

Optimization of Conditions for GC-HS Determination of 1,4-Dioxane in Children's Cosmetic Products

O.A. Syrotchuk^{†*}, I.V. Nighenkovska[†], O.O. Glushachenko[†], M.A. Bysko[†], R.O. Markin[†]

[†] Bohomolets National Medical University, Taras Shevchenko blvd. 13, 01601 Kyiv, Ukraine;

[‡] SE "Central laboratory for quality control of medicines and medical products", Kudriavska str. 10-H, 04053 Kyiv, Ukraine; *e-mail: syrotchuk@gmail.com

Received: March 08, 2024; Accepted: November 12, 2024

DOI: 10.17721/moca.2024.187-193

This article explores the influence of various factors on the intensity of the chromatographic peak of 1,4-dioxane using gas chromatography with headspace analysis (GC-HS). The effects of adding water and sodium chloride to shampoo samples and the impact of headspace vial filling on peak height were examined. Experimental results showed that reducing the volume of vial filling significantly enhances the dioxane signal. Adding water to shampoo samples decreases the peak height while adding sodium chloride increases both peak height and area. Furthermore, increasing the amount of shampoo in the vial was observed to have minimal impact on peak height. A methodology for determining 1,4-dioxane in shampoo samples was validated, including checks for specificity, linearity, accuracy, and method convergence. The calculated data demonstrate that the methodology meets the requirements for precision and accuracy, with an analysis uncertainty of 8.9% and an average deviation of 3.7%, respectively. This confirms the reliability and accuracy of the method for determining dioxane in shampoo samples. The findings of this study are important for the quality control of 1,4-dioxane in cosmetic products. The data can also improve shampoo manufacturing processes and enhance product quality control.

Keywords: 1,4-dioxane, shampoo, gas chromatography, headspace attachment

Оптимізація умов використання парофазної приставки для газохроматографічного визначення 1,4-діоксану в дитячих косметичних засобах

O.A. Сиротчук^{†*}, І.В. Ніженковська[†], О.О. Глушаченко[†], М.А. Бисько[†], Р.О. Маркін[†]

[†] Національний медичний університет О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, 01601 Київ, Україна;

[‡] Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів та медичної продукції, вул. Кудрявська, 10-Г, 04053 Київ, Україна; *e-mail: syrotchuk@gmail.com

Надійшла: 08 березня 2024 р.; Прийнята: 12 листопада 2024 р

DOI: 10.17721/moca.2024.187-193

У статті досліджено вплив різних чинників на інтенсивність хроматографічного піка 1,4-діоксану, отриманого методом газової хроматографії з парофазною приставкою. Перевірено вплив добавки води та хлориду натрію до зразків шампуню, а також вплив заповнення парофазної віали на висоту піка. За результатами експериментів встановлено, що зменшення об'єму наповнення віали спричиняє значне збільшення сигналу діоксану. Додавання води до зразків шампуню призводить до зниження висоти піка, тоді як додавання хлориду натрію підвищує його висоту та площу. Крім того, встановлено, що збільшення кількості шампуню у віалі практично не впливає на збільшення висоти піка. Для визначення 1,4-діоксану в зразках шампуню була проведена валідація методики, яка включала перевірку специфічності, лінійності, правильності та збіжності методу. Згідно з розрахованими даними, методика відповідає вимогам збіжності і правильності результатів, з невизначеністю 8.9% та середнім відхиленням від 3.7% відповідно. Це підтверджує надійність та точність методу визначення діоксану у зразках шампуню. Отримані результати мають важливе значення для якості контролю цієї речовини в косметичних продуктах і можуть бути використані для покращення процесу виробництва шампуню та контролю за якістю продукції.

Ключові слова: 1,4-діоксан, шампунь, газова хроматографія, парофазна приставка

Вступ

Косметичні засоби стали незамінною складовою нашого повсякденного життя і відіграють важливу роль у збереженні особистої гігієни та здоров'я. Один з найпопулярніших продуктів у косметичній промисловості – шампуні – використовуються мільйонами людей по всьому світу. Поверхнево-активні речовини – незамінний інгредієнт у косметиці, оскільки вони виконують різноманітні функції, відповідальні за миття, спінювання, зволоження та зволоження масляних інгредієнтів. Діоксан, який використовується як потенційно канцерогенна сполука [1], яка утворюється в процесі синтезу поверхнево-активних речовин, які використовуються в парфюмерних косметичних продуктах [2, 3]. Точне визначення вмісту 1,4-діоксану у шампунях є важливим завданням для забезпечення якості та безпеки цих продуктів. Зокрема, проблема шкідливих органічних домішок в косметичних засобах для догляду та очищення, особливо в дитячих продуктах, вимагає особливої уваги.

Для визначення 1,4-діоксану використовуються методи високоефективної рідинної хроматографії з детектуванням в ультрафіолетовій ділянці спектру (ВЕРХ-УФ) [4] і газової хроматографії (ГХ) з полуменево-іонізаційним детектором (ПІД) [4–6], одноквадрупольним (МС) [6, 7] або триквадрупольним мас-детектором (МС/МС) [8]. Для зменшення межі виявлення 1,4-діоксану здійснюють попередню підготовку зразка за допомогою твердофазної екстракції [4, 8], мікроекстракції [5, 8] або парофазної приставки [2, 5, 7]. Авторами дослідження [2] розроблено газохроматографічну методику з мас-детектуванням і встановлено вміст 1,4-діоксану в 9 шампунях на рівні 0.75–2.78 мкг/г. Межа детектування в даному дослідженні становила 0.5 мкг/мл. Метод високоефективної рідинної хроматографії з попереднім твердофазним концентруванням описано в роботі [4], межа кількісного визначення 1,4-діоксану становить 7.3 мкг/г. В роботі [7] використано метод газової хроматографії з парофазною приставкою і мас-спектрометричним детектуванням, що забезпечує межу детектування 0.3 мкг/г без попереднього концентрування проби. В роботі [8] використано метод газової хроматографії з тандемним мас-детектуванням (GC-MS/MS) і попереднім концентруванням твердофазною екстракцією, досягнуто межі детектування 0.2 мкг/г і межі кількісного визначення 0.5 мкг/мл. В роботі [6] розроблено методи для визначення домішки 1,4-діоксану в неіонних ПАВ і косметиці з використанням твердофазної екстракції і хроматографічним визначенням на ГХ-ПІД та ГХ-МС, з межею детектування 0.3 та 0.06 мкг/г відповідно, що є кращими показниками межі виявлення порівняно з методиками описаними

вище. Мікроекстракцію в поєднанні з ГХ-ПІД було використано для визначення 1,4-діоксану в роботі [5], при цьому досягнуто межі детектування 0.4 мкг/г. Оскільки методики, що передбачають неавтоматизовану пробопідготовку затратні з огляду на час аналітика і матеріали, а використання методу ГХ-МС зазвичай для переважної більшості лабораторій недоступне, виникає потреба в розробці методики визначення діоксану з використанням парофазної приставки і ГХ-ПІД, яка б характеризувалася низькою межею кількісного визначення.

Метою роботи є оптимізація умов підготовки проби для термостатування в парофазній приставці і параметрів приставки газового хроматографа з полуменево-іонізаційним детектором для зменшення межі виявлення 1,4-діоксану з подальшим його визначенням у дитячих шампунях.

Експериментальна частина

Об'єкти аналізу: 6 комерційно доступних шампунів.

Матеріали. Стандартні речовини: 1,4-діоксан, 99.8%, Sigma-Aldrich, кат. номер 296309-1L; етиловий спирт, 96%, Укрспирт; 1-пропанол, 99.9%, Sigma-Aldrich, кат. номер 34871-1L; 2-бутанол, 99.5%, Sigma-Aldrich, кат. номер 294810-1L; ізобутиловий спирт, ≥99%, Sigma-Aldrich, кат. номер W217905. Реактиви: вода для хроматографії, отримана на заводі Simplex, м. Київ; азот (N₂) для хроматографії; натрій хлорид (NaCl), виробник НВП «АЛЬФАРУС», м. Київ.

Обладнання. Для роботи використовували газовий хроматограф Agilent Technologies 7890A (США).

Парофазна приставка G1888.

Термостатування зразка: 80°C, 90°C, 95°C, 100°C. Температура петлі, температура трансферної лінії: + 5°C в порядку зростання.

Поділ потоку: 1:1, 1:2, 1:5, 1:10

Час термостатування: 20 хв

Під час дослідження використовували капілярні колонки DB-5, DB-624, однакової геометрії 30 м, 0.53 мм та шаром сорбенту 3.00 мкм, а також HP-1Innowax 30 м, 0.53 мм та шаром сорбенту 1.00 мкм. Газ-носіє: азот.

Швидкість потоку: 1.0 см/хв

Температурна програма: початкова температура – 90°C (утримування 1 хв), підвищення зі швидкістю 10°C/хв до 220°C (утримування 2 хв).

Приготування розчинів.

Приготування зразків для дослідження впливу поділу потоку, наповнення віали, і температури термостатування на сигнал діоксану: розчин діоксану у воді з концентрацією 20 мкг/мл.

Модельний шампунь: в посудину помістили 50 г шампуню Bubchen Kinder Shampoo, Німеччина, який не містить діоксану і внесли в нього 1 мг діоксану (20 ppm).

Приготування зразків для вибору оптимального наповнення віали з використанням шампуню:

- 995.1 мг модельного шампуню
- 1008.1 мг модельного шампуню + 1 мл води дистильованої
- 1004.6 мг модельного шампуню + 1 мл води дистильованої + 1 г солі NaCl
- 2002.6 мг модельного шампуню
- 1010.0 мг модельного шампуню + 0.5 г солі NaCl

Приготування зразків для дослідження впливу натрій хлориду на зразок діоксану:

- 1007.2 мг модельного шампуню + 500.4 мг NaCl
- 1006.9 мг модельного шампуню + 998.1 мг NaCl
- 996.0 мг модельного шампуню + 1499.5 мг NaCl

Приготування зразків для дослідження межі кількісного виявлення (МКВ):

- 1003.2 мг шампуню вільного від діоксану + 0.5 г NaCl + 50 мкл розчину діоксану з концентрацією 0.01 мг/мл;

Приготування розчинів для визначення лінійності, прецизійності та точності методики: Для підготовки зразків діоксану для визначення лінійності методики використовувались стандартний зразок діоксану, вода дистильована, модельний шампунь (зразок 1) та хлорид натрію. Готувалось 9 розчинів з різною концентрацією діоксану та один бланк, Таблиця S1.

Результати і обговорення

Розробка методики визначення 1,4-діоксану передбачає встановлення оптимальних параметрів роботи парофазної приставки, кількості зразку, що піддається термостатуванню з наступним відбором проби, присутність або відсутність добавок до зразка шампуню. Оптимізація параметрів в нашому випадку має бути спрямована на зменшення межі детектування 1,4-діоксану.

Оптимізація хроматографічних умов за поділом потоку (Split)

Поділ потоку відбувається в інжекторі при введенні проби, внаслідок чого частина проби попадає в колонку, а інша частина відкидається. Для встановлення оптимального режиму поділу потоку для методики, перевірено режими поділу від 1:1 до 1:10. Для оптимізації поділу потоку проба об'ємом 2 мл у віалі на 20 мл термостатувалася впродовж 20 хв, а далі над рідиною відбиралася 1 мл газової фази.

На рисунку 1 продемонстровано, що при зменшенні співвідношення розділу потоку від 1:10 до 1:5 відбувається пропорційне збільшення інтенсивності сигналу діоксану. Однак, при подальшому зменшенні співвідношення розділу потоку суттєвого збільшення інтенсивності сигналу не спостерігається, що пов'язано з конструкційними особливостями блоку введення проби. З цього випливає, що підвищення інтенсивності сигналу спостерігається до співвідношення розділу потоку

1:5, а подальше зменшення співвідношення розділу потоку не дозволяє досягти очікуваного ефекту. Таким чином, для подальших досліджень було використано співвідношення розділу потоку 1:5.

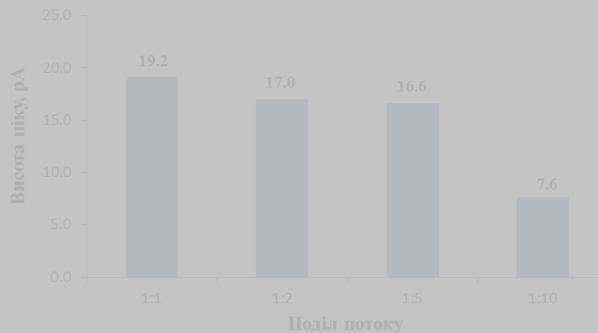


Рисунок 1. Вплив поділу потоку на хроматографічні дані при 80°C.

Оптимізація хроматографічних умов за об'ємом наповнення віали (Volume)

Фазове співвідношення (β)—відношення об'єму парової фази до об'єму зразка у віалі для підготовки проби. Зазвичай зменшення фазового співвідношення збільшує відгук для летких речовин і мало впливає на відгук малолетких речовин. За рахунок здатності до утворення водневих зв'язків з водою діоксан вважається малолеткою речовиною. Вибір оптимального співвідношення парової та рідинної фази може істотно впливати на відгук речовини. Тому було досліджено вплив фазового співвідношення на відгук 1,4-діоксану в діапазоні температур від 80°C до 100°C. Порівнюючи отримані дані щодо висоти піків, рисунок 2, було встановлено, що при збільшенні об'єму наповнення віали висота хроматографічного піка знижується. Для проведення наступних досліджень обрали об'єм наповнення віали 2 мл як такий, за якого спостерігались найбільш високі показники площі та висоти піку.



Рисунок 2. Залежність висоти хроматографічного піка від наповнення віали при 80°C.

Вибір температури термостатування зразка
Молекула діоксану містить два атоми кисню і є спорідненою до водовмісної рідкої фази за рахунок

утворення водневих зв'язків. Тому температура термостатування може істотно впливати на розподіл діоксану між рідкою і паровою фазою. Збільшення кількості діоксану в паровій фазі має на меті покращити характеристики методики щодо виявлення невеликих кількостей речовини. Оскільки підвищення температури послаблює водневі зв'язки, які діоксан може утворювати з водною фазою, доцільно перевірити залежність величини аналітичного відгук від температури термостатування. Аналітичний відгук реєстрували за температури кипіння: 80 °С, 90 °С і 100 °С при обраному поділі потоку 1:5 та при наповненні віали 2 мл (рис. 3). Очевидно, що підвищення температури підвищує відгук діоксану. З огляду на те, що в шампуні міститься вода, яка має температуру кипіння 100 °С, для подальшого ретинного аналізу було обрано температуру кипіння 95 °С, задля зниження ризику пошкодження флакона при термостатуванні.



Рисунок 3. Залежність висоти хроматографічного піка від температури при діленні потоку 1:5.

Оптимізація хроматографічних умов з використанням об'єкта аналізу

При виборі оптимального вмісту віали було приготовлено 5 зразків з використанням модельного шампуню (концентрація діоксану 1 мг/50 мл шампуню). Під час цього експерименту досліджувався вплив доданої води, натрію хлориду, кількості шампуню у віалі на інтенсивність сигналу.

Перевірено вплив добавки води до зразка шампуню. На рисунку 4 спостерігається зниження площі та висоти піка майже вдвічі при додаванні води порівняно зі зразком без її добавки. Це пояснюється тим, що збільшення об'єму наповнення віали негативно впливає на висоту хроматографічного піка, що було показано раніше.

Перевірено вплив добавки хлориду натрію до зразка шампуню. При додаванні NaCl та води до зразка 3 відзначається двократне підвищення висоти та площі сигналу порівняно зі зразком з добавкою води. Це може свідчити про вплив солі на висоту хроматографічного піка. Виходячи з цього, було прийняте рішення проаналізувати вплив NaCl без додавання води, внаслідок чого

було виявлено найбільший відгук порівняно зі зразком без добавки. Спостерігається збільшення сигналу вдвічі.



Рисунок 4. Залежність висоти хроматографічного піка від способу приготування зразка.

Перевірено вплив кількості шампуню в віалі. Очевидно, що збільшення кількості зразка мало б підвищувати аналітичний сигнал. Збільшення маси наважки до 2.0 г зразка істотно не вплинуло на сигнал порівняно зі зразком без добавки, що пояснюється зворотнім впливом збільшення об'єму наповнення віали на висоту піка.

В подальшому досліджувався вплив збільшення маси солі на висоту піка діоксану (рисунку 5). Було встановлено, що кількість NaCl не впливає істотно на висоту хроматографічного піка, тому для методики було обрано використання найменшої оптимальної кількості солі – 0.5 г.

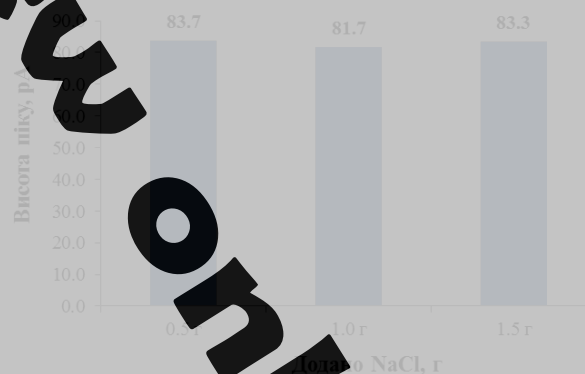


Рисунок 5. Залежність площі хроматографічного піка від кількості доданого натрію хлориду.

Валідація методики

Селективність. Розділення з органічними розчинниками. Для перевірки специфічності методики використовували речовини з температурою кипіння, близькою до температури кипіння 1,4-діоксану (табл. S2), оскільки час перебування речовини в хроматографічній колонці визначається саме її температурою кипіння.

Було перевірено можливість застосування

трьох хроматографічних колонок різної полярності – DB-5, DB-624, HP-Innowax. Хроматографічна колонка DB-5 – це неполярна колонка, що містить 5%-(феніл)-95%(полідиметилсилоксан), DB-624 – колонка середньої полярності, що містить 6%-(нітрилопропіл/феніл)-94% (полідиметилсилоксан), а HP-Innowax – колонка високої полярності, що містить як нерухому фазу поліетиленгліколь.

З табл.1 можна побачити, що найменше розділення ($R_s = 2.04$) діоксану з найближчим піком досягається для колонки HP-Innowax. Використання цієї колонки підвищує ризики негативного впливу інших компонентів шампуню на селективність методики результату аналізу, тому використовувати таку хроматографічну колонку недоцільно. Для колонок DB-5 та DB-624 отримано високі коефіцієнти розділення. Якщо зважаючи на дещо нижчу ефективність колонки DB-5 порівняно з колонкою DB-624, обидві колонки можуть давати задовільні результати при аналізі вмісту діоксану в шампунях. При виборі хроматографічної колонки перевагу надано колонці DB-624 з огляду на те, що її селективність може бути кращою за рахунок наявної диполь-дипольної взаємодії аналіта з нітрильною групою, яка міститься в нерухомій фазі цієї колонки. Також варто зазначити, що колонка DB-624 середньої полярності зазвичай використовується для ГХ аналізу летких речовин, як описано в ДФУ 2.2.24, метод 1.

Перевірка бланку. На рисунку S1 зображено хроматограму води, яку налито замість шампуню. На ній відсутні піки з часом утримування таким, як у діоксану, що підтверджує відсутність заважаючого впливу хроматографічної системи.

Ідентифікація 1,4-діоксану методом добавки до реального зразка. На рисунках S2 і S3 наведено хроматограми шампуню без добавки і шампуню з добавкою діоксану. З цих хроматограм видно, що заважаючий вплив летких компонентів шампуню на сигнал діоксану відсутній.

Лінійність. Лінійність методики досліджували методом добавок до порції шампуню відомих кількостей діоксану. Лінійність методики досліджували в діапазоні концентрацій від 5 до 25 ppm діоксану в шампуню. Для методу газової хроматографії з парофазною приставкою допускається максимальна невизначеність $\Delta_{Asmax} = 16\%$ [9]. Критерії відповідності для параметрів лінійності встановлюються таким чином:

коефіцієнт кореляції r^2 не менше, ніж 0.988; вільний член лінійної залежності практично незначущий, менший, ніж 8.53% [9].

Побудовано графік залежності сигналу від концентрації (рис.S4) і отримано рівняння залежності сигналу від вмісту діоксану. Вільний член залежності становив 0.6394, що складає 2.9 % від сигналу найнижчої точки градуовальної прямої.

Отже, встановлено залежність площі піка діоксану від його вмісту в шампуні $S=4.5513 \times S+0.6394$. Коефіцієнт кореляції становив 0.993, що відповідає вимогам, а вільний член практично незначущий, оскільки складає 2.9%.

Правильність і прецизійність. Для розрахунку правильності і прецизійності в рівняння залежності підставлено реальний сигнал кожної калібрувальної точки і розраховано практичне значення вмісту діоксану в шампуні. Виходячи з того, що максимально допустима невизначеність аналізу складає $\Delta_{Asmax} = 16\%$, то максимальне допустиме значення правильності $\delta, \% = 16\% \times 0.32 = 5.1\%$, а прецизійності $\Delta_{As} = 16\%$ [9]. Невизначеність результатів аналізу розраховано за формулою: $\Delta As = SD(R, \%) \times 2$, де SD – середньоквадратичне відхилення результатів, а правильність методики.

Згідно розрахованих даних для прецизійності методики (Таблиця 2) отримано значення невизначеності $\Delta As = 8.8\%$, що задовольняє вимогу методики визначення залишкових розчинників не більше 16%, а для правильності отримано значення 2.7%, що задовольняє вимогу не більше 5.1%.

Межу кількісного визначення. Межу кількісного визначення можна розрахувати з характеристик хроматографічного піка і шуму системи. Висота хроматографічного піка для розчину з вмістом діоксану 0.5 ppm складає 0.585 pA (пікоампер), а шум системи 0.051 pA. Співвідношення сигнал до шуму в цьому випадку складає: $(2 \times 0.585) / 0.051 = 22.9$.

Для меж кількісного визначення співвідношення сигнал до шуму приймається за 10. З цих міркувань можна розрахувати межу кількісного визначення: $(0.5 \text{ ppm} \times 10) / 22.9 = 0.22 \text{ ppm}$.

Аналіз реальних зразків. За розробленою методикою проаналізовано 6 комерційно доступних дитячих шампунів. Результати кількісного визначення представлено в Таблиці 3.

Таблиця 1. Параметри хроматографічного піка 1,4-діоксану при використанні колонок різної полярності.

	Фактор утримування (k)	Ширина піка (W1/2), хв.	Ефективність (N), теор. тарілки	Розділення (Rs)
DB-5	1.30	0.5006	127896	12.28
DB-624	1.48	0.0483	162538	8.98
HP-Innowax	0.67	0.0321	165913	2.04

Таблиця 2. Результати перевірки лінійності, прецизійності, правильності методики.

Додано 1,4-діоксану, ppm	Площа піка 1,4-діоксану, pA·s	Знайдено 1,4-діоксану, ppm	Знайдено/додано (R,%)
5	22.03014	4.7	94.0
7.5	36.7183	7.9	105.7
10	48.25844	10.5	104.6
12.5	56.81069	12.3	98.7
15	65.67494	14.3	95.3
17.5	83.53288	18.2	104.1
20	87.57909	19.1	95.5
22.5	102.7088	22.4	99.7
25	116.8715	25.5	102.2
		Δ_{As^*} , %	8.8
			3.7

Таблиця 3. Результати кількісного визначення вмісту 1,4-діоксану у зразках комерційно доступних шампунів.

Назва зразку	Вміст діоксану, ppm	s_r , % (n=3)
Шампунь 1	Менше 0.2	-
Шампунь 2	0.8	8.7
Шампунь 3	1.0	9.8
Шампунь 4	2.3	5.6
Шампунь 5	3	7.1
Шампунь 6		4.3

Висновки

Проведено дослідження впливу параметрів парофазної приставки газового хроматографа і умов пробопідготовки на величину сигналу 1,4-діоксану. Зокрема, збільшення об'єму наповнення віали негативно впливає на висоту хроматографічного піка діоксану. Додавка хлориду натрію до зразків шампуню призводить до підвищення висоти хроматографічного піка діоксану вдвічі. Збільшення кількості шампуню у віалі майже не впливає на збільшення висоти піка діоксану. Збільшення температури термостатування позитивно впливає на висоту піка, так підвищення температури від 80 до 100°C збільшувало сигнал в 2.5 раз.

При розробці умов пробопідготовки та оптимізації параметрів парофазної приставки, було встановлено, що додавання до зразка 0.5 г натрію хлориду та термостатування флакона при 95°C – оптимальні умови, що забезпечують досягнення межі кількісного визначення діоксану в шампунях 0.2 мкг/г. Методика визначення діоксану в шампуню була успішно валідована. Перевірено специфічність, лінійність, правильність та збіжність. Значення збіжності методики (невизначеності) склало 8.8%, що задовольняє вимогу не більше 16%. Середнє відхилення результатів від

теоретичного значення становило 3.7%, що відповідає критерію не більше 5.1% встановленого для правильності. Визначено кількість діоксану в зразках дитячих шампунів доступних на ринку України.

Література

1. IARC. (1977). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*. WHO, Geneva, 256 p. <https://doi.org/10.1177/030098377506100311>
2. Tahara, M., Oama, T., & Ikarashi, Y. (2013). Development of analytical method for determination of 1,4-dioxane in cleansing products. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(6), 575–580. <https://doi.org/10.1111/ics.12049>
3. Black, R. E., Coley, S. J., & Havery, D. C. (2001). Occurrence of 1,4-dioxane in cosmetic raw materials and finished cosmetic products. *Journal of AOAC International*, 84(3), 666–670. <https://doi.org/10.1093/jaoac/84.3.666>
4. Scalia, S., Guarneri, M., & Menegatti, E. (1990). Determination of 1,4-dioxane in cosmetic products by high-performance liquid chromatography. *The Analyst*, 115(7), 929–931. <https://doi.org/10.1039/AN9901500929>
5. Saraji, M., & Shirvani, N. (2017). Determination of residual 1,4-dioxane in surfactants and cleaning

agents using headspace single-drop microextraction followed by gas chromatography–flame ionization detection. *International Journal of Cosmetic Science*, 39(1), 36–41. <https://doi.org/10.1111/ics.12345>

6. Fuh, C. B., Lai, M., Tsai, H. Y., & Chang, C. M. (2005). Impurity analysis of 1,4-dioxane in non-ionic surfactants and cosmetics using headspace solid-phase microextraction coupled with gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1071(1–2), 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.09.012>

7. Rastogi, S. C. (1994). Headspace analysis of

1,4-dioxane in products containing polyethoxylated surfactants by GC-MS. *Chromatographia*, 29(7–8), 441–445. <https://doi.org/10.1007/BF02261391>

8. Zhou, W. (2019). The determination of 1,4-dioxane in cosmetic products by gas chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1607, 460400. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460400>

9. Gryzodub, O. I. (2016). *Standardized Validation Schemes for Drug Quality Control Procedures*. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines,” 396 p.

For Review Only