*Ф А 2.2.1-32-367*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
**фармацевтичний факультет**
**кафедра медичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ПІДБІР АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ УЛЬТРАФІОЛЕТОВИХ ФІЛЬТРІВ У КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ»**

**Виконав**: здобувач вищої освіти групи Фм18(5,6з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Наталія СЕМЕНЮК
**Керівник**: асистент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Олена БЕВЗ
**Рецензент**: доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Для визначення органічних ультрафіолетових фільтрів в косметичних засобах було запропоновано методики рідинної хроматографії з використанням рухомих фаз етанол; 0,8% розчин оцтової кислоти та суміші ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.), для яких розглянуті валідаційні характеристики, розрахована вартість досліджень та визначена екологічність. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 56 сторінках, проілюстрована 5 рисунками та 3 таблицями, містить 64 джерел літератури.

Ключові слова: ультрафіолетові фільтри, рідинна хроматографія, косметичні засоби, методики контролю якості.

## ANNOTATION

For the determination of organic ultraviolet filters in cosmetics, the methods of liquid chromatography using the mobile phases ethanol; 0.8% acetic acid solution and mixture acetonitrile: 0.5% phosphoric acid (70:30 vol./vol.) were proposed, for which the validation characteristics were considered, the cost of research was calculated and environmental friendliness was determined. The qualification work consists of an introduction, three sections, general conclusions, a list of used literary sources, laid out on 56 pages, illustrated with 5 figures and 3 tables, containing 64 literary sources.

*Keywords:* ultraviolet filters, liquid chromatography, cosmetics, quality control methods

**ЗМІСТ**

ВСТУП ..... 5

РОЗДІЛ 1. УФ-ФІЛЬТРИ В КОСМЕТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЇ ..... 8

1.1. Фізіологічні властивості УФ-випромінювання ..... 8

1.3. Характеристика УФ-фільтрів, як хімічних сполук ..... 10

1.3.1. Естери *пара* -амінобензойної кислоти ..... 12

1.3.2. Похідні саліцилової кислоти ..... 14

1.3.3. Похідні коричної кислоти ..... 15

1.3.4. Похідні бензиліденкамфори ..... 18

1.3.5. Похідні бензофенону та структурні аналоги ..... 21

1.3.6. Похідні дибензоїлметану ..... 23

1.3.7. Бензимідазол і похідні бензотриазолу ..... 24

1.3.8. Похідні триазину ..... 28

Висновки до розділу 1 ..... 31

РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ УЛЬТРАФІОЛЕТОВИХ ФІЛЬТРІВ У КОСМЕТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЙ І БІОЛОГІЧНИХ ЗРАЗКАХ ..... 33

2.1. Аналітичні методи визначення УФ-фільтру в косметичних зразках .... 35

2.2. Аналітичні методики визначення УФ-фільтра в біологічних зразках .. 37

Висновки до розділу 2 ..... 43

РОЗДІЛ 3. ПІДБІР УМОВ ВИЗНАЧЕННЯ УФ-ФІЛЬТРІВ МЕТОДОМ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ..... 44

3.1. Матеріали та методи ..... 46

3.1.1. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази - етанол ..... 46

3.1.2. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази – 0,8% розчин оцтової кислоти..... 47
3.1.3. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази – ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.)..... 48
3.2. Порівняння методів аналізу за показниками: специфічність, точність, економічність та екологічність..... 49
3.2.1. Порівняння точності та специфічності методик..... 49
3.2.2. Розрахунок вартості проведення хроматографічного визначення УФ-фільтрів в косметичній продукції..... 52
3.2.3. Оцінка екологічності запропонованих методик хроматографічного визначення УФ-фільтру..... 54
Висновки до розділу 3..... 55

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ..... 56

СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ..... 57

# ВСТУП

*Актуальність теми*. УФ-фільтри - це група сполук, які зазвичай використовуються в різних косметичних продуктах для поглинання УФ-випромінювання. Їх класифікують за різними хімічними групами, такими як бензофенони, саліцилати, бензотриазоли, циннамати, п-амінобензоати, триазини, похідні камфори тощо. Виникло багато занепокоєнь щодо їх безпеки, оскільки вони можуть поглинатися шкірою, далі метаболізуватися та, зрештою, біонакопичуватися або виводитися з організму. Ці процеси через шкірного всмоктування можуть призвести до різних негативних наслідків для здоров'я (наприклад, алергічного контактного дерматиту) та інших більш серйозних системних ефектів , таких як канцерогенна та естрогенна активність. З цієї причини УФ-фільтри, а також їх максимально допустимі концентрації регулюються чинним законодавством. У цьому сенсі необхідний аналітичний контроль УФ-фільтрів, щоб переконатися як в ефективності, так і в безпеці косметики.

Сонцезахисні засоби зменшують ризик виникнення таких захворювань шкіри, як сонячні опіки, старіння шкіри та рак, завдяки своїй здатності поглинати, відбивати та розсіювати ультрафіолетове (УФ) випромінювання. У цьому огляді подано огляд УФ-фільтрів як активних інгредієнтів сонцезахисних засобів, наголошено на їх класифікації та структурних характеристиках. Їх фотостабільність, механізм дії поглинання ультрафіолетового випромінювання, оптичні властивості та регуляторний статус обговорюються на основі їх хімічної структури. Представлені основні класи органічних УФ-фільтрів включають похідні амінобензойної кислоти, похідні саліцилової кислоти, похідні коричної кислоти, бензофенони, похідні дибензоїлметану, похідні бензиліденкамфори, триазини, похідні бензімідазолу та похідні бензотриазолу.

УФ-фільтри в косметиці - окрема група косметичних компонентів, з дією, спрямованою на поглинання УФ-променів і запобігання їх проникненню у верхні шари епідермісу і волосяні покриви.

Нами було вивчено ринок косметичних засобів різної цінової категорії, до складу яких входять ультрафіолетові фільтри. Не залежно від цінової категорії і рівня УФ-захисту, до складу косметичних продуктів в якості УФ-захисного агенту входять бутилметоксидибензоїлметан, фенілбензімідазолсульфонова кислота, октокрилен та етилгексилсаліцилат, тому ці речовини стали об`єктами для подальших проведень досліджень.

*Мета дослідження*. Метою дослідження є підбір оптимальних умов визначення бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату в косметичній продукції методом рідинної хроматографії, виходячи від точності, економічності та екологічності.

*Завдання дослідження.* Для досягнення вищезазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- провести аналіз ринку косметичних засобів, до складу яких входять ультрафіолетові фільтри;
- ознайомитися з чинним законодавством та вимогами, що висуваються для контролю якості косметичних засобів;
- підібрати оптимальні методики для визначення УФ-фільтрів (бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату) в косметичних засобах при сумісній присутності та з урахуванням інших компонентів косметичних засобів;
- провести розрахунок точності, економічності та екологічності методик рідинної хроматографії для визначення УФ-фільтрів;
- порівняти отримані результати та зробити висновок про методики рідинної хроматографії визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах.

*Об'єкт дослідження.* Визначення органічних ультрафіолетових фільтрів в косметичних засобах методиками рідинна хроматографія з використанням рухомої фази – етанол; 0,8% розчин оцтової кислоти та з використанням рухомої фази – ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.)

*Предмет дослідження.* Провести порівняння методик за валідаційними параметрами, зазначених в звітах, вартість матеріалів розраховувати згідно каталогу Sigma Aldrich, екологічність методик визначити за допомогою програмного забезпечення «AGREE»

*Методи дослідження.* Рідинна хроматографія з використанням рухомої фази – етанол; 0,8% розчин оцтової кислоти та з використанням рухомої фази – ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.)

*Апробація результатів дослідження і публікації.* Результати роботи були представлені на Міжнародній internet-конференції «Modern chemistry of medicines» ( 18 травня 2023 р., м.Харків, Україна) та у вигляді усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії в рамках IV Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (НФаУ, м. Харків, 6-7 грудня 2023 р.).

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані результати можуть бути використані у обґрунтуванні вибору методики визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах при проведенні рідинної хроматографії.

*Структура та обсяг кваліфікаційної роботи*. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на 56 сторінках, проілюстрована 5 рисунками та 3 таблицями, містить 64 джерел літератури.

# РОЗДІЛ 1
# УФ-ФІЛЬТРИ В КОСМЕТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЇ
## (огляд літератури)

### 1.1. Фізіологічні властивості УФ-випромінювання

Сонячне світло являє собою електромагнітне випромінювання, яке випромінює сонце. Частина електромагнітного спектру, яку сприймає людське око, відома як видимий спектр і складається з довжин хвиль приблизно від 380 нм, які виглядають як фіолетові, до 700 нм, які виглядають як червоні. Ультрафіолетове (УФ) випромінювання знаходиться в діапазоні від 100 до 380 нм і, виходячи з його довжини хвилі, може бути класифіковано як UVA (320-380 нм), UVB (280-320 нм) і UVC (100-280 нм) [1]. Слід зазначити, що ці значення для розмежування конкретних УФ-смуг в основному використовуються в біологічних умовах і дещо відрізняються від стандартних, встановлених Міжнародною комісією з освітлення (CIE, Міжнародна комісія з освітлення, Відень, Австрія) [2].

UVA-промені мають довжину хвилі від 320 до 400 нм і нижчу енергію порівняно з UVB-випромінюванням, але вищу проникаючу здатність через шкіру. Їх спектр зазвичай поділяють на короткохвильовий UVA (UVA2, 320–340 нм) і довгохвильовий UVA (UVA1, 340–400 нм) [3].

У радіометрії УФ-випромінювання описується його потужністю, яка зазвичай виражається у ватах на квадратний метр (Вт/м $^2$), і переданою енергією, отриманою за певний період часу. Зазвичай виражається в джоулях на квадратний метр (Дж/м $^2$) [4]. У контексті біологічних ефектів впливу світла на шкіру ці вимірювання використовуються рідко. Переважним вимірюванням є мінімальна еритемна доза (MED). Це стосується найменшої кількості ультрафіолетового випромінювання, необхідної для утворення гострої еритеми через певну одиницю часу [5].

Ультрафіолетове випромінювання переважно асоціюється зі шкідливим впливом на шкіру, що призводить до сонячних опіків, запалень, раку шкіри та передчасного старіння. Постійний вплив UVA-випромінювання викликає потовщення зовнішнього шару шкіри (гіперплазія епідермісу) і змінює товщину захисного шару, який називається роговим шаром. З іншого боку, хронічне опромінення УФВ викликає шкідливі наслідки, такі як пошкодження ДНК і утворення активних форм кисню (АФК) [6]. УФ-випромінювання також благотворно впливає; він взаємодіє з 7-дегідрохолестеролом (провітаміном D) і перетворює його на вітамін D. Вітамін D відіграє вирішальну роль у полегшенні засвоєння кальцію, необхідного для формування та підтримки здорових кісток. Оскільки лише приблизно половина необхідної кількості вітаміну D отримується з дієтичних джерел, важливо мати адекватний вплив УФО для підтримки оптимального здоров’я [7].

## 1.2. Характеристика УФ-фільтрів

УФ-фільтри - це група сполук, які зазвичай використовуються в різних косметичних продуктах для поглинання УФ-випромінювання. Їх класифікують за різними хімічними групами, такими як бензофенони, саліцилати, бензотриазоли, циннамати, п-амінобензоати, триазини, похідні камфори тощо., Виникло багато занепокоєнь щодо їх безпеки, оскільки вони можуть поглинатися шкірою, далі метаболізуватися та, зрештою, біонакопичуватися або виводитися з організму. Ці процеси через шкірного всмоктування можуть призвести до різних негативних наслідків для здоров’я (наприклад, алергічного контактного дерматиту) та інших більш серйозних системних ефектів , таких як канцерогенна та естрогенна активність. З цієї причини УФ-фільтри, а також їх максимально допустимі концентрації регулюються чинним законодавством. У цьому сенсі необхідний

аналітичний контроль УФ-фільтрів, щоб переконатися як в ефективності, так і в безпеці косметики .

Сонцезахисні засоби зменшують ризик виникнення таких захворювань шкіри, як сонячні опіки, старіння шкіри та рак, завдяки своїй здатності поглинати, відбивати та розсіювати ультрафіолетове (УФ) випромінювання. У цьому огляді подано огляд УФ-фільтрів як активних інгредієнтів сонцезахисних засобів, наголошено на їх класифікації та структурних характеристиках. Їх фотостабільність, механізм дії поглинання ультрафіолетового випромінювання, оптичні властивості та регуляторний статус обговорюються на основі їх хімічної структури. Представлені основні класи органічних УФ-фільтрів включають похідні амінобензойної кислоти, похідні саліцилової кислоти, похідні коричної кислоти, бензофенони, похідні дибензоїлметану, похідні бензиліденкамфори, триазини, похідні бензімідазолу та похідні бензотриазолу.

### 1.3. Характеристика УФ-фільтрів, як хімічних сполук

Сонцезахисний крем визначається як комерційний місцевий препарат, здатний забезпечувати захист шкіри від шкідливого впливу УФ-випромінювання за допомогою різних механізмів [8]. УФ-фільтр — це сполука, яка перешкоджає проходженню УФ-випромінювання, поглинаючи або блокуючи його [9]. Сонцезахисний крем - це багатокомпонентний продукт, який містить принаймні один УФ-фільтр, але часто їх суміш, а також додаткові речовини, такі як поверхнево-активні речовини, консерванти та стабілізатори [10].

Найбільш використовувана класифікація УФ-фільтрів поділяє їх на неорганічні та органічні сполуки [8]. Органічні фільтри часто називають «хімічними» фільтрами, на відміну від неорганічних фільтрів, які, як вважають, мають «фізичний» механізм. Деякі автори вважають цей термін

оманливим, оскільки він наводить на думку про існування «нехімічних» фільтрів [11].

УФ-фільтри характеризуються головним чином значенням піку поглинання, також відомим як лямбда-макс (λmax), що відноситься до довжини хвилі світла, на якій речовина поглинає найбільше, і значенням молярного коефіцієнта поглинання (ε) на піку довжина хвилі. Ці параметри безпосередньо залежать від хімічної структури та визначають діапазон ультрафіолетового захисту. Умови λmax стосуються того, яку частину УФ-спектру фільтр ефективно поглинає та для якої використовується. Таким чином, УФ-фільтри можна класифікувати як UVA, UVB або УФ-фільтри широкого спектру дії (UVA та UVB) [12].

Навіть якщо вся хімічна структура може впливати на оптичні властивості сполуки, найважливішим елементом є структура хромофора. За деякими винятками, усі затверджені УФ-фільтри містять ароматичне кільце та карбонільну групу, пов’язану безпосередньо з ароматичним ядром або зв’язану вуглець-вуглецевим подвійним зв’язком, утворюючи кілька спряжених π-електронних систем. Ароматичне кільце зазвичай заміщене електронно-донорною групою в *пара*- або *орто*- положеннях. Вплив положення заміщення можна спостерігати, аналізуючи значення піків поглинання та молярних коефіцієнтів поглинання ефірів амінобензойної кислоти. Сполуки, заміщені в *пара,* мають нижчий λmax порівняно з тими, що заміщені в *орто* , але значно вищу здатність до поглинання. Такий же батохромний і гіпохромний ефект можна спостерігати при порівнянні піків поглинання ефірів саліцилової кислоти з їх аналогами, парабенами [13].

УФ-фільтри також містять різноманітні структурні елементи, необхідні для їх специфічного фізико-хімічного профілю. Багато сполук містять розгалужений алкільний або циклоалкільний фрагмент, який робить молекулу високоліпофільною, тоді як інші сполуки містять іонізуючі групи як стратегію утворення солі. Фрагмент сульфонової кислоти є найбільш використовуваним.

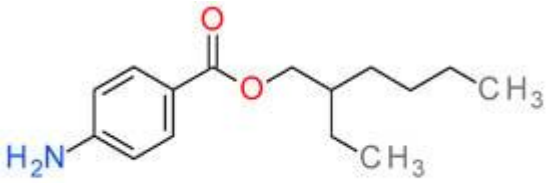
Розчинність у воді використовується як предиктор водної токсичності. Тому очікується, що сполуки, що містять фрагменти сульфонової кислоти, мають вищу токсичність. З іншого боку, ліпофільні сполуки мають високу тенденцію до біоакумуляції та накопичення у відкладеннях або ґрунтах [14].

Органічні УФ-фільтри класифікуються на основі загальних хімічних каркасів, і найважливішими класами є: похідні амінобензойної кислоти, похідні саліцилової кислоти, похідні коричної кислоти, бензофенони, похідні дибензоїлметану, похідні бензиліденкамфори, триазини, похідні бензімідазолу та похідні бензотриазолу.

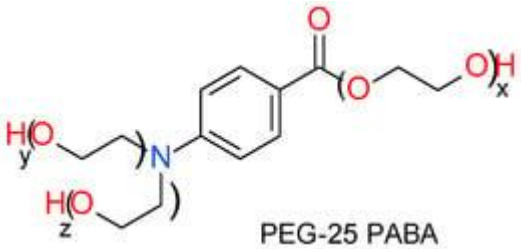
### 1.3.1. Естери *пара* -амінобензойної кислоти

*Пара* -амінобензойна кислота (PABA) була ключовим інгредієнтом багатьох сонцезахисних засобів, які використовувалися в середині 20 століття, завдяки своїй здатності поглинати ультрафіолетові промені B і захищати від сонячних опіків. З роками його використання значно скоротилося через низьку фотостабільність і ризики подразнення шкіри, алергії та контактного дерматиту у деяких людей [15]. Деякі складні ефіри ПАБК, такі як гліцерил ПАБК (синонім: лізадімат), аміл 4-(диметиламіно) бензоат (синонім: падімат А) та ізоаміл 4-(диметиламіно) бензоат (синонім: падімат), часто використовувалися в минулому, але були залишені через пов’язаний ризик фототоксичних реакцій [16]. У випадку з гліцерилом PABA фотоконтактна алергія, здається, спричинена хімічними домішками, а не самою речовиною.

Похідні ПАБК поглинають довжини хвилі в діапазоні 290–320 нм, будучи ефективними проти випромінювання UVB і з невеликим ефектом проти випромінювання UVA [17].




ethylhexyl dimethyl PABA




PEG-25 PABA

*Етилгексил диметил ПАБК*

2-Етилгексил 4-(диметиламіно) бензоат (INCI), також ідентифікований у літературі як падімат О (USAN) і октилдиметил PABA, є сонцезахисним засобом, схваленим Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) та Європейським Союзом ( ЄС) у всіх типах косметичних засобів у концентраціях до 8% . Це жовта маслянista рідина, нерозчинна у воді, але розчинна в етанолі, і хімічно дуже схожа на аміл 4-(диметиламіно) бензоат. Він має λmax 311 нм, а значення ε вказується як 27300 моль $^{-1}$ см $^{-1}$. Тест на стабільність показав швидке розкладання після опромінення UVA-світлом через реакцію N-деалкілування та реакцію N-окислення, без істотної зміни спектру поглинання [18].

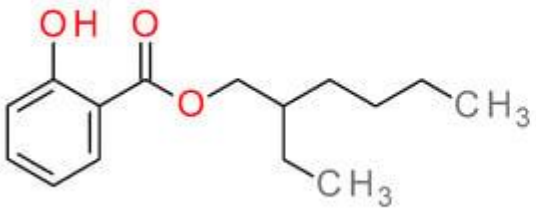
Дослідження оцінки ризику прийшло до висновку, що етилгексил диметил PABA не викликає значної репродуктивної токсичності та генотоксичності, канцерогенності, сенсибілізації чи подразнення шкіри або фототоксичності [19].

*Етоксильований етил-4-амінобензоат*

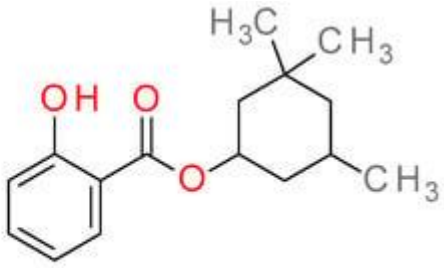
Етоксильований етил-4-амінобензоат (INCI), який також згадується в літературі як поліетиленгліколь (25) PABA або PEG-25 PABA, схвалений ЄС, але не FDA. Його можна використовувати у всіх типах косметичних засобів у концентраціях до 10%. З хімічної точки зору це частина ПАБК, етоксильована в середньому 25 окси-1,2-етандиїловими одиницями [20].

### 1.3.2. Похідні саліцилової кислоти

Бензилсаліцилат вважається першим УФ-фільтром, який використовується в косметичному продукті [21]. Завдяки своєму *орто*- заміщенню він здатний утворювати внутрішньомолекулярні водневі зв'язки та демонструвати пікове поглинання при більш високих значеннях (~300 нм) порівняно з його неорто-заміщеними *аналогами*. Саліцилати є слабкими поглиначами УФ-променів і зазвичай використовуються в поєднанні з іншими сонцезахисними засобами від ультрафіолетового випромінювання. Завдяки їх фотостабільності їх часто поєднують із фотолабільними UVA-фільтрами, такими як авобензон. Незважаючи на їхні низькі коефіцієнти екстинкції, саліцилати мають перевагу мінімального сольватохромного зсуву і, отже, більшого діапазону можливих рецептур з незначним впливом на діапазон захисту довжин хвиль [22].




2-ethylhexyl salicylate




homomenthyl salicylate

*2-Етилгексил саліцилат*

Він також називається октисалатом (INN) і структурно подібний до падімату О, відрізняючись лише заміною *пара* -диметиламіногрупи на *орто* - гідроксильну групу. Він схвалений FDA та ЄС у всіх типах косметичних продуктів у концентраціях до 5% [23].

Рандомізоване клінічне випробування (NCT03582215) прийшло до висновку, що максимальна концентрація октисалату в плазмі була більшою, ніж поріг системної експозиції FDA (0,5 нг/мл) для відмови від додаткових досліджень безпеки. Тим не менш, ці висновки не дають доказів системної

токсичності, лише підкреслюючи, що недостатньо даних, щоб визначити, чи можна класифікувати октисалат як безпечний [24].

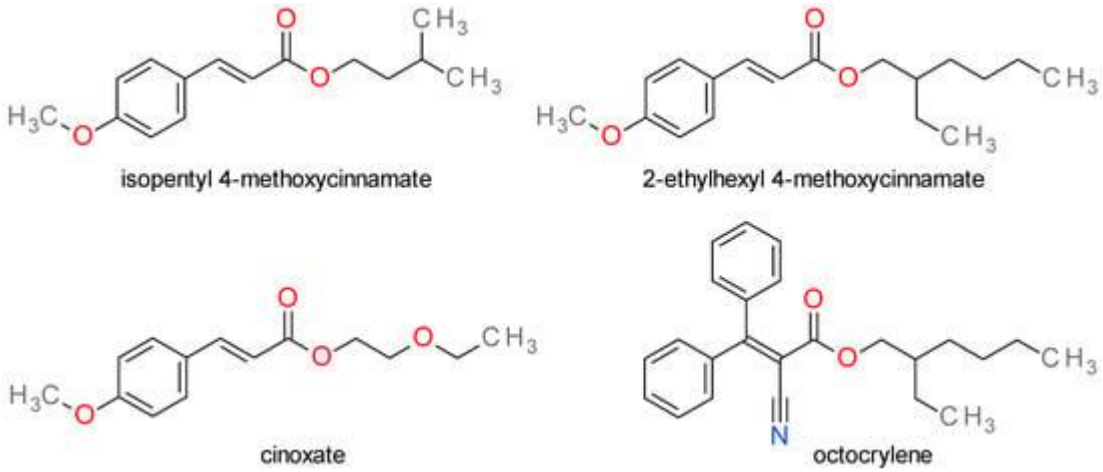
*Гомосалат*

Гомосалат (INN), також відомий як гомоментилсаліцилат, хімічно називається 3,3,5-триметилциклогексил 2-гідроксибензоатом. Його максимальна довжина хвилі поглинання становить 306 нм, що майже дорівнює (307 нм) його структурному аналогу октисалату. Величина ε становить 4300 моль $^{-1}$ см $^{-1}$. Він схвалений FDA для максимальної концентрації 15% і є одним із найбільш часто використовуваних UVB-фільтрів у сонцезахисних продуктах у США. В ЄС він схвалений у концентрації до 7,34% для засобів для обличчя, за винятком спреїв-пропелентів . Науковий комітет з безпеки споживачів (SCCS) провів оцінку безпеки гомосалату та висловив занепокоєння щодо його властивостей, що руйнують ендокринну систему, рекомендуючи максимальну концентрацію 1,4% у кінцевому продукті [25].

Клінічна оцінка системної абсорбції виявила максимальні концентрації в плазмі понад порогове значення 0,5 нг/мл. Спостережувані концентрації були вищими, ніж ті, що спостерігалися для октисалату, ймовірно, через його вищу ліпофільність.

### 1.3.3. Похідні коричної кислоти

Кілька ефірів похідних коричної кислоти використовуються як поглиначі ультрафіолетового випромінювання та, завдяки своїм властивостям, вважаються кращою альтернативою похідним ПАБК. Ненасичений зв’язок між ароматичним кільцем і карбоксильною групою покращує здатність до поглинання в УФ-умовах [26].




*Ізопентил 4-метоксициннамат*

Ізоаміл *п* -метоксициннамат (INCI), також відомий як амілоксат (INN), є складним ефіром 4-метоксикоричної кислоти з ізопентанолом [27]. Максимальна довжина хвилі поглинання становить 308 нм, а молярний коефіцієнт поглинання становить 24,355. Його використання схвалено в ЄС, Австралії, Китаї та Індії у всіх видах косметичної продукції в концентраціях до 10%. Це не дозволено в США.

*2-Етилгексил 4-Метоксициннамат*

2-етилгексиловий ефір 4-метоксикоричної кислоти, також відомий як октиноксат (INN), за структурою подібний до октисалату та падімату О, усі мають групу 2-етилгексилового ефіру. Він має λmax 311 нм, а значення ε вказується як 23300 моль $^{-1}$ см $^{-1}$. У країнах ЄС, Китаї та Австралії максимально допустима концентрація становить 10%, а в США та Канаді – 7,5%. В Японії він прийнятий до 20% [28]. Використання продуктів на основі октиноксату заборонено в штаті Гаваї через його токсичний ризик для морської екосистеми.

*Циноксат*

2-Етоксіетил 4-метоксициннамат є складним ефіром 4-метоксикоричної кислоти та 2-етоксіетолу. Значення піку поглинання (308 нм) і молярного коефіцієнта поглинання (20 650 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ ) дуже подібні до таких для амілоксату та октиноксату. Наявність фрагмента етоксиетолу забезпечує значно вищу розчинність у воді та нижчу ліпофільність порівняно з

октиноксатом. Він схвалений як УФ-фільтр у США, Канаді та Австралії, але не в ЄС [29].

*Октокрилен*

Хімічно це 2-етилгексиловий ефір 2-ціано-3,3-дифенілакрилової кислоти. Він схвалений в ЄС і вважається безпечним у різних продуктах, таких як креми, лосьйони, спреї-розпилювачі, креми для обличчя чи рук і губна помада, якщо концентрація не перевищує 10%. Концентрація в аерозольних продуктах обмежена 9% . Хімічну різницю з іншими циннаматними УФ-фільтрами можна спостерігати в майже половинному значенні ε (12290) для піку 303 нм [13].

Дослідження на 28 здорових добровольцях показало значну концентрацію в плазмі після впливу на шкіру комерційного сонцезахисного крему, що містить октокрилен.

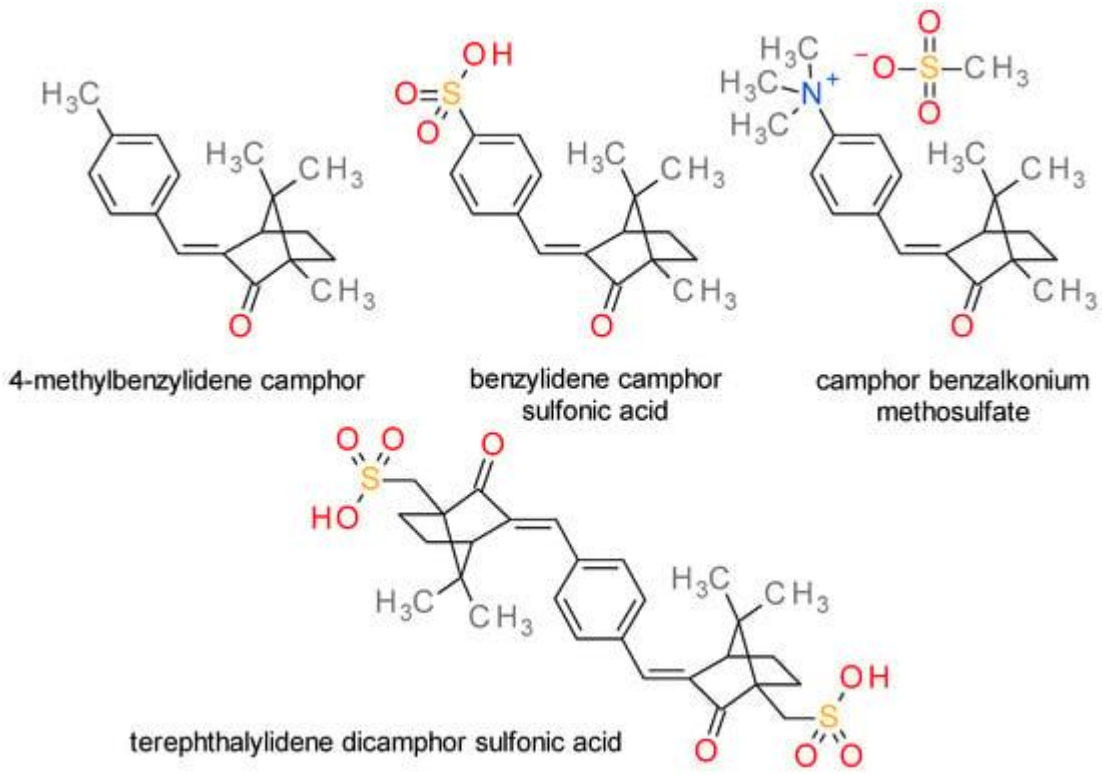
В експериментах з хлорування було встановлено, що він є стабільним навіть при високих концентраціях хлору, тоді як октиноксат не був. Різниця між двома похідними коричної кислоти, ймовірно, пов’язана з електроноакцепторною дією нітрильної групи на подвійний зв’язок. Він стійкий до абіотичного гідролізу та фотолізу і вважається погано біорозкладаним [30]. Він має хорошу хімічну стабільність і, у зв’язку з його високою ліпофільністю, має стійкість у відкладеннях і високу швидкість біоакумуляції в організмах.

Після 6-тижневого тесту на прискорену стійкість до старіння було досліджено кілька сонцезахисних продуктів. Було виявлено, що продукти, що містять октокрилен, демонструють концентрації бензофенону в діапазоні від 6 мг/кг до 186 мг/кг. Спостережуване явище пояснюється повільною реакцією ретро-альдольної конденсації октокрилену, що призводить до утворення бензофенону. Кілька спеціалістів заперечують вплив цих результатів на здоров’я [31].

### 1.3.4. Похідні бензиліденкамфори

Сполуки цього класу є α,β-ненасиченими карбонільними сполуками, структурно подібними до похідних коричної кислоти. Система сполучених подвійних зв'язків функціонує як хромофор, але також сприйнятлива до реакцій приєднання Майкла, які можуть призвести до шкірної токсичності.

Після впливу сонячного світла була продемонстрована фотостабільність цих типів сполук, показуючи, що їхні УФ-спектральні профілі залишалися майже незмінними після опромінення. Процес поглинання ультрафіолету для похідних камфори відбувається через фотоіндуковану оборотну *транс - цис* – ізомеризацію.




*4-метилбензиліден камфора*

Ензакамен (USAN), також відомий як (4-MBC) або під його торговими назвами Parsol 5000 або Eusolex 6300, хімічна назва 3-(4′-метилбензиліден)-dl-камфора, є UVB-фільтром з λmax 300 нм схвалено для використання до 4% у Канаді та ЄС. Він має великий молярний коефіцієнт поглинання 24 500 $M^{-}$

[1] см [-1] при 300 нм. Завдяки своїй ідеальній фотостабільності він широко використовувався в сонцезахисних кремах між 1994 і 2006 роками [32].

Кілька досліджень, переглянутих Рушкевичем та його колегами, показали, що ця високоліпофільна сполука всмоктується через шкіру після дермального введення та накопичується в плазмі та екскреції з сечею.

Його властивості руйнування ендокринної системи були ретельно вивчені і обговорювалися багатьма дослідниками, тому останній висновок SCCS вирішив, що існує достатньо доказів того, що 4-MBC може діяти як руйнівник ендокринної системи та впливати на обидва щитовидної залози та естрогенної системи, але вплив на андрогенну систему не настільки очевидний, оскільки доступні лише докази in vitro. Однак максимальна концентрація 4% ще не знижена, але висновок SCCS полягає в тому, що використання 4-MBC у максимальній концентрації 4% у косметичних інгредієнтах не буде безпечним . З тих же причин його не метильований похідний (3-бензиліденкамфора) був заборонений для використання в косметиці в 2018 році [33].

*Камфора бензалконію метосульфат*

Цей фотостабільний УФ-фільтр (λmax = 284 нм, ε = 24 500), хімічна назва N,N,N-триметил-4-(2-оксоборн-3-іліденметил) аніліній метилсульфат, а також відомий як торгова назва Mexoryl SO, схвалена для використання в Австралії та ЄС до 6% у сонцезахисних продуктах [23]. У 2006 році Науковий комітет споживчих товарів (SCCP) запросив нове дослідження шкірної абсорбції, але заявник не виконав його, тому в 2008 році SCCP рекомендував знизити максимальну концентрацію з 6% до 3% [34]. Що стосується його безпеки для людини та навколишнього середовища, то, за словами Лодена та його колег, він не несе ризику для навколишнього середовища, і не було доступних даних щодо потенційних ризиків для здоров’я або контактної алергії .

*Терефталіліденди камфорсульфонова кислота*

Цей водорозчинний фільтр UVA I (λmax = 345 нм, ε = 47100), хімічна назва 3,3′-(1,4-фенілендиметилен) біс (7,7-диметил-2-оксобіцикло-[2.2.1] гепт). -1-ілметансульфонова кислота), також відома як екамсул, була розроблена та запатентована L'Oreal у 1982 році та має торгову назву Mexoryl SX. Більш високе пікове значення можна пояснити розширеною кон'югованою системою порівняно з іншими похідними камфори. Його використання схвалено в усьому світі, за винятком США (10% максимальна концентрація як кислота) [13]. Хоча FDA потребує більше даних, щоб схвалити екамсулу як інгредієнт сонцезахисного крему, її можна знайти в деяких із найбільш продаваних сонцезахисних кремів для обличчя в Інтернеті та в сонцезахисному кремі «Anthelios SX», який був схвалений FDA у 2006 [32].

Завдяки своєму спектру поглинання цей фільтр доповнив наявну формулу, розширивши область фотозахисту, але не може використовуватися як окремий інгредієнт. Стосовно фотостабільності деякі автори заявляють, що екамсула є фотостабільною, але в нещодавньому дослідженні було виявлено, що вона дуже фотонестабільна та фотодеградує під впливом УФ-випромінювання. Проте кілька досліджень показали, що додавання екамсули підвищило ефективність сонцезахисного крему та фотостабільність. Крім того, Фуртаньє та його колеги зробили огляд клінічних досліджень, які проводилися до 2008 року, і дійшли висновку, що додавання екамсули в сонцезахисні креми підвищило ефективність цих продуктів проти великої кількості біологічних ушкоджень, викликаних УФА, ССР та впливом сонця [35].

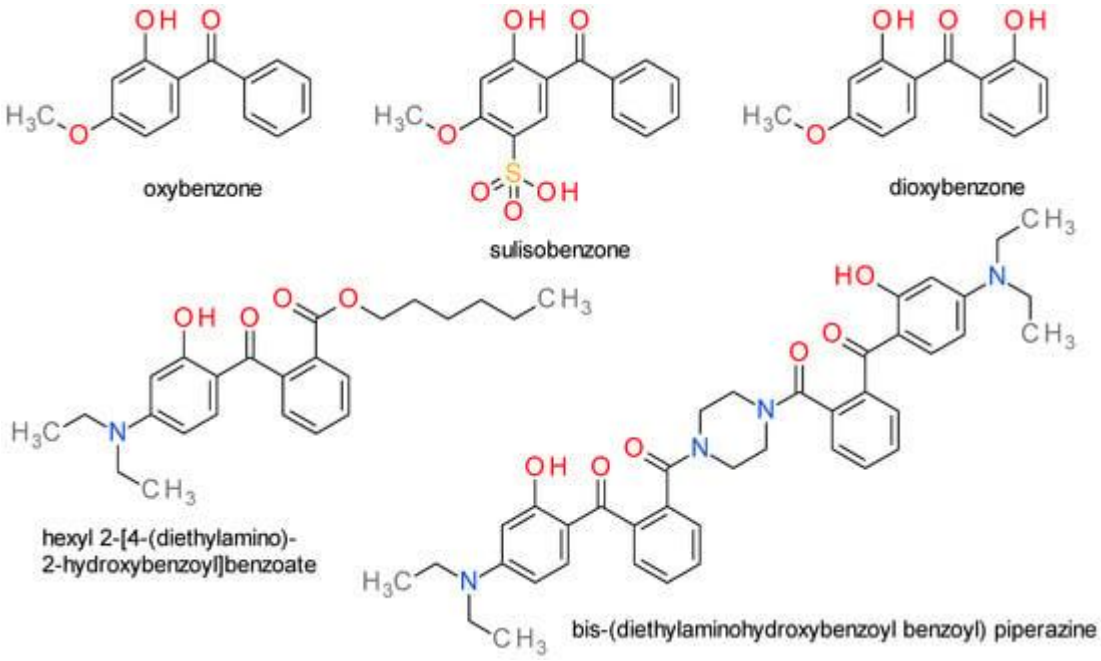
*Поліакриламідометилбензиліденкамфора*

Цей UVB-фільтр (λmax = 297 нм, ε = 19700) [13], хімічно названий полімером N-{(2 і 4)-[(2-оксоборн-3-іліден)метил]бензил}акриламіду, схвалений в ЄС для використання в сонцезахисних кремах до 6% . Він продається під торговою назвою Mexoryl SW і вважається нефототоксичним

хімікатом. Інші властивості цієї сполуки не були знайдені, і через її полімерну природу прогнози не є надійними.

### 1.3.5. Похідні бензофенону та структурні аналоги

Загальний каркас представлений двома бензольними кільцями, з'єднаними карбонільною групою. Крім того, вони мають *орто*- заміщення з донорною групою водню та *пара*- заміщення з групою-донором електронів.




*Оксибензон*

Бензофенон-3 (BP-3), хімічно відомий як 2-гідрокси-4-метоксибензофенон, зазвичай називають оксибензоном. Він виглядає як біла або блідо-жовта тверда речовина з температурою плавлення близько 66 °C. Він поглинає в діапазонах UVB (280–315 нм) і короткохвильового UVA (315–355 нм) і був схвалений FDA з 1980-х років. Схвалено в ЄС [36].

Показано, що BP-3 має певний ступінь поглинання шкірою, хоча ступінь поглинання може змінюватися залежно від різних факторів, таких як концентрація BP-3 у продукті. Потенційний ефект оксибензону, що руйнує ендокринну систему, спонукав SCCS провести оцінку безпеки парфумів і рекомендувати максимальну концентрацію 2,2% у кремах для тіла,

пропелентах і спреях-насосах, а також 6% у кремах для обличчя чи рук і помадах.

Через його високоліпофільний характер BP-3 демонструє повільну біодеградацію, схильність до адсорбції в зважених твердих речовинах і осадах і низький потенціал випаровування з поверхні води.

*Сулізобензон*

Він також називається бензофенон-4 і є похідним сульфокислоти оксибензону; хімічна назва - 2-гідрокси-4-метоксибензофенон-5-сульфонова кислота. Він має два піки, при 286 нм і 440 нм, з молярними коефіцієнтами поглинання 13400 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ і 8400 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ . Він схвалений в ЄС як УФ-фільтр у сонцезахисних продуктах у концентрації до 5%. Бензофенон-5 є натрієвою сіллю бензофенону-4.

*Діоксибензон*

Його також називають бензофенон-8 (BP-8) або 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенон, і він хімічно подібний до BP-3. Він дуже схожий за структурою на BP-3, маючи одну додаткову гідроксильну групу. Він схвалений у концентраціях до 3% [37].

*Гексил 2-[4-(діетиламіно)-2-гідроксибензоїл]бензоат*

Діетиламіногідроксибензоїлгексилбензоат (DHHB) отримав схвалення в ЄС у 2005 році та продемонстрував чудову здатність поглинати в спектрі UVA з піком поглинання при 354 нм. Він демонструє чудові властивості фотостабільності, що забезпечує його ефективність протягом тривалих періодів перебування на сонці [37]. Він швидко розкладається у воді, при цьому швидкість реакції є вищою в присутності активного хлору або при кислому pH.

*Біс-(діетиламіногідроксибензоїлбензоїл)піперазин (BDBP)*

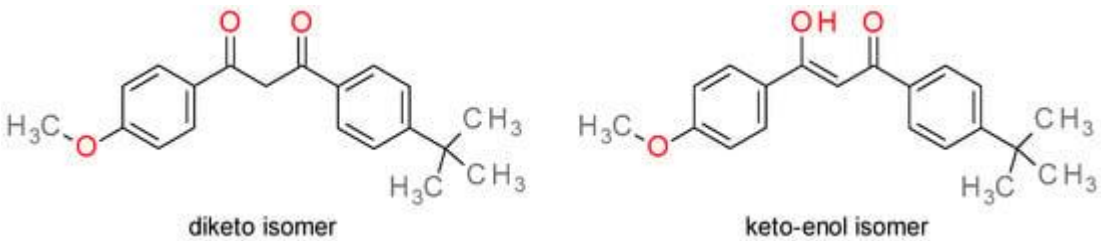
Цю сполуку разом із її наноформою, яка називається HAA299, було додано до Додатку VI Регламенту № 1223/2009 у 2022 році. Її також можна використовувати в наноформі, причому максимально дозволена концентрація становить 10% (як окремо, так і у поєднанні з наноформою) [38]. BDBP

поглинає від 350 до 425 нм; отже, це фільтр UVA1, але ця сполука також має захисну дію для видимого світла. Нещодавно було доведено, що видиме світло (385–405 нм) сприяє пігментації шкіри. Додавання BDBP у сонцезахисний продукт забезпечило значно більший захист від пігментації в дослідженні, проведеному на дев'яти добровольцях [39].УФ-поглинання частинок HAA299 збільшується зі зменшенням розміру частинок, що призводить до значної переваги для HAA299 (нано) порівняно з HAA299 (не нано). Навіть у наноформі це практично нерозчинний матеріал, який вважається безпечним для нанесення на шкіру через дуже низьку шкірну абсорбцію. Однак після гострого інгаляційного впливу він спричинив запальні ефекти в легенях. Таким чином, SCCS не рекомендує використовувати HAA299 (нано) у програмах, які можуть призвести до опромінення легенів споживача через вдихання [38].

### 1.3.6. Похідні дибензоїлметану

*Авобензон*

Авобензон, також відомий як бутилметоксидибензоїлметан або хімічно 1-(4-трет-бутилфеніл)-3-(4-метоксифеніл)пропан-1,3-діон, є високоефективним UVA-фільтром. Він визнаний одним із найвидатніших UVA-фільтрів завдяки своїй здатності поглинати широкий спектр UVA-променів, особливо спектр UVA I; максимальний пік поглинання припадає на 357 нм ($\varepsilon$ = 34 140 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ ). Додавання авобензону до складу сонцезахисного крему дозволяє отримати захист широкого спектру від ультрафіолетового випромінювання, отже, його широке використання в сонцезахисних кремах.



Він схвалений для використання в усьому світі в максимальних концентраціях, які варіюються від 3% у США та Канаді до 5% в Австралії та ЄС.

Будучи маслорозчинним і з молекулярною масою менше 500 г/моль (310,4 г/моль), авобензон має хорошу проникність через шкіру, коливається від 1,8 нг/мл до 4,3 нг/мл. Однак FDA вважає, що поглинання не дорівнює ризику, але необхідні подальші дослідження, щоб оновити нормативну базу для сонцезахисних засобів. Головним недоліком є фотодеградація. Кето-енольна таутомерія відповідає за його нестабільність. Енольна форма є плоскою, фотостабільною та поглинає в діапазоні UVA (315–400 нм), тоді як кетоформа поглинає в діапазоні UVC (200–280 нм) і схильна до деградації.

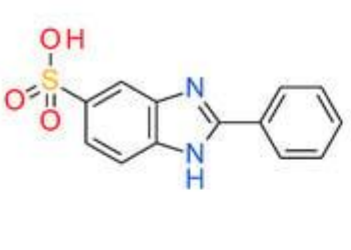
Численні дослідження спрямовані на боротьбу з фотодеградацією авобензону. Gholap та його колеги розглянули стратегії, [40] що використовуються для стабілізації авобензону, і згрупували їх у три категорії: додавання антиоксидантів (наприклад, діетилгексил сирингіліденемалонат), додавання стабілізаторів (наприклад, бемотризинол, діетиламіногідроксибензоілгексилбензоат, октокрилен), або нові склади, такі як комплекси включення або носії. На додаток до згаданого, Ліонетті та його колеги підкреслюють важливість уникнення донорів формальдегіду або асоціації з іонами металів, а також важливість використовуваного розчинника (парафін поганий, етанол хороший). З іншого боку, асоціація з ОМС сприяє втраті УФ-захисту через виробництво фотопродуктів, які не поглинають УФ-світло. Крім того, авобензон несумісний з тригліцеридом каприлу, пропілпарабеном і бутилгідрокситолуолом [41].

### 1.3.7. Бензимідазол і похідні бензотриазолу

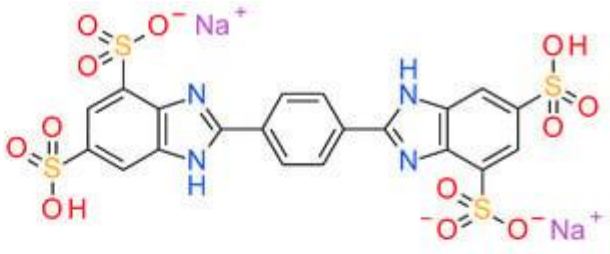
*Фенілбензімідазолсульфонова кислота*

Його часто називають енсулізолом (USAN), а його хімічна назва —

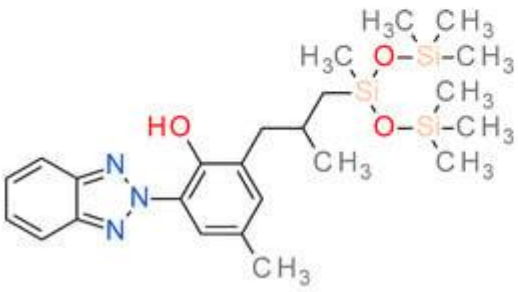
2-фенілбензімідазол-5-сульфонова кислота (PBSA). Він використовується в усьому світі як UVB-фільтр (пік поглинання 310 нм). Кислотна форма має погану розчинність у воді, але її можна збільшити шляхом перетворення у відповідні солі за допомогою гідроксиду натрію, гідроксиду калію або триетиламіну (TEA). В ЄС його можна використовувати в концентраціях до 8% (виражених як кислота), але в США, Канаді та Австралії максимальна концентрація становить 4% . Дослідження впливу PBSA на ДНК показало, що енсулізол захищає від утворення димерів циклобутанпіримідину після опромінення УФ-В, але фотосенсибілізує утворення окисленого гуаніну після опромінення UVA- або UVB навіть при 4 мМ, що є дуже низькою концентрацією порівняно з 147 mM дозволено FDA [42].



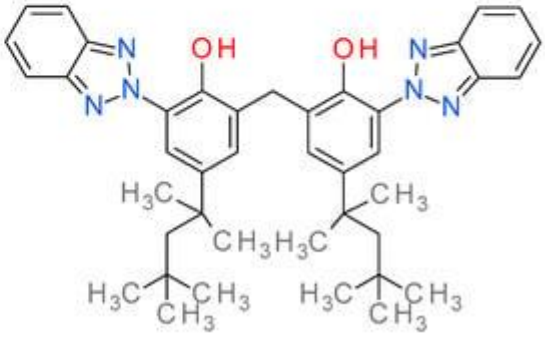
phenylbenzimidazole sulfonic acid



disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate



drometrizole trisiloxane



methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol

Пора року, широта, а також погода можуть впливати на швидкість фотодеградації. Через його фотоокислювальні властивості корисність PBSA в сонцезахисних продуктах може бути сумнівною. Утворення вільних радикалів може бути інгібовано утворенням комплексу з циклодекстрином, а його захисний ефект може бути посилений шляхом включення в мікрочастинки хітозану або носіїв карбоксиметилхітозан і карбоксиметилцелюлоза [43].

*Тетрасульфонат динатрію феніл дибензимідазолу*

Він також відомий як бісдісулізол динатрію (USAN). Хімічно його можна розглядати як димерний аналог енсулізолу. Цей фільтр UVA II з піком поглинання при 335 нм був розроблений компанією Symrise (Holzminden, Німеччина), торгова назва Neo Heliopan ® AP, і схвалений в ЄС з 2000 року та в Австралії з 2005 р. з максимальною концентрацією 10%. У США і Канаді він ще не схвалений. Оскільки це гідрофільна сполука з великою молекулярною масою (674,57 г/моль), вона має дуже низьке проникнення через шкіру (приблизно 1% застосованої дози), отже, він має хороший профіль безпеки [44].

*Дрометризол трисилоксан*

Він має каркас 2-(2-гідроксифеніл)-2H-бензотриазолу, спільний з великим класом ультрафіолетових стабілізаторів, які використовуються особливо для пластикових матеріалів . Фенольний гідроксил важливий для оптичних властивостей сполуки шляхом утворення внутрішньомолекулярного водневого зв’язку з атомом азоту в бензотриазольному кільці. Він представляє два піки, при 303 нм і 341 нм, з молярними коефіцієнтами поглинання 16 200 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ і 15 500 моль $^{-1}$ см $^{-1}$ [13]. Силоксановий фрагмент робить його сумісним із силіконовими оліями, які можна використовувати як розчинники для косметики.

Це ліпофільна похідна і продається як Meroxyl XL від L'Oreal (Clichy, Франція), наразі використовується майже в усьому світі, за винятком США, де FDA вважає, що йому потрібні додаткові дані, щоб визнати його як безпечний і ефективний. У ЄС і Канаді дрометризол трисилоксан (DTS) можна використовувати в концентраціях до 15% , але в Австралії максимально дозволена концентрація становить 10%. Його найбільшими перевагами є фотостабільність і широкий спектр захисту від UVB і UVA. Після впливу кислотних, основних, фотолітичних, окислювальних і термічних умов для визначення його стабільності було показано, що екстенсивне розкладання

відбувається після кислотного та основного гідролізу, але не внаслідок фотолітичного стресу.

Дослідження, проведене на 1082 пацієнтах між 2004 і 2006 роками на комерційному сонцезахисному кремі, що містить DTS, викликало лише п’ять релевантних реакцій, в результаті чого було зроблено висновок, що DTS не є поширеним алергеном. Наявність алергічної реакції на комерційний продукт без алергічної реакції на октокрилен вважалася позитивною для DTS. Двоє з цих п'яти пацієнтів були протестовані з 5% DTS у вазеліні, і обидва показали реакцію на ділянках фотоопромінення [45].

*Метилен біс-бензотриазоліл тетраметилбутилфенол*

Його структура містить каркасний зв’язок 2-(2-гідроксифеніл)-2H-бензотриазолу разом із метиленовою групою.

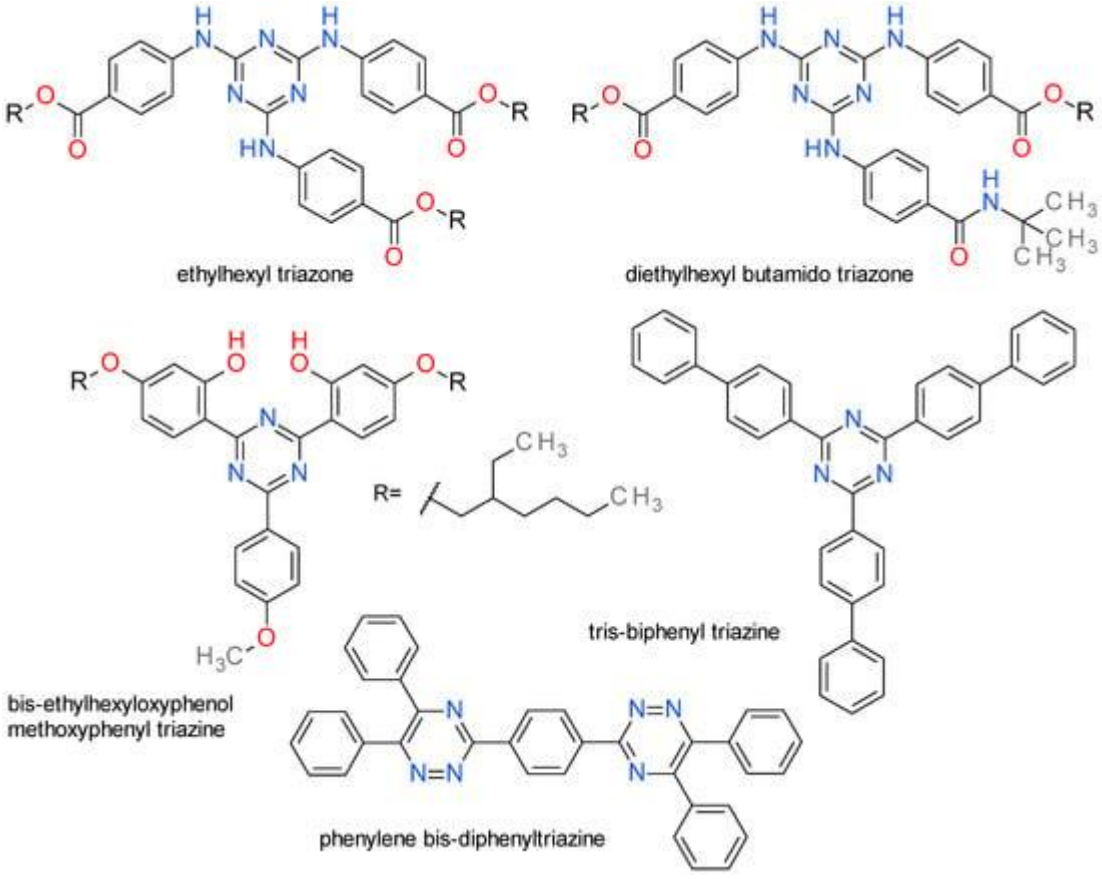
Це УФ-фільтр широкого спектру дії, також відомий як бісоктризол (INN) або MBBT, і використовується в ЄС та Австралії в концентраціях до 10% , тоді як у Канаді лише в комбінаціях з максимальною концентрацією 5% . Комбінація MBBT, води, децилглюкозиду, пропіленгліколю та ксантанової камеді має торгову назву Tinosorb ® M і виробляється BASF (Людвігсхафен, Німеччина). Його унікальність полягає в технології мікродрібних органічних частинок, суміш диспергується у воді, розчиняється в полярних косметичних оліях при 25 °C [46] функціонує як хімічний фільтр, але також містить частку твердих частинок, із збільшенням нерозчинності фотозахист шляхом розсіювання .

Дані щодо його безпеки все ще потрібні. Наявні на даний момент наукові дані свідчать про загальну дуже низьку шкірну абсорбцію MBBT у нано- чи більших формах частинок; тому SCCS вважає, що MBBT у концентраціях до 10% вважається таким, що не створює ризику несприятливих ефектів для людей після нанесення на здорову неушкоджену шкіру [46]. У літературі повідомлялося про деякі випадки алергічного контактного дерматиту після місцевого застосування сонцезахисних засобів, що містять Tinosorb ® M, але було доведено, що алергеном є децилглюкозид, а

не МВВТ. Дослідження in vitro показало, що ця сполука не має внутрішньої естрогенної/антиестрогенної або андрогенної/антиандрогенної активності [47].

### 1.3.8. Похідні триазину

Аналіз процесу розробки фармацевтичних препаратів для місцевого застосування стверджував, що молекулярна маса сполуки повинна бути менше 500 г/моль для того, щоб всмоктуватися через шкіру [48]. Сполуки цього класу мають триазинове кільце та високу молекулярну масу. Усі описані тут сполуки схвалені в ЄС, три схвалені в Австралії (етилгексилтриазон, бемотризинол і трис-біфенілтріазин), і лише бемотризинол схвалений у Канаді, але жодна не схвалена в США. Вони не мають проникнення через шкіру і, як наслідок, побічних реакцій. Досі вони вважалися безпечними, але необхідні додаткові дослідження.




.

*Етилгексил триазон*

Хімічна назва сполуки — 2,4,6-тріаніліно-( *p* -карбо-2′-етилгексил-1′-окси)-1,3,5-тріазин. Він має центральне триазинове кільце, яке діє як лінкер для трьох фрагментів 2-етилгексил 4-амінобензоату. Через це він дуже подібний структурно до падімату О. Він має дуже схожу пікову довжину хвилі (314 нм), але більшу ємність поглинання через наявність трьох хромофорних груп [13]. Назва етилгексилтриазон (ЕНТ) може ввести в оману, оскільки хімічно це похідне триазина, а не триазон.

Цей UVB-фільтр можна використовувати в сонцезахисних кремах у максимальній концентрації 5% . Окрім ефективної захисної дії від ультрафіолетового випромінювання, він також має хорошу фотостабільність і низьке проникнення через шкіру, але він практично нерозчинний у воді. Тому отримати безмасляні рецептури практично неможливо. Незважаючи на те, що він маслорозчинний, він часто використовується в сонцезахисних продуктах, з частотою 38% у сонцезахисних кремах для дорослих і майже 45% у сонцезахисних кремах для дітей [12]. Завдяки всім перевагам були розроблені нові системи доставки, такі як інкапсуляція в мікрочастинки ліпідів або наноструктуровані носії ліпідів.

*Діетилгексилбутамідотриазон*

Хімічна назва: бензойна кислота, 4,4-{[6-[[[(1,1-диметилетил)аміно]карбоніл]феніл]аміно]-1,3-5-тріазин-2,4-дііл]дііміно} біс-, біс(2-етилгексил)ефір, але його часто називають іскотризинол або DEBT. Він має подібну хімічну структуру до етилгексилтриазону, відрізняючись заміщенням частини етилгексилового ефіру на фрагмент t-бутиламіду.

Цей фільтр UVB, схвалений для використання до 10% в ЄС і до 5% в Японії, вважається одним із найбільш фотостабільних фільтрів, доступних на ринку [49]. Має велику розчинність у олії; таким чином, його можна додавати в масляну фазу емульсії масло-вода (М/В). Він має протизапальні властивості, подібні до властивостей кетопрофену. Відповідно до висновку SCCS від 1998 року, він має чудовий профіль безпеки з низьким черезшкірним поглинанням

і не має здатності викликати подразнення шкіри, фотороздратування або фотосенсибілізацію, фотомутагенність або фотокластогенність. Навіть більше, було встановлено, що він не викликає подразнень і є гіпоалергенним.

*Біс-етилгексилоксифенол Метоксифеніл Триазин*

Хімічна назва 2,4-біс-{[4-(2-етил-гексилокси)-2-гідрокси]-феніл}-6-(4-метоксифеніл)-(1,3,5)-триазин, але зазвичай називають бемотризинол (USAN), анізотріазин або, скорочено, BEMT.

Це маслорозчинний УФ-фільтр широкого спектру, схвалений для використання до 10% в ЄС та Австралії та лише до 6% у Канаді. Він також має низьке проникнення через шкіру, ще нижче, коли він включений у наноструктуровані ліпідні носії, без втрати фотостабільності. Завдяки високій фотозахисній ефективності та фотостабільності частота використання BEMT майже подвоїлася між 2015 та 2021 роками [12]. Подібно до EHT, був розроблений диспергований у воді комплекс включення, у цьому випадку спостерігається як зсув максимального поглинання з 380 нм до 345 нм для комплексу включення, що означає втрату захисту від УФА . Останній висновок SCCS датується 1999 роком, де не було доказів будь-якої токсичності чи алергенності.

*Трис-біфеніл триазин*

Хімічно це 2,4,6-три([1,1′-біфеніл]-4-іл)-1,3,5-тріазин (TBPT). Він відрізняється від етилгексилтриазону заміщенням складноефірних фрагментів ПАБК біфенільними фрагментами.

Цей дуже ефективний фільтр як для UVB, так і UVA регіонів був доданий до Додатку VI Косметичних Регламентів (ЄС) № 1223/2009 Європейського Парламенту та Ради в 2016 році, а максимальна дозволена концентрація становить 10%. Окрім ефективності, він також дуже фотостабільний. Таким чином, він використовується як фотостабілізатор для авобензону. Наноформа, дозволена для використання в сонцезахисних композиціях, повинна мати: середній первинний розмір частинок >80 нм; чистота ≥ 98%; і має бути без покриття. Крім того, цю форму не можна

використовувати в спреях. Завдяки своїй молекулярній масі та полярності ця сполука перевищує межі, за яких очікується поглинання шкірою. Крім того, як наноматеріал, його можна вважати нерозчинною речовиною, що означає, що баланс між (біо)доступністю та безпекою йде до безпеки [50].

*Фенілен біс-дифенілтриазин*

Його також цитують за його хімічною назвою, 3,3′-(1,4-фенілен)біс(5,6-дифеніл-1,2,4-тріазин). SCCS вважає цей фільтр широкого спектру безпечним для використання в концентрації до 5%, але його не слід використовувати в продуктах, які можуть призвести до опромінення легенів. Як і інші похідні триазину, цей може запропонувати захист від UVB та всіх UVA-променів, але його особливість полягає в тому, що він також може захищати від синього світла. Ця гетероциклічна сполука, що має триазиновий каркас, у якому три вуглецево-водневі одиниці бензольного кільця замінені атомами азоту, є хромофором для сонячного світла. Будучи нерозчинним і з розміром частинок за межами нанодомену, його швидкість проникнення через шкіру буде низькою, отже, його дуже низька токсичність. Серед інших якостей, він фотостабільний і має клітинні захисні властивості. Тому ми очікуємо, що ця сполука буде використовуватися все частіше в сонцезахисних кремах і, звичайно, в дослідженнях [51].

## Висновки до розділу 1

1. УФ-фільтри відіграють вагому роль у зниженні ризику різних захворювань шкіри, включаючи сонячні опіки, старіння шкіри та рак.

2. Представлено огляд органічних УФ-фільтрів як активних інгредієнтів сонцезахисних засобів, підкреслено їх класифікацію та структурні характеристики.

3. Розглянуто такі фактори УФ-фільтрів, як фотостабільність, механізми дії, оптичні властивості та нормативний статус щодо їхньої хімічної структури. Ця інформація сприяє кращому розумінню сонцезахисної

технології та підкреслюють важливість вивчення ефективності і безпеки засобів захисту від сонця.

# РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ УЛЬТРАФІОЛЕТОВИХ ФІЛЬТРІВ У КОСМЕТИЧНІЙ ПРОДУКЦІЙ І БІОЛОГІЧНИХ ЗРАЗКАХ

В останні десятиліття спостерігається прогресивне збільшення УФ-випромінювання через виснаження озонового шару стратосфери. Це сприяє збільшенню кількості шкідливих впливів на здоров'я людини, таких як опіки шкіри, фотостаріння шкіри, пошкодження імунологічної системи шкіри, птеригіум або рак шкіри. Відповідно, кількість засобів особистої гігієни, що містять УФ-фільтри, швидко зросла, щоб захистити шкіру людини від шкідливого впливу сонячного світла. Наразі розрахунковий обсяг виробництва УФ-фільтрів сягає 26,9 млн. тонн. УФ-фільтри часто додають до всіх типів засобів особистої гігієни, таких як лосьйони, шампуні, креми, засоби після гоління, засоби для макіяжу тощо.

Регламент Європейського Союзу (ЄС) 1223/2009—Косметичний регламент визначає УФ-фільтри як «речовини, які виключно або головним чином призначені для захисту шкіри від певного УФ-випромінювання шляхом поглинання, відображення або розсіювання УФ-випромінювання» [52]. УФ-фільтри поділяються на дві групи: органічні (хімічні) УФ-фільтри, які поглинають УФ-світло, а також неорганічні (фізичні) УФ-фільтри, які відбивають і розсіюють УФ-випромінювання. Хімічні УФ-фільтри — це органічні молекули, здатні поглинати випромінювання високого діапазону УФ-А та УФ-В. УФ-фільтри мають одне або кілька бензольних кілець і іноді сполучені з карбонільними групами. За хімічною структурою їх можна класифікувати на різні групи: похідні бензофенону, п-амінобензойної кислоти та її похідні, саліцилати, циннамати, похідні камфори, похідні триазину, похідні бензотриазолу, похідні бензімідазолу та інші. Однією з найпоширеніших сімейств УФ-фільтрів є бензофенони, зокрема ВР-3, який у 2012 році був класифікований Агентством з охорони навколишнього середовища США (US EPA) як «хімічна речовина з великими обсягами

виробництва». Масштаби проблеми існування УФ-фільтрів у навколишньому середовищі були представлені Astle et al, який проводив дослідження серед швейцарських любителів засмагати щодо використання УФ-фільтрів протягом одного туристичного сезону. На їх основі було підраховано, що близько 1249 кг етилгексилметоксициннамату, 152 кг октокрилену, 145 кг 4-MBC і 122 кг авобензолу було випущено в Цюріхське озеро. Тому ці сполуки є найбільш часто використовуваними УФ-фільтрами.

Для захисту здоров'я споживачів речовини, які можна використовувати як УФ-фільтри в засобах особистої гігієни, та їх максимально допустимі концентрації суворо визначені в кожній країні. Норми Європейського Союзу дозволяють використовувати 29 УФ-фільтрів у косметиці в концентраціях від 2 до 25% . Однак лише два є неорганічними (діоксид титану та оксид цинку). Органічні УФ-фільтри мають гідрофільний або ліпофільний характер і більшість із них класифікуються як водостійкі.

Незважаючи на обмеження щодо їх використання в УФ-фільтрах, не існує встановлених офіційних аналітичних методів для визначення цих сполук у косметичних продуктах. Однак для підтримки безпеки та відповідної ефективності продуктів, що містять УФ-фільтри, слід розробити аналітичні методи контролю вмісту УФ-фільтрів у них.

Крім того, завдяки щоденному використанню косметичних засобів, що містять УФ-фільтри, такі сполуки поглинаються шкірою в організм, де можуть метаболізуватись і зрештою біоакумулюватись або виводитися. Поглинання шкірою може призвести до шкідливих наслідків для здоров'я, таких як дерматит, а також до більш серйозних ефектів, таких як мутагенна, канцерогенна або естрогенна активність. Таким чином, через несприятливий вплив УФ-фільтрів на здоров'я людини та їх потенційну біоакумуляцію, такі біологічні зразки, як сеча, плазма, грудне молоко, сперма або тканини, повинні бути перевірені на їх наявність.

Завданням стало комплексний огляд розроблених методик, пов'язаних із визначенням УФ-фільтрів у косметичних зразках, біологічних рідинах і

тканинах, з особливим наголосом на підготовці зразків і аналітичних методах, а також досягнутих межах виявлення, точності , і повторюваність.

## 2.1. Аналітичні методи визначення УФ-фільтру в косметичних зразках

Косметична підготовка зразка залежить від типу зразка, цільових аналітів і техніки, яка буде використана. Загалом приготування косметичного зразка не вимагає складної попередньої обробки зразка. Це пояснюється тим, що вміст УФ-фільтра в косметичних зразках є достатньо високим, щоб обробка зразка не вимагала етапів екстракції та концентрації. Крім того, у більшості випадків (приблизно 90%) для аналізу використовується рідинна хроматографія, яка дозволяє проводити прямий аналіз таких матриць, як косметика. Стверджується, що за останні десятиліття методи визначення УФ-фільтрів у косметиці не надто модифікувалися [53].

Початкова підготовка зразка полягає в розчиненні зразка косметичного засобу в ретельно підібраному розчиннику (зазвичай етанол, метанол, етилацетат, вода, тетрагідрофуран). Етапу розчинення косметичного зразка може передувати гомогенізація. Залежно від типу косметичного продукту (тобто консистенції), наступні кроки процедури можуть включати обробку зразка ультразвуком протягом кількох хвилин (5–30 хв, 40 °C), магнітне змішування, механічне струшування, вортексування (3–4 хв) або центрифугування (1–20 хв, 3500–14800 об/хв), які можуть сприяють прискоренню розчинення. Отриманий супернатант також часто фільтрують (наприклад, фільтр з нейлоновою мембраною 0,45 мкм) або випаровують.

Ці процедури спрямовані на повне розчинення зразка або вимивання цільових аналітів (наприклад, у випадку важкорозчинних зразків, таких як воскові бальзами, губні помади або основи, що містять нерозчинні сполуки).

Незважаючи на те, що УФ-фільтри є основними компонентами зразків, спеціальні методи екстракції не потрібні. Проте деякі автори запропонували

використовувати методи екстракції, такі як рідинна екстракція під тиском [54], екстракція з точкою помутніння [55], мікроекстракція дисперсійна рідина–рідина [56] або рідкофазна мікроекстракція порожнистими волокнами [57].

Оскільки УФ-фільтри є частиною косметичних продуктів, їх визначення прямим вимірюванням без попереднього етапу розділення неможливо. Як такі, як правило, використовуються методи хроматографії. Найпоширенішим хроматографічним методом визначення УФ-фільтрів є рідинна хроматографія; це тому, що УФ-фільтри мають дуже високі точки кипіння. У більшості публікацій для цієї мети зазвичай використовується рідинна хроматографія з оберненою фазою в поєднанні з детектором спектрометрії UV/Vis з однією довжиною хвилі або з діодною матрицею. Застосування діодно-матричного детектора дає можливість отримати весь УФ-спектр для всіх піків. Найбільш використовуваною стаціонарною фазою є традиційний тип октадецилсиликату (C18), але також використовувалися октисилікат (C8) і амід (C16). У разі поділу з оберненою фазою найбільш використовувані розчинники включають воду, метанол, тетрагідрофуран, ацетонітрил або їх суміші. Більш екологічні аналітичні методи включають використання суміші етанол–вода в рухомій фазі. Практикуються також ізократичний або градієнтний режими елюції. Деякі речовини можуть бути додані до елюенту, щоб скоротити пікове відставання, наприклад оцтова кислота у випадку BP-3. Для буферизації використовують такі реагенти, як фосфат, ацетат натрію, ацетат амонію. Гідроксипропіл-β-циклодекстрин використовується як модифікатор рухомої фази для покращення роздільної здатності між різними аналітами.

Тому газова хроматографія використовується в процедурах дериватизації з силілюючими реагентами, які можуть збільшити летючість УФ-фільтра, а також чутливість. Деякі публікації описують використання газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією з електронним ударом, з використанням N,O-Bis(trimethylsilyl) trifluoroacetamide і ангідриту оцтової кислоти як дериватизуючих реагентів.

Окрім рідинної та газової хроматографії, існує також кілька інших методів розділення. Одним із них є міцелярна електрокінетична хроматографія, яка використовує непокриті кремнеземні капіляри та додецилсульфат натрію як поверхнево-активну речовину. Інші включають тонкошарову хроматографію, надкритичну рідинну хроматографію, і вольтамперометрію прямокутної хвилі.

## 2.2. Аналітичні методики визначення УФ-фільтра в біологічних зразках

Класифікуючи опубліковані дослідження щодо визначення УФ-фільтрів у зразках людини, чітко видно, що найбільш дослідженою біологічною матрицею є сеча (~60%), а потім іде плазми або сироватки (~20%). Інші матриці, такі як молоко (~7%), тканини (~5%) і ніготь, сперма або слина (~8%) аналізувалися лише з перервами

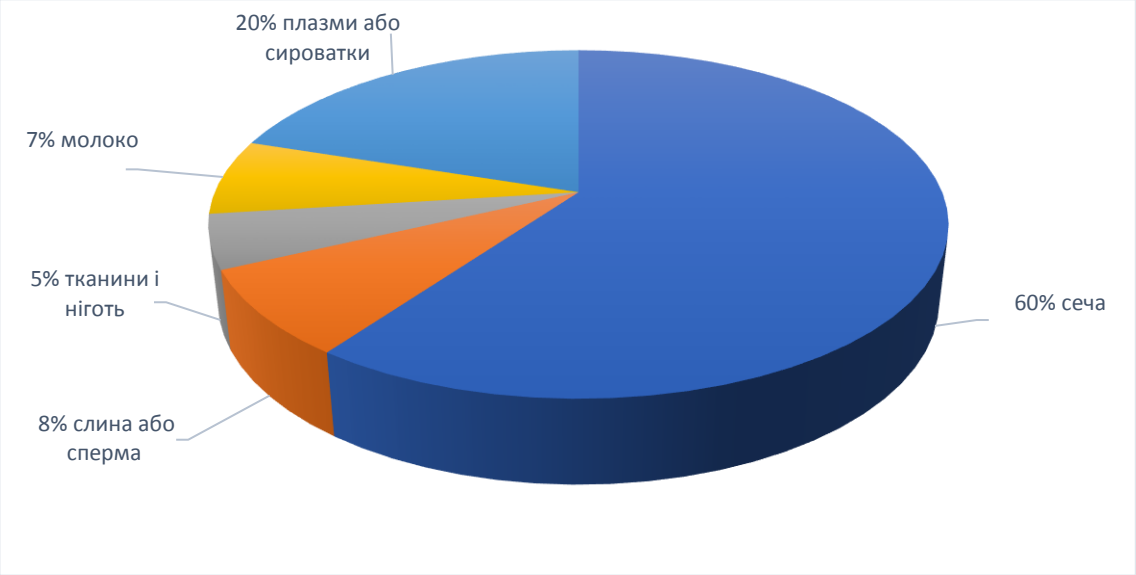



Рисунок 2.1. Типи біологічних зразків при визначенні УФ-фільтрів

На сьогоднішній день більшість дослідницьких робіт зосереджено на аналізі BP-3 та його метаболітів, які були широко визначені у всіх типах біологічних зразків.

Для визначення УФ-фільтрів у біологічних зразках використовували методи екстракції та мікроекстракції. Методи екстракції включають рідинно-рідинну екстракцію, твердофазну екстракцію, тканинну фазову сорбційну екстракцію, а також менш часто використовуваний прискорений екстракція розчинником; травлення/екстракція за допомогою мікрохвиль; рідинно-рідинна екстракція мікропористої мембрани; матрична твердофазна дисперсія; послідовна інжекційна твердофазна екстракція. Швидке, просте, дешеве, ефективне, міцне та безпечне вилучення УФ-фільтрів забезпечує твердо-рідка екстракція; екстракція за допомогою ультразвуку; і дисперсійна твердофазна екстракція за допомогою ультразвуку.

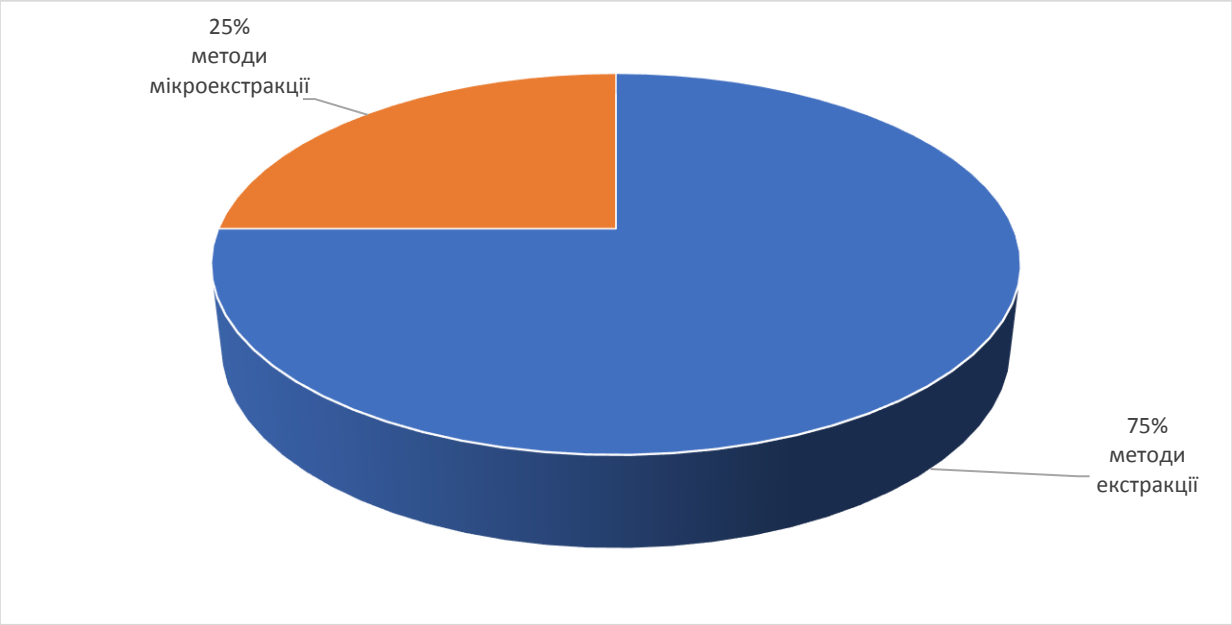



Рисунок 2.2. Поділ аналітичних методів на методи екстракції та мікроекстракції.

В останні десятиліття спостерігається поступове розширення використання методів мікроекстракції для виділення та збагачення аналітів у досліджуваних пробах. Методи мікроекстракції включають дисперсійну рідинно-рідинну мікроекстракцію, а також рідко використовувану повітряно-рідинну мікроекстракцію, стрижневу адсорбційну мікроекстракцію, рідкофазну мікроекстракцію порожнистими волокнами.

Сеча є зразком, який найчастіше аналізують. У сечі сполуки зазвичай зустрічаються у вільній і кон’югованій формах; для визначення їх загального вмісту (вільний плюс кон'югований) часто потрібен гідроліз. Без етапу гідролізу можна визначити лише вміст вільних речовин. Різниця між вільним і кон’югованим вмістом дає загальний кон’югований вміст. У попередніх дослідженнях зазвичай використовували 6М соляну кислоту для гідролізу зв’язаних сполук. Сьогодні ферментативний гідроліз досягається шляхом інкубації зразка сечі з β-глюкуронідазою або β-глюкуронідазою/сульфатазою (за певних умов, таких як pH, температура та час). Після ферментативного гідролізу фермент денатурують шляхом обробки холодним ацетонітрилом, метанолом або оцтовою кислотою, щоб зупинити реакцію, а потім відокремлюють центрифугуванням. Супернатант проходить наступний етап підготовки зразка.

Рідинно-рідинна екстракція та твердофазна екстракція є найпопулярнішими методами екстракції, які використовуються для визначення УФ-фільтрів. Прискорена екстракція розчинником, сорбційна екстракція тканинної фази, рідинно-рідинна екстракція мікропористої мембрани та послідовна ін’єкційна твердофазна екстракція також працевлаштований. Однак методи мікроекстракції також використовуються для зменшення споживання розчинника та збільшення факторів концентрації. Методи мікроекстракції включають рідинно-рідинну мікроекстракцію за допомогою повітря, бар-адсорбційну мікроекстракцію, дисперсійну рідинно-рідинну мікроекстракцію, рідкофазну мікроекстракцію порожнистими волокнами, мікроекстракція упакованим сорбентом, сорбційна екстракція з мішалкою, однокрапельна мікроекстракція, твердофазна мікроекстракція та дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція.

Рідинно-рідинна екстракція є трудомісткою технікою, яка потребує великих об’ємів органічних розчинників і не є автоматизованою. Він використовує різні типи органічних розчинників, таких як етилацетат, суміш метил-трет-бутилового ефіру: етилацетат, етанол, метанол і

ацетонітрил. Твердофазна екстракція використовується в ручному режимі або в онлайн-конфігурації або на комерційно доступних автоматизованих робочих станціях. Октадецилкремнеземні сорбенти (C18) широко використовуються для аналізу УФ-фільтра за допомогою ТФЕ в ручному режимі; Дивінілбензол/N-вінілпіролідоновий сополімер (HLB) є альтернативним варіантом у цьому відношенні. Технології мікроекстракції засновані на рівноважних процесах. Крім того, твердофазна мікроекстракція (SPME) заснована на розподілі аналіту між зразком сечі та сорбентом, таким як волокно carbowax-DVB. Сорбційна екстракція за допомогою мішалки (SBSE) використовує полімерне покриття полідиметилсилоксану як сорбент. Ще одним методом мікроекстракції є мікроекстракція упакованим сорбентом (MEPS), яка використовує сорбент C18 для екстракції аналітів. Ще одним методом є дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція (DLLME), яка використовує розчинники (диспергуючий — ацетон і екстракційний — трихлорметан). Різні методи мікроекстракції включають рідинно-фазову мікроекстракцію порожнистими волокнами, засновану на використанні поліпропіленового пористого порожнистого волокна, мікроекстракцію рідина-рідина за допомогою повітря, адсорбційну мікроекстракцію, однокрапельну мікроекстракцію та дисперсійну рідинно-рідинну мікроекстракцію. Останніми етапами є досягнення ліофілізації та повторне розчинення залишку в розчиннику.

При дослідженні плазми або сироватки кров повинна пройти додаткову обробку для їх виділення. Плазма також містить великі білки, такі як альбумін або імуноглобулін. Таке лікування полягає в центрифугуванні свіжої крові з додаванням антикоагулянту. Однак сироватку готують центрифугуванням зразків крові без антикоагулянту. Щоб визначити загальний вміст сполуки, стадію гідролізу необхідно проводити або з кислотою, або з розчином ферменту. У випадку зразків крові, сироватки або плазми зазвичай використовується преципітація білка для зменшення інтерференції матриці. Це виконується шляхом змішування зразка з такими органічними

розчинниками, як ацетонітрил, метанол, ацетон або мурашина кислота. Білки денатурують, осаджують і відокремлюють центрифугуванням.

Найпопулярнішою технікою екстракції зразків плазми, сироватки або крові є рідинно-рідинна екстракція з використанням таких органічних розчинників, як ацетонітрил, а також метил-трет-бутилового ефіру. Іншою технікою є дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція (DLLME) з використанням ацетону як розчинника для диспергування та трихлорметану як розчинника для екстракції або ацетону як розчинника для диспергування та хлороформу як розчинника для екстракції. Також використовували твердофазну екстракцію сорбентом C18 і сорбційну екстракцію тканинної фази.

У випадку зразків молока, сперми та сільви визначення відбувається так само, як і для зразків сечі та плазми, і, таким чином, першим кроком є кислотний або ферментативний гідроліз. Після цього для осадження білків додають ацетонітрил, мурашину кислоту, ізопропанол або метанол. У випадку інших біологічних зразків, таких як плацента, ніготь або тканина епідермальної мембрани, також відбувається гомогенізація. Зразки збовтують і змішують, щоб забезпечити розпад тканини.

Методи екстракції, що використовуються для визначення УФ-фільтрів у молоці, спермі та зразках тканин, такі ж, як і у випадку сечі, тобто твердофазна екстракція, у ручному режимі та онлайн-конфігурації; також використовується дисперсійна твердофазна екстракція за допомогою ультразвуку. Мікрохвильове розщеплення/екстракція, матрична твердофазна дисперсія, твердо-рідинна екстракція, дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція та ультразвукова екстракція також були застосовані для цієї мети.

Навіть якщо виконується вичерпна початкова обробка зразка для усунення можливих заважаючих сполук із зразка, необхідно вибрати адекватну техніку аналітичного розділення для покращення визначення аналіту. Рідинна хроматографія (РХ) та газова хроматографія (ГХ) в поєднанні

з МС або MS/MS є найчастішим вибором. Вибір ГХ або РХ в основному базується на фізико-хімічних властивостях цільових сполук. ГХ зазвичай використовується для визначення летких аналітів, тоді як РХ застосовується для кількісного визначення як більш полярних, так і менш летких сполук.

Рідинна хроматографія найбільш широко використовується для визначення УФ-фільтрів у біологічних зразках. РХ разом із детекторами мас-спектрометрії в тандемі є кращим варіантом. Також використовувалися різні джерела іонізації. Найбільш часто використовуваним режимом іонізації є іонізація електророзпиленням. Це метод м'якої іонізації, який підходить для полярних і помірно неполярних сполук. Тим не менш, оскільки може відбутися придушення іонів або покращення складної матриці, також використовувалися хімічна іонізація при атмосферному тиску і фотоіонізація при атмосферному тиску. У всіх згаданих випадках визначення проводилося за допомогою режиму моніторингу множинних реакцій найбільш інтенсивного переходу, а інший використовувався для підтвердження наявності УФ-фільтрів у біологічних матрицях при дуже низьких рівнях концентрації. Ще один тип детектора, пов'язаного з рідинною хроматографією, заснований на спектроскопії УФ- та видимій ділянках. Його часто використовують через те, що УФ-фільтри демонструють високу абсорбцію в УФ-діапазоні електромагнітного спектра. Рідинна хроматографія в поєднанні з флуорометричним детектором мало використовується, оскільки більшість УФ-фільтрів не виявляють флуоресцентних властивостей.

Хоча газова хроматографія використовується рідше, у більшості випадків вона поєднується з мас-спектрометрією з електронним ударом . У випадку УФ-фільтрів етап дериватизації необхідний перед аналізом ГХ. Ультрафіолетові фільтри, як правило, утворювали за допомогою таких силілюючих реагентів, як N,O-біс(триметилсиліл)трифторацетамід з триметилхлорсиланом або N-метил-N-(триметилсиліл) трифторацетамід.

Незважаючи на комплексну підготовку зразків і використання ретельно відібраних аналітичних методів, слід зазначити, що на кінцеві результати іноді

може впливати «ефект матриці». Це явище може вплинути на кількісне відновлення під час використання зовнішнього калібрування. Таким чином, це може спричинити відмінності в поведінці аналітів із супутніми матричними сполуками, які можна використовувати для посилення або зменшення сигналу (наприклад, придушення іонів у мас-спектрі) або вплинути на ефективність екстракції, коли використовується техніка екстракції. Цей негативний ефект було скориговано за допомогою калібрування за матрицею (використання тієї самої матриці без аналітів для приготування стандартних калібрувальних розчинів). В інших випадках використовувався метод калібрування з додаванням стандарту або ізотопний внутрішній стандарт.

**Висновки до розділу 2**

1. Органічні УФ-фільтри — це сімейство косметичних інгредієнтів, які найбільш широко використовуються в звичайних косметичних продуктах для захисту споживачів від ультрафіолетового сонячного випромінювання. Оскільки сполуки цієї групи можуть метаболізуватися, виводитися з організму або біоакумулюватися, УФ-фільтри можуть бути шкідливими для людського організму. Це доводить, що аналіз УФ-фільтрів у косметичних продуктах, так і в біологічних зразках є необхідністю.

2. Домінуючим методом визначення УФ-фільтрів є рідинна хроматографія. У переважній більшості опублікованих робіт використовувалися звичайні розділові колони C18 або C8. Через низький рівень УФ-фільтрів у біологічних зразках (наприклад, сеча, кров, молоко) необхідно виконати етапи екстракції та очищення перед процедурою визначення, щоб покращити межі виявлення.

# РОЗДІЛ 3
# ПІДБІР УМОВ ВИЗНАЧЕННЯ УФ-ФІЛЬТРІВ МЕТОДОМ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Перед підбором методики, нами був вивчено ринок косметичних засобів, до складу яких входять ультрафіолетові фільтри для вибору об`єктів дослідження.

Таблиця 3.1.

Складові косметичних засобів, що забезпечують ультрафіолетовий захист

| Цінова категорія | Найменування виробу | Складові, які забезпечують УФ-захист |
|---|---|---|
| До 300 грн | Крем для проблемної шкіри Стоп Купероз SPF15 | Етилгексилметоксициннамат, етилгексилсаліцилат, діетиламіногідроксибензоїл, гексилбензоат |
| | Тональний крем Topface SPF 15 | Етилгексилметоксициннамат, бензофенон-3, бутил метоксидибензоїлметан |
| | Спрей для засмаги Біокон SPF 40 | Етилгексилметоксициннамат, бутилметоксидибензоїлметан, етилгексилтриазон, фенілбензімідазолсульфонова кислота |
| 300 – 1000 грн | Сонцезахисний водостійкий спрей для обличчя та тіла Vichy SPF 50 | Октокрилен, гомосалат, етилгексилсаліцилат, етилгексилтриазон |
| | Сонцезахисний лосьйон Avene SPF 50 | Метилен біс-бензотриазоліл тетраметилбутилфенол [нано], біс-етилгексилоксифенол, метоксифенілтриазин, діетилгексилбутамідотриазон, бутилметоксидибензоїлметан |
| | Крем для обличчя URIAGE Розельян CC SPF50 | Етилгексилметоксициннамат, діетиламіногідроксибензоїл гексилбензоат, етилгексилсаліцилат, етилгексилтриазон, діоксид титану |

Продовж. табл. 3.1.

| Цінова категорія | Найменування виробу | Складові, які забезпечують УФ-захист |
|---|---|---|
| Дорожче за 1000 грн | Сонцезахисний зволожувальний лосьйон для обличчя та тіла La Roche-Posay SPF 30 | Етилгексилсаліцилат, бутилметоксидибензоїлметан, етилгексилтриазон, токоферол |
| | Олія для засмаги Bali Body SPF 15 з насінням кавуна | Октокрилен, етилгексилметоксициннамат, бутилметоксидибензоїлметан, токоферол |
| | Сонцезахисний крем для тіла Dermalogica Protection Sport SPF 50 | Бутилметоксидибензоїлметан, октисалат, гомосалат, октокрилен |

Як видно з таблиці 3.1., не залежно від цінової категорії і рівня УФ-захисту, до складу косметичних продуктів в якості УФ-захисного агенту входять бутилметоксидибензоїлметан, фенілбензімідазолсульфонова кислота, октокрилен та етилгексилсаліцилат, тому ці речовини стали об`єктами для подальших проведень досліджень.

У 2021 році в Україні був прийнятий новий важливий для косметичної галузі нормативно-правовий акт – Технічний регламент на косметичну продукцію. Весь життєвий цикл косметичного продукту – від виробника до споживача – має проходити за правилами технічного регламенту, що набуде чинності з серпня 2024 року. Також, в 2023 році до 6 доповнення Державної фармакопеї України введено національну монографію «Косметична продукція», яка висуває вимоги до якості косметичної продукції, зокрема до того, що окрім мікробіологічної чистоти, наявності радіонуклідів та ГМО, обов`язково необхідно перевіряти та підтверджувати вміст усіх активних компонентів косметичних засобів [58].

До обмежених у використанні стали УФ-фільтри в косметичних засобах, Технічним регламентом дозволено для використання в косметичних засобах 31 сполука, з зазначенням в які форми можуть бути введена та максимальну допустиму концентрацію у готовому засобі. Тому на сьогодні перед

виробниками постала основна задача – перегляд складових засобів та розробка підхожих методів для проведення контролю якості та забезпечення лабораторії необхідним обладнань. Тому, перспективним є підбір сучасних точних та специфічних методів для визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах, які б задовольняли вимогам чинного законодавства України та міжнародних вимог для експорту продукції. Одним з таких методів є рідинна хроматографія, яка стала предметом дослідження для виявлення УФ-фільтрів в косметичних засобах.

## 3.1. Матеріали та методи

### 3.1.1. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази - етанол

Перша методика визначення об`єктів досліджень запропонована методом рідинної хроматографії з використанням рідинного хроматографа Hitachi Elite LaChrom (Токіо, Японія), оснащена детектором з діодною матрицею L-2455, пічкою колонки L-2300, автосамплером L-2200 і градієнтним насосом L-2130, використовуючи Chromolith Performance RP -18e (внутрішній діаметр 10 см × 4,6 мм, розмір макропори 2 мкм і розмір мезопори 13 нм) від Merck (Дармштадт, Німеччина). Для виконання солюбілізації зразка використовували ультразвукову водяну баню фірми Branson (Danbury, США), модель 5510.

Метод проводять з використанням відповідних стандартних зразків.

0,01–0,05 г зразків відважували в мірну колбу на 10 мл, розбавляли етанолом і розчиняли в ультразвуковій ванні протягом 15 хв. Нарешті, розчин зразка фільтрували через нейлоновий мембранний фільтр 0,45 мкм. Стандартні розчини або розчини зразків вводили (5 мкл) у хроматографічну систему. Температуру колонки встановлювали на рівні 30 °C, градієнт

елюювання – етанол, швидкість потоку становила 3 мл/хв, а детектування проводили при 306 нм [59].

### 3.1.2. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази – 0,8% розчин оцтової кислоти

До точної наважки косметичного продукту додають 70 мл метанолу та поміщають на ультразвукову ванну на 10 хвилин, щоб забезпечити розчинення. Переміщають розчин зразка в мірну колбу на 100 мл і доводять до потрібного об'єму метанолом. Перед аналізом відфільтровують цей розчин зразка за допомогою нейлонового фільтра 0,2 мкм.

Аналіз проводять методом рідинної хроматографії з оберненою фазою з УФ-детектуванням на колонці Acclaim 120 C18, використовуючи в якості рухомої фази 0,8% водний розчин оцтової кислоти зі швидкістю потоку 0,7 мл/хв [60].

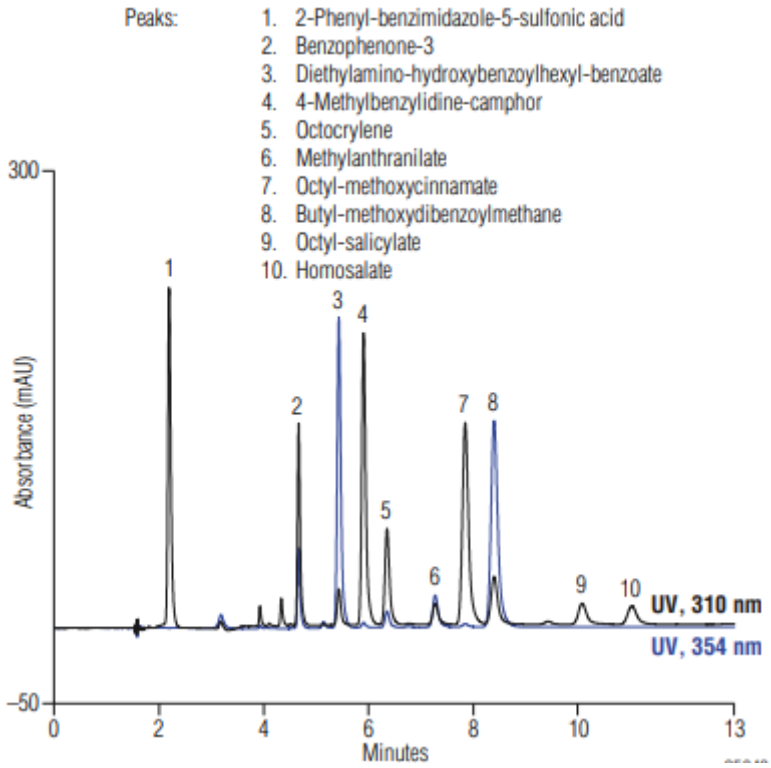



Рисунок 3.1. Хроматограма визначення сонцезахисних інгредієнтів з використанням в якості рухомої фази 0,8% розчин оцтової кислоти з детектуванням при 310 нм (чорний) і 354 нм (синій)

Як видно з рисунку 3.1. при детектуванні при 310 нм всі визначувані зразки мали специфічні часи виходу піку, що дозволяє визначати УФ-фільтри в сумішах в різних формах косметичної продукції.

### 3.1.3. Визначення УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази – ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.)

Другий метод рідинної хроматографії передбачає використання оберненої фази з використанням УФ-детектування при 357 нм та ізократичної рухомої фази ацетонітрилу та 0,5% фосфорної кислоти (70:30 об./об.).

Розділення проводили за допомогою насоса BEPX Shimadzu 10 Avp з автосамплером і Shimadzu, детектор DAD SPD-M10A (Shimadzu Europa GmbH, Дуйсбург, Німеччина) за допомогою колонки C8 і мобільної фази ацетонітрилу та 0,5% фосфорної кислоти (70:30 об./об.). Сепарацію проводили на температурі 42 $^0$C зі швидкістю потоку 1 мл/хв і з виявленням за довжини хвилі максимального поглинання при 358 нм.

Розчини зразків готують з використанням наважки об`єкта дослідження, еквівалентну 60,0 мг визначуваної речовини, розчиненням ацетонітрилі до 100 мл [61].

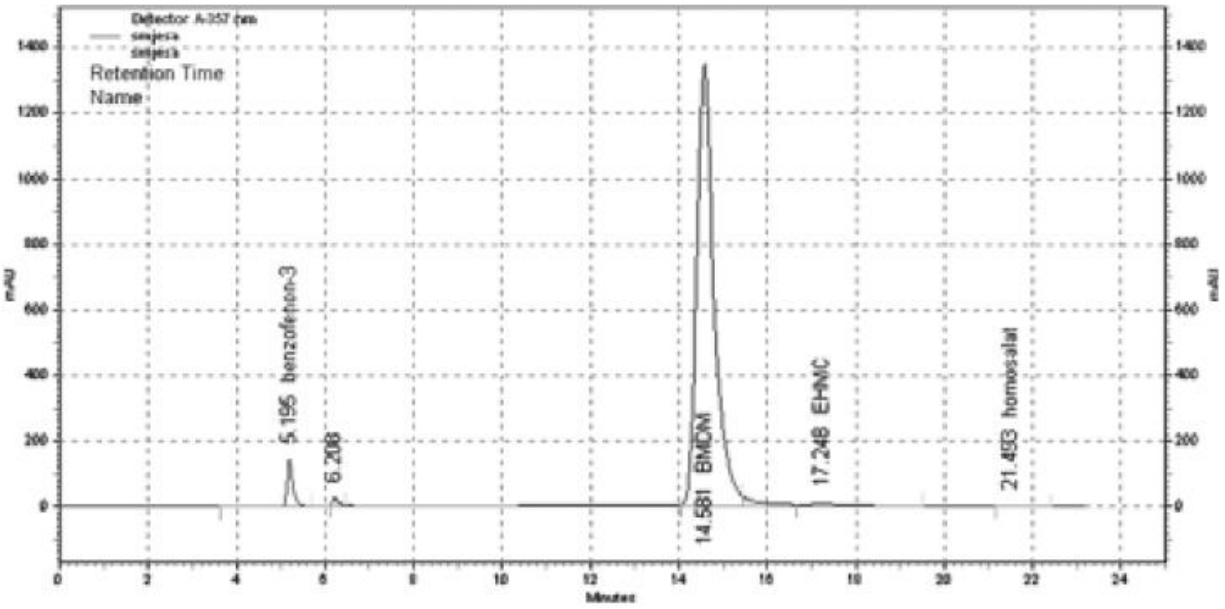



Рисунок 3.2. Хроматограма визначення об`єктів дослідження при 357 нм в рухомій фазі ацетонітрил : 0,5 % фосфорна кислота, 70 : 30 (об./об.).

## 3.2. Порівняння методів аналізу за показниками: специфічність, точність, економічність та екологічність

Розглянувши в розділах 3.1.1-3.1.3 характеристики методик рідинної хроматографії, для порівняння доцільного для використання в аналізі косметичної продукції необхідно проаналізувати дані, порівнявши показники точності, чутливості, економічності та екологічності.

### 3.2.1. Порівняння точності та специфічності методик

***Специфічність***. Ця характеристика демонструє вибірковість визначення речовини в суміші допоміжних речовин та інших активних фармацевтичних інгредієнтів. Отримані результати усіх наведених методик (3.1.1-3.1.3) показали відсутність впливу допоміжних речовин на визначення УФ-фільтрів. З цієї причини запропоновані методи є специфічними для

визначення УФ-фільтрів, навіть при аналізі відразу десяти сполук в складі косметичного засобу.

***Точність***. Точність аналітичної методики виражає ступінь близькості результатів для серії вимірів, виконаних за даною методикою на різних пробах одного й того ж однорідного зразка. Вона може розглядатися на трьох рівнях: збіжність, внутрішньолабораторна точність і відтворюваність. Точність аналітичної методики зазвичай характеризують відхиленням, стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань [62]. Результати визначення відхилення RSD аналізу, а також похибки методу наведені в таблиці 3.2.

***Лінійність, межі виявлення, межа кількісного визначення***. Ці значення є важливими при виборі методики для завдань хімічного та фармацевтичного аналізу. Результати дослідження лінійності з обчисленими межами виявлення та кількісного визначення УФ-фільтрів наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Порівняння валідаційних характеристик досліджуваних методик методу рідинної хроматографії для визначення УФ-фільтрів**

| **Мобільна фаза** | **Діапазон лінійності, мкг/мл** | **Відносне стандартне відхилення, %** | **Межа виявленна, мкг/мл** | **Межа кількісного визначення, мкг/мл** | **Час проведення визначення, хв** |
|---|---|---|---|---|---|
| етанол | 0,5-15 | 3,6 | 1-3 | 2-5 | 5,5 |
| 0,8 % оцтова кислота | 0-75 | 0,11-0,6 | 10,4 | 35,0 | 13 |
| ацетонітрил : 0,5% фосфорна кислота 70 : 30 (об./об.). | 10-60 | 0,46 | 0,058 | 0,193 | 30 |

Як видно з таблиці 3.2 в залежності від завдань аналізу, всі запропоновані умови проведення методу рідинної хроматографії можуть бути використані в залежності від концентрації УФ-фільтру в косметичному засобі та комбінації з іншими УФ-фільтрами в присутності інших активних та допоміжних компонентів косметичної продукції.

### 3.2.2. Розрахунок вартості проведення хроматографічного визначення УФ-фільтрів в косметичній продукції

Ще одним критерієм обгрунтування вибору методу аналізу є вартість, адже при впровадженні цього методу в лабораторії, він буде застосовуватись в усіх зразках косметичного засобу, до складу якого входить УФ-фільтр. Тому, реактиви мають бути доступними та вартість одного аналізу якомога дешевшою.

Вартість необхідних реактивів для аналітичних досліджень проводилась на основі офіційного каталогу компанії Sigma-Aldrich [63]. Процедура розрахунку вартості представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розрахунок вартості матеріалів для проведення одного аналізу УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії

| Рухома фаза | Матеріал | Ціна, євро | Кількість на 1 аналіз | Вартість, євро |
|---|---|---|---|---|
| Етанол | етанол абсолютний, ≥99,8%, 2,5 л | 556,00 | 100 мл | 2,22 |
| | нейлоновий мембранний фільтр 0,45 мікрон № 100 | 223,00 | 1 шт | 2,23 |
| | Вартість матеріалів | | | 4,45 |

Продовж. табл. 3.3.

| Рухома фаза | Матеріал | Ціна, євро | Кількість на 1 аналіз | Вартість, євро |
|---|---|---|---|---|
| 0,8% розчин оцтової кислоти | метанол безводний, 99,8%, 1 л | 94,40 | 70,0 мл | 6,61 |
| | оцтова кислота для ВЕРХ, 500 мл | 265,00 | 0,8 мл | 0,42 |
| | нейлоновий дисковий фільтр (0,22 мкм), діаметр 47 мм № 100 | 197,00 | 1 | 1,97 |
| | Вартість матеріалів | | | 9,00 |
| ацетонітрил : 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.) | ацетонітрил для РХ, 2,5 л | 412,00 | 70,0 мл | 11,54 |
| | фосфорна кислота ≥ 99,999%, 100 г | 191,00 | 1,0 | 1,91 |
| | нейлоновий дисковий фільтр (0,22 мкм), діаметр 47 мм № 100 | 197,00 | 1 | 1,97 |
| | Вартість матеріалів | | | 15,42 |

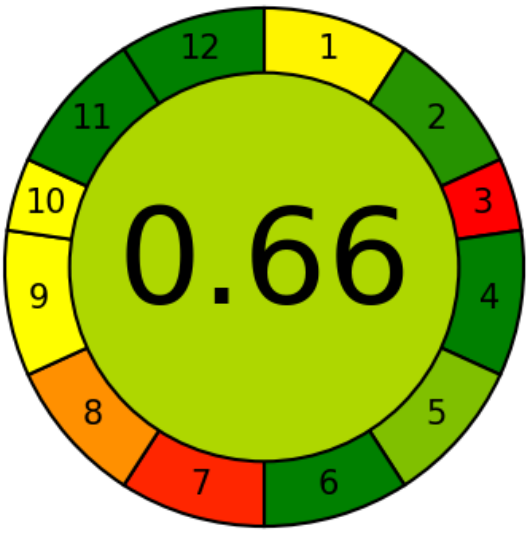
Враховуючи, що всі методики рідинної хроматографії, не залежно від рухомої фази, є відтворювані на одному приладі, тому вартість на допоміжні матеріали, такі як засоби індивідуального захисту, віали та ін., необхідні для проведення аналізу, не враховували так як затрати для них будуть однаковими. Окрім вартості матеріалів до кошторису аналізу входять витрати за «електрику» – це витрати, які безпосередньо витрачаються в технологічному процесі при проведенні аналітичних досліджень. Вираховуються згідно технічних характеристик обладнання (енергоспоживання на кВт·год), період проведення аналітичного дослідження та національний тариф на електроенергію для побутових та малих непобутових споживачів 0,14 євро/кВт·год з податок на додану вартість.

Також враховувати необхідно оплату праці аналітика, амортизацію основних засобів, також утилізація відходів реагентів, згідно екологічних стандартів ISO. Відповідно до комерційних пропозицій ТОВ «Харків-Еко», вартість послуг, пов'язаних з відходами органічних розчинників, становить 0,65 євро за 1 л. Встановлено, що кількість витрат на утилізацію відходів після проведення аналізу методом рідинної хроматографії становить 0,01 євро. Слід зазначити, що «амортизація основних засобів» є значними витратами у вартості аналітичних досліджень різними методами. Це можна пояснити високою вартістю обладнання.

### 3.2.3. Оцінка екологічності запропонованих методик хроматографічного визначення УФ-фільтру

Незважаючи на чисельні підходи для визначення більш екологічної природи аналітичних процедур [64], лише «методологія AGREE» [65] використовує всі 12 принципів зеленої аналітичної хімії. Відповідно, екологічність поточного підходу була оцінена за допомогою програми «AGREE».

*а*




*б*

***в***

Рисунок 3.3. Аналітична шкала AGREE дослідження УФ-фільтрів методом рідинної хроматографії з використанням мобільної фази: *а* - етанол, *б*- 0,8% розчину оцтової кислоти, *в* – суміші ацетонітрилу: 0,5% розчину фосфорної кислоти (70:30 об./об.)

На рис. 3.3 наведено графічне зображення звіту AGREE та оцінку AGREE для кожного принципу зеленої хімії. Загальна шкала AGREE для запропонованих аналітичних методів рідинної хроматографії становила на рівні 64-67, що вказує на те, що методики не вимагають великих затрах електронних ресурсів і не призводять до забруднення навколишнього середовища.

**Висновки до розділу 3**

Беручи до уваги усі досліджені характеристики методик, можна зробити висновок, що всі методики рідиної хроматографії для визначення бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату є придатними, відповідають всім вимогам, що висуваються до методик для проведення контролю якості та можуть бути взаємозамінними в залежності від оснащення лабораторій та наявності ліцензії на роботу з прекурсорами.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Представлено огляд органічних УФ-фільтрів як активних інгредієнтів сонцезахисних засобів, підкреслено їх класифікацію та структурні характеристики.
2. Розглянуто такі фактори УФ-фільтрів, як фотостабільність, механізми дії, оптичні властивості та нормативний статус щодо їхньої хімічної структури. Ця інформація сприяє кращому розумінню сонцезахисної технології та підкреслюють важливість вивчення ефективності і безпеки засобів захисту від сонця.
3. Домінуючим методом визначення УФ-фільтрів є рідинна хроматографія. У переважній більшості опублікованих робіт використовувалися звичайні розділові колони С18 або С8. Через низький рівень УФ-фільтрів у біологічних зразках (наприклад, сеча, кров, молоко) необхідно виконати етапи екстракції та очищення перед процедурою визначення, щоб покращити межі виявлення.
4. Всі розглянуті методики рідиної хроматографії (з використанням рухомих фаз етанол; 0,8% розчин оцтової кислоти; суміші ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.) для визначення бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату є придатними для визначення УФ-фільтрів при сумісній присутності та іншими інгредієнтами косметичних засобів, відповідають всім вимогам, що висуваються до методик для проведення контролю якості та можуть бути взаємозамінними в залежності від оснащення лабораторій.

# СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ


1. Singer, S.; Karrer, S.; Berneburg, M. Modern sun protection. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019, *46*, 24–28.
2. Johnson, B.C.; Yoon, H.; Rice, J.P.; Parr, A.C. Chapter 1.2—Principles of Optical Radiometry and Measurement Uncertainty. In *Optical Radiometry for Ocean Climate Measurements*; Zibordi, G., Donlon, C.J., Parr, A.C., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2014; Volume 47, pp. 13–67.
3. Bernerd, F.; Passeron, T.; Castiel, I.; Marionnet, C. The Damaging Effects of Long UVA (UVA1) Rays: A Major Challenge to Preserve Skin Health and Integrity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, *23*, 8243.
4. Kimlin, M.G. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol. Aspects Med.* 2008, *29*, 453–461.
5. Heckman, C.J.; Chandler, R.; Kloss, J.D.; Benson, A.; Rooney, D.; Munshi, T.; Darlow, S.D.; Perlis, C.; Manne, S.L.; Oslin, D.W. Minimal Erythema Dose (MED) testing. *J. Vis. Exp.* 2013, *75*, e50175.
6. Shin, D.W. Various biological effects of solar radiation on skin and their mechanisms: Implications for phototherapy. *Anim. Cells Syst.* 2020, *24*, 181–188.
7. Dominguez, L.J.; Farruggia, M.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* 2021, *11*, 255.
8. Fivenson, D.; Sabzevari, N.; Qiblawi, S.; Blitz, J.; Norton, B.B.; Norton, S.A. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment. *Int. J. Women's Dermatol.* 2021, *7*, 45–69.
9. Geisler, A.N.; Austin, E.; Nguyen, J.; Hamzavi, I.; Jagdeo, J.; Lim, H.W. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021, *84*, 1233–1244. Mansour, O.T.; Venero, D.A. Insights into the

structure of sunscreen lotions: A small-angle neutron scattering study. *RSC Adv.* 2021, *11*, 14306–14313.

10. Daly, S.; Ouyang, H.; Maitra, P. Chemistry of sunscreens. In *Principles and Practice of Photoprotection*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2016; pp. 159–178.
11. Jesus, A.; Augusto, I.; Duarte, J.; Sousa, E.; Cidade, H.; Cruz, M.T.; Lobo, J.M.S.; Almeida, I.F. Recent Trends on UV filters. *Appl. Sci.* 2022, *12*, 12003.
12. Shaath, N.A. Ultraviolet filters. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2010, *9*, 464–469.
13. Савока, Д.; Пейс А. Біоакумуляція, біорозподіл, токсикологія та біомоніторинг фторорганічних сполук у водних організмах. *Ін-т Дж.* 2021 р., *22*, 6276.
14. Taylor, C.R.; Stern, R.S.; Leyden, J.J.; Gilchrest, B.A. Photoaging/photodamage and photoprotection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990, *22*, 1–15.
15. Kaidbey, K.H.; Kligman, A.M. Phototoxicity to a Sunscreen Ingredient: Padimate A. *Arch. Dermatol.* 1978, *114*, 547–549.
16. Bhattacharjee, D.; S, P.; Patil, A.B.; Jain, V. A comparison of Natural and Synthetic Sunscreen Agents: A Review. *Int. J. Pharm. Res.* 2021, *13*, 3494–3505.
17. Tarras-Wahlberg, N.; Stenhagen, G.; Larkö, O.; Rosén, A.; Wennberg, A.M.; Wennerström, O. Changes in ultraviolet absorption of sunscreens after ultraviolet irradiation. *J. Investig. Dermatol.* 1999, *113*, 547–553.
18. Sung, C.R.; Kim, K.-B.; Lee, J.Y.; Lee, B.-M.; Kwack, S.J. Risk Assessment of Ethylhexyl Dimethyl PABA in Cosmetics. *Toxicol. Res.* 2019, *35*, 131–136.
19. Pantelic, M.N.; Wong, N.; Kwa, M.; Lim, H.W. Ultraviolet filters in the United States and European Union: A review of safety and implications for the future of US sunscreens. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023, *88*, 632–646.
20. Urbach, F. The historical aspects of sunscreens. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2001, *64*, 99–104.

21. Holt, E.L.; Krokidi, K.M.; Turner, M.A.P.; Mishra, P.; Zwier, T.S.; Rodrigues, N.D.N.; Stavros, V.G. Insights into the photoprotection mechanism of the UV filter homosalate. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2020, *22*, 15509–15519.
22. *Cosmetics Directive. Allowed UV Filters: Annex VI, Regulation 1223/2009/EC on Cosmetic Products, as Amended by Regulation (EU) 2022/2195, OJ L 292*; Publication Office of the European Union: Luxembourg, 2022.
23. Sabzevari, N.; Qiblawi, S.; Norton, S.A.; Fivenson, D. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 1: Changing regulations and choices for optimal sun protection. *Int. J. Women's Dermatol.* 2021, *7*, 28–44.
24. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). *Scientific Advice on the Safety of Homosalate (CAS No 118-56-9, EC No 204-260-8) as a UV-Filter in Cosmetic Products*; European Union: Luxembourg, 2021.
25. Wang, J.; Pan, L.; Wu, S.; Lu, L.; Xu, Y.; Zhu, Y.; Guo, M.; Zhuang, S. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, *13*, 782.
26. Tampucci, S.; Burgalassi, S.; Chetoni, P.; Monti, D. Cutaneous Permeation and Penetration of Sunscreens: Formulation Strategies and In Vitro Methods. *Cosmetics* 2018, *5*, 1.
27. Stiefel, C.; Schwack, W. Photoprotection in changing times—UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, *37*, 2–30.
28. Gunia-Krzyżak, A.; Słoczyńska, K.; Popiół, J.; Koczurkiewicz, P.; Marona, H.; Pękala, E. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: Current use and future prospects. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2018, *40*, 356–366.
29. Duis, K.; Junker, T.; Coors, A. Review of the environmental fate and effects of two UV filter substances used in cosmetic products. *Sci. Total Environ.* 2022, *808*, 151931.
30. Surber, C. Letter to the Editor Regarding Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chem. Res. Toxicol.* 2021, *34*, 1935–1937.

31. Pavlou, P.; Siamidi, A.; Vlachou, M.; Varvaresou, A. UV filters and their distribution on the skin through safe. Non-penetrating vehicles. *J. Cosmet. Sci.* 2021, *72*, 298–324.
32. Commission Implementing Decision (EU) 2018/2013 on the Identification of 1,7,7-Trimethyl-3-(phenylmethylene)bicyclo [2.2.1]heptan-2-one (3-benzylidene camphor) as a Substance of Very High Concern Pursuant to Article 57(f) of Regulation (EC) No 1907/2006.
33. Scientific Committee on Consumer Products SCCP. *Opinion on Camphor Benzalkonium Methosulfate COLIPA n° S57*; European Union: Luxembourg, 2009.
34. Fourtanier, A.; Moyal, D.; Seité, S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, the cutaneous detrimental effects of UV exposure: A review of clinical study results. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2008, *24*, 164–174.
35. Wnuk, W.; Michalska, K.; Krupa, A.; Pawlak, K. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: Is it really safe for children and pregnant women? *Postep. Dermatol. Alergol.* 2022, *39*, 26–33.
36. Mao, J.F.; Li, W.; Ong, C.N.; He, Y.; Jong, M.-C.; Gin, K.Y.-H. Assessment of human exposure to benzophenone-type UV filters: A review. *Environ. Int.* 2022, *167*, 107405.
37. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). *Opinion on HAA299 (Nano), Preliminary Opinion 22 July 2021, Final Opinion 26-27 October 2021, SCCS/1634/2021*; European Union: Luxembourg, 2021.
38. Lawrence, K.P.; Sarkany, R.P.E.; Acker, S.; Herzog, B.; Young, A.R. A new visible light absorbing organic filter offers superior protection against pigmentation by wavelengths at the UVR-visible boundary region. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2022, *227*, 112372.
39. Gholap, A.D.; Sayyad, S.F.; Hatvate, N.T.; Dhumal, V.V.; Pardeshi, S.R.; Chavda, V.P.; Vora, L.K. Drug Delivery Strategies for Avobenzone: A Case Study of Photostabilization. *Pharmaceutics* 2023, *15*, 1008.

40. Ceresole, R.; Han, Y.K.; Rosasco, M.A.; Orelli, L.R.; Segall, A. Drug-excipient compatibility studies in binary mixtures of avobenzone. *J. Cosmet. Sci.* 2013, *64*, 317–328.
41. Bastien, N.; Millau, J.F.; Rouabhia, M.; Davies, R.J.H.; Drouin, R. The sunscreen agent 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid photosensitizes the formation of oxidized guanines in cellulo after UV-A or UV-B exposure. *J. Investig. Dermatol.* 2010, *130*, 2463–2471.
42. Wongkom, L.; Jimtaisong, A. Novel biocomposite of carboxymethyl chitosan and pineapple peel carboxymethylcellulose as sunscreen carrier. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, *95*, 873–880.
43. Balaguer, A.; Salvador, A.; Chisvert, A.; Meliá, M.; Herráez, M.; Díez, O. A liquid chromatography-fluorimetric method for the in vitro estimation of the skin penetration of disodium phenyldibenzimidazole tetrasulfonate from sunscreen formulations through human skin. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006, *385*, 1225–1232.
44. Pigatto, P.D.; Guzzi, G.; Schena, D.; Guarrera, M.; Foti, C.; Francalanci, S.; Cristaudo, A.; Ayala, F.; Vincenzi, C. Photopatch tests: An Italian multicentre study from 2004 to 2006. *Contact Dermat.* 2008, *59*, 103–108.
45. Scientific Committee on Consumer Safety SCCS. *Opinion on 2,2'-Methylene-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (Nano Form) Submission III COLIPA n° S79*; European Union: Luxembourg, 2015.
46. Ashby, J.; Tinwell, H.; Plautz, J.; Twomey, K.; Lefevre, P.A. Lack of binding to isolated estrogen or androgen receptors, and inactivity in the immature rat uterotrophic assay, of the ultraviolet sunscreen filters Tinosorb M-active and Tinosorb S. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2001, *34*, 287–291.
47. Bos, J.D.; Meinardi, M.M.H.M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 2000, *9*, 165–169.
48. Anna Wypych, G.W. *Databook of UV Stabilizers*; ChemTec Publishing: Toronto, ON, Canada, 2020.

49. Surber, C.; Plautz, J.; Dähnhardt-Pfeiffer, S.; Osterwalder, U. Nano is Bigger! Issues and challenges with nanoparticulate UV-filters (NP-UVF). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021, *35*, e406–e408.

50. Bacqueville, D.; Jacques-Jamin, C.; Lapalud, P.; Douki, T.; Roullet, N.; Sereno, J.; Redoulès, D.; Bessou-Touya, S.; Duplan, H. Formulation of a new broad-spectrum UVB + UVA and blue light SPF50+ sunscreen containing Phenylene Bis-Diphenyltriazine (TriAsorB), an innovative sun filter with unique optical properties. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022, *36*, 29–37.

51. EC. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products. *OJ L* 2009, *342*, 59–209.

52. Giokas, D.L.; Salvador, A.; Chisvert, A. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. *Trends Anal. Chem.* 2007, *26*, 360–374.

53. Vila, M.; Lamas, J.P.; Garcia-Jares, C.; Dagnac, T.; Llompart, M. Optimization of an analytical methodology for the simultaneous determination of different classes of ultraviolet filters in cosmetics by pressurized liquid extraction–gas chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2015, *1405*, 12–22.

54. Wu, Y.W.; Jiang, Y.Y.; Liu, J.F.; Xiong, K. Cloud point extraction combined with micellar electrokinetic capillary chromatography determination of benzophenones in cosmetic matrix. *Electrophoresis* 2008, *29*, 819–826.

55. Ma, T.; Li, Z.; Niu, Q.; Li, Y.; Zhou, W. Double dispersant-assisted ionic liquid dispersive liquid–liquid microextraction coupled with capillary electrophoresis for the determination of benzophenone-type ultraviolet filters in sunscreen cosmetic product. *Electrophoresis* 2015, *36*, 2530–2537.

56. Yang, H.Y.; Li, H.F.; Ito, M.; Lin, J.M.; Guo, G.S.; Ding, M.Y. Combination of dynamic hollow fiber liquid-phase microextraction with HPLC analysis for the determination of UV filters in cosmetic products. *Sci. China Chem.* 2011, *10*, 1627–1634.

57. Постанова Кабінету Міністрів України від 20.01.2021 р. № 65 «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію»,

Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 6. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. — 424 с.].

58. Escamilla P. C., Giner E. de les N. D. , Talamentes S. Rapid LC Determination of UV Filters in Cosmetics using Ethanol as the Mobile Phase. LCGC Europe. 2009. Vol. 22, Iss. 11. P. 562–568
59. Determination of Ten Active Ingredients in Sunscreen-Containing Products in a Single Injection. *Dionex Corporation: Passion. Power. Productivity*. 2016. 6 p.
60. Imamovic´ B., S˘ober M., Bec˘ic E. Identification and determination butylmethoxydibenzoylmethane in the presence benzophenone-3 and ethylhexylmethoxycinnamate in suncare preparation. *International Journal of Cosmetic Science*. 2009. № 31. P. 383–389
61. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. - Т. 1. - 1128 с.
62. Titenko L. V. Evaluation and Calculation in the Pharmaceutical Industry. *Finance, Accounting and Audit*. Kyiv: KNEU. 2019. 25 p.
63. Baktiyar M. Z., Ishaq B. M., Reddy L. S. S., Sreenivasulu M. Method Development and Validation for Estimation of related Substances in Tilorone Dihydrochloride using RP-HPLC. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021. № 14 (6). P. 3319–3324.
64. Gałuszka A., Migaszewski Z. M., Konieczka P., Namieśnik J. Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *Trends in Analytical Chemistry*. 2012. № 37. P. 61–72

# Додатки

***ДОДАТОК А***

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра медичної хімії
Кафедра загальної хімії
Кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології

Ministry of health of Ukraine
Ministry of education and science of Ukraine
National university of pharmacy
Pharmaceutical chemistry department
Medicinal chemistry department
General chemistry department
Analytical chemistry and analytical toxicology department

# MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES

**Матеріали**
**Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines»,**
**18 травня 2023 року**

**Materials**
**of the International Internet Conference 'Modern chemistry of medicines',**
**May 18, 2023**

**ХАРКІВ**
**KHARKIV**
**2023**

***Продовження додатку А***



**ОГЛЯД АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ОРГАНІЧНИХ УЛЬТРАФІОЛЕТОВИХ ФІЛЬТРІВ У КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ**

Семенюк Н.І., Мала О.Д., Бевз О.В., Перехода Л.О.
***Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна***
*nataliasemen77@gmail.com*

**Вступ.** В останні десятиліття спостерігається прогресивне збільшення УФ-випромінювання через виснаження озонового шару стратосфери. Це сприяє збільшенню кількості шкідливих впливів на здоров'я людини, зокрема на шкіру, таких як опіки, фотостаріння, пошкодження імунної системи, птеригіум або рак. Відповідно, щоб захистити шкіру людини від шкідливого впливу сонячного світла, кількість засобів особистої гігієни, що містять УФ-фільтри, швидко зростає. В даний час оціночний обсяг виробництва УФ-фільтрів досягає 26,9 млн. тонн. УФ-фільтри часто додають до всіх типів засобів особистої гігієни, таких як лосьйони, шампуні, креми, засоби після гоління, засоби для макіяжу тощо.

У Регламенті Європейського Союзу 1223/2009 – Положення про косметичні засоби визначають УФ-фільтри як «речовини, призначені виключно або головним чином для захисту шкіри від певного УФ-випромінювання шляхом поглинання, відбиття або розсіювання УФ-випромінювання». УФ-фільтри поділяються на дві групи: органічні (хімічні) УФ-фільтри, які поглинають УФ-світло, а також неорганічні (фізичні) УФ-фільтри, які відбивають і розсіюють УФ-випромінювання. У хімічній будові УФ-фільтрів міститься одне або кілька бензольних кілець, які іноді сполучені карбонільними групами. За хімічною структурою їх класифікують на: похідні бензофенону, *п*-амінобензойна кислота та її похідні, саліцилати, циннамати, похідні камфори, похідні триазину, похідні бензотриазолу, похідні бензімідазолу та ін. Однією з найпоширеніших груп УФ-фільтрів є бензофенони, зокрема бензофенон-3, який ще у 2012 році був класифікований Агентством з охорони навколишнього середовища США як «хімічна речовина великого обсягу виробництва».

Завдяки щоденному використанню косметичних засобів, що містять УФ-фільтри, такі сполуки поглинаються шкірою в організм, де можуть метаболізуватися і зрештою біоакумулюватися та/або виводитися. Поглинання шкірою може призвести до побічних ефектів, таких як дерматит, а також до мутагенної, канцерогенної та естрогенної активностей.

**Мета. Провести огляд аналітичних методик** визначення УФ-фільтрів у косметичних засобах, визначитись з особливостями підготовки зразків та меж виявлення, точності і відтворюваності запропонованих методик.

**Матеріали та методи.** Проведення огляду літератури щодо УФ-фільтрів, їх хімічної будови, нормування вмісту та методик визначення.

**Результати та їх обговорення.** Підготовка зразка залежить від типу косметичного засобу, цільових аналітів і методики, яка буде використана. Загалом приготування косметичного зразка не вимагає складної попередньої обробки засобу. Це пояснюється тим, що вміст УФ-фільтрів в косметичних засобах є достатньо високим на рівні 5-10%, крім того, стверджується, що за

***Продовження додатку А***



останні десятиліття методи визначення УФ-фільтрів у косметиці не надто модифікувалися та у більшості випадків (приблизно 90%) для аналізу використовується рідинна хроматографія, яка дозволяє проводити прямий аналіз.

Початкова підготовка зразка полягає в розчиненні зразка косметичного засобу в ретельно підібраному розчиннику (зазвичай етанол, метанол, етилацетат, вода, тетрагідрофуран). Етапу розчинення косметичного зразка може передувати гомогенізація, залежно від типу косметичного продукту (тобто консистенції). Наступні кроки процедури можуть включати обробку зразка ультразвуком протягом кількох хвилин (5–30 хв, 40 ◦C), магнітне змішування, механічне струшування або центрифугування (1–20 хв, 3500–14800 об/хв), що може допомогти прискорити розчинення.

У більшості публікацій приводяться методики аналізу методом рідинної хроматографії з оберненою фазою в поєднанні з УФ-видимим детектором з однією довжиною хвилі або з діодною матрицею, що дає можливість отримати весь УФ-спектр для всіх піків. Найбільш використовуваною нерухомою фазою є традиційний тип октадецилсиликату (С18), але також октисилікат (С8) і амід (С16). У разі поділу з оберненою фазою найбільш часто використовують такі розчинники, як вода, метанол, тетрагідрофуран, ацетонітрил або їх суміші. Більш екологічні аналітичні методики включають використання суміші етанол–вода в рухомій фазі. Практикуються також ізократичний або градієнтний режими елюції.

Деякі речовини можуть бути додані до елюенту, щоб скоротити пікове відставання, наприклад, оцтова кислота у випадку визначення бензофенону-3. Для буферизації використовують такі реагенти, як натрію фосфат або ацетат, амонію ацетат. В якості рухомої фази використовується гідроксипропіл-β-циклодекстрин – модифікатор для покращення роздільної здатності між різними аналітами.

Деякі публікації описують використання газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією для визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах, з використанням N,O-біс(триметилсиліл)трифторацетаміду та ангідриту оцтової кислоти як дериватизуючих реагентів. Газова хроматографія використовується в процедурах дериватизації з силілюючими реагентами, які можуть збільшити летючість УФ-фільтра, а також чутливість.

Окрім рідинної та газової хроматографії, існує також кілька інших методів розділення. Одним із них є міцелярна електрокінетична хроматографія, яка використовує непокриті кремнеземні капіляри та додецилсульфат натрію як поверхнево-активну речовину. Інші включають тонкошарову хроматографію, надкритичну рідинну хроматографію та вольтамперометрію прямокутної хвилі

Всі методики характеризуються межею визначення УФ-фільтра в зразках на рівні від 0,02 мкг/мл до 20 мкг/мл, тобто є високочутливими, специфічними та можуть розглядатись для проведення контролю якості косметичних засобів залежно від устаткування лабораторії та косметичного підприємства.

**Висновки.** Проведено огляд літератури щодо методів визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах.

***Продовження додатку А***

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра фармацевтичної хімії
Кафедра медичної хімії
Кафедра загальної хімії
Кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології

# СЕРТИФІКАТ №301

Цим засвідчується, що

## Семенюк Н. І.

брав (-ла) участь у Міжнародній internet-конференції
**«Modern chemistry of medicines»**
(тривалість - 8 годин)
18 травня 2023 р., м. Харків, Україна

Посвідчення Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» № 550 від 19.12.2022 року

В. о. ректора НФаУ, проф. Алла КОТВІЦЬКА

Проректор з науково-педагогічної роботи, проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

***ДОДАТОК Б***

Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет

# ДИПЛОМ
## І СТУПЕНЯ

нагороджується

**Наталія СЕМЕНЮК**

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії

IV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

# YOUTH PHARMACY SCIENCE

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф. Алла КОТВІЦЬКА

*Ф А 2.2.1-32-366*

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**
**Завідувачка кафедри**
**медичної хімії**

**Ліна ПЕРЕХОДА**
« 23 » серпня 2023 року

**ЗАВДАННЯ**
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Семенюк Наталія Ігорівна**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Косметичні засоби та визначення УФ-фільтрів в них»
керівник кваліфікаційної роботи: Бевз Олена Валеріївна, к.фарм.н,
затверджений наказом НФаУ від « 23 » жовтня 2023 року № 233

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: провести аналіз ринку косметичних засобів, до складу яких входять ультрафіолетові фільтри; ознайомитися з чинним законодавством та вимогами, що висуваються для контролю якості косметичних засобів.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):

- підібрати оптимальні методики для визначення УФ-фільтрів (бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату) в косметичних засобах при сумісній присутності та з урахуванням інших компонентів косметичних засобів;
- провести розрахунок точності, економічності та екологічності методик рідинної хроматографії для визначення УФ-фільтрів;
- порівняти отримані результати та зробити висновок про методики рідинної хроматографії визначення УФ-фільтрів в косметичних засобах.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 3 , рисунків – 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім’я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта | Підпис, дата | |
|---|---|---|---|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| 1 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | 22.08.2023 | 22.08.2023 |
| 2 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | 09.10.2023 | 09.10.2023 |
| 3 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | 25.10.2023 | 25.10.2023 |

7. Дата видачі завдання: « _22_ » _ серпня _ 2023 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка |
|---|---|---|---|
| 1 | Формулювання мети, задач, об’єкту та предмету досліджень. Складання розширеного плану та опрацювання етапів виконання кваліфікаційної роботи. | Вересень 2023 р | **виконано** |
| 2 | Аналіз літературних джерел та проведення загального літературного огляду за напрямком теми. Написання І-го розділу роботи (літературний огляд). | Жовтень 2023 р. | **виконано** |
| 3 | Проведення аналізу об’єкту та предмету досліджень, аналіз ситуації на базі стажування. Написання ІІ-го розділу роботи | Жовтень 2023 р. | **виконано** |
| 4 | Розробка прикладних пропозицій. Оформлення ІІІ-го розділу роботи з обґрунтуванням раціональності висунутих пропозицій. | Листопад 2023 р. | **виконано** |
| 5 | Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії | Грудень 2023 | **виконано** |

**Здобувач вищої освіти** _____ Наталія СЕМЕНЮК

**Керівник кваліфікаційної роботи** _____ Олена БЕВЗ

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233**
**по Національному фармацевтичному університету**
**від 23 жовтня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

| № з/п | Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою) | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою) | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Семенюк Наталія Ігорівна | Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах | Selection of analytical methods for the determination of organic ultraviolet filters in cosmetic products | ас. Бевз О. В. | доц. Головченко О. С. |

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату* *Н. В. Фоменко*

*Ф А2.8-47-110*

**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти**

№ 124437 від « 22 » січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Семенюк Наталії Ігорівна, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах / Selection of analytical me-thods for the determination of organic ultraviolet filters in cosmetic products», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,**
**професор** **Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**
**20%**

*Ф А 2.2.1-32-353*

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Наталії СЕМЕНЮК**

**на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах».**

**Актуальність теми.** Згідно чинного законодавства України, косметичні засоби, до складу яких входять фармакологічно активні речовини та компоненти, що можуть викликати алергію, піддаються повному хімічному контролю. До таких складових відносяться ультрафіолетові фільтри, які необхідно контролювати в складі косметики. Тому, актуальним є підбір методик, виходячи із точності, вартості та екологічності для проведення визначення ультрафіолетових фільтрів в присутності інших складових косметичних засобів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Практична цінність результатів кваліфікаційної роботи полягає у отриманні даних щодо валідаційних характеристик, розрахунку вартості реактивів для проведення аналізу та екологічність методик хроматографічного визначення ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах з використанням різних рухомих фаз.

**Оцінка роботи.** Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Наталії СЕМЕНЮК за актуальністю та об’ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____ Олена БЕВЗ

«08» грудня 2023 р.

*Ф А 2.2.1-32-356*

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Наталії СЕМЕНЮК**

**на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах».**

**Актуальність теми.** Перед пропонуванням методів для проведення аналізу і введення до специфікацій, необхідно наведення обґрунтування, яке включає відповідність методики усім сучасним вимогам та чинному законодавству. Тому дослідження розрахунку невизначеності запропонованих методик визначення ультрафіолетових фільтрів в складі косметичних засобів, вартості реактивів, а також екологічність методик є актуальними.

**Теоретичний рівень роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та сучасних методів аналізу для проведення досліджень ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Запропоновано визначення бутилметоксидибензоїлметану, фенілбензімідазолсульфонової кислоти, октокрилену та етилгексилсаліцилату в складі косметичних засобів проводити методом рідиної хроматографії, з використанням рухомих фаз етанол; 0,8% розчин оцтової кислоти або суміші ацетонітрил: 0,5% фосфорна кислота (70:30 об./об.) в залежності від оснащення лабораторій.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Результати, отримані в кваліфікаційній роботі можуть використовуватись в подальшому при виборі рухомої фази хроматографічного визначення ультрафіолетових фільтрів для проведення аналізу косметичних засобів.

**Недоліки роботи.** Принципових зауважень до роботи немає.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота Наталії СЕМЕНЮК «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах» виконана на високому рівні, отримані результати не викликають сумнівів, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«13» грудня 2023 р.

*Ф А2.2.1-91-287*

**ВИТЯГ**

**з протоколу № 6 від 21 грудня 2023 р.**

**засідання кафедри медичної хімії**

**Національного фармацевтичного університету**

**ПРИСУТНІ**:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, доц. Зоя КОВАЛЕНКО ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм18(5,6з)-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Наталії СЕМЕНЮК на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах»

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм18(5,6з)-01а групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Наталії СЕМЕНЮК на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах», керівник – асистент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Олена БЕВЗ.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати кваліфікаційну роботу Наталію СЕМЕНЮК до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,**
**професор** **Ліна ПЕРЕХОДА**

**Секретар кафедри медичної хімії,**
**доцент** **Марина РАХІМОВА**

*Ф А2.2.1-32-042*

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ**

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ**

**ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Наталія СЕМЕНЮК до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Підбір аналітичних методів визначення органічних ультрафіолетових фільтрів у косметичних засобах»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Наталія СЕМЕНЮК виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи
_____ Олена БЕВЗ
«08» грудня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Наталія СЕМЕНЮК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії
_____ Ліна ПЕРЕХОДА
«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії
« 05 » лютого 2024 р.
З оцінкою _____
Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор
_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/