно-технічного забезпечення галузі.

Кожна держава, включаючи Україну, розробляє власну нормативну базу, враховуючи основоположні європейські норми, для покращення впровадження міжнародних принципів у розвитку косметичної промисловості та захисту споживачів.

1.1.4. Інгредієнти косметичної продукції, що контролюються державою.

На основі стандарту GMP більшість косметичних правил контролюють використання косметичних інгредієнтів шляхом публікації трьох типів списків речовин:

(с) Речовини, заборонені в косметиці:

Ці речовини не повинні міститися в готовому продукті, за винятком слідів.

Дійсно, згідно зі статтею 4.2 Директиви ЄС щодо косметики, наявність слідів заборонених речовин (тобто тих, що перераховані в Додатку II Директиви ЄС щодо косметики) допускається за умови, що така присутність технічно неминуча при використанні належної виробничої практики та якщо вони не становлять небезпеки для здоров'я споживача.

(b) Речовини, обмежені в косметиці:

Ці речовини не можна використовувати в косметичних продуктах, за винятком обмежень і умов, встановлених різними законодавчими актами (наприклад, Директива ЄС щодо косметики, додаток III). Обмеження можуть стосуватися максимальних концентрацій, меж рН у готовому продукті, попереджувальних етикеток або критеріїв чистоти, залежно від продукту, у якому вони містяться. Наприклад, див. Таблицю 2.1.1 щодо обмежень,

характерних для тіогліколевої кислоти та її солей у Додатку III Директиви ЄС щодо косметики.

Окремий випадок стосується 26 потенційно алергенних ароматичних інгредієнтів, перелічених у Додатку III косметичної директиви ЄС: ці речовини мають бути вказані в списку інгредієнтів на етикетці, якщо їх вміст у кінцевому продукті перевищує 0,001% у незмивній косметиці та 0,01% у ополіскувачі –косметика.

Органи влади можуть перевірити, чи міститься в косметичному продукті заборонений інгредієнт у концентрації, вищій за дозволену для даної галузі застосування.

© Речовини, включені до позитивного списку:

Ці речовини використовуються в косметиці для певних функцій: наприклад, як косметичні барвники, консерванти або УФ-фільтри для захисту шкіри в ЄС та багатьох інших країнах. У контексті косметичних правил Китай також опублікував список фарб для волосся.

Проте позитивні списки також можуть стосуватися функцій, які в ЄС вважаються такими, що відповідають косметиці, але інгредієнти яких вважаються активними інгредієнтами безрецептурних (OTC) ліків у США, квазі-ліків у Японії, функціональних косметик у Кореї або медичні продукти в Тайвані (див. Розділ 1.1). Лише речовини, включені до певного позитивного списку, дозволені для відповідної функції в країні, яка видає список. Однак речовина, яка не включена до певного позитивного списку (наприклад, консервант, не зазначений у Додатку VI Директиви ЄС про косметичні засоби), може, тим не менш, використовуватися в косметиці, якщо вона використовується для іншої функції, ніж це враховано у відповідному позитивному списку (збереження в цьому прикладі).

Ці речовини також у більшості випадків підпадають під обмеження концентрації, і органи влади докладатимуть усіх зусиль, щоб переконатися, що вони не використовуються у концентраціях, вищих за дозволені.

Навпаки, органи влади можуть також контролювати речовини, які не обов'язково регулюються в косметичних продуктах:

(с) Речовини, які, як стверджується, присутні в кінцевому продукті або для яких заявлена точна концентрація.

Ці перевірки проводяться органами, відповідальними за контроль за рекламою, наприклад, Генеральним управлінням консорціуму, конкуренції та протидії шахрайству (DGCCRF) у Франції. Насправді ці тести зазвичай проводяться з метою контролю за шахрайством і оманливою рекламою.

б) Концентрація етанолу.

Деякі органи влади перевіряють вміст алкоголю з податкових або релігійних причин. Наприклад, Саудівська Аравія опублікувала стандарт щодо спиртовмісної косметики, який обмежує вміст етанолу в готових продуктах до 90%, а також стандарт щодо методів тестування алкогольної продукції, який визначає, зокрема, як перевіряти вміст ефірної олії, вміст етанолу, метанолу, 1-пропанолу та денатуранта.

Навпаки, Шрі-Ланка, у своєму Регламенті № 12 від 17 березня 1993 року, вимагає подання сертифіката аналізу продукту та інформації про протокол аналізу або про інші засоби контролю для перевірки вмісту алкоголю в досьє, необхідному для реєстрації створення нової косметики.

© Речовини, що використовуються в косметичних продуктах, але підпадають під дію некосметичних правил.

Наприклад, леткі органічні сполуки (ЛОС), присутні в окремих споживчих товарах, оподатковуються в деяких країнах (Швейцарія) або обмежені (у кількох штатах США, таких як Каліфорнія, Нью-Джерсі чи Нью-Йорк, серед інших) у контексті екологічних норм. Органи влади, відповідальні за екологічні проблеми, можливо, можуть перевірити наявність та/або вміст ЛОС у відповідних продуктах.

Отже, можна вважати, що присутність і/або вміст практично будь-якої речовини, що міститься в косметичному продукті, може контролюватися з тих чи інших причин.

1.1.5. Офіційні аналітичні методи косметичного аналізу.

Відповідна стаття Директиви Регламенту (ЄС) № 1223/2009 щодо косметики визначає, що має бути визначено «методи аналізу, необхідні для перевірки складу косметичної продукції» та «критерії мікробіологічної та хімічної чистоти косметичної продукції та методи перевірки відповідності цим критеріям».

Відбір проб і аналіз.

1. Відбір проб і аналіз косметичних продуктів повинні виконуватися надійним і відтворюваним способом.

2. За відсутності будь-якого застосовного законодавства Співтовариства, надійність і відтворюваність повинні вважатися, якщо використаний метод відповідає відповідним гармонізованим стандартам, посилання на які були опубліковані в Офіційному журналі Європейського Союзу.

Комісія, країни-члени та Європейська косметична промисловість, представлена COLIPA (Європейська асоціація косметики, туалетних засобів і парфумерії), працювали над цими фізико-хімічними методами аналізу між 1980 і 1996 роками. Перша європейська директива щодо косметичних методів аналізу (80/1335/ЕЕС) включала аналітичні методи лише для кількох речовин, що використовуються в косметичних продуктах; однак він також описав аспекти, пов'язані з відбором зразків і попередньою обробкою зразків відповідно до типу та фізичного стану косметичного препарату. Кількість методів, розроблених для косметичного аналізу, зросла в наступних директивах, і на сьогодні опубліковано шість інших директив (82/434/ЕЕС, 83/514/ЕЕС, 85/490/ЕЕС, 93/73/ЕЕС, 95 /32/ЕС, 96/45/ЕС); дві з яких були змінені для покращення деяких методів (87/143/ЕЕС, 90/207/ЕЕС). Європейська комісія відредагувала документ (Європейська комісія, 1999), у якому зібрано та описано всі вищезазначені директиви.

Як показано в таблиці 2.1.2, 38 офіційно опублікованих методів у європейських директивах щодо методів аналізу стосуються приблизно 60

інгредієнтів або груп речовин, насамперед обмежених інгредієнтів і консервантів. Це відносно невелика кількість, враховуючи, скільки речовин насправді регулюється Додатками Регламенту ЄС щодо косметики. Ця цифра ще нижча, якщо взяти до уваги, скільки інгредієнтів використовується в Європейському Союзі для косметики згідно з Переліком косметичних інгредієнтів ЄС (Рішення Комісії 96/335/ЕС): приблизно 6400 інгредієнтів. Крім того, до цього ми повинні додати 1400 інгредієнтів, включених у перше оновлення переліку (Рішення Комісії 2006/257/ЕС); даючи загалом 7800 інгредієнтів. Більше того, це не враховує 1641 речовин, заборонені в косметиці, які були перелічені в Додатку II після додавання майже нових 680 речовин у 2005 році, які вважаються канцерогенними, мутагенними або токсичними для репродукції (CMR) відповідно до Додаток I до Директиви Ради 67/548/ЕЕС, яка регулює класифікацію, пакування та маркування небезпечних речовин, що надходять на ринок у державах-членах ЄС.

Таким чином, слід зазначити, що кількість офіційних методів аналізу можна вважати значною мірою недостатньою, що ускладнює органам влади контроль за наявністю та/або вмістом регульованих інгредієнтів і наявністю заборонених речовин у косметиці. Насправді слід нагадати, що офіційні методи аналізу є обов'язковими для офіційних лабораторій, але не для промисловості, яка може використовувати інші більш прийнятні методи, якщо це буде необхідно. Слід зазначити, що багато інгредієнтів, заборонених у косметиці, стосуються фармацевтичних речовин, які в контексті Європейської фармакопеї охоплюються специфікаціями та методами аналізу, які використовуються для перевірки відповідності цим специфікаціям.

Зі свого боку, COLIPA у співпраці з Інститутом еталонних матеріалів і вимірювань (IRMM), Римським вищим інститутом санітарії (ISS), регіональними органами охорони здоров'я Тоскани (ARPAT) та Університетом Сієни (Італія) опублікувала компіляція аналітичних методів, спрямованих конкретно на косметичні продукти (Anselmi et al., 2004). Ці методи призначені для ідентифікації та кількісного визначення речовин,

перелічених у різних додатках Директиви ЄС щодо косметики. Хоча більшість цих методів є «неофіційними», вони принаймні існують.

Крім того, зауважте, що деякі країни-члени опублікували офіційні методи аналізу, які не завжди відповідають офіційним методам ЄС. Це стосується Франції, яка опублікувала два методи для тіогліколевої кислоти та її дисульфиду в депіляторах і для хлораміну Т у косметичі відповідно.

Substances with an official method of analysis in the European Union								
EU annexes	Number of substances listed in the annex	Substances or families of substances for which there exists an Official Method of Analysis in the EU						
		Annex Reference number	Name	Total	EU directive			
Annex II (banned substances)	1132	167	– Glyceryl PABA	4	85/490/EEC			
		178	– Hydroquinone benzylether and ethylether		95/32/EEC			
		366	– Chloroform		80/1135/EEC			
		371	– Hexachlorophene		83/514/EEC			
Annex III (restricted substances)	157	2a and 2b	– Thioglycolic acid and its salts and esters	31	83/514/EEC			
		3	– Oxalic acid and its esters and alkali salts		80/1335/EEC			
		4	– Ammonia		83/514/EEC			
		5	– Chloramine T		83/514/EEC			
		6	– Alkali chlorates		85/490/EEC			
		7	– Dichloromethane		83/514/EEC			
		8	– m-and p-phenylenediamine and certain derivatives		82/434/EEC			
		9	– Toluenediamines and certain derivatives		82/434/EEC			
		10	– Diaminophenols and certain derivatives		82/434/EEC			
		12	– Hydrogen peroxide		82/434/EEC			
		13	– (Free) formaldehyde		90/207/EEC			
		14	– Hydroquinone		95/32/EC			
		15a	– (Free) potassium and sodim hydroxides		80/1335/EEC			
		16	– 1-Naphthol		82/434/EEC			
		17	– Sodium nitrite		82/434/EEC			
		18	– Nitromethane		83/514/EEC			
		19	– Phenol and its alkali salts		82/434/EEC			
		21	– Quinine and its salts		85/490/EEC			
		22	– Resorcinol		82/434/EEC			
		EU annexes	Number of substances listed in the annex		Substances or families of substances for which there exists an Official Method of Analysis in the EU			
					Annex Reference number	Name	Total	EU directive
Annex VII (UV filters)	27	—						
Substances not listed in an EU annex			– Dibromopropamidine	3	93/73/EEC			
			– Ammonium, potassium and sodium persulfates		82/434/EEC			
			– Potassium and sodium bromates		82/434/EEC			
Total	1132 banned substances and 396 restricted substances			55				

Речовини або групи речовин, для яких існує офіційний метод аналізу в ЄС

1.1.6. Огляд дослідницьких аналітичних методів для косметичного аналізу.

На жаль, офіційні методи не охоплюють аналітичні методи, необхідні для контролю інгредієнтів, які заборонені/обмежені в косметиці різними законами.

Аналіз косметичних продуктів є проблемою головним чином через велику різноманітність інгредієнтів і рецептур, що призводить до величезної складності та мінливості матриці. Офіційні методи аналізу косметики необхідні для гарантії відповідності цих продуктів на ринку. Однак доступних офіційних методів аналізу недостатньо, тому заохочується розробка надійних і надійних аналітичних методів і їх пропозиція як стандартів.

Косметичні компанії в усьому світі поведуться відповідально, тому добровільне додавання заборонених інгредієнтів дуже рідкісне. Проте методи їх виявлення та/або ідентифікації необхідні, оскільки державні органи повинні гарантувати, що заборонені інгредієнти не присутні в готовому продукті, або через добровільне додавання, або як побічний продукт; насправді проблеми зі здоров'ям у таких випадках можуть виникнути через цей тип несподіваної сполуки.

Крім того, необхідний аналітичний контроль інгредієнтів у партіях готової продукції на ринку, щоб гарантувати, що вміст відповідає вмісту розробленої рецептури. Таким чином, ефективність, зазначена на етикетці, відповідатиме бажаній і оціненій виробником.

Ще більш цікавою проблемою є необхідність аналітичних методів визначення вмісту інгредієнтів, максимальна концентрація яких обмежена законодавством. Це необхідно забезпечити, щоб вміст кожного інгредієнта в комерційних партіях готового продукту був таким же, як і в сформульованій рецептурі, оскільки вони повинні гарантувати, що не буде партій з вмістом, вищим за допустимий (що може статися випадково під час виробничого процесу).

Наприклад, якщо на сонцезахисному продукті зазначено вказаний фактор захисту від сонця (SPF), контроль якості гарантуватиме, що партії готового продукту на ринку містять таку ж кількість УФ-фільтра, що й розроблена. Таким чином, буде схвалено як вимоги щодо ефективності сонцезахисту, так і законодавчі вимоги.

Оскільки офіційні методи не охоплюють аналітичні методи, необхідні для визначення всіх заборонених/обмежених інгредієнтів у косметичці, необхідно розробляти нові аналітичні методи. Деякі з них з часом можуть бути прийняті як офіційні методи після відповідного процесу перевірки.

Аналітичні методи повинні охоплювати низку властивостей, найважливішою з яких є:

- Точність: результат, отриманий для аналізу, має бути близьким до справжньої концентрації аналізу в зразку.
- Чутливість: необхідно використовувати відповідну аналітичну техніку, і метод повинен дозволяти виявлення низьких концентрацій аналізу (це особливо важливо, коли необхідно виявити сліди токсичних або забруднюючих сполук).
- Селективність: метод повинен дозволяти визначати аналіт без перешкод з боку інших компонентів зразка, які можуть вплинути на точність.
- Надійність: незначна (небажана) різниця в умовах експерименту не повинна впливати на точність результату.
- Інші властивості: простота і швидкість підготовки проб, низька витрата реагентів, використання малотоксичних реагентів (безпека реагентів як для працівників лабораторії, так і для навколишнього середовища) і високий рівень автоматизації.

У конкретному випадку косметичного аналізу необхідно враховувати такі особливості: (1) косметичні зразки являють собою комплекси, що містять велику кількість компонентів; (2) для контролю якості багато аналітів необхідно визначати в одному зразку; і (3) потрібно обробити багато зразків

(всередині та між партіями). Перші два пункти вимагають наявності вибірових аналітичних методів. Третій вимагає високого рівня здійсненності.

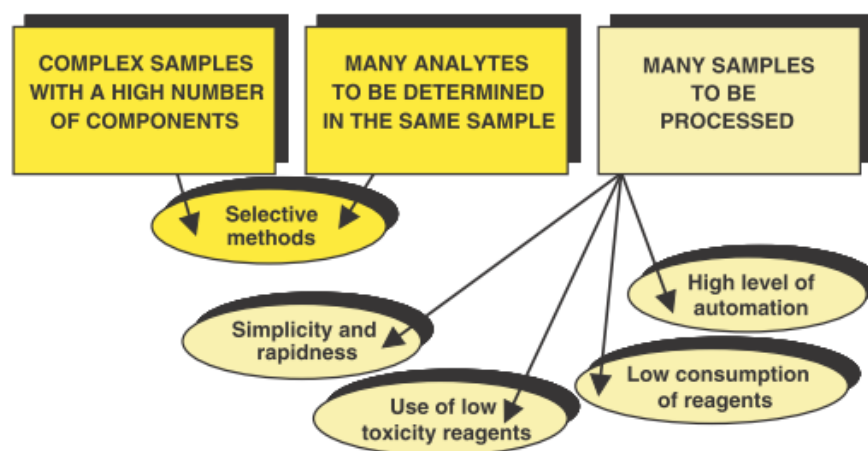


Рис. 1. Cosmetic analysis. Features and most suitable properties of the analytical methods. Косметичний аналіз. Особливості та найбільш відповідні властивості аналітичних методів: Простота і швидкість, Низьке споживання реагентів, Використання низькотоксичних реагентів, Вибірковість методів, Високий рівень автоматизації.

В аналітичній літературі про косметичний аналіз можна знайти значну кількість дослідницьких статей, у яких пропонуються різні аналітичні процедури для визначення великої кількості інгредієнтів у косметиці. Незважаючи на це, необхідні додаткові дослідження в цій галузі, оскільки запропонованих методів все ще недостатньо.

Отже, дослідники в галузі аналітичної хімії повинні докласти зусиль для розширення та модернізації існуючих методів і розробки нових аналітичних методів, які можуть відповідати вимогам законодавства. тому

- Деякі попередні обробки слід покращити, щоб отримати більшу простоту та швидкість.

- Для офіційних методів слід також запропонувати сучасні та автоматизовані аналітичні методи, щоб покращити аналітичні властивості процедур і надати їм поштовх

- Суспільство загалом і хіміки-аналітики зокрема зосереджуються на забезпеченні безпеки.

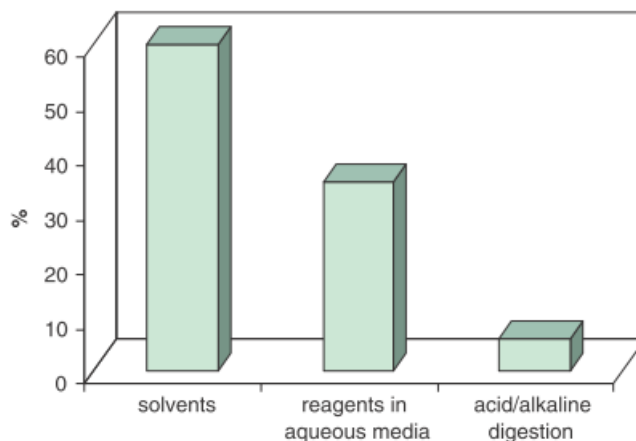
Таким чином, необхідно впроваджувати екологічні аналітичні методи, які дозволяють уникнути або зменшити використання токсичних реагентів у аналітичних процедурах. Це особливо важливо для промислового контролю якості, де обробляється велика кількість зразків.

Розробка нових аналітичних методів дозволить косметичним підприємствам здійснювати належний моніторинг та контроль власного виробництва шляхом періодичного аналізу готової продукції. Це дозволить їм забезпечити наявність заданої кількості діючих речовин (відповідно до розробленої рецептури). Це можна зробити у власних лабораторіях або на спеціалізованих аналітичних підприємствах.

Проведено огляд інших аналітичних процедур для косметичного аналізу, запропонованих різними дослідниками, які працюють над цією темою, загалом близько 1500 статей за період у 25 років.

Пробопідготовка. Матриця косметичних зразків непроста, вони зазвичай містять велику кількість інгредієнтів, і часто аналіз рецептури вимагає значних обробок, таких як солюбілізація, очищення та/або попереднє концентрування. Далі аналітичний сигнал вимірюється з або без попередньої аналітичної реакції.

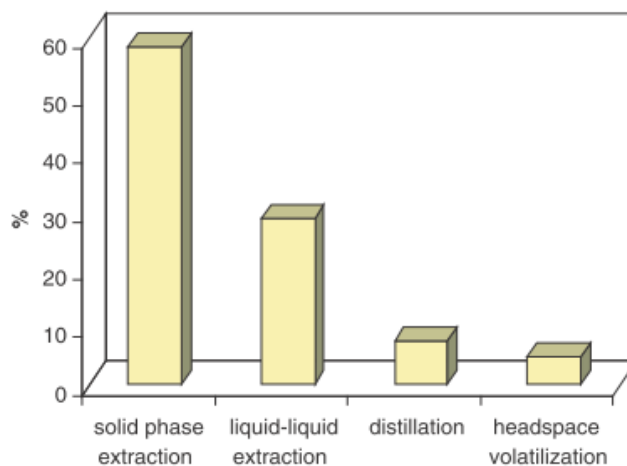
Розчинення або вилугування аналітів можна здійснити з використанням відповідних хімічних речовин та/або розчинників за допомогою фізичних додаткових обробок, таких як нагрівання або вплив ультразвуку або мікрохвильового випромінювання. У деяких випадках необхідне сильнокислотне або основне травлення. Ви можете побачити відносно використання вищезгаданих процедур, отриманих з літератури, зображеної на рисунку:



Relative frequency of treatments for solubilization of samples and/or analytes.

Рис. 2. Відносна частота обробок для солюбілізації зразків та/або аналітів.

Іноді аналітична процедура вимагає етапу очищення/попереднього концентрування аналітів, що цікавлять. Для цього використовується твердофазна або рідинно-рідинна екстракція. Дистиляція та випаровування використовуються рідко. Дивіться порівняльне використання на рисунку:



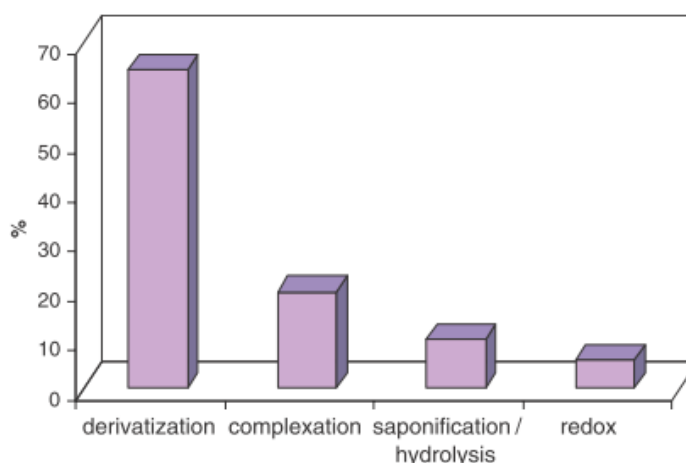
Relative frequency of treatments for purification/preconcentration of analytes.

Рис. 3.

У деяких випадках аналіти повинні бути перетворені (шляхом дериватизації (перетворення хімічної сполуки в іншу подібну сполуку шляхом зміни однієї чи кількох її функціональних груп) у сполуки з кращими

аналітичними властивостями для аналітичної методики, яка буде використана, наприклад, газова хроматографія вимагає, щоб малолеткі аналіти були перетворені в леткі похідні. Крім того, утворення комплексу іноді дає можливість кольорових або флуоресцентних похідних перед визначенням за допомогою спектрофотометричних або флуориметричних детекторів.

Інші реакції, такі як гідроліз, омилення або окислювально-відновний процес, застосовуються рідко:



Relative frequency of chemical reactions of analytes to be determined.

Рис. 4.

Аналітичні методики. Переглянуті посилання на косметичний аналіз були класифіковані на п'ять груп відповідно до використовуваної аналітичної методики, а саме хроматографічні та споріднені методи (такі як електрофорез) (69%), молекулярна спектроскопія (15%), електрохімічні вимірювання (8%), атомна спектроскопія (5%) та інші (3%).

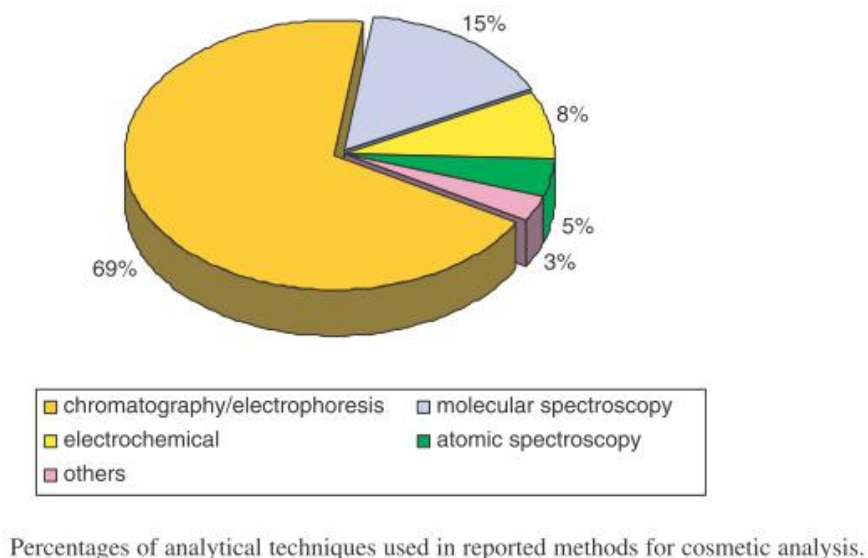


Рис. 5.

Широко використовуються методи, засновані на попередній стадії розділення аналітів, при цьому рідинна хроматографія (38%) використовується більш широко, ніж газова хроматографія (16%), тонкошарова хроматографія (7%), капілярний електрофорез (6%), надкритична рідина хроматографія (0,2%) та інші.

Спектральні характеристики молекулярних аналітів дозволили розробити корисні спектроскопічні методи, причому УФ-видима спектрометрія є найбільш часто використовуваним методом у цій групі (10%), а потім інфрачервона спектрометрія (2,2%).

Для визначення елементів успішно застосовуються атомно-спектрометричні методи, причому найбільш широко застосовуються атомно-абсорбційні методи (2,3%).

Інші описані процедури були класифіковані як «інші», що включає класичні методи, такі як гравіметрія та титриметрія (1,5%), а також інші методи, такі як радіохімічні методи, мас-спектрометрія та термогравіметрія.

Висновки. Офіційних методів, затверджених різними законодавчими актами, недостатньо для проведення необхідного аналітичного контролю косметичних засобів.

Існує багато аналітичних методів, які доступні в опублікованій аналітичній літературі та можуть бути застосовані до косметичних зразків.

Розробка та валідація нових корисних методів із відповідними аналітичними характеристиками все ще є сферою досліджень. Дослідники в аналітичній хімії сподіваються покращити контроль якості косметики в найближчому майбутньому.

1.2. Метали в косметичній продукції.

1.2.1. Стандарти на косметичну продукцію.

Органи влади, такі як Європейський Союз (ЄС), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Управління з контролю за ліками (FDA) у США, встановили максимально допустимі рівні важких металів у косметичних продуктах. Ці обмеження варіюються в залежності від металу і можуть відрізнятися між різними регуляторними органами. Наприклад, обмеження для свинцю (Pb) встановлено на рівні 0,5-10 частин на мільйон (ppm), для кадмію (Cd) – 0,3-3 ppm, для нікелю (Ni) – 1-20 ppm, а для ртуті (Hg) – 1-3 ppm. Однак, слід зазначити, що ці обмеження можуть змінюватись і підлягають періодичному оновленню, оскільки наукові дослідження в цій області продовжуються.

Оцінка ризику є науковою основою для всього процесу аналізу ризику і включає чотири етапи: визначення небезпеки, характеристика небезпеки, оцінка впливу і характеристика ризику. Цей процес добре задокументований в Європейській Директиві 67/548/ЕЕС і базується на принципах, розроблених Всесвітньою організацією охорони здоров'я, ООН з навколишнього середовища.

Різноманітність речовин, що містяться в косметиці, може включати парабени, фталати, п-фенілендіамін, формальдегід, триетаноламін і важкі метали. Використання таких речовин може спричиняти подразнення шкіри, сенсibiliзацію, алергічні реакції або фотореакції. За оцінками, жінка зазвичай

використовує 9-15 різних косметичних засобів щодня, які разом можуть містити до 168 інгредієнтів.

У країнах Європейського Союзу діє Директива 76/768/ЕЕС, яка встановлює норми безпеки для косметичних продуктів перед їх випуском на ринок. Згідно з цією директивою, косметика не повинна завдавати шкоди здоров'ю людини, і безпека її інгредієнтів повинна бути належним чином визначена перед доступністю продуктів на ринку. Директива Європейського Союзу 76/768/ЕЕС та Регламент (ЄС) № 1223/2009 встановлюють заборону на наявність певних важких металів у косметичних продуктах через їх потенційний негативний вплив на здоров'я. Цей регламент містить обов'язкові правила для виробників, імпортерів та дистриб'юторів косметичних продуктів на території ЄС.

Згідно з Регламентом ЄС № 1223/2009, косметичні продукти, включаючи косметичні тіні, повинні відповідати певним вимогам щодо металів, які містяться у них. Основні нормативні вимоги є такими:

1. Заборона важких металів: регламент забороняє використання важких металів, таких як свинець (Pb), ртуть (Hg), кадмій (Cd), хром(VI), нікель (Ni), кобальт (Co) як активних інгредієнтів у косметичних продуктах, включаючи тіні.

2. Обмеження вмісту: регламент встановлює максимально допустимі рівні вмісту певних металів у косметичних продуктах. Наприклад, для свинцю, ртуті, кадмію та хрому (VI) встановлені максимальні граничні значення, які не повинні бути перевищені. У деяких випадках, такі метали як цинк (Zn), срібло (Ag), стронцій (Sr), алюміній (Al), цирконій (Zr) та їх сполуки, допускаються за умови дотримання особливих обмежень.

3. Етичні обмеження: регламент також містить обмеження стосовно використання металів, що можуть мати етичні або моральні проблеми. Наприклад, використання золота або платини з областей конфлікту або бездокорінних регіонів може бути заборонено.

4. Етикетування та інформація для споживачів: Виробники зобов'язані надати достатню інформацію на етикетці косметичного продукту щодо вмісту металів, які можуть бути присутні в тінях. Це може включати зазначення певних інгредієнтів або попередження про можливі забруднення металами.

Ці нормативні вимоги мають на меті забезпечити безпеку та якість косметичних продуктів, а також захист здоров'я споживачів. Виробники та імпортери зобов'язані відповідати цим вимогам і проводити необхідні аналізи та випробування для перевірки вмісту металів у своїх косметичних тінях.

Законодавство Сполучених Штатів Америки менш обмежувальне. Воно дозволяє використання сполук свинцю (Pb) у фарбах для волосся, вважаючи їх безпечними. Крім того, деякі сполуки, такі як арсен (As), ртуть (Hg) і свинець (Pb), допускаються у випадку кольорових добавок. Ці добавки можуть використовуватися, наприклад, в тінях для повік, які є предметом досліджень.

У Канаді дозволено використання ще більшої кількості важких металів і металоїдів, таких як свинець (Pb), ртуть (Hg), кадмій (Cd), марганець (Mn), арсен (As) і сурма (Sb), але їх максимальні концентрації також регулюються.

Правові норми ЄС, США та Канади визначають прийнятні рівні концентрацій лише для обмеженої кількості важких елементів у косметичці. Це виконується з метою гарантування безпеки споживачів. Однак, літературні звіти свідчать про те, що косметичні препарати з різних частин світу можуть бути забруднені важкими металами. Тому необхідно постійно контролювати вміст цих речовин у косметичці.

1.2.2. Наявність типових важких металів у косметичці та їх вплив.

1.2.2.1. Свинець.

Одним з найбільш вивчених важких металів є свинець. Свинець зазвичай не використовується через його потенційні властивості, але його радше вважають забруднювачем, який серйозно впливає на стан людини. Коли свинець контактує з життєво важливими органами, він є нейротоксичним, нефротоксичним і гепатотоксичним та може спровокувати вплив також на

репродуктивну систему. Впливає на розвиток плода через його проходження через плаценту. Деякі дослідження показали, що він вважається потенційним канцерогеном для людини. Повідомлялося, що рівень Pb у крові споживачів, які користуються косметикою для очей, був у три рази вищий, ніж у тих, хто не споживає її. Свинець отримують із промислового пилу та диму, викидів автомобілів, промислових хімікатів, таких як старі фарби та пестициди, а також спалювання викопного палива. Зараження харчових продуктів може відбуватися з деяких із цих джерел. Органи влади в усьому світі постійно борються за встановлення допустимих меж для Pb. Всесвітня організація охорони здоров'я встановила обмеження в 10 ppm. Допустимий рівень становить 0,1 мг/л. FDA встановило максимально допустимий вміст 10 ppm для Pb у кольорових добавках для створення косметичних продуктів з використанням відповідних виробничих стандартів. Однак у барвних добавках вміст Pb не повинен перевищувати 20 ppm.

Свинець і його солі заборонені в будь-якій косметичній продукції в ЄС. Міністерство охорони здоров'я Канади встановило ліміт у 10 ppm для свинцю у косметичній продукції.

Як показано в таблицях 1-3, кілька дослідників досліджували наявність свинцю в кількох косметичних продуктах.

Свинець вважається забруднювачем, який у різній кількості присутній у різних косметичних препаратах. Декілька органів влади визнають Pb токсичним металом, встановивши межі його присутності в косметиці.

1.2.2.2. Кадмій.

Кадмій є одним із металів, який використовується в косметиці для його кольорових солей, від темно-жовтого до оранжевого. Було пов'язано з кількома токсичними ефектами для людей, головним чином пов'язаними з його поглинанням після місцевого застосування кількох косметичних засобів, хоча це дуже мало (0,5%). При місцевому застосуванні це може викликати подразнюючий дерматит. Основна проблема Cd полягає в тому, що він накопичується в тканинах людини, а потім повільно потрапляє в загальний

кровообіг. Однак зазвичай він зв'язується з кератином. Системно це в основному впливає на скелетну, репродуктивну, метаболічну, дихальну та ниркову системи. Це було пов'язано з остеопорозом, діабетом, раком легенів і пошкодженням нирок. Це також сприяє старінню шкіри, оскільки може провокувати окислювальний стрес. Незважаючи на його присутність у косметиці, його можна знайти в кількох джерелах, таких як промислові відходи, агрохімікати (пестициди та добрива) та батареї.

За даними ВООЗ допустима норма кадмію важких металів в косметиці DOI: становить 0,3 ppm. Допустимий рівень становить 0,06 мг/л. Ліміт кадмію при пероральному прийомі становить від 0,09 мкг/кг до 3 частин на мільйон згідно з USP для харчових добавок.

Кадмій та його солі заборонені в будь-якій косметичній продукції в ЄС. Міністерство охорони здоров'я Канади встановило обмеження 3 ppm для Cd у косметичних продуктах.

Кадмій – це ще один метал, який заборонений кількома органами влади, але все ще зустрічається у кількох косметичних засобах, як повідомили кілька дослідників (Таблиці 1-3).

1.2.2.3. Нікель.

Нікель є однією з металевих домішок, яка неминуче міститься в кількох натуральних інгредієнтах, що застосовується в косметичних засобах. Більшість солей, що містять нікель, мають зелений колір, тому їх також можна використовувати як барвник. Однак нікель вважається контактним алергеном, який може спровокувати шкірну сенсibiliзацію, алергію та дерматит шляхом прямого та часто тривалого впливу. У людей була діагностована алергія на Ni через його присутність у місцевих косметичних продуктах і ювелірних виробках. Нікель також може впливати на дихальну систему, що може призвести до раку носа та легенів. Незважаючи на потенційне використання косметики для підтримки шкіри в омолоджуючому стані, Ni у таких продуктах може призвести до окислювального стресу а, отже, сприяти старінню шкіри. Це може бути наслідком надмірної експресії колагену у шкірі, що призводить

до ослаблення шкірного матриксу та подальшої втрати еластичності. Міжнародне агентство з дослідження раку (IARC) класифікувало металевий Ні як потенційний канцероген для людини (група 2B) та його сполуки як канцерогенні (група 1). Нікель може бути знайдений природним чином у ґрунті та вулканічному пилу. Це може бути отримано від промислового пилу та випарів. Через потенційну сенсibiliзацію шкіри було запропоновано обмеження для присутності Ні у продуктах. Обмеження 5 ppm і 1 ppm були запропоновані для певних побутових продуктів і миючих засобів.

Допустимий рівень становить 0,20 ppm відповідно до для перорального споживання.

Нікель і ряд його солей заборонені в будь-якій косметичній продукції в ЄС. Через його можливий вплив на алергічні реакції, вміст Ні в ряді косметичних продуктів був повідомлений рядом дослідницьких груп (Таблиці 1-3). Ризики, пов'язані з отруєнням Ні, більш імовірні з косметикою, яка потенційно потрапляє всередину. Хоча нікель у тушах для вій і тінях повік причетний до алергічного хронічного дерматиту, кілька досліджень показали, що алергія на нікель не в змозі бути викликана вважається головним фактором ризику у пацієнтів, які повідомляють про дерматит повік.

1.2.2.4. Ртуть.

Ртуть є одним із важких металів, який широко використовується в косметичних рецептах. Хоча ртуть відома як блискуча, срібляста, густа рідина, вона може зустрічатися в різних неорганічних і органічних сполуках. У неорганічній формі, такій як аміакова Hg, вона використовується завдяки своїм властивостям освітлення шкіри, тоді як в органічній формі, такій як фенілртутні та етилртутні солі, вона використовується як консервант у тушах для вій і засобах для очищення очей від макіяжу. Після шкірного застосування Hg проникає через шкіру через волосяні фолікули та потові залози. Під час цього процесу частина Hg відновлюється до металевої форми, яка накопичується в тканинах шкіри. Hg блокує тирозиназу *in situ*, пригнічуючи фермент, що утворює меланін, тому її використовують у кремах для

освітлення шкіри. Лише в одному дослідженні згадувалося, що на етикетці крему є аббревіатура «presip blanc», що повинно свідчити щодо того, що цей продукт містить Hg. Системно Hg може проявляти низку ознак, включаючи блювоту, нудоту та ураження нирок, вплив на центральну нервову систему, що включає дратівливість, тремор, слабкість, нервозність, втома та втрату пам'яті. Це також може впливати на сенсорні системи, тобто втрата слуху, смаку та зору. Високий вміст Hg може призвести до смерті. Ртуть є металевим елементом, який природно зустрічається в навколишньому середовищі, і її сполуки є найпоширенішою формою, що присутня в природі в навколишньому середовищі. Внаслідок з його повсюдним поширенням кілька органів влади ввели обмеження на використання Hg.

Наприклад, FDA обмежує його використання та регулюється в косметичних засобах. FDA допускає максимальний рівень 1 ppm Hg в забрудненому ртуттю ацетаті свинцю при використанні як барвника в косметиці.

У Європейському Союзі ртуть та її сполуки заборонені в косметиці, тоді як фенілртутні солі дозволені лише як консерванти в засобах для догляду за очима на максимально допустимому рівні 70 ppm, тоді як у США це дозволено до рівень 65 ppm за вагою. Міністерство охорони здоров'я Канади допускає максимальний вміст ртуті в 1 проміле в косметиці. Основний акцент дослідники аналізували на кремах для освітлення шкіри через їх взаємодію з метаболізмом меланіну. Дуже мало досліджень повідомляють про рівні, нижчі за порогове значення 3 ppm, (Таблиці 1-3). Інші дослідження показують значення до 126 000 ppm. Як можна зробити висновок з цих досліджень, Hg є одним із найменш виявлених важких металів у більшості косметичних засобів, але не в продуктах для освітлення шкіри. Ртуть навмисно міститься в засобах по догляду за обличчям і шкірою, а не в продуктах суто косметичного призначення. Крім властивостей освітлення шкіри, сполуки Hg, як стверджується, зменшують і видаляють веснянки, лікують акне, запобігають і усувають зморшки.

1.2.2.5. Арсен.

Арсен є металоїдом, який повсюдно присутній як основний забруднювач навколишнього середовища. Хоча він є окисно-відновним неактивним, його цільові функціональні групи є сульфідними. При тривалому впливі на шкіру As може викликати гіперпігментацію та кератоз, але системно це може призвести до канцерогенезу та судинних захворювань. Хоча він вважається менш значним забруднювачем у косметичі, ніж інші важкі метали, органи влади прагнули встановити обмеження для його присутності в косметичних засобах через тривалий вплив. Проблема із забрудненням As виходить за рамки легальних косметичних продуктів, розміщених на ринку. Він був виявлений у великих кількостях у косметичних продуктах з підпільного ринку. Як і для Hg, FDA встановило обмеження для As (до 3 ppm) для ацетату свинцю, як барвника, забрудненого цим металоїдом. Цей прийнятний максимальний ліміт також відповідає загальним обмеженням, встановленим Міністерством охорони здоров'я Канади для всієї косметики. Миш'як і його солі заборонені в будь-якій косметичній продукції в ЄС. Загалом кілька досліджень показують, що As не є значним забруднювачем і рівні цього металоїду рідко перевищують межу 3 ppm (Таблиці 1-3).

Незважаючи на ці висновки, As є одним із тих елементів, які рідко зустрічаються в косметичі. Однак його присутність може викликати занепокоєння, особливо щодо легальних продуктів, які використовуються на довгостроковій основі, і щодо незаконних косметичних продуктів на підпільному ринку.

Таблиця 1.

	Pb	Cd	Ni	Hg	As
Lipsticks	<DL-252.4 [14, 18, 45, 56–66] 0.27–3760 [16]	ND-60.20 [14, 18, 45, 56, 58, 60–69]	ND-22.8 [18, 45, 56, 60–62, 64, 66, 70]	<DL to 80.00 [58, 61–63]	0.01–6.931 [58, 62, 63]
Eye-shadows	<DL-81.5 [16, 19, 31, 58, 61, 62, 65, 71–74]	<DL-55.59 [19, 58, 61, 62, 65, 71, 72, 74]	< 0.5–359.4 [19, 31, 61, 62, 71, 72, 74]	<DL-181.00 [58, 62]	<DL-1630 [58, 62, 75]
Eye-brow pencils and eye liners	0.109–61.22 [58, 59, 62, 63]	ND-1.12 [58, 62, 63]	2.1–10.52 [62]	ND-67.42 [58, 62, 63]	ND-2.071 [58, 62, 63]
Mascaras	ND-12.51 [58, 59, 73]	ND-0.034 [58]	ND-0.028 [76, 77]	ND-0.002 [58]	0.050–1.656 [58]
Make-up foundation	<DL to 190 [60, 61, 63, 64, 78]	<DL to 17 [45, 60, 61, 63, 64]	<DL to 13.1 [60, 61, 64]	48.99–60.77 [63]	0.12–1.0 [63]
Face paints	0.02–370 [79]	0.01–19.2 [79]	7.6 ppm [79]	ND-0.004 [69]	0.125.0 [79]
Face cream	ND-1.9 [62]	ND-0.37 [14, 62]	ND [70]	ND-1.27 [62]	ND-0.171 [62]
Toothpaste	ND-18.092 [21, 80, 81]	ND-2.490 [80–82]	0.025–18.535 [80–82]	ND-13.14 [81, 83]	0.06–26.94 [83]

Таблица 2

	Pb	Cd	Ni	Hg	As
Body lotions	<DL to 475 [61, 62]	ND [62]	ND-0.003 [62]	<DL to 475 [61, 62]	ND-0.007 [62]
Hair shampoos and conditioners	0.66–54.56 [14, 62]	ND [14, 62]	0.01–0.06 [62]	ND-21.08 [62, 83]	0.002–0.2 [62, 84]
Cleansers	0.04–22.14 [14, 62]	ND [14]	ND-0.08 [62]	ND-0.72 [62]	ND-0.009 [62]
Lotions	0.068–8.29 [64]	0.007–2.13 [64]	0.012–6.29 [64]	18.98–19.02 [83]	1.537–1.543 [83]
Hair dyes and creams	0.402–17.70 [17, 63, 64]	0.001–1.11 [63, 64]	0.081–4.167 [64]	53.74–90.32 [63]	0.16–0.71 [63]
Tonic creams	0.35–0.55 [85]	0.35–0.55 [85]	3.40–4.70 [85]	—	—
Beauty cream	14.38–50.39 [14, 86]	2.40–6.27 [86]	0.0175–5.09 [87, 88]	47.17–124.8 [83]	5.08–10.74 [83]

Таблица 3

	Pb	Cd	Ni	Hg	As
Skin lightening creams	<DL-143 [21, 60, 61, 64, 89]	0.1–1.276 [60, 64, 89]	2.59–11.17 [60, 64]	<DL-126,000 [15, 53, 61, 70, 89–94]	0.7–12.30 [53, 89]
Sunblock cream	ND-6.889 [62, 64]	ND-0.155 [62, 64]	ND-12.37 [62, 64]	ND-1.62 [62]	ND-0.01 [62]

1.2.2.6. Вміст важких металів у косметичній продукції.

Дослідження щодо присутності важких металів у косметичних продуктах виявили, що деякі з цих металів можуть бути присутні в незначних кількостях. Такі метали, як кадмій (Cd), свинець (Pb), нікель (Ni), миш'як (As) і ртуть (Hg), можуть потрапляти в косметичні засоби через сировинні матеріали або в результаті процесу виробництва.

Декоративні тіні для повік є одним з найбільш популярних косметичних засобів, які можуть спричиняти подразнення шкіри та викликати алергічні реакції. Це пов'язано з тим, що пігменти та наповнювачі, які використовуються у складі тіней для повік, можуть містити потенційно шкідливі речовини, включаючи важкі метали. Тому важливо обирати косметику, яка відповідає вимогам безпеки та проходить необхідні контролю, щоб мінімізувати ризик впливу шкідливих речовин на здоров'я.

Відомо, що основними інгредієнтами тіней для повік є тальк, відповідні пігменти та сполучна речовина, така як стеарат цинку або магнію. Ці інгредієнти надають тіням для повік бажаний колір, матовий ефект, стійкість макіяжу та інші властивості.

ZnO (цинковий оксид) є одним з використовуваних інгредієнтів і має захисну дію від УФ-А та УФ-В випромінювання, а також заспокійливі властивості. Використовується в тональних основах, пудрах та тінях для повік. Зауважується, що всмоктування цинку через шкіру є незначним. Схожі властивості мають і сполуки магнію, такі як магнійовий карбонат (MgCO₃) і магнієвий стеарат, які також використовуються у косметиці.

Для досягнення бажаного кольору та перламутрового блиску у тінях для повік також можуть використовуватись інші інгредієнти, такі як оксихлорид вісмуту, слюда або есенція риб'ячої луски. Металевий ефект може бути досягнутий за допомогою пилу металу та сплавів, таких як мідь (Cu), алюміній (Al), золото (Au), срібло (Ag) або латунь.

Хоча використання сполук нікелю у косметичній заборонене, вони можуть присутні як домішки в пігментах, що містять інші метали. Нікель часто спричиняє контактну алергію.

Кадмій також може бути присутнім як домішка у косметичних продуктах, особливо якщо використовуються проміжні продукти, що містять цинк. Кадмій може бути присутнім у косметичних продуктах як домішка у проміжних продуктах, що містять цинк, а також може бути доданий як пігмент у вигляді сульфід кадмію, що надає яскраво-жовтий колір. Важливо зауважити, що токсичність та здатність до локальної алергії кадмію, присутнього у косметичних продуктах, не залежить від його форми, будь то сульфід або метал.

Свинець також можна знайти у косметичних продуктах, таких як тіні або помади, як пігмент. Використання інгредієнтів, які природним чином містять свинець або можуть бути забруднені свинцем під час виробничого процесу, може призвести до підвищення концентрації свинцю у кінцевому продукті.

Деякі добавки, зазвичай природного походження, що використовуються в косметичній, такі як певні пігменти, можуть містити важкі метали, такі як кадмій (Cd), нікель (Ni) або мідь (Cu), а також металоїди, такі як арсен (As) або сурма (Sb). Ці речовини можуть потрапляти в кінцевий продукт під час недостатньо ретельного або неправильного виробничого процесу.

Токсичність речовини або елемента, що міститься в косметичному продукті, залежить не тільки від його форми або концентрації, але й від місця його застосування. Колірна косметика, зокрема тіні для повік, наноситься на чутливу шкіру повік, вій та брів, що створює можливість легкого проникнення

речовини через тонку шкіру до лімфатичної системи або навіть безпосередньо до очей.

Очі, повіки та шкіра в цих областях особливо вразливі до алергічних реакцій та подразнень. Моргання, випадкове тертя повік або розпилення засобу для нанесення можуть сприяти проникненню речовини. Також слід враховувати, що через тонку шкіру навколо очей речовини можуть легше потрапляти в кров.

Оскільки шкіра навколо очей є тонкою і чутливою, речовини з косметичних продуктів можуть швидко проникати в слізну плівку, викликаючи подразнення кон'юнктиви та слізних шляхів.

Враховуючи ці факти, країни Європейського Союзу, США та Канада впроваджують стандарти, щоб уникнути можливих небезпек для здоров'я, пов'язаних з використанням тіней для повік. Продукція, що надходить з Китаю, може містити більш високий вміст важких металів, таких як свинець (Pb) та нікель (Ni), що може становити загрозу для здоров'я людини.

1.2.3. Визначення вмісту металів у косметичній продукції.

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) встановило вимоги до виробників косметики, процедури оцінки її безпеки, складових косметичної продукції та супровідної інформації. Зокрема, шляхом прийняття наказу від 19.08.2019 року було затверджено національний стандарт ДСТУ ISO/TR 17276:2019 "Косметика. Аналітичний підхід до вибору методів кількісного визначення важких металів у косметиці". Цей стандарт використовується виробниками для оцінки фізико-хімічних показників косметичної продукції.

1.2.3.1. Способи та методи виявлення

Серед гармонізованих з європейськими стандартами методів аналітичного підходу для визначення кількісного вмісту важких металів в косметичній продукції, які використовують українські виробники для оцінки фізико-хімічних показників, включаються методи, що чітко встановлюють

обмеження та виявлення нітрозамінів, а також визначення та аналіз фталатів. Згідно національного стандарту аналіз вмісту важких металів у косметичній продукції та косметичній сировині припускає вибір відповідного способу підготовки проб і способу виявлення.

До методів та способів виявлення відносяться:

- колориметричні методи;
- рентгенівська флуоресценція (РФА);
- атомно-абсорбційна спектрометрія (ААС);
- атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно пов'язаною плазмою (ІЗП-АЕС);
- мас-спектрометрія з індуктивно пов'язаною плазмою (ІЗП-МС).

За цим стандартом встановлено найпоширеніші типові підходи до ідентифікації і кількісного визначення найважливіших важких металів на етапі підготовки сировини, а також після отримання готової продукції. Ним охоплено багато методів, починаючи з фотометричних і до найбільш високотехнологічних, таких як мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою, дозволяючи виявляти речовини зі вмістом мкг на кілограм.

Умови аналітичних випробувань визначаються необхідним поєднанням методу підготовки проб і методом виявлення. До методів підготовки проб відноситься:

1) вилужнення – призначений для визначення кількості важких металів, які екстрагуються в умовах кислого середовища. Принцип вилужнення полягає в імітації впливу травних рідин чи поту, направлених на вивільнення вільних металів, що ймовірно містяться в досліджуваній продукції. Це дозволяє оцінити кількість важких металів, що фактично попадає в організм людини.

2) мінералізація – призначений для визначення загальної кількості важких металів, які містяться в пробі. Повна мінералізація дозволяє оцінити кількість важких металів, які впливають на організм людини в найгіршому

випадку. Також цей метод зменшує похибки при визначенні, особливо у випадку використання ІЗП-МС. Розрізняють:

- сухе озолення – нагрівання до отримання золи для позбавлення органічних речовин, може виконуватися з використання ізолюючої добавки (магній нітрит, суміш магній сульфата і сульфатної кислоти). Через складність матриці косметичної продукції після озолення часто залишаються нерозчинні речовини і потрібно проводити додаткові етапи мінералізації;
- мокра мінералізацію – нагрівання з додаванням кислоти одного чи кількох видів;
- сплавляння – нагрівання з використанням лугів.

Нагрівання проводять у відкритих чи закритих ємкостях так, щоб досягти їх повного розчинення, необхідно враховувати леткість таких речовин як кадмій, арсен, ртуть. Останнім часом використовують мінералізацію в закритому посуді з застосуванням мікрохвильового випромінювання, що дозволяє зменшити втрати летких елементів.

Багато методів передбачають переведення проби в рідку фазу. Порядок приготування проби залежить від складу косметичної сировини чи продукції.

РФА і атомно спектроскопія зазвичай дозволяють визначити елементний склад продукції, не враховують відмінності між органічними та неорганічними сполуками і формами досліджуваного елемента. Наприклад, вони не розрізняють металеву ртуть та фенілртутні сполуки. Крім того, вони не ідентифікують неоднакові валентні стани елемента, як у випадку з Cr(III) та Cr(VI). Якщо це необхідно, слід, наприклад, використати спектрофотометричні методи чи мас-спектрометрію з індуктивно-зв'язаною плазмою у поєднанні з хроматографією.

1.2.3.2. Рентгенофлуоресцентний аналіз.

Рентгенофлуоресцентний аналіз (РФА) – це метод аналізу, який використовується для визначення елементного складу речовини. Принцип РФА базується на явищі флуоресценції, коли речовина поглинає рентгенівські промені та випромінює відповідну флуоресцентну емісію.

У випадку визначення вмісту металів у косметичних тінях за допомогою РФА, зразок тіні піддається облученню рентгенівськими променями. Після облучення металеві атоми в зразку поглинають рентгенівські промені і переходять на вищі енергетичні рівні. При цьому вони випромінюють флуоресцентне випромінювання, яке має характеристичну енергію, що відповідає конкретному елементу. Вимірюючи інтенсивність флуоресцентного випромінювання, можна визначити вміст металів у зразку.

Переваги використання РФА для аналізу металів у косметичних тінях включають:

1. Нехімічний аналіз: РФА не потребує руйнування зразка або хімічних реакцій, що дозволяє виконувати аналіз без пошкодження продукту.
2. Висока чутливість: РФА здатна виявляти навіть дуже низькі рівні металів у зразках, що робить його ефективним методом для визначення слідових кількостей металів.
3. Широкий діапазон елементів: РФА може визначати багато елементів одночасно, включаючи важкі метали та металоїди.
4. Швидкість аналізу: аналіз за допомогою РФА може бути проведений швидко, що дозволяє ефективно визначити вміст металів у великій кількості зразків.

Враховуючи важливість контролю вмісту металів у косметичних продуктах, метод РФА є корисним інструментом для оцінки безпеки та якості таких продуктів.

1.2.3.3. Спектрофотометрія.

Молекулярна абсорбційна спектроскопія (МАС) або спектрофотометрія ґрунтується на поглинанні молекулами або складними йонами речовини видимого, УФ- і ІЧ-випромінювання. Як наслідок відбувається послаблення інтенсивності світлового потоку при проходженні його через середовище, що поглинає.

Фотометричні методи із спектроскопічних методів аналізу є найпоширенішими, тому що з їх допомогою можна визначати майже усі

хімічні елементи. МАС застосовується для розпізнавання речовин, вивчення їх складу, структури та проведення кількісного аналізу як окремих компонентів, так і складних багатокomпонентних сполук.

Спектр поглинання молекули є унікальним для кожної речовини і може служити основою для її ідентифікації. Порівнюючи спектральні характеристики, такі як форма спектра, положення максимумів і мінімумів, невідомої речовини з очікуваними спектрами чистих стандартних зразків, можна здійснити висновок про хімічну тотожність речовин шляхом порівняння. Хоча спектроскопія у видимій і УФ-ділянці менш ефективна в порівнянні з ІЧ-спектроскопією, оскільки молекулярні смуги не відображають їхню детальну структуру, вона все ж може надати інформацію про присутність або відсутність функціональних груп у молекулах органічних речовин, таких як кон'юговані зв'язки, ароматичне ядро, азо- або нітрогрупа та інші.

В аналітичній хімії, найпоширенішим методом є кількісний аналіз з використанням молекулярних спектрів поглинання. Цей метод відрізняється високою чутливістю, з нижньою межею визначення, яка може досягати значень 10^{-6} , а у деяких випадках навіть 10^{-7} моль/л

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Визначення вмісту металів в косметичних кремах спектрофотометричним методом.

Косметичні креми представляють собою змішання синтетичних та натуральних складників, таких як жири, воски, олії, оливи, вода, емульгатори, рослинні настої або екстракти, вітаміни, барвники, антиоксиданти, консерванти, ароматизатори та інші добавки, які забезпечують споживчі властивості кремів.

Емульсійні креми є однорідною сумішшю (емульсією) двох основних фаз: водної та жирової. Вони можуть бути водоолійними (вода/олива), олійноводними (олива/вода) або мати змішаний тип. До емульсійних кремів можуть бути додані активні речовини з біологічною активністю, такі як вітаміни, рослинні настої або екстракти, а також інші компоненти, які мають спеціальні властивості.

Жирові креми містять жирові компоненти разом з спеціальними добавками.

Креми на гелевій основі представляють собою колоїдні системи, в яких присутні вода, жирові емульсії, спеціальні добавки та інші складові. біологічно активні добавки, такі як вітаміни, настої або екстракти рослинної сировини та інші.

2.1.1. Підготовка проби для визначення важких металів спектрофотометричними методами.

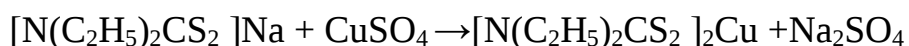
Для підготовки проб косметичних кремів використовують спосіб часткової мінералізації азотною кислотою.

Наважка досліджуваного зразка (для емульсійних кремів для одного визначення є достатньою наважка 100 г крему, а для жирних необхідно брати наважку не меншу, ніж 200 г) вноситься у фарфорову чашку, до неї додають концентровану нітратну кислоти (25-тикратна кількість за об'ємом),

дистильовану воду (7,5-тикратна кількість за об'ємом) та гідроген пероксиду (30%, 5-тикратна кількість за об'ємом). Досліджувану суміш нагрівають до кипіння і кип'ятять впродовж 1 год. Після охолодження водна фаза відділяється від жиру і фільтрується через скляний чи целюлозний фільтр. При необхідності залишки жиру повторно кип'ятять впродовж 30 хв з половинною кількістю розчину нітратної кислоти. Суміш так само охолоджують, водну фазу відфільтровують і додають до попереднього фільтрату. Водну фазу у роздільній лійці збовтують тричі з гексаном (порціями по 30 мл). Концентрування проби за необхідності проводять шляхом її упарювання до необхідного об'єму (0,1-0,5 мл). Підготовлені таким чином проби готові для спектрофотометричного аналізу.

2.1.2. Визначення вмісту купруму (Cu^{2+})

При взаємодії натрій діетилдитіокарбамату з іонами купруму утворюється колоїдний розчин важкорозчинного комплексу купруму(II), забарвленого в жовто-коричневий колір. Купрум з'єднується з молекулами реагенту за допомогою двох атомів сульфуру, утворюючи внутрішньоконфлексну сполуку з чотиричленними циклами. Додаток до розчину захисного колоїду (наприклад, гумміарабіка, крохмалю та інш.) робить псевдорозчин більш стійким і дозволяє фотометрично визначати Купрум у водній фазі.



2.2. Визначення вмісту металів в декоративних тінях та косметичних кремах рентгенофлуоресцентним аналізом.

2.2.1. Підготовка проби пресуванням.

При виконанні аналізу порошкоподібних проб у разі необхідності до них може додаватися сполучна речовина, щоб полегшити формування таблеток пресуванням.

Для аналізу рідких проб запечатують їх у відповідні ємності з тонкою плівкою. Якщо проба представлена рідиною і концентрація елемента, що

вимірюється в ній невелика, фактична концентрація може бути підвищена із застосуванням різноманітних методів концентрування.

Глибина аналізу проби при рентгенівському дослідженні часто може досягати кількох мікрометрів (10^{-6} м) залежно від складу проби та елемента, що підлягає виміру. Особливу увагу слід приділяти товщині та стану поверхні проби.

2.2.2. Проведення визначення вмісту важких металів.

З метою визначення вмісту важких металів вимірювались елементні кількісні склади кількох зразків косметичних кремів для обличчя та декоративних тіней вітчизняних та зарубіжних виробників.

РОЗДІЛ 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Спектрофотометричний метод визначення вмісту міді в косметичних кремах.

За серією стандартних розчинів побудовано калібрувальний графік (рис. 6).

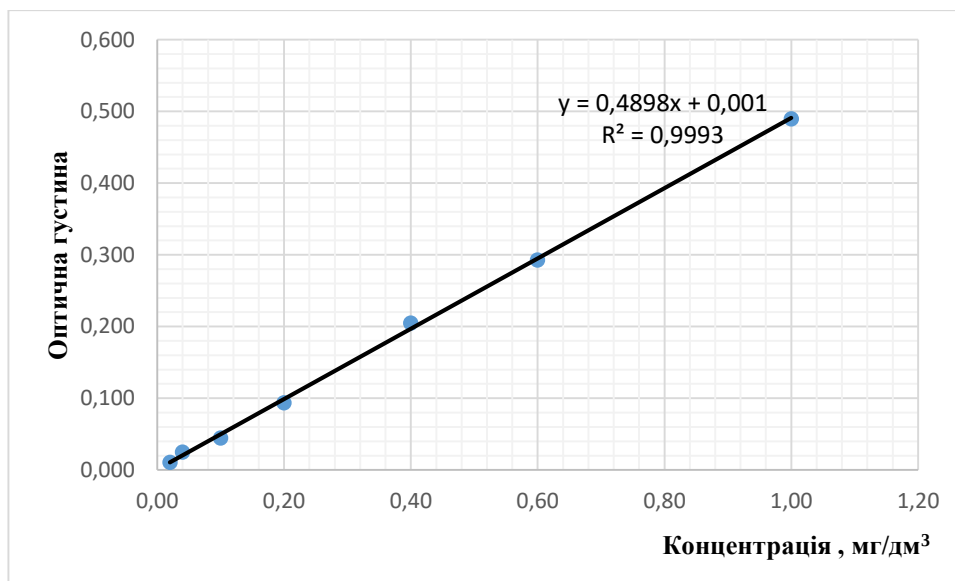


Рис.6. Залежність оптичної густини стандартних розчинів від вмісту Cu^{2+} .

За результатами спектрофотометричного визначення кислотної витяжки косметичного крему міді в кремі не було виявлено.

3.2. Рентгенофлуоресцентний аналіз вмісту важких металів в косметичних кремах і декоративних тінях.

Аналіз зразків декоративних тіней і косметичного крему на вміст важких металів здійснювали методом рентгенофлуоресцентної спектроскопії на рентгенофлуоресцентному аналізаторі. ЕКСПЕРТ-3Л в центрі колективного користування науковим обладнанням «Лабораторія нанотехнологій матеріалознавства, енергетики та медицини» на базі Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

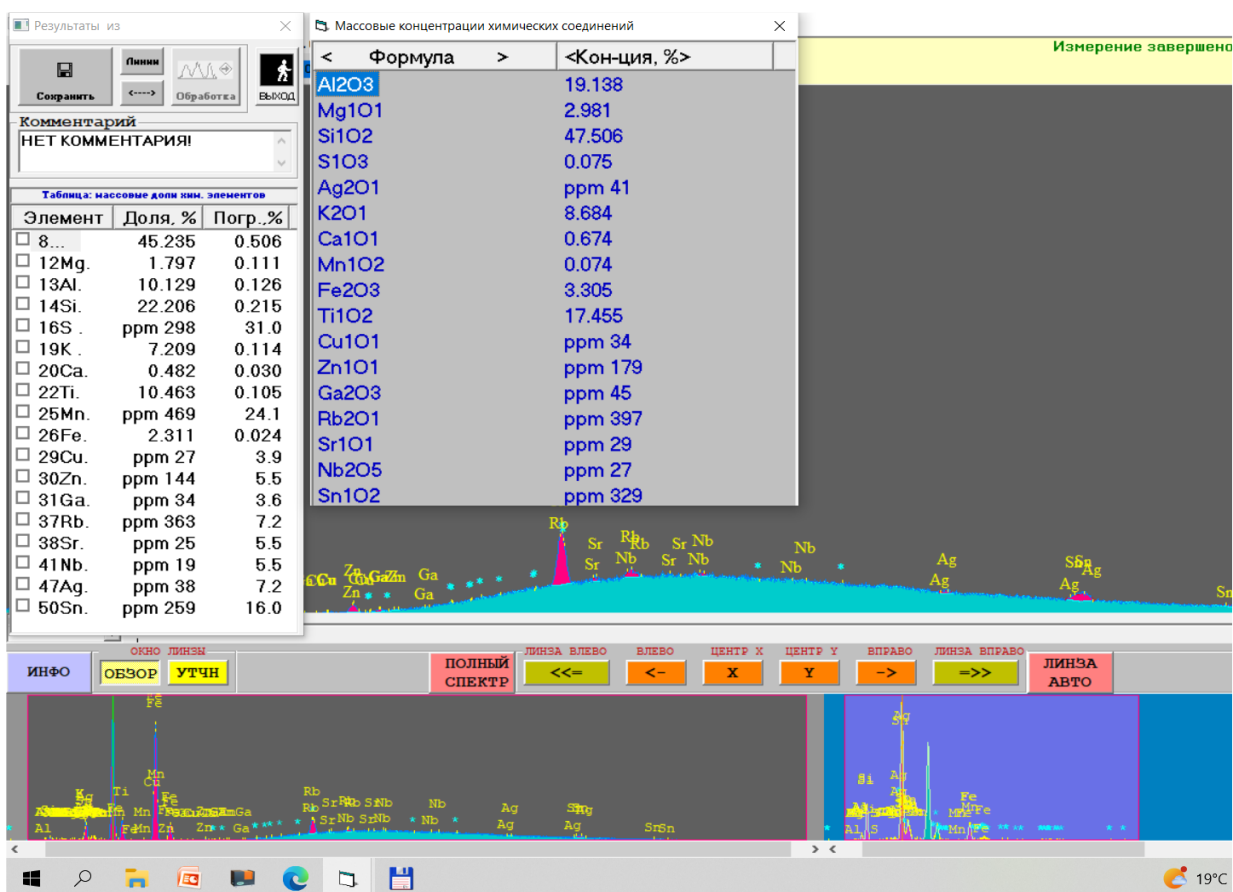


Рис. 7. Спектр зразка косметичного крему.

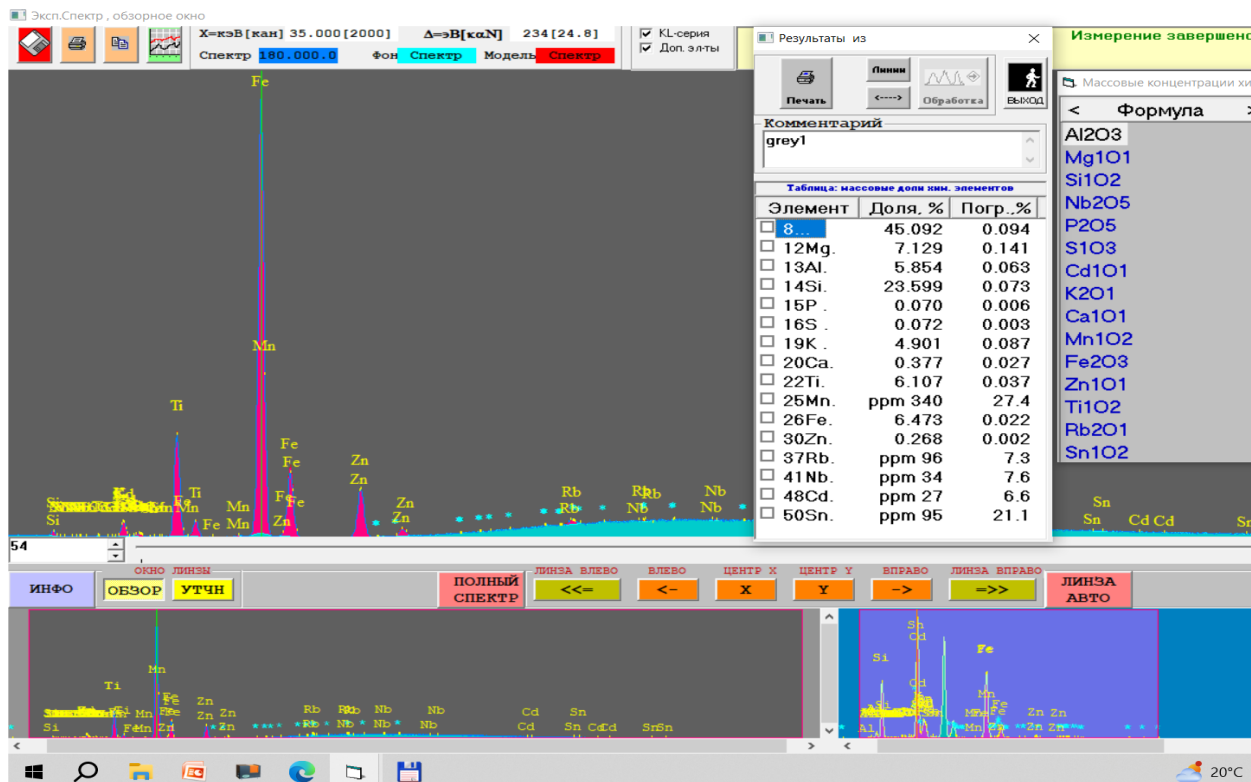


Рис. 8. Спектр зразка декоративних тіней (сірий колір).

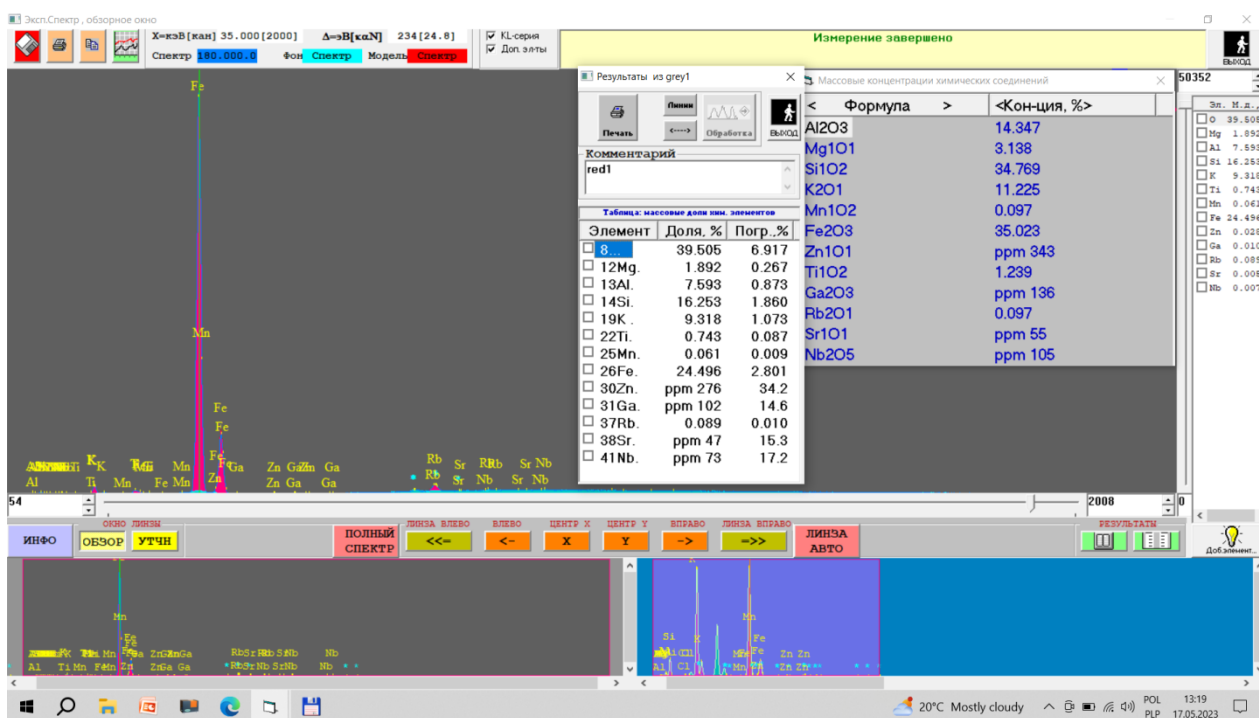


Рис. 9. Спектр зразка декоративних тіней (червоний колір).

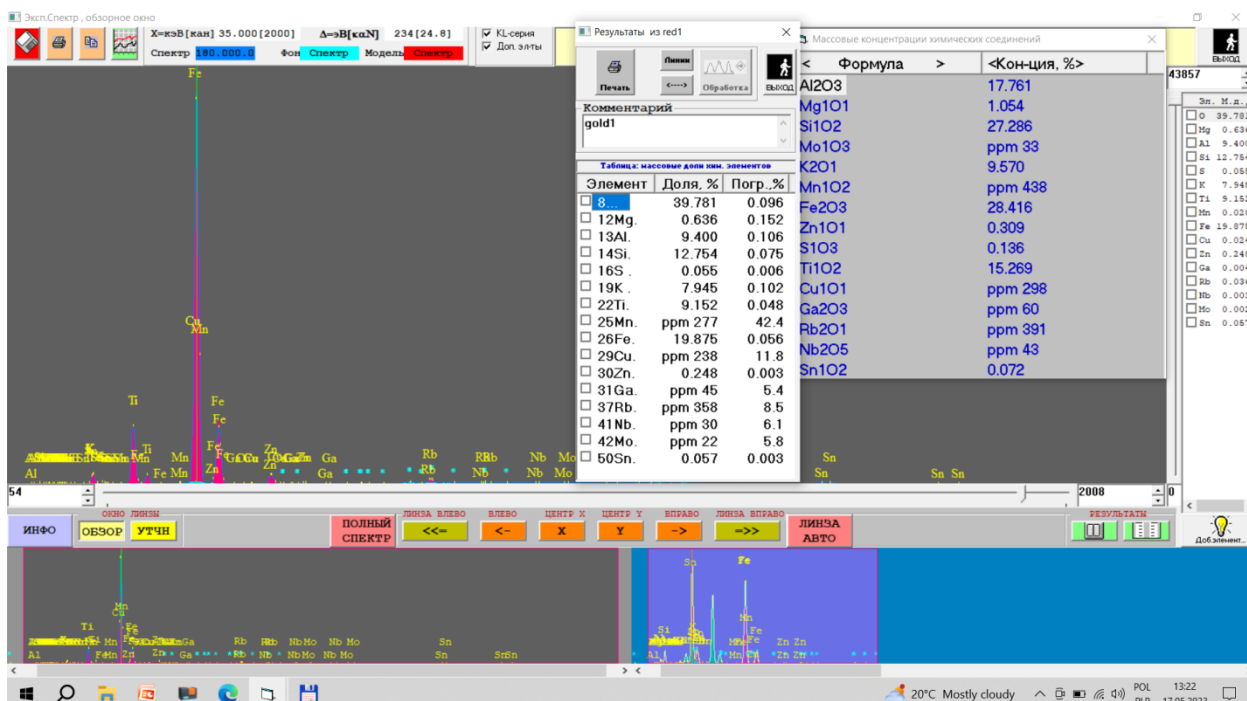


Рис. 10. Спектр зразка декоративних тіней (золотий колір).

За результатами рентгенофлуоресцентних визначень вмісту важких металів у зразках косметичних кремів і важких металів не виявлено.

Найважливіший висновок з проведених спектрофотометричних і рентгенофлуоресцентних досліджень – перед проведенням трудомістких спектрофотометричних визначень необхідно провести рентгенофлуоресцентний аналіз на визначення вмісту елементів-аналітів.

ВИСНОВКИ

1. В світовій практиці офіційних методів, затверджених різними законодавчими актами, недостатньо для проведення необхідного аналітичного контролю косметичних засобів. Існує багато дослідницьких аналітичних методів, які можуть застосовуватись до косметичних зразків.

2. Серед найпоширеніших аналітичних методик в дослідженні косметичної продукції хроматографічні та споріднені методи (такі як електрофорез) складають 69%, молекулярна спектроскопія – 15%, електрохімічні вимірювання – 8%, атомна спектроскопія – 5% та інші – 3%.

3. Директива Європейського Союзу 76/768/ЕЕС та Регламент (ЄС) № 1223/2009 встановлюють заборону на наявність певних важких металів у косметичних продуктах через їх потенційний негативний вплив на здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, узгоджуючи своє законодавство з європейськими нормами та прагнучи усунути юридичні, адміністративні та технічні перешкоди в торгівлі, встановило вимоги для виробників косметичних засобів, процедуру оцінки їх безпеки, інгредієнтів, що використовуються в косметичній продукції, та вимоги до супровідної інформації.

4. Проведено визначення вмісту важких металів у косметичній продукції – зразках косметичних кремів і декоративних тіней –, використовуючи запропоновані в даному стандарті методи підготовки проб і методи виявлення речовини, а саме спектрофотометричний і рентгенофлуоресцентний аналіз. Важких металів у зразках не виявлено. Перед проведенням трудомістких спектрофотометричних визначень необхідно провести рентгенофлуоресцентний аналіз на визначення вмісту елементів-аналітів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Amparo Salvador, Alberto Chisvert. Analysis of Cosmetic Products; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2007; 507 p.
2. Gürses, A.; Açıkyildiz, M.; Güneş, K.; Sadi Gürses, M. Classification on Dyes and Pigments. In Dyes Pigments (SpringerBriefs in Molecular Science); Springer: Cham, Switzerland, 2016; pp. 31–45.
3. ДСТУ ISO/TR 17276:2019 Косметика. Аналітичний підхід щодо вибору методів кількісного визначення важких металів у косметичці, 15 с.
4. Al-Saley S. Al-Enazi, N. Shinwari, . 2009, 54 pp. 105-113. (Оцінка вмісту ртуті у косметичній продукції)
5. Besecker K. Atomic Spectroscopy. 1998, 19 pp. 48-54. (Спрощений метод мінералізації в закритій посудині з азотною кислотою для проб косметичної продукції)
6. Gernez G., & Moine I. Reflexions sur l'essai des métaux lourds. Pharmeuropa, 1989. 1, 249-251 с.
7. INDIAN STANDARD PCD 19(2698) Methods of test for cosmetics — Determination of heavy metals (Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury) by atomic absorption spectrometry (AAS), March 2013 (Draft document).
8. UK Environmental Agency, The determination of metals in solid environmental samples. BlueBook 204, 2006 (Визначення вмісту металів у твердих пробах, взятих із навколишнього середовища).
9. Welz B. et al. Wiley, 1999 (Атомно-абсорбційна спектроскопія).
10. Volpe MG, Nazzaro M, Coppola R, Rapuano F, Aquino RP (2012) Microchem J 101:65.
11. Bocca B, Pino A, Alimonti A, и Forte. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2014;68:447-467. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.02.003
12. EARA, Environmental Assessment and Risk Analysis Element, 2003. White Paper 1494 Summary. FDA.