

ФБУЗ ФЦГИЭ Ростпотребнадзор

Информационный ресурс

И. Т. В. Б. Р. Е. Д. А. Г.
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО СЛУЖАЩЕГО ВРАЧА РОССР
ДОКТОР СПЕЦИАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ Л. Г.
"Здравоохранение"
"ноябрь 1991 года
№ 05РУ/ЗДНДО

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
№ 01 ПРОВЕДАНИЯ ГАССИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГЕНИУМОВ
КОМПЬЮТЕРНЫХ СРЕДСТВ В ЧССЕНИИ ИМ НИВОСТИМ

КОНТРОЛЬНЫЙ
ЭКЗЕМПЛЯР
ФГУЗ
ФЦГИЭ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

У Т В Е Р Ж Д А ю:
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО ГОСУДАРСТ-
ВЕННОГО САИТА ДОРОГО-ВРАЧА РСФСР
Логинов
"30" ноября 1991 года

ОБЗУ/ЗЧО

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГРЕДИЕНТОВ
КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Развитие косметической отрасли промышленности, связанное с интенсивным синтезом и внедрением косметических полуфабрикатов, заинтересовавших науку, диктуется необходимостью их شاملного токсикологического контроля с целью обеспечения выпуска высококачественной продукции, безвредной для потребителя.

Косметические изделия, в частности, косметические кремы, зубные пасты, лосьоны, эликсиры, средства декоративной косметики – губные помады, пудры, тени для век, тушь для ресниц и т.п., представляют собой сложную, многокомпонентную систему, в состав которой входят жировые, структурообразующие, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, наполнители, красители, специальные добавки (антимикробные, фотозащитные, антиоксиданты и др.), биологически активные вещества, отдушки. Последние в свою очередь представляют смесь различных синтетических душистых веществ.

Настоящие указания предусматривают программу токсикологических исследований разных ингредиентов косметических средств с целью их гигиенического регламентирования в готовых парфюмерно-косметических изделиях с учетом назначения, форм и условий применения.

В таблице I представлен перечень отдельных ингредиентов косметических средств, основные косметические изделия, в состав которых

ФБУЗ ФЦГИЭ Ростехнадзора
Информационный центр по аттестации и сертификации косметической продукции

Таблица 1

Ингредиенты или полуфабрикаты косметических средств		Форма применения					
Ингредиенты или полуфабрикаты косметических средств		:Основные пути воздействия на человека					
и его производные		:Форма применения	+	+	+	-	
Эмульгаторы-воски, спирты, стеарин, воск, спирт, пав с ампульными свойствами		:Кремы, губ.помады, шампуни, лосьоны, ополаскиватели	+	+	+	-	
Структурообразующие - воски, спирты		:Кремы, кремообраз.шампуни, ополаскиватели, губ.помады	+	+	+	-	
П А В		:Шампуни, зуб.пасты, ополоск.краски для волос	+	+	+	-	
Солбодизайнеры		:Лосьоны	+	+	+	-	
Гелеобразующие		:Целеборазные шампуни, зуб.пасты, средства для рук, дезодоранты	+	+	+	-	
Растворители-спирты, эфирные, гликоли, ГЭги		:Лаки для ногтей, смывки лака, эликсиры, губ.помады, кремы	+	+	+	-	
Наполнители-тальк, каслин и др.		:Пудры, тональные кремы, крем-маски, тени для век	+	+	+	-	
Красители неорганические, органические		:Средства декоративной косметики, кремы, лосьоны, краски для волос, шампуни ит.п.	+	+	+	-	
Отдушки		Во всех изделиях	+	+	+	-	
Биологически активные в-ва, витамины, ферменты и Т.д.		Кремы, лосьоны, шампуни	+	+	+	-	
Спец. добавки: антиоксидантные, фотозащитные, отбеливающие, пленкообразующие антиоксиданты антикариесные, реминерализующие		:Кремы, кремообразные шампуни, бальзамы и т.п., средства, губ.помады, лосьоны, дезодоранты зуб.пасты	+	+	+	-	

Обозначения: + — поступление возможно указанным путем
— отсутствие поступления указанным путем

они могут входить (т.е. формы их применения), и основные пути контакта с потребителем, применение эти изделия.

Представленные в таблице I градации позволяют планировать первоочередность, последовательность и объем проведения токсикологических исследований косметических полуфабрикотов.

Токсикологическая оценка ингредиентов косметических средств проводится с целью предварительного отбора и последующего установления безопасных уровней воздействия, позволяющих регламентировать его содержание в рецептурах готовых изделий.

Косметические изделия также проходят доклиническую стадию изучения на животных для подтверждения безопасности композиции, содержащей новые ингредиенты, в целом и возможности передачи на клинический апробацию.

Настоящие методические рекомендации относятся к этапу проведения токсикологических исследований косметических полуфабрикотов в эксперименте на животных.

2. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОЦЕНКЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИНГРЕДИЕНТОВ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

2.1. Изучению подлежат все новые синтетические и натуральные соединения, перспективные к применению в косметической промышленности, а также применение, но не имеющие токсикологической характеристики. Объем токсикологических исследований для каждого соединения должен быть дифференцированным и определяться прежде всего его принадлежностью к химическим классам и степенью изученности последних, кроме этого должны учитываться назначение, состав и условия применения косметического изделия, в состав которого будет входить изучаемый полуфабрикат.

Схема проведения токсикологических исследований ингредиентов косметических средств представлена в таблице 2.

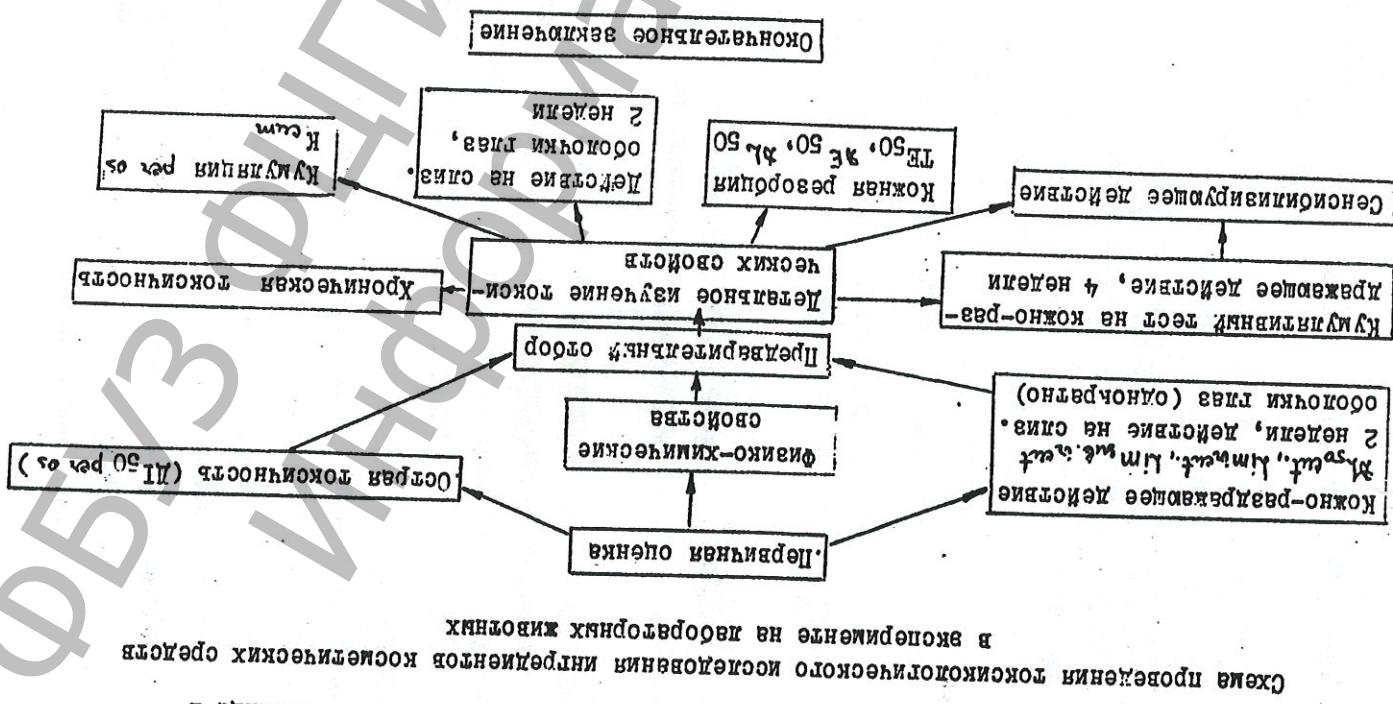
2.2. При передаче ингредиента для токсикологического изучения разработчик в пояснительной записке должен представить все сведения о нем с указанием наименования (химического, торгового и синонимов), физико-химических свойств (молекулярная масса, летучесть, растворимость в воде и растворителях), степени чистоты, количества и качественные примеси, стабильности, методики определения в составе рецептур. Представляются предполагаемые условия применения в составе готового изделия (кратность использования и т.п.).

2.3. Первичный отбор поступающих для исследования соединений основывается, кроме анализа физико-химических свойств, на двух показателях — острой токсичности и степени раздражающего действия (на кожу и слизистые оболочки глаз), лимитирующих возможность их применения в косметических изделиях, и решает вопрос о целесообразности проведения дальнейших исследований (I-й этап изучения).

2.4. Отобранные косметические полуфабрикаты далее подвергаются комплексному токсикологическому исследованию (2-ой этап изучения) в подострых и хронических опытах, условия которых (продолжительность, дозы или уровни воздействия, их пути, набор тестов и т.д.) лимитируются путем его поступления в организм.

Выводы. Оценка острой токсичности косметического сырья

3.1. Острая токсичность устанавливается не менее, чем на двух видах животных (мыши, крысы) при введении вещества в желудок и ингаляции. Количество животных в каждой группе должно быть не менее 8-10 особей. При установлении LD₅₀ на одном виде животных, для другого возможно применение метода одной точки. Вещество в неразведенном виде или в виде раствора, взвеси, эмульсии в индифферентном растворителе (вода, подсолнечное масло, 3%-ный крахмальный клейстер) вводится в желудок животных через специальный зонд при помощи шприца



- представления заключения фармкомитета или других медицинских учреждений о биологической активности этих соединений;
- строго регламентации их безопасных уровней в рецептурах изделий по показателям углубленных исследований (см. п. 9);
- наличия методов контроля в составе косметических композиций.

3.3. Средне-смертельная концентрация при ингаляционном пути

поступлении (С150) устанавливается для всех легких косметических полупродуктов. При этом необходим метод химического анализа их в воздухе. При отсутствии метода ингаляционная загарка проводится в условиях статической насыщающей концентрации соединения при обычной комнатной температуре. Концентрации создаются в герметично закрытом 10-литровом эксикаторе, куда за сутки до опыта помещается чашка Петри с налитым в нее веществом. Подопытные животные (мыши) помещаются в эксикатор на 1 час, контрольные животные на такой же срок помещаются в пустой эксикатор. Сравнительная оценка поведения и состояния животных позволяет охарактеризовать опасность ингаляционного воздействия продукта.

Химический полупродукт не должен вызывать гибели или клинической картины интоксикации подопытных животных при ингаляции насыщающих концентраций.

3.4. По величине С150 и Д150 косметические полупродукты должны относиться к 3 и 4 классам веществ, умеренно и мало опасных для развития острого отравления, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 "Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности".

3.5. Вещества, относящиеся к 1 и 2 классам опасности не должны допускаться к использованию в рецептурах косметических средств.

3.6. В виде исключения могут допускаться к использованию вещества 2-го класса опасности по Д150 (например, консерванты и другие биологически активные вещества) при следующих условиях:

Вводимый объем не должен быть более 1 мл для мышей и 5 мл для крыс. Перед введением вещества и после него животные не должны получать пищу в течение 2-3 часов.

Величина Д150 вычисляется с помощью одного из статистических методов (Кербера, пробит-анализа и т.п.).

4. Колло-раздражающее действие

4.1. Исследование колло-раздражающего действия в острых и повторных опытах проводится с целью получения представления о наличии или отсутствии у нового косметического полу-продукта способности раздражать кожу подопытных животных. Установление порога раздражающего действия ($L_{im,ef}$), подпрототой (исследуемый) концентрации сопоставления этих уровней с намечаемым к введению в рецептуру готового изделия к заложение пепельное, обладающих раздражающим эффектом, на этом этапе изучения.

4.2. Исследование колло-раздражающего действия косметических полу-продуктов проводится на кроликах породы "шиншилла" (масса 2,0 - 3,0 кг) и морских свинках светлой масти (масса 250-300 г). Количества кроликов не менее 2-х на каждую испытуемую концентрацию вещества, морских свинок в группе - 10-15 особей. Поскольку установление пороговых и подпороговых концентраций соединений требует значительного количества животных, а также с учетом того, что чувствительность кожи снижается в последовательности: кролик → морская свинка → человек, целесообразно в хронических опытах использовать морских свинок.

4.3. За сутки до эксперимента шерсть животных тщательно выстригается на симметричных участках обеих боков, один из которых служит контролем. Обязательным является также наличие контактной групппы животных. Площадь обрабатываемой поверхности кожи должна быть стандартной и составляет 5-8% поверхности тела животного, что соответствует

Экспозиции животные находятся в фиксированном состоянии (специальные стакки, подгужсткие воротники для кроликов, индивидуальные домики для морских свинок). Соединения наносятся на правый бок ежедневно открытым способом, на левый, контрольный бок наносится растворитель. В зависимости от назначения и условий применения в соответствии с аннотацией препарат либо оставляют на коже (ингредиент, входящий в состав кремов), либо смывают через определенное время (компоненты красок для волос), либо повторно наносят в течение дня (ингредиенты губных помад) и т.п.

4.4. Изучение местного раздражающего действия на кожу начинается с аппликаций вещества и его разведенений в количестве: для жидкостей - несколько капель до высыхания, для твердых веществ - 50%-ного раствора или мази, приготовленной на мазевой основе. Поскольку чаще всего косметическое сырье не растворяется в воде и нейтральных растворителях, в качестве разбавителей или мазевой основы могут быть использованы 70% этиловый или изопропиловый спирты, ацетон, жидкай фракция ланолина, растительные масла, ланolin иногда могут вызывать раздражение, поэтому необходимо иметь либо контрольную группу животных, либо наблюдать контрольные участки кожи подопытной группы, обрабатываемые разбавителями. Использование в качестве растворителя вазелина, парфюмерного (минерального) масла не рекомендуется, поскольку эти продукты сами могут вызывать раздражение.

4.5. Раздражающее действие косметических полупродуктов изучается в остром опыте (однократное воздействие), подостром (повторное ежедневное воздействие в течение 2-х недель) и хроническом. Длительность хронического эксперимента составляет от 2 до 18 месяцев и определяется как продолжительность применения продукта в составе косметического изделия, так и другими показателями, в частности, назначением соединения (живое сырье, эмульгатор, консервант) и принадлежностью к химическому классу (см. п. 9).

4.6. При нанесении изучаемых соединений в течение 4-часовой

экспозиции животные находятся в фиксированном состоянии (специальные стакки, подгужсткие воротники для кроликов, индивидуальные домики для морских свинок). Соединения наносятся на правый бок ежедневно открытым способом, на левый, контрольный бок наносится растворитель. В зависимости от назначения и условий применения в соответствии с аннотацией препарат либо оставляют на коже (ингредиент, входящий в состав кремов), либо смывают через определенное время (компоненты красок для волос), либо повторно наносят в течение дня (ингредиенты губных помад) и т.п.

4.7. Оценка местного действия на кожу. Реакция кожи оценивается сразу после окончания экспозиции и на следующие сутки перед повторным нанесением продукта. Оценка степени выраженности эритемы кожи кроликов проводится визуально, морских свинок - с помощью колориметрической линейки С.В.Суворова, и выражается в баллах. Применяются и другие показатели функционального состояния кожи: толщина кожной складки, температура, сопротивляемость кожи постоянному электрическому току,нейтрализующая способность. Результаты измерений должны быть статистически обработаны, а выводы сделаны с учетом критерия верности всего комплекса отеческих изменений.

4.8. При наличии признаков раздражающего действия от однократного нанесения нативного соединения или его 50% мази необходимо установление порогового и подпорогового (недействующего) уровней при повторных аппликациях соединений. Порог раздражающего действия () косметических полупродуктов равен минимальной концентрации, вызывающей раздражающий эффект силой не более 1 балла у 50% подопытных животных при двухнедельных ежедневных аппликациях.

4.9. Кратность разбавления изучаемого соединения должна быть прократной: 50-25-10-5-1 и менее % в зависимости от предполагаемого назначения.

4.10. В тех случаях, когда соединение обладает раздражающим действием на уровне концентраций, предполагаемых к использованию, делается вывод о его непригодности к применению в косметических изделиях.

4.11. Величина концентраций соединения в разбавителе, характеризующие порог раздражющего действия в подостром эксперименте и действующий уровень, которые превышают или совпадают с предполагаемыми к использованию, являются отрывными количественными критериями для выбора сенсибилизирующей или "рабочей" концентрации в эксперименте по изучению сенсибилизирующего действия косметического сырья.

5. СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

5.1. Изучение сенсибилизирующих свойств косметического сырья проводится двумя методами – однократного внутрикожного введения и повторных эпикутанных аппликаций на морских свинках светлой масти по 8–10 особей в группе.

5.2. Подготовка животных проводится так же, как и для оценки кожно-раздраждающего действия (п. 4.3).

5.3. При использовании метода однократного внутрикожного введения 50–100 или 200 мкг продукта, разведенного в дистиллированной воде, ацетоне, спирте и пр. растворителях, вводится туберкулиновым шприцом однократно в объеме 0,02 мл в кожу наружной поверхности уха подопытных морских свинок, контрольной группе вводится растворитель в аналогичном объеме.

5.4. Выявление эффекта сенсибилизации проводится на 10-й день с помощью нанесения на кожу бока раздражающей дозы, которая предварительно определяется на других группах животных в однократных опытах и представляет собой подпороговую дозу по раздражающему эффек-

ту. Число реакции проходит через 24 часа.

5.5. Может быть применена конъюнктивальная проба, при которой разрешающая концентрация, вводимая в конъюнктивальный мешок глаза животных на 10-й день, также предварительно устанавливается на других группах животных в однократных опытах по оценке раздраждающего действия продукта наслизистые оболочки глаз и соответствует подпороговому, недействующему уровню. Число реакции проводится через 15 минут и 24 часа. Оценка реакции проводится в соответствии с общепринятыми подходами.

5.6. Положительный эффект свидетельствует о потенциальной аллергической опасности продукта при внутрикожном пути поступления, который, однако, не является адекватным реальным условиям контакта потребителей с косметическими ингредиентами. Кроме того, применение этого метода ограничено возможностями разведения косметического сырья в индиферентных растворителях. В связи с этим основным и необходимым методом оценки сенсибилизирующих свойств изучаемых продуктов является метод повторных эпикутанных аппликаций, отвечающий специфике воздействия косметических средств.

5.7. Косметический полупродукт наносится на кожу бока морских свинок в концентрации, являющейся подпороговой по раздражающему действию (предварительно установленному при повторном, 2-недельном воздействии), 20 раз в течение месяца. Выявление эффекта сенсибилизации проводится после 10 и 20 аппликаций путем нанесения раздражющей концентрации продукта на интактный бок. Разрешающая концентрация равна пороговой по раздражающему действию в однократном эксперименте.

5.8. Кожные тесты и конъюнктивальная проба должны дополняться рядом лабораторных иммунологических специфических и неспецифических методов оценки сенсибилизации, выбор которых проводится с учетом

сложности состава косметического полуцюдкта, его растворимости в воде и органических растворителях, пр. недлелности к определенным химическим классам.

5.9. По окончании опытов кожа животных подвергается гистологическому исследованию. Гисто-морфологическое сравнительное исследование биопсированной кожи подопытных и контрольных животных может дать необходимый дополнительный материал (особенно при количественной оценке) для решения вопроса истинности сенсибилизирующего эффекта.

5.10. Оценка сенсибилизирующего действия проводится по числу животных, давших аллергические реакции, с учетом комплекса всех примененных методик и критерия предности отмеченных изменений. Развитие сенсибилизации животных является противопоказанием к использованию косметического полуцюдкта в изделиях в тех случаях, когда тестируемые концентрации совпадают с предполагаемым уровнем его содержания в рецептуре изделия. Если положительный эффект отмечается на уровнях концентраций, превышающих те, которые предполагается реально вводить в рецептуру изделия, необходимо дополнительная установка эксперимента для установления порога аллергенного действия. Солостав-
(Lipid extract) и подпоротового (недействующего) уровня. Составление этих концентраций должно лежать в основу регламентации соединения в составе готового парфюмерно-косметического изделия, либо явиться основанием к запрещению применения продукта из-за его аллергопасности.

6. КОЖНО-РЕЗОРБИТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

6.1. Количественный показатель резорбции вещества через кожу является наличие его или его метаболитов в биосредах организма, что возможно установить, располагая соответствующими методами определения. Чаще всего кожно-резорбтивное действие оценивается по косвенным

показателям: гибели подопытных животных с вычислением ДЛ50 или ТЛ50, или при ее отсутствии, изменению функциональных показателей состояния отдельных органов и систем.

6.2. Изучение кожно-резорбтивного эффекта проводится в подростом эксперименте на белых беспородных мышах или крысах, по 10 особей в группах, исходная масса мышей 18-20 г, крыс - 180-200 г. обязательно наличие контрольной группы такой же численности.

6.3. Хвосты животных, находящихся в фиксированном состоянии, погружаются в пробирки с изучаемым соединением на 2/3 длины, что составляет 5% от поверхности тела (п. 4.3). В случае оценки твердых соединений - на 2/3 длины хвостов наносится их 50%-я масса. Ежедневная экспозиция продукта - 4 часа. Длительность всего эксперимента соответствует назначению изучаемого соединения и определяется также, как при оценке кожно-раздраждающего эффекта (п. 4.5) от 2 недель до 2 месяцев.

6.4. В тех случаях, когда неразведенное соединение вызывает изменение кожи животных, сопровождающееся нарушением целостности кожных покровов (покраснение, цианоз, пурпурение, некроз) исследования необходимо продолжить на других группах при воздействии разных разведений продукта.

6.5. Для оценки функционального состояния различных органов и систем подопытных и контрольных животных используются интегральные и специфические показатели, исследуемые через каждые 5 дней первого месяца опыта, далее - каждый месяц. По окончании эксперимента определяются коэффициенты массы внутренних органов.

6.6. Наличие резорбтивного действия, доказанное статистически значимыми стойкими изменениями состояния изучаемых органов и систем подопытных животных и коэффициентов массы их внутренних органов с

учетом критерия зредности наблюдаемых изменений, является основанием для того, чтобы запретить изучаемое соединение к использованию в косметических изделиях.

7. Действие на слизистые оболочки глаз

7.1. Изучение проводится на кроликах, реке - морских свинках. Количество животных в группе определяется условиями эксперимента, но не должно быть менее 2-3 для крупных (кролики) и 6 для мелких (м.свинки) на каждое разведение продукта.

7.2. Изучаемое соединение в количестве 1-2 капель (для мелких или 50 мг (для твердых) вносятся однократно в конъюнктивальный мешок правого глаза животных. Рекомендуется непосредственно после внесения продукта прижать у внутреннего угла глаза слезоносовой канал.

7.3. Реакция оценивается сразу после внесения вещества через 1 час и через сутки. Регистрируется гиперемия, отечность слизистых оболочек, инъекция сосудов склеры, прозрачность роговицы. Контролем служит левый глаз животного.

7.4. При отсутствии реакции после однократного внесения продукта, а также в тех случаях, когда соединение предназначено для введения в рецептуры косметических "изделий для глаз" (тушь для ресниц, гени для век, кремы для кожи вокруг глаз и т.п.), проводится подострый месячный эксперимент с ежедневным внесением изучаемого полупродукта в конъюнктивальный мешок глаза животных.

7.5. Косметические полу продукты в концентрациях, близких к условиям применения, не должны вызывать раздражения слизистых оболочек глаз, склеры и роговицы.

7.6. Поверхностно-активные вещества (ПАВ), предназначенные для создания многих средств - шампуней, ополаскивателей и т.д., рекомендуются тестируовать на слизистых оболочках глаз кроликов в разведении 1:4. Отсутствие изменений слизистых оболочек при таком тестировании может служить обоснованием безопасности продукта при использовании потребителем. При оценке реакции целесообразно использовать в качестве эталона хорошо известные, применяемые образцы.

8. Оценка кумулятивного эффекта косметического сырья

8.1. Исследование проводится с целью изучения способности соединений вызывать подострое отравление при повторном поступлении в организм в небольших дозах, что позволяет прогнозировать опасность развития хронического отравления.

8.2. Оценка кумулятивного эффекта проводится с помощью одного из общепринятых в токсикологии методов: метода Лима и соавторов (Л.К.ди Марти, 1969) или Ю.С.Кагана и В.В.Станеевича (1964). Подопытные животные - мыши или крысы. Основным показателем эффекта является гибель животных, а при ее отсутствии - функциональное состояние ряда органов и систем.

8.3. Результаты эксперимента позволяют вычислить коэффициент кумуляции, по величине которого можно судить о кумулятивной активности соединения. Косметическое сырье не должно обладать кумулятивным эффектом. Оценка эффекта по состоянию функциональных показателей ряда органов и систем подопытных животных должна вестись с учетом не только статистической значимости, но и критерия вредности отмеченных изменений.

9. Исследование хронической токсичности ингредиентов косметических средств

9.1. Исследование хронической токсичности ингредиента косметических средств проводится с целью установления степени его повреж-

последующего действия на органы и системы организма при длительном введении, а также обратимости вызываемых им повреждений. Хроническая токсичность должна быть изучена не менее, чем на 2-х видах животных при двух путях поступления исследуемого соединения в организм. Основной способ введения исследуемого соединения зависит от способа применения готового косметического средства, в состав которого предполагается вводить это соединение (на кожу, волосы, слизистые оболочки).

9.2. Исследование соединение изучают не менее, чем в 3-х дозах: первая - минимальная доза должна быть близка к дозе, в которой данный ингредиент предполагается вводить в готовое косметическое средство; вторая - высшая доза, рассчитывается с учетом ДП 50, полученной при изучении острой токсичности; третья доза является промежуточной между первой и второй дозами.

9.3. Продолжительность воздействия исследуемого соединения зависит от предполагаемой длительности его применения в составе готового косметического средства у человека.

Продолжительность воздействия исследуемого соединения экспериментальных животных в зависимости от длительности его применения у человека

Длительность применения у человека	Длительность воздействия исследуемого соединения животным
Однократно	3 дня
6 дней	10 дней
14 дней	1 месяц
30 дней	4 месяца
6 месяцев	12 месяцев
более 6 месяцев	18 месяцев

9.4. Во время проведения хронического эксперимента животные должны находиться под ежедневным наблюдением: отмечают общее состояние животных, их поведение, измеряют количество потребляемой пищи и воды, состояние кожного, волоссяного покрова и слизистых оболочек, проводят регулярноезвешивание животных для контроля за изменением массы тела. Проводят также регулярное (ежемесячно) исследование морфологического состава периферической крови, функции барьерных органов, органов выделения. Все павшие животные, а также животные, забитые после окончания звездания исследуемого соединения подвергаются вскрытию для патоморфологических исследований. Определяют изменение коэффициентов массы всех внутренних органов и гистоморфологическую картину паренхиматозных органов. За животными, оставленными в живых, проводят наблюдение в течение 1 месяца, после чего их обследуют по той же программе однократно.

9.5. Решение вопроса о разрешении к звому изученного ингредиента в рецензию косметического изделия зависит от характера и обратимости выявленных изменений состояния органов и систем подопытных животных с учетом критерия их зредности.

10. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (БАВ)

10.1. Особую группу веществ составляют так называемые биологически активные вещества: ферменты, витамины, экстракты растений, часто добавляемые в косметические изделия. К этой же группе соединений необходимо отнести и консерванты, предназначенные для защиты косметических изделий от микробной порчи. Некоторые вещества этой группы могут относиться к умеренно и даже высоко токсичным. Однако, по этому показателю они не могут представлять опасности для потребителей, поскольку добавляются в косметические изделия в количестве сотых и десятых долей процента от их массы.

Величина токсичности этой группы веществ характеризует их потенциальную опасность для работарщих в условиях производства косметических изделий, что требует разработки рекомендаций специальных мер безопасности и индивидуальной защиты.

10.2. Дозы биологически активных соединений, реально входящие в косметические изделия, обосновываются и регламентируются в результате анализа существующей литературы и фармакологических данных. Существенную роль при этом играет сведения о раздражающем и сенсибилизирующем эффектах при кожном пути воздействия.

10.3. Исследования новых препаратов, относящихся к группе БАВ, необходимо проводить в хроническом эксперименте с оценкой отдаленных эффектов в соответствии с требованиями, слизкими к дополнительному изучению новых фармакологических веществ.

II. ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

II.1. Решение вопроса о допуске косметического ингредиента к введению в рецептуру косметического средства основывается на анализе всего комплекса результатов его токсикологического изучения:

оценки степени токсичности и опасности при введении в желудок (Д150), ингаляции (С150), кумулятивного эффекта (K_{cum}), кожно-раздражающего (Д150 или ТЕ150), степени выраженности кожно-раздражающего, сенсибилизирующего действия и действия на слизистые оболочки глаз.

II.2. Не допускаются к применению в косметических средствах вещества, относящиеся к 1 и 2 классам опасности (по Д150 и С150), обладающие кумулятивным эффектом ($K_{cum} < 3$), кожно-раздражающим действием, а также выраженным кожно-раздражающим и сенсибилизирующим эффектами.

II.3. С учетом специфики применения косметических средств наибольшее значение имеет оценка кожно-раздражающего и сенсибилизирующего действия. В процессе изучения этих эффектов устанавливаются предельно-допустимые уровни (ЩД) содержания ингредиентов в рецептуре по недействующим концентрациям на кожу морских свинок и крыс в повторных экспериментах при указанных условиях проведения экспериментов (см. III. 4, 5).

- II.4. В концентрациях на уровнеЩДу ингредиенты не должны оказывать раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и ротовой полости (см. II. 7).
- II.5. Изучаемые вещества не должны вызывать изменений внутренних органов и систем подопытных животных при исследовании в хроническом эксперименте.
- II.6. С учетом сведений литературы об опасности возникновения отдаленных эффектов у веществ, близких по химической структуре к изучаемым, необходимо включать в программу исследования оценку этих эффектов в соответствии с существующими методическими подходами.
- II.7. Не допускаются к применению ингредиенты, обладающие отдаленными эффектами (канцерогенным, мутагенным, а также эмбриотропным).

ЛИТЕРАТУРА

- I. Оценка воздействия зредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи. Методические указания № 2102-79 от 1 ноября 1979 г., М., 1980.
2. Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллergенов в воздухе рабочей зоны. Методические рекомендации № 2121-80 от 23.01.1980, МЗ Латв. ССР, Рига, 1980.
3. Методические рекомендации по выявление в эксперименте гиперчувствительности кожи к мазеобразным и вязким веществам, одобренны

Ученым Советом ИКИИ МЗ СССР от 12.05.1976 г., протокол № 9, М., 1979.

4. Методические рекомендации по колориметрии эритемы, наблюдаемой в дерматологическом эксперименте. М., 1977.

5. Методические указания о порядке оформления документации, представляемой в фармакологический комитет для решения вопроса о проведении клинических испытаний фармакологических препаратов, предлагаемых в качестве лекарственных средств от 26.12.1977, М., 1978.

6. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны № 2163-80 от 4.04.1980 г., М., 1980.

7. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ (временные методические рекомендации) от 15.11.1984 г., М., 1985.

Рекомендации долечены на конференции отдела токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, а также на заседании секции "Профилактическая токсикология" Московского научного общества токсикологов в декабре 1984 года.

Легоний Виктор
11.9.1985