

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

Сучасні підходи до стандартизації консервантів в засобах лікувальної
косметики

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 98Ф2А
напряму підготовки (спеціальності) 226 Фармація
освітньої програми Фармація
Фітчук Інна Олександрівна

Керівник:

Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології,
кандидат фармацевтичних наук,
Афанасенко Ольга Вікторівна

Рецензент

Асистент кафедри хімії ліків та лікарської токсикології,
кандидат фармацевтичних наук,
Бурмака Олександр Васильович

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

ВСТУП.....	Error! Bookmark not defined.
РОЗДІЛ 1. Х.....	6
1.1 Вступ	6
1.2 Огляд косметичних та космецевтичних засобів, їх мікробіологічної безпеки	8
1.3 Сучасні стратегії для збереження косметики	13
1.4 Бензиловий спирт, бензилбензоат, бензойна кислота та її солі як консерванти	21
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	29
2.1. Вимоги провідних фармакопей до досліджуваних консервантів	32
2.2 Хроматографічне дослідження суміші бензинового спирту та бензойної кислоти.....	34
2.3. Метод високоефективної рідинної хроматографії(ВЕРХ) для виявлення консервантів	34
ВИСНОВКИ	41
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	42
ДОДАТКИ	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ — Державна фармакопея України

ТШХ - тонкошарова хроматографія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

МКЯ – методи контролю якості

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

Eur.Ph. – Європейська фармакопея

BP – Британська фармакопея

USP – Американська фармакопея

АНД – аналітична нормативна документація

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ДФУ - Державна Фармакопея України

ЛД – лікарська доза

ЛФ – лікарська форма

ПАР – поверхнево-активна речовина

СОП – стандартна операційна процедура

УФ - спектрофотометрія – ультрафіолетова спектрофотометрія

AU - absorbance unit (одиниці абсорбції)

RSD- relative standard deviation (відносне стандартне відхилення)

SD - standard deviation (стандартне відхилення)

ВСТУП

Актуальність теми:

Сучасне виробництво парфумерно-косметичних засобів та фармацевтичних препаратів засноване на широкому застосуванні консервантів та антимікробних речовин. Для продовження терміну придатності багатьох медичних препаратів, що випускаються у вигляді крему, мазі, гелів, вагінальних та ректальних супозиторій, рідких ліків, ін'єкцій, у перев'язувальних матеріалах та желатинових капсулах також застосовують консерванти. Найбільш часто використовувані консерванти включають такі сполуки: метилізотіазолінон (MI), метилхлорізотіазолінон (MCI), бензиловий спирт (BA), бензоат натрію (SB) і парабени, зокрема метилпарабен (MP). Визначення цих речовин у фармацевтичних і косметичних засобах є важливим для контролю якості, особливо враховуючи численні повідомлення про алергічні реакції, спричинені консервантами.

У Сполучених Штатах бензойна кислота та бензоат натрію входять до списку FDA речовин, які загально визнані безпечними (GRAS). Обидва можуть використовуватися як антимікробні засоби, ароматизатори агентів і як ад'юванти з поточним максимальним рівнем 0,1% у їжі. Бензойна кислота використовується в пероральних лікарських засобах до 0,15%, у парентеральних лікарських засобах до 0,17% і в місцеві препарати до 0,2%. Бензойна кислота використовується як активний компонент протигрибкового крему с саліцилова кислота (3,0%) до 6%. Бензоат натрію дозволений у пероральних лікарських засобах до 0,5%, у лікарські парентеральні форми вводять до 0,5 % і в лікарських косметичних засобах до 0,5 %.

Мета роботи: розробити методики ідентифікації та кількісного визначення консервантів, які можуть міститися в різних лікувальних косметичних засобах.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі **задачі:**

- визначити наявність монографій провідних фармакопей світу для бензилового спирту, бензилбензоату та бензойної кислоти та провести їх аналітико-порівняльний аналіз;
- провести теоретичний аналіз монографій за наведеними в них показниками та методами аналізу;
- на основі фармакопейних монографій для діючих речовин описати можливі методики ідентифікації та кількісного визначення зазначених консервантів у лікарській косметичній формі;

Методи дослідження: бібліографічний, аналітико-порівняльний, логічний, узагальнення.

Практичне значення отриманих результатів: у результаті проведених досліджень були розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення таких консервантів як бензилового спирту, бензилбензоату та бензойної кислоти. Розроблена специфікація та методики можуть братися за основу для стандартизації засобів лікувальної косметики.

Наукова новизна: специфікацій та методик визначення основних компонентів дієтичних добавок наразі не існує. У ході роботи вперше будуть розроблені проекти специфікації та методик ідентифікації та кількісного визначення основних за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів аналізу.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023» 22-23.11.2023

Структура роботи. Робота викладена на 49 сторінках, складається із трьох розділів, має 6 додатків, 62 використаних джерела літератури.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wood, L. Global Cosmetics Market—By Product Type, Ingredient, Geography, and Vendors—Market Size, Demand Forecasts, Industry Trends and Updates, Supplier Market Shares 2014–2020.
2. Neza, E.; Centini, M. Microbiologically contaminated and over-preserved cosmetic products according rapex 2008–2014. *Cosmetics* 2016, 3, 3.
3. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Off. J. Eur. Union L* 2009, 342, 59.
4. Siquet, F. Antibacterial agents and preservatives. In *Handbook of Cosmetic Science and Technology*; Paye, M., Barel, A.O., Maibach, H.I., Eds.; Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton, FL, USA, 2009; pp. 223–231.
5. Martini, M.C. Conservateurs. In *Cosmétologie et Dermatologie Esthétique*; Elsevier Masson: Paris, France, 2006; Volume 1, pp. 50–120.
6. Shai, A.; Baran, R.; Maibach, H.I. (Eds.) *Cosmetics and Cosmetic Preparations: Basic Definitions*; Informa UK Ltd.: London, UK, 2009; pp. 1–3.
7. Siemer, E. Preparations for cleansing and caring for blemished skin. In *Cosmetics and Toiletries—Development, Production and Use*; Umbach, W., Ed.; Ellis Horwood: New York, NY, USA, 1991; pp. 124–128.
8. Barel, A.O.; Paye, M.; Maibach, H.I. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2006.
9. Draelos, Z.D. Cosmetics, categories, and the future. *Dermatol. Ther.* 2012, 25, 223–228.
10. Huang, H.Y.; Lai, Y.C.; Chiu, C.W.; Yeh, J.M. Comparing micellar electrokinetic chromatography and microemulsion electrokinetic chromatography for the analysis of preservatives in pharmaceutical and cosmetic products. *J. Chromatogr. A* 2003, 993, 153–164.

11. Pitt, T.L.; McClure, J.; Parker, M.D.; Amezquita, A.; McClure, P.J. *Bacillus cereus* in personal care products: Risk to consumers. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, 37, 165–174.
12. Stewart, S.E.; Parker, M.D.; Amezquita, A.; Pitt, T.L. Microbiological risk assessment for personal care products. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2016, 38, 634–645.
13. Scientific Committee on Consumer Safety. *The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation*, 9th ed.; SCCS, Ed.; European Union: Brussels, Belgium, 2016; Volume SCCS/1564/15.
14. Smith, C.N.; Alexander, B.R. The relative cytotoxicity of personal care preservative systems in Balb/c 3T3 clone A31 embryonic mouse cells and the effect of selected preservative systems upon the toxicity of a standard rinse-off formulation. *Toxicol. In Vitro* 2005, 19, 963–969.
15. Gagliardi, L.; Dorato, S. General concepts and cosmetic legislation. In *Analysis of Cosmetic Products*; Amparo, S., Alberto, C., Eds.; Elsevier B.V.: Amsterdam, The Netherlands, 2007; pp. 3–28.
16. Benson, L.; Reczek, K. *A Guide to United States Cosmetic Products Compliance Requirements*; National Institute of Standards and Technology, Ed.; US Department of Commerce: Washington, DC, USA, 2017.
17. Milstein, S.R.; Halper, A.R.; Katz, L.M. Regulatory requirements for the marketing of cosmetics in the United States. In *Handbook of Cosmetic Science and Technology*; Barel, A.O., Paye, M., Maibach, H.I., Eds.; Taylor & Francis Group: New York, NY, USA, 2006; pp. 833–859.
18. U.S. Code. Subchapter VI—Cosmetics. In *Title 21—Food and Drugs*; Legal Information Institute: Ithaca, NY, USA, 2011; pp. 304–306.
19. International Organization for Standardization (ISO). *Cosmétiques—Microbiologie—Limites Microbiologiques* European Committee for Standardization; ISO 17516:2014; ISO: Geneva, Switzerland, 2014.
20. Pharmacopeia, T.J. *The Japanese Pharmacopeia*, 64th ed.; Japan Ministry of Health, Labour and Welfare: Tokyo, Japan, 2016; pp. 2486–2489.

21. Journal Officiel de la République Algérienne. Décret exécutif n°10-114 du 18 Avril 2010 modifiant et complétant le décret exécutif n° 97-37 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de de commercialisation, sur le marché national, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle; Imprimerie Officielle: Bir Mourad Raïs, Algeria, 2010.
22. Geis, P.A. Cosmetic microbiology: A practical approach. In *Cosmetic Microbiology: A Practical Approach*; Geis, P.A., Ed.; Taylor & Francis: New York, NY, USA, 2006; pp. 163–180.
23. Varvaresou, A.; Papageorgiou, S.; Tsirivas, E.; Protopapa, E.; Kintziou, H.; Kefala, V.; Demetzos, C. Self-preserving cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2009, 31, 163–175.
24. De Boer, E. Understanding and Implementing the Requirements of the ISO 22176 Good Manufacturing Practices (GMP) Certification Standard for Cosmetics Products. URL: SGS Offices & Labs.
<https://www.sgs.com/en/white-paper-library/cosmetics-gmp>
25. Devlieghere, F.; De Loy-Hendrickx, A.; Rademaker, M.; Pipelers, P.; Crozier, A.; De Baets, B.; Joly, L.; Keromen, S. A new protocol for evaluating the efficacy of some dispensing systems of a packaging in the microbial protection of waterbased preservative-free cosmetic products. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, 37, 627–635.
26. Yablonski, J.I.; Mancuso, S.E. Microbial risks and eco-friendly packaging. In *Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products*; Dayan, N., Kromidas, L., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011; pp. 179–211.
27. Yablonski, J.I.; Mancuso, S.E. Personal care wipes: Manufacturing practices and microbiological control. *Cosmet. Toilet.* 2004, 119, 53–56.
28. Lockhart, H.; Paine, F.A. *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products*; Springer Science & Business Media: Berlin, Germany, 2012.

29. Song, Y.S.; Al-Taher, F.; Sadler, G. Migration of volatile degradation products into ozonated water from plastic packaging materials. *Food Addit. Contam.* 2003, 20, 985–994.
30. Kerdudo, A.; Fontaine-Vive, F.; Dingas, A.; Faure, C.; Fernandez, X. Optimization of cosmetic preservation: Water activity reduction. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, 37, 31–40.
31. Berthele, H.; Sella, O.; Lavarde, M.; Mielcarek, C.; Pense-Lheritier, A.M.; Pirnay, S. Determination of the influence of factors (ethanol, pH and a_w) on the preservation of cosmetics using experimental design. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2014, 36, 54–61.
32. Char, C.; Cisternas, L.; Pérez, F.; Guerrero, S. Effect of emulsification on the antimicrobial activity of carvacrol. *CyTA J. Food* 2016, 14, 186–192.
33. Salvia-Trujillo, L.; Rojas-Graü, A.; Soliva-Fortuny, R.; Martín-Belloso, O. Physicochemical characterization and antimicrobial activity of food-grade emulsions and nanoemulsions incorporating essential oils. *Food Hydrocoll.* 2015, 43, 547–556.
34. Dias, M.F.R.G. Hair cosmetics: An overview. *Int. J. Trichol.* 2015, 7, 2–15.
35. Lukic, M.; Pantelic, I.; Savic, S. An overview of novel surfactants for formulation of cosmetics with certain emphasis on acidic active substances. *Tenside Surfactants Deterg.* 2016, 53, 7–19.
36. Truchliński, J.; Sembratowicz, I.; Gorzel, M.; Kiełtyka-Dadasiewicz, A. Allergenic potential of cosmetic ingredients. *Arch Physiother. Glob. Res.* 2015, 19, 7–15.
37. Kole, P.L.; Jadhav, H.R.; Thakurdesai, P.A.; Nagappa, A.N. Cosmetics: Potential of herbal extracts. *Nat. Prod. Radiance* 2005, 4, 315–321.
38. Antignac, E.; Nohynek, G.J.; Re, T.; Clouzeau, J.; Toutain, H. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. *Food Chem. Toxicol.* 2011, 49, 324–341.

39. Kunicka-Styczynska, A.; Sikora, M.; Kalembe, D. Lavender, tea tree and lemon oils as antimicrobials in washing liquids and soft body balms. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2011, 33, 53–61.
40. Kerdudo, A.; Burger, P.; Merck, F.; Dingas, A.; Rolland, Y.; Michel, T.; Fernandez, X. Development of a natural ingredient—Natural preservative: A case study. *C. R. Chim.* 2016, 19, 1077–1089.
41. Dreger, M.; Wielgus, K. Application of essential oils as natural cosmetic preservatives. *Herba Pol.* 2013, 59, 142–156.
42. Siegert, W. Boosting the antimicrobial efficiency of multifunctional additives by chelating agents. *Int. J. Appl. Sci.* 2014, 140, 1–6.
43. Yoo, I.K.; Kim, J.I.; Kang, Y.K. Conformational preferences and antimicrobial activities of alkanediols. *Int. J. Comput. Theor. Chem.* 2015, 1064, 15–24.
44. Lavery, G.; Gilmore, B.F.; Jones, D.S.; Coyle, L.; Folan, M.; Breathnach, R. Antimicrobial efficacy of an innovative emulsion of medium chain triglycerides against canine and feline periodontopathogens. *J. Small Anim. Pract.* 2015, 56, 253–263.
45. Narayanan, M.; Sekar, P.; Pasupathi, M.; Mukhopadhyay, T. Self-preserving personal care products. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2017, 39, 301–309.
46. Siegert, W. Microbiological quality management for the production of cosmetics and detergents. *Int. J. Appl. Sci. (SOFW)* 2012, 138, 2–9.
47. Brannan, D.K. The role of packaging in product preservation. In *Preservation-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs*; Kabara, J.J., Orth, D.S., Eds.; Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1997; pp. 227–249.
48. Devleeschouwer, M.; Siquet, F. Stability control: Microbiological tests. In *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 2nd ed.; Barel, A.O., Paye, M., Maibach, H.I., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2005.
49. Nagarnaik, M.; Sarjoshi, A.; Linge, P.; Bhore, S.; Pandya, G. A microbial study of some cosmetics and raw materials used in personal care products in urban area. *Res. J. Top. Cosmet. Sci.* 2015, 6, 48.

50. Lodhi, B.; Padamwar, P.; Patel, A. Cleaning validation for the pharmaceuticals, biopharmaceuticals, cosmetic and nutraceuticals industries. *J. Innov. Pharm. Biol. Sci.* 2014, 1, 27–38.
51. Cundell, A.M.; Chatellier, S.; Schumann, P.; Lilischkis, R. Equivalence of quality control strains of microorganisms used in the compendial microbiological tests: Are national culture collection strains identical? *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2010, 64, 137–155.
52. Booth, C. Antimicrobial effectiveness testing validation strategies. *J. GXP Compliance* 2014, 18, 1–12.
53. Gottschalck, T.E., Bailey, J.E. *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*. 13th ed. Washington, DC: Personal Care Products Council; 2010.
54. Nair, B. Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *Int J Toxicol.* 2001;20(suppl 3):23–50.
55. European Commission—European Chemicals Bureau. IUCLID dataset on benzyl benzoate.
56. Food and Drug Administration (FDA). Information Supplied to FDA by Industry as Part of the VCRP FDA Database. Washington, DC: Food and Drug Administration (FDA); 2011
57. Personal Care Products Council. Use concentration data from industry survey. Unpublished data submitted by the Personal Care Products Council, May 19, 2010; 2010:1–7.
58. European Union. Consolidated version of Cosmetic Directive 76/768/EEC, as amended, Annexes I through IX. 2008.
<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/documents/directive/#h2-technical-adaptations-to-be-incorporated-in-the-consolidated-text>