

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВАХ****Л.А. Носикова¹, И.О. Мельников², А.Н. Кочетов^{3,@}**

¹Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),
Москва 119571, Россия

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Москва 119991, Россия

³АО «БВТ БАРЬЕР РУС», Балашиха, Московская область 143900, Россия

@Автор для переписки, e-mail: kochchem@mail.ru

Рассмотрены аспекты аналитического определения дезинфектантов производных ряда фенола. Показана возможность совместного определения пяти производных данного ряда в различных дезинфицирующих средствах с использованием ОФ ВЭЖХ в изократическом режиме (УФ-детектирование). Альтернативно рассмотрены возможности определения с использованием методов спектрофотометрии и ГЖХ. Настоящее и предшествующие исследования показали, что экстракционное извлечение производных группы фенола органическими растворителями из широкого спектра дезинфицирующих средств доступно только в некоторых случаях, преимущественно при использовании гексана в качестве экстрагента. В дальнейшем спектрофотометрирование гексановых экстрактов не всегда позволяет корректно компенсировать влияние фоновых примесей и требует дополнительного разделения компонентов. Исходя из литературных данных и результатов экспериментов, стоит отметить, что производительнее осуществлять анализ всей линейки дезинфекционных препаратов в изопропанол-воде (иногда в воде) хроматографическими методами, отдавая предпочтение ВЭЖХ. При этом пробоподготовка сводится к солиubilизации навесок готовых средств в изопропанол-воде. Хроматографическое исследование оптимально проводить с применением в качестве элюента систем на основе ацетонитрила, обеспечивающих корректное определение ($\lambda = 280$ нм) производных фенола.

Ключевые слова: фенольные производные, спектрофотометрический метод определения, ОФ ВЭЖХ, триклозан, антибактериальное мыло, антисептики, дезинфицирующие средства.

THE DETERMINATION OF PHENOLS COMPOUNDS IN DISINFECTANTS**L.A. Nosikova¹, I.O. Melnikov², A.N. Kochetov^{3,@}**

¹Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),
Moscow 119571, Russia

²Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Moscow 119991, Russia

³JSC «BVT BARRIER RUS», Balashikha, Moscow region 143900, Russia

@Corresponding author e-mail: kochchem@mail.ru

The aspects of analytical determination of disinfectants derivatives of the phenol series are considered. The possibility of codetermination of five derivatives of this series in different disinfectants using the RP-HPLC method in the isocratic mode (UV detection) is shown. Alternatively, the possibilities of the determination with the use of spectrophotometry and GC methods are considered. This study and previous ones showed that the extraction of phenol derivatives by organic solvents from a wide range of disinfectants is feasible only in some cases, preferably with the use of hexane as an extractant. Further spectrophotometry of hexane extracts does not always enable to correctly compensate for the effect of background impurities and requires an additional separation of the

components. The literature data and experimental results suggest that it is more efficient to analyze the whole series of disinfectants in isopropanol (sometimes in water) by chromatographic methods, preferably by HPLC. Sample preparation reduces to the solubilization of batches of ready-made disinfectants in isopropanol/water. It is optimal to carry out the chromatographic study using elution with acetonitrile-based systems (for example, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, 60:40) providing the correct determination ($\lambda = 280 \text{ nm}$) of phenol derivatives. The completeness of extraction (if the extraction method is used), as well as the metrology aspects of all the analytical determination is set directly in a laboratory during the realization of procedures of introduction/validation according to the internal documents of the system quality management for the relevant structural unit.

Keywords: phenols derivative, spectrophotometric determination method, reverse-phase HPLC, triclosan, antibacterial soap, antiseptics, disinfectants.

Введение

Совершенствование дезинфицирующих средств является важнейшей частью комплекса мероприятий по борьбе с внутрибольничными инфекциями и профилактике инфекционных заболеваний в целом [1]. Повсеместное применение в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) дезинфектантов различных групп приводит к неизбежному нарастанию устойчивости госпитальных штаммов инфекций в отношении используемого арсенала средств, и это становится острой проблемой [2, 3], учитывая одновременную перекрестную устойчивость микробов к антибиотикам [4–9]. Схожие вопросы возникают и там, где требуется соблюдение режимов дезинфекции в процессе осуществления производственной деятельности (фарминдустрия, ветеринария, пищевая отрасль).

В настоящее время выполняются скрининговые исследования чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам [10]. Мониторинг в отношении дезинфектантов различных групп (третичные и четвертичные аммониевые соединения, спирты, фенолсодержащие препараты) и их комбинаций позволяет своевременно осуществлять ротацию препаративных форм или увеличивать дозировки го-

товых композиций для преодоления барьера устойчивости в отношении среднерезистентных групп вирусов [11].

Старейшей группой из применяемых в медицинской дезинфекции и ветеринарии [12] дезинфектантов являются фенол (карболовая кислота) и его производные (рис. 1). Несмотря на высокую токсичность и низкую растворимость первых дезинфектантов этой группы, широкому применению способствовали простые и доступные способы получения, очистки, простота использования фенолсодержащих веществ, а также их достаточное фунгицидное и бактерицидное действие [13]. Современные препаративные формы фенольных производных (ФП) демонстрируют высокую активность против вегетативных форм бактерий и грибов, микобактерий и безоболочечных вирусов, обладают умеренной активностью в отношении некоторых оболочечных вирусов [14] и значительно менее токсичны по сравнению с первыми производными [15–17]. Продолжается поиск новых ФП, менее токсичных и потенциально обладающих биологической активностью при комплексном изучении экстрактов из растительного сырья [18–22]. Информация о разрешенных к использованию в дезинфекции фенольных производных представлена в реестре [23].

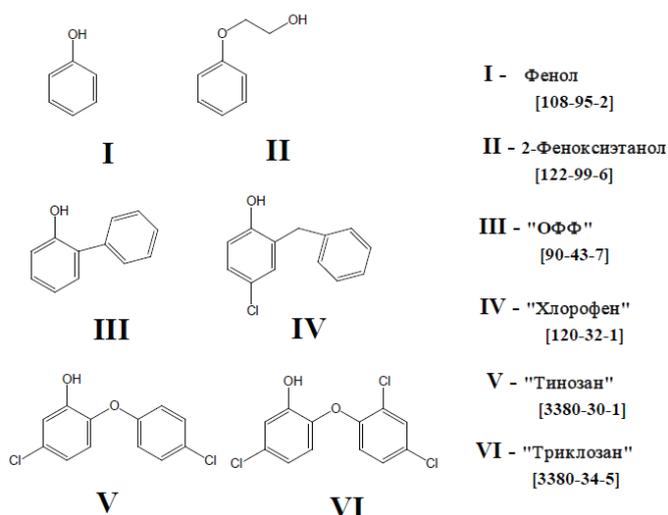


Рис. 1. Формулы исследованных фенольных производных, их распространенные торговые названия и CAS-номера.

Сферы применения дезинфектантов данной группы, как и ассортимент субстанций, постоянно увеличиваются. К примеру, производное **VI**, помимо использования в качестве консерванта в продукции парфюмерно-косметической промышленности [24–26] и действующего вещества в средствах медицинской дезинфекции, является стартовым темплатом при поиске скрининговыми методами новых дезинфектантов [27]. Данное вещество – доступный прекурсор для синтеза группы противомаларийных агентов [28], а также бактериостатический компонент в полимерных покрытиях различного назначения [29].

В практике медицинской дезинфекции активно используются композиции, в которых в качестве действующих веществ (ДВ) выступают фенольные производные **II–VI** [30–32]. Содержание ДВ в таких композициях (зачастую это гелеобразные продукты, жидкие концентраты или готовые рабочие растворы и мыла) варьируется от нескольких десятых долей до 25%, при этом могут применяться несколько производных фенола одновременно или совместно с ДВ других групп [33]. Использование современных технологий солюбилизации значительно увеличивает содержание ФП в готовых препаративных формах, а включение в рецептуру дезинфектантов альдегидсодержащих или других групп позволяет существенно расширить область применения подобных средств при проведении дезинфекционных мероприятий в ЛПУ [34].

Вместе с тем расширение ассортимента дезинфицирующих средств за счет усложнения состава и применения вновь синтезированных соединений приводит к проблеме контроля качества и содержания ДВ в конечных рецептурах. В инструкции по применению таких средств включены методы контроля их качества, разработаны и общие рекомендации для комплексного исследования содержания субстанций в дезинфектантах¹. К сожалению, нормативно-методическая база для анализа ДВ в дезинфицирующих препаратах не полностью охватывает доступные методы контроля ФП [35], а соответствующие разделы инструкций по применению готовых средств зачастую содержат неточности и ошибки. В то же время в периодической печати за последние несколько лет не было обзорных работ, которые бы рассматривали эту тему.

Целью нашего исследования стала оптимизация существующих подходов к условиям проведения пробоподготовки и аналитическому определению фенольных соединений в рамках дезинфектологической экспертизы различными хроматографическими методами. Работа дополняет ранее выработанные рекомендации [36] по подбору экстрагентов и проверке

полноты извлечения ФП из гелеобразных дезинфицирующих средств.

Методы исследования, используемые для определения ДВ-ФП

В основном, содержание ФП в различных объектах (окружающая среда, продукция, не относящаяся к медицинской сфере) определяют методами ГЖХ и ВЭЖХ с различными вариантами детектирования [37–52]. В дезинфицирующих средствах для корректного определения ДВ также применимы любые варианты хроматографического анализа (ВЭЖХ, ГЖХ). Для экспрессного анализа содержания производных фенола предложено сочетание менее точных методов контроля: ТСХ и спектрофотометрии в УФ-области, совместное применение которых позволяет провести быструю оценку без применения дорогостоящего оборудования [33, 53].

Для ряда природных производных фенола при экстракции водой или водным раствором этанола из растительного сырья предложено определять сумму компонентов спектрофотометрически (длина волны 280 нм) и пересчитывать ее на один компонент (хлорогеновую кислоту) [18, 41] – данный подход позволяет оценить суммарную степень извлечения гомологов ФП, ввиду схожести спектральных характеристик, но не определить их индивидуальное содержание. Дальнейшее изучение экстрактов ФП из растительного сырья хроматографическими методами параллельно с проведением спектрофотометрических измерений [41] дает возможность установить качественный (ТСХ, ВЭЖХ) и количественный (ВЭЖХ) состав ФП в экстрактах. Отметим, что практика пересчета суммы ФП на одно вещество не приемлема для анализа дезинфицирующих средств, поскольку в инструкциях к дезинфектантам прописано, что нормированию подлежит каждый компонент средства.

Спектральные характеристики для спиртовых растворов ФП, используемых в составах дезинфицирующих средств, ранее были установлены [33, 53] и рассмотрены возможности их разделения тонкослойной хроматографией (пластины «Сорбфил» и «Силуфол») с последующим количественным определением в средствах [33]. Определение содержания титульных веществ проводилось не на приборах, сканирующих оптическую плотность хроматографических пятен [54], а существенно более точным методом элюирования пятен и последующего фотометрирования полученных растворов, с использованием собственных спектральных значений для ФП (см. рис. 1), измеренных в этаноле: молярный коэффициент поглощения, л/моль·см (длина волны, нм) для **I** – 1400 (270); **III** – 11000 (289); **IV** – 5300 (285); **VI** – 4500 (280).

Спектрофотометрический метод определения ДВ **VI** в жидком туалетном антибактериальном мыле

¹Р 4.2.2643-10 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. С. 44–49.

[53] за счет образования окрашенных продуктов взаимодействия с 4-аминоантипирином в присутствии окислителя гексацианоферрата(III) калия близок к методике определения фенолов в пробах природных вод², но для установления градуировочных характеристик по этому методу требуется образец средства, не содержащий вещества VI. Отмечается [53], что для индивидуального соединения VI при pH>10 происходит незначительное смещение максимума поглощения в длинноволновую область (на 12 нм). Однако низкая растворимость вспомогательных компонентов реальных композиций в щелочной среде ограничивает использование спектрофотометрического метода для определения ФП.

На основании вышеизложенного можно заключить, что для исследования матриц, включающих только одно из веществ исследуемой группы I–VI,

возможно использование спектральных или хроматографических методов, тогда как исследование смесевых композиций корректнее осуществлять хроматографически.

Пробоподготовка при анализе дезинфектантов

Анализ дезинфектантов состоит из двух этапов: экстракционный (стадия пробоподготовки) и непосредственно аналитический. В задачи нашего исследования входил подбор наиболее приемлемых условий пробоподготовки ФП из различных дезинфицирующих средств и упрощенного варианта разделения и детектирования производных данной группы.

Обзор литературы показал, что выбор экстракционной системы при определении ФП (табл. 1) для косметических и дезинфицирующих средств во многом повторяется.

Таблица 1. Экстрагенты, используемые при анализе ФП

Матрица	Экстрагент	Определяемое вещество	Литература
Вода	Дихлорэтан	VI	[49]
	Диэтиловый эфир	I	[55]
Косметические средства	CH ₃ OH – H ₂ O (50:50)	VI	[24]
	CH ₃ OH – CH ₃ CN – H ₂ O (15:42.5:42.5)	VI	[25]
	Этанол	VI	[40]
	CH ₃ CN – 0.07 М фосфатный буфер (55:45)	VI	[42]
Дезинфицирующие средства	CH ₃ OH – H ₂ O (50:50)	VI	[26]
	Гексан	VI	см. сноску ¹
	Тетрадециловый спирт	II	
	Ацетон	III, IV	
	CH ₃ OH – 0.05 М фосфатный буфер (pH 3.0) (55:45)	III, IV	[37]
	Этанол	VI	[53]
Гексан	V, VI	[36]	

Для жидких дезинфицирующих средств с фенольными производными в наиболее простом случае осуществляется полная солюбилизация спиртами (изопропиловый, этиловый) аликвоты средства с последующей адаптацией под выбранную хроматографическую систему (ВЭЖХ) или без таковой (ГХ). Альтернативой служит жидкостно-жидкостная экстракция, в комплексе с высаливателями [55]. Отмечается, что анализу I и других ФП в ряде случаев при ГХ предшествует экстракция в каскадном режиме (последовательно проводимые экстракции в «щелочных» и «кислых» условиях)³, при этом тре-

бования к условиям проведения пробоподготовки образцов увеличиваются. Например, осуществляют предварительное экстракционное выделение (при pH≥11) примесей бутилацетатом, а затем экстракционное извлечение ФП в кислой среде в присутствии высаливателей^{3,4}.

При анализе гелеобразных дезинфектантов, содержащих ФП, сложно подобрать универсальный экстрагент/солюбилизатор, ввиду значительного отличия компонентов дезинфицирующих средств разных производителей. Ранее были опробованы и солюбилизация, и экстрагирование действующих веществ из гелевой матрицы [36]. Было установлено, что использование в качестве экстрагента этилацетата индивидуально или совместно с электролитами (сульфат и хлорид натрия) не приводит к положи-

²ПНД Ф 14.1:2.104-97 Методика выполнения измерений массовой концентрации (суммарной) летучих фенолов в пробах природных и очищенных сточных вод ускоренным экстракционно-фотометрическим методом без отгонки. М.: ООО НПФ «Аквагест», 2004. 19 с.

³НДП 30.1:2:3.117-2012 Методика измерений массовых концентраций фенолов и хлорфенолов в питьевых, природных и сточных водах методом хромато-масс-спектрометрии. М.: ЗАО «Роса», 2012. 24 с.

⁴НДП 30.1:2:3.117-2012 Методика выполнения измерений массовых концентраций хлорфенолов в питьевых, природных и сточных водах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. М.: ЗАО «Роса», 2008. 17 с.

тельному результату, существенно лучшего эффекта удается добиться при одно- или двукратной экстракции гексаном.

Степень извлечения ФП значительно увеличивается в кислой среде, но при этом увеличивается вероятность выпадения в осадок некоторых компонентов дезинфекционного средства. В силу данной специфики ДВ, пользуются слабокислыми или близкими к нейтральным системами. Выбранные условия при проведении непосредственно аналитической стадии хроматографического анализа ФП препятствуют возникновению образующихся при более высоких значениях рН анионных форм (что может приводить к усложнению конечных хроматограмм) и определяют ассортимент растворителей для ВЭЖХ, которые могут быть использованы без опасности химического модифицирования.

Таблица 2. Условия определения ФП методом ВЭЖХ с УФ-детектированием

Определяемое вещество	Система	Градиентное элюирование	Длина волны, λ (нм)	Литература
VI	CH ₃ CN – H ₂ O (50:50)	–	280	[25]
VI	CH ₃ OH – H ₂ O (80:20)	–	280	[26]
VI	CH ₃ CN – 0.01 М фосфатный буфер (72:28)	–	280	[24]
VI	CH ₃ CN – H ₂ O (60:40)	–	254	[29]
II–VI	CH ₃ CN – H ₂ O (60:40)	–	280	[36]
III, IV	CH ₃ OH – 0.05 М фосфатный буфер (рН 3.0) (55:45)	–	220	[37]
VI	CH ₃ CN – Боратный буфер (рН 9.0)	(50:50)...(60:40)	283	[49]
III	CH ₃ OH – H ₂ O	(57:43)...(100:0)	245	[51]
IV	CH ₃ OH – H ₂ O	(57:43)...(100:0)	280	[51]
I	CH ₃ OH – 1% водн. уксусная кислота	(70:30)...(100:0)	280	[52]

Спектральные характеристики ФП позволяют без предварительной дериватизации проводить прямое постколоночное детектирование, как правило, при длине волны 280 нм.

При аналитическом определении ФП методом ВЭЖХ ряд исследователей используют градиентное элюирование (см. табл. 2), однако целесообразность подобного подхода не очевидна, поскольку при этом значительно повышаются требования к дополнительному (периферийному) оборудованию и двукратно увеличиваются затраты на приготовление и очистку систем растворителей.

Экспериментальная часть

Для проведения исследований были использованы следующие аналитические стандарты («Sigma-Aldrich», США): 2-бензил-4-хлорфенол (Хлорофен), 97.5%; 1,1-бифенил-2-ол (ОФФ), 99.0%; 5-хлоро-2-(2,4-дихлорофеноксифенол) (Триклозан), 99.2%; 2-феноксипропанол, 99.1%; 5-хлоро-2-(4-хлорофеноксифенол) (Тинозан), 97.3%.

Изопропанол (х.ч.) ГОСТ 18300-87, гексан (х.ч.) ТУ 2631-003-05807999-96, этилацетат (х.ч.) 22300-76,

Растворители для ВЭЖХ при анализе дезинфектантов

Выбор органических растворителей подвижной фазы для ВЭЖХ часто продиктован соотношением стоимости и токсичности. Остановившись на выборе подвижной фазы при анализе многокомпонентных систем на основе соединений **II–VI**, необходимо отметить, что их выбор, несмотря на кажущееся разнообразие, достаточно ограничен: органический растворитель (ацетонитрил, метанол, тетрагидрофуран), вода и кислота (фосфатный или боратный буфер) (табл. 2) для поддержания определенного значения рН. При анализе ФП из растительного сырья в качестве подвижных фаз используются изопропиловый и метиловый спирты и ацетонитрил, однако при использовании спиртов не всегда достигается значительное разделение компонентов, поэтому более предпочтителен ацетонитрил [22].

фенол (х.ч.) ГОСТ 6417-72 (для приготовления растворов исходили из содержания 98%), кислота серная концентрированная (х.ч.) ГОСТ 4204-77, вода дистиллированная ГОСТ 6709-72, ацетонитрил (для ВЭЖХ, «Panreac», Испания) использовались без предварительной очистки.

В процессе исследования подвергались проверке на содержание ФП следующие средства: дезинфицирующее крем-мыло «Трикломед», кожные антисептики «Стеримакс» и «Аживика-пенка», дезинфицирующая субстанция «Санитайезд ДЕТ 89-39», дезинфицирующие средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра», «Кеми-Сайд Инструмент» и «Октенисепт».

Приготовление образцов мыла и гелеобразных средств: дезинфицирующее крем-мыло «Трикломед», кожные антисептики «Стеримакс» и «Аживика-пенка» для проведения анализа методом ВЭЖХ осуществляли путем растворения навески средства около 500 мг в 25 см³ изопропанола и перемешивании при комнатной температуре в течение 0.05 ч.

Образец средства кожный антисептик «Аживика-пенка» для ГЖХ готовили растворением в воде

навески средства приблизительно 10 г в мерной колбе объемом 25 см³ с последующим доведением до метки водой.

Извлечение ДВ из дезинфицирующей субстанции «Санитайзед ДЕТ 89-39» («Санитайзед АГ», Швейцария) осуществляли перемешиванием навески 1000 мг средства в 100 см³ изопропанола в течение 0.5 ч. Аликвоту полученного раствора разбавляли элюирующей смесью в 10 раз и хроматографировали.

Для выполнения анализа концентратов дезинфекционного средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра», «Кеми-Сайд Инструмент» и «Октенисепт» предварительно готовили растворы солюбилизацией в изопропанол (дистиллированной воде) с концентрацией 1 или 0.5%.

Экстракция из средств осуществлялась в гексане, для этого в колбу вместимостью 25 см³ вносили 500 мг средства и около 20 см³ гексана, затем закрывали колбу крышкой и интенсивно встряхивали в течение 3 мин. Через 0.5 ч гексановый экстракт фильтровали через бумажный фильтр в колбу вместимостью 50 см³. Повторно вносили порцию экстрагента объемом 20 см³ в колбу вместимостью 25 см³ и повторно проводили процедуру экстракции. Через 0.5 ч гексановые экстракты объединяли, фильтруя через бумажный фильтр экстракт 2-ой порции в колбу, содержащую первоначальный экстракт. Доводили объем экстрактов до 50 см³ гексаном и перемешивали.

Спектрофотометрирование образцов проводили на спектрофотометре СФ-46 («ЛЮМО», СССР) в области 250–340 нм в кварцевых кюветках с длиной поглощающего слоя 1 см, используя в качестве растворителя гексан.

Проведение ВЭЖХ в сочетании с УФ-детекцией осуществляли на хроматографе «Waters 490» (Waters Ltd., Watford, UK), оснащенном насосом Altex модели 110А, инжектором «Rheodyne» с объемом петли 20 мкл, УФ-детектором модели 490 с переменной длиной волны. Использовали колонки из нержавеющей стали (4.0×150 мм), заполненные Сепарон SGX C18 Супер(RP-S), зернение 5 мкм («Элсико», Россия) и Сепарон SGX C18 Супер, зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил–вода, 60:40, скорость потока 0.5 мл/мин (предварительно дегазировали при помощи ультразвуковой установки). Детектирование осуществляли на УФ-детекторе при 280 нм. Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мультихром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия). В качестве тестовой смеси для оптимизации режимов хроматографирования использовали раствор, содержащий (мг/мл): **I** – 0.117; **II** – 0.100; **III** – 0.062; **IV** – 0.073; **V** – 0.069; **VI** – 0.031. Калибровку проводили, используя растворы аналитических стандартов **I–VI** в изопропанол с концентрациями (мг/мл): **I** – 2.52 и 0.70; **II** – 1.44 и 0.60; **III** – 1.34 и 0.37; **IV** – 1.05 и 0.44; **V** – 1.49 и 0.41;

VI – 1.33 и 0.19 (для ГЖХ- и ВЭЖХ-анализа соответственно), разбавленными в 3, 6 и 9 раз. Дополнительно при анализе продукции осуществляли градуировку по индивидуальным ФП при использовании в качестве стартовых следующих растворов (мг/мл): **II** – 0.16 (для кожного антисептика); **III** – 0.078 (для дезинфицирующей субстанции); **III** – 0.052 и **VI** – 0.109 (для крем-мыла); **III** – 0.67 и **IV** – 0.53 (для дезинфицирующих средств (жидких концентратов)); **V** – 0.097 (для чистящего геля); **VI** – 0.121 (для гелеобразных форм, кремов и мылообразных образцов). В последующем эти стартовые растворы разбавляли в 3, 6 и 9 раз.

Несмотря на то, что стабильность растворов/экстрактов можно оценить как высокую (хранение 3 месяца при 4 °С), все же лучше при возможности использовать в качестве «консерванта» изопропиловый спирт, в котором растворимость ФП выше по сравнению со всеми использованными нами сольвентами.

Газохроматографические исследования проводили, используя аналитический газовый хроматограф «Кристалл 2000М» (ЗАО «Хроматек», Россия), снабженный пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (30 м, внутренний диаметр 0.32 мм, покрытие CP-Sil 5 CB с толщиной слоя 5 мкм), насадочной стеклянной колонкой (2 м, внутренний диаметр 3 мм, Supelcoport 80/100 с 5% SE-30), компьютерной системой сбора и обработки данных. Хроматографирование проводили при следующих условиях: скорость газа-носителя (N₂) – 100±10 см³/мин; скорость водорода – 50±10 см³/мин; скорость воздуха – 500±100 см³/мин; объем вводимой пробы – 2 мкл.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования обобщены данные, в дополнение к ранее представленным в [36], о содержании производных **II–VI** как в тестовом растворе (рис. 2), так и ряде средств, имеющих государственную регистрацию на территории РФ (табл. 3).

Опыт аналитического определения ФП в различных дезинфицирующих средствах демонстрирует два пути анализа в зависимости от проводимой пробоподготовки. Первый путь в плане пробоподготовки достаточно прост, поскольку исследованные препараты растворимы в воде/спиртах, но более сложен в аппаратном (ГЖХ, ВЭЖХ) оформлении второй части анализа (дополнительные данные к проведению ВЭЖХ- и ГЖХ-исследований представлены в табл. 4, 5). Другой путь заключается в максимально селективном извлечении ФП из «матрицы» и проведении аналитического определения спектрофотометрическим методом, что зачастую удается выполнить для большого числа разнообразных фармацевтических субстанций и «матриц» [56], не используя дорогостоящее хроматографическое оборудование.

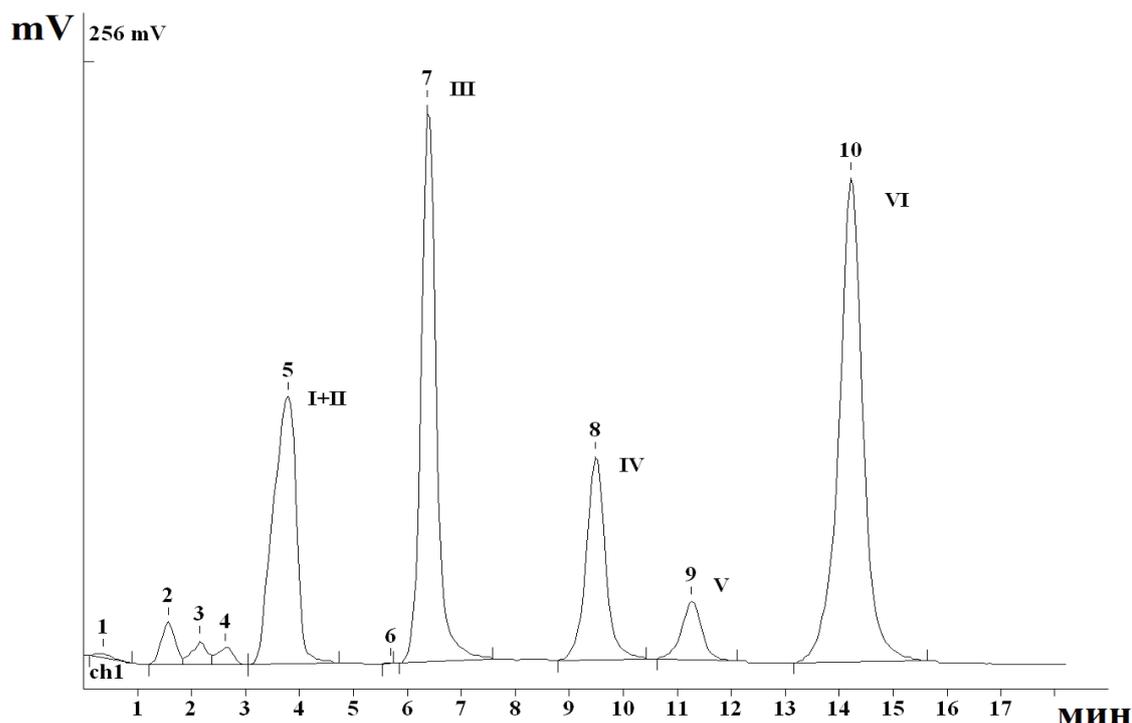


Рис. 2. ВЭЖХ-хроматограмма тестовой смеси ФП. Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 60:40; $\lambda = 280$ нм; скорость потока 0.5 мл/мин.

Таблица 3. Результаты исследования промышленных образцов II–VI, содержащих ФП

№ п/п	Матрица	ДВ	Содержание в исходном (нормативное значение), %	Экстрагент/растворитель	Метод	Обнаружено, %
1	Жидкое мыло «Сапфир»	VI	0.30±0.03	Изопропанол	ВЭЖХ	0.31±0.01
2	Средство чистящее для кухонных плит «Sanita»® гель с антибактериальным эффектом	V	0.30±0.03	Изопропанол	ВЭЖХ	0.29±0.01
3	Кожный антисептик гель «Сапфир»	VI	0.30±0.03	Изопропанол	ВЭЖХ	0.32±0.01
4	Мыло жидкое с дезинфицирующим эффектом «Ника-свежесть антибактериальное»	VI	0.50±0.05	Изопропанол	ВЭЖХ	0.48±0.01
5	Дезинфицирующее крем-мыло «Трикломед»	VI	0.50±0.05	Гексан (×2)*	ВЭЖХ	0.51±0.01
6	Дезинфицирующее крем-мыло «Трикломед»	VI	0.50±0.05	Изопропанол	ВЭЖХ	0.51±0.01
7	Дезинфицирующее крем-мыло «Трикломед»	VI	0.50±0.05	H_2O	ВЭЖХ	0.50±0.01
8	Кожный антисептик «Стеримакс»	VI	0.50±0.05	Изопропанол	ВЭЖХ	0.48±0.01
9	Кожный антисептик «Аживика-пенка»	II	2.0±0.5	Изопропанол	ВЭЖХ	2.1±0.1
10	Кожный антисептик «Аживика-пенка»	II	2.0±0.5	H_2O	ГЖХ ^{нас}	2.3±0.2
11	Дезинфицирующая субстанция «Санитайзед ДЕТ 89-39»	III	5.0±1.0	Изопропанол	ВЭЖХ	5.2±0.1
12	Дезинфицирующее средство «Октенисепт»	III	2.0±0.2	Изопропанол	ВЭЖХ	1.9±0.1
13	Дезинфицирующее средство «Кеми-Сайд Инструмент Ультра»	III IV	3.0±0.2 3.0±0.2	Изопропанол	ВЭЖХ	3.0±0.1 3.1±0.1
14	Дезинфицирующее средство «Кеми-Сайд Инструмент Ультра»	III IV	3.0±0.2 3.0±0.2	H_2O	ВЭЖХ	3.0±0.1 3.1±0.1
15	Дезинфицирующее средство «Кеми-Сайд Инструмент Ультра»	II IV	3.0±0.2 3.0±0.2	H_2O	ГЖХ ^{кан}	3.0±0.1 3.1±0.1
16	Дезинфицирующее средство «Кеми-Сайд Инструмент»	III IV	3.0±0.2 3.0±0.2	H_2O	ГЖХ ^{нас}	2.9±0.1 3.0±0.1
17	Дезинфицирующее средство «Кеми-Сайд Инструмент»	III IV	3.0±0.2 3.0±0.2	Изопропанол	ВЭЖХ	3.0±0.1 3.0±0.1

* Двукратная экстракция гексаном (подробно условия проведения рассмотрены в [36]).

Таблица 4. Времена удерживания соединений I–VI в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ ($\lambda = 280$ нм, скорость потока 0.5 мл/мин)

№ п/п	Система	Время удерживания, мин					
		I	II	III	IV	V	VI
1	CH ₃ CN–H ₂ O* (70:30)	2.3-2.6	2.3-2.6	3.7	4.5	5.0	6.0
2	CH ₃ CN–H ₂ O* (60:40)	3.2	3.4	5.6	8.5	10.1	13.0
3	CH ₃ CN–H ₂ O** (60:40)	3.5	3.7	6.4	9.5	11.3	14.2

* Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер(RP-S), 5 мкм

** Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм

Таблица 5. Времена удерживания соединений I–VI в условиях ГЖХ на насадочной и капиллярной (*) колонках ($T_{испарителя} = 250$ °C; $T_{детектора} = 250$ °C)

№ п/п	$T_{колонки}$, °C	Время удерживания, мин					
		I	II	III	IV	V	VI
1	240	<0.5	<0.5	0.8	1.3	1.6	2.2
2	200	<0.5	0.7	1.3	3.4	4.4	6.5
3	170	0.6	1.0	2.5	9.3	12.1	20.0
4	140	0.8	1.9	6.2	33.4	–	–
5	100	1.8	10.7**	–	–	–	–
6	250*	4.0	6.0	11.6	25.5	–	45.9

* капиллярная колонка

** уширение сигнала

В исследуемых средствах при проведении экстракции возникли проблемы в осуществлении пробоподготовки и проведении спектрофотометрического анализа, схожие с выявленными для гелей, а именно: образование стойких эмульсий, неэффективность используемых высаливателей (NaCl, Na₂SO₄) и сложное перераспределение между фазами ФП.

При этом наличие в исследуемых препаратах различных производителей веществ со спектральными характеристиками, близкими к таковым фенольных производных, препятствует проведению спектрофотометрических измерений. Например, при анализе жидкого концентрата «Санитайезд ДЕТ 89-39» невозможно определить действующее вещество III спектрально, поскольку одним из компонентов, входящих в рецептуру, является дезинфектант другого класса – октилглюциноид, чьи спектральные характеристики в области, соответствующей максимуму поглощения III, схожи. Спектральные наложения подобного рода, а также различия в условиях извлечения при использовании экстракционного метода для сложных рецептур требуют отдельной проверки и корректировки с учетом поставленных перед исследователем/лабораторией задач. При этом полнота извлечения, так же, как и метрологические аспекты всего аналитического определения устанавливаются непосредственно в лаборатории при осуществлении процедуры разработки/внедрения метода, согласно внутренним документам системы менеджмента качества соответствующего структурного подразделения.

В случае, когда для образцов средств после приведенной выше пробоподготовки было невозможно спектральное исследование, определение ФП осуществляли хроматографическими методами, при этом попутно могут быть достигнуты задачи определения и других ДВ. Если в состав рецептур дезинфектантов, помимо фенольных производных, включены дополнительно другие дезинфектанты (спирты и альдегидсодержащие производные), то оптимально проводить их совместное определение методом ГЖХ, осуществляя пробоподготовку в воде. Ввиду относительно низкой растворимости ФП в воде (хотя сами средства содержат мощные солибиллизаторы), при приготовлении рабочих растворов некоторых средств наблюдается образование опалесцирующих коллоидных систем. Исследование таких растворов (дезинфицирующие средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра» и «Кеми-Сайд Инструмент») методом ГЖХ не выявило существенной разницы в определяемых значениях по сравнению с данными, полученными при ВЭЖХ-анализе этих же средств в изопропиловом спирте (табл. 3). Предложенные режимы хроматографирования и пробоподготовки (солюбилизация в воде) при анализе концентрата средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра» открывает возможность одновременного определения глутарового альдегида (рис. 3, пик с $t_{уд} = 3.6$ мин) методом ГЖХ (капиллярная колонка) и соединений III, IV. Ранее предлагалось определять глутаровый альдегид

в данном средстве йодометрией (при использовании пироксернистокислового натрия) согласно известной процедуре [35]. Однако погрешность подобного определения оказывается существенно выше по

сравнению с методом ГЖХ (8 и 4% соответственно), при систематическом завышении результатов титриметрического метода, обусловленным нечетко выраженным определением конечной точки титрования.

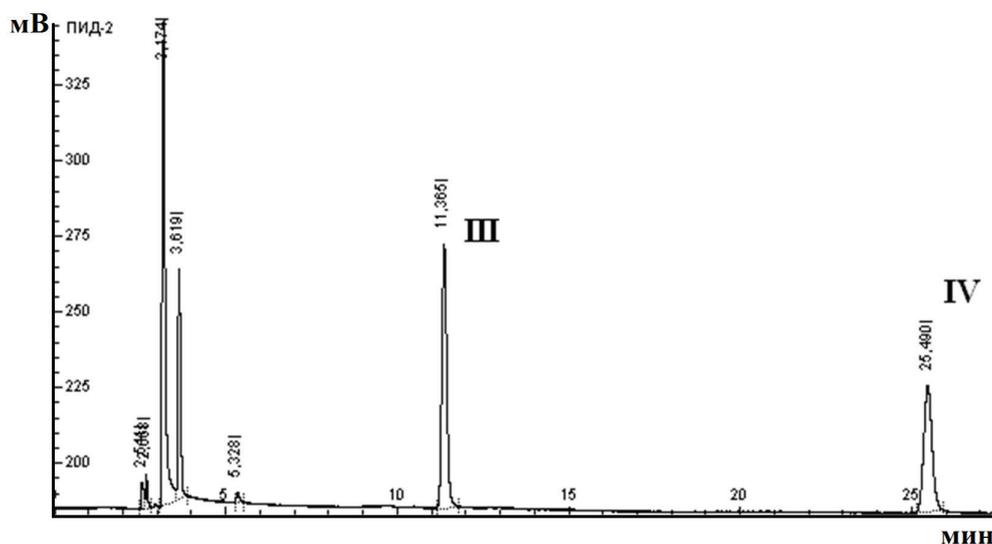


Рис. 3. ГЖХ-хроматограмма 1% раствора в воде дезинфицирующего средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра», капиллярная колонка.

Альтернативно методу ГЖХ определение ФП III и IV в средстве «Кеми-Сайд Инструмент Ультра»

осуществлялось методом ВЭЖХ (рис. 4) (солубилизация в изопропанол).

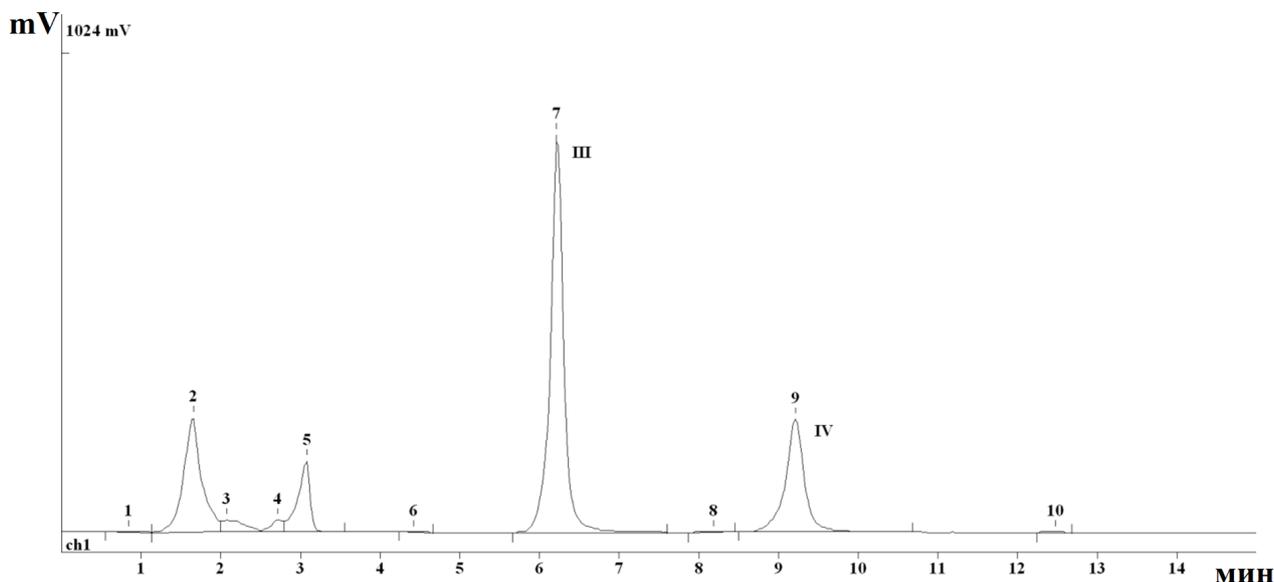


Рис. 4. ВЭЖХ-хроматограмма 0.5% раствора в воде дезинфицирующего средства «Кеми-Сайд Инструмент Ультра». Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (60:40); $\lambda = 280$ нм; скорость потока 0.5 мл/мин.

Анализ экспериментальных данных показал, что применение как метода ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором, так и метода ВЭЖХ при анализе экстрактов и растворов дезинфицирующих средств позволяет получать близкие значения содержания ФП (табл. 3). Однако более высокая чувствительность ВЭЖХ является ощутимым преимуществом

по сравнению с ГЖХ. Известно, что можно существенно увеличить чувствительность метода ГЖХ для определения ФП, используя масс-селективный детектор, при этом нижняя граница диапазона измеряемых концентраций для I и гомологов понизится, до 0.0001 мг/дм³, но подобная точность и селективность вряд ли оправданы при проведении исследо-

ваний дезинфектантов, а стоимость аналитического оборудования при подобном подходе увеличивается многократно.

Особенности проведения дезинфектологической экспертизы продукции, содержащей ФП и другие группы дезинфектантов

Помимо фенольных производных, в состав исследуемых дезинфицирующих средств входили действующие вещества других классов, содержание которых, в рамках полной дезинфектологической экспертизы, подлежит контролю. Нами одновременно проводилась оценка взаимного влияния ДВ разных групп на возможность совместного определения комплексом методов. Выше описано одновременное определение **III**, **IV** и глутарового альдегида методом ГЖХ, ниже приводятся пути определения других действующих веществ в проанализированных композициях.

Выявлено, что в кожном антисептике «Стеримакс» содержится, помимо **VI**, дополнительно хлоргексидин биглюконат – ДВ гуанидинового ряда. Для определения его содержания в антисептических средствах описан спектрофотометрический метод [57], основанный на изменении спектральных характеристик раствора вследствие образования ассоциатов с красителями сульфонитразо Р и сульфонитразо Э, сопровождающегося изменением цвета полученного раствора. Данные ассоциаты устойчивы незначительное время и стабилизируются в узком диапазоне значений рН (3.8–4.2), что может приводить к возникновению ошибок при проведении исследований препаратов широкого спектра. Как показала практика, титриметрический метод определения хлоргексидина в не-

водной среде хлорной кислотой после удаления воды⁵ не применим для анализа гелеобразных дезинфекционных средств. Хлоргексидин биглюконат был нами определен двухфазным титрованием в присутствии бромфенолового синего по аналогии с ранее описанным методом определения другого представителя гуанидинового ряда – полигексаметиленгуанидина [58].

Содержание в дезинфицирующем средстве «Октенисепт» (помимо **III**) дезинфектанта группы четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) – октенидина проведено было нами ранее [59]. Высокая степень унификации двухфазного метода титрования при определении субстанций подгруппы ЧАС (подтверждено для алкилдиметилбензиламмоний хлорида [60] и бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида [61]) позволила определить данным методом содержание дидецилдиметиламмоний хлорида в дезинфицирующей субстанции «Санитайзед ДЕТ 89-39» по описанной ранее процедуре. В качестве индикатора использовался эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду. Дидецилдиметиламмоний хлорид в этом средстве (используется 1% водный раствор) корректно определяется при помощи раствора лаурилсульфата натрия по унифицированному методу определения ЧАС. Композиция «Санитайзед ДЕТ 89-39» наряду с ЧАС содержала **III** и 2-*n*-октил-4-изотиазолин-3-он (бактериостатик группы тиазолина). Для их одновременного определения методом ВЭЖХ была скорректирована полярность системы (рис. 5), что привело к изменению времен удерживания ФП (табл. 4) и позволило осуществлять их мониторинг совместно в одинаковых условиях.

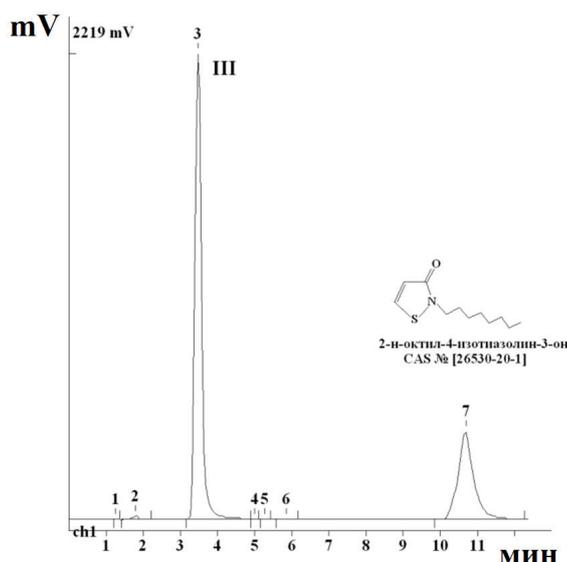


Рис. 5. Хроматограмма 1% раствора в изопропанолe дезинфицирующей субстанции «Санитайзед ДЕТ 89-39» (смеси ФП **III** и 2-*n*-октил-4-изотиазолин-3-она CAS № [26530-20-1]).

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер(RP-S), 5 мкм.

Система CH₃CN–H₂O (70:30); λ = 280 нм; скорость потока 0.5 мл/мин.

⁵ФС 42-2761-90. Раствор хлоргексидина биглюконата 20%.

Необходимо подчеркнуть, что детектированию ДВ в проанализированных средствах методом ВЭЖХ не мешали другие компоненты исследованных средств, в том числе представители других групп дезинфектантов (ЧАС, производные гуанидина и тиазолина), в отличие от метода спектрофотометрии.

Выводы

Проведенные ранее и настоящие исследования показали, что экстракция органическими растворителями ФП из широкого ассортимента дезинфицирующих средств, включающих в себя как готовые к применению (гелеобразные композиции, мыла, кремы, кожный антисептик), так и препараты, требующие приготовления рабочих растворов (дезинфицирующие средства, субстанции), возможна только в ряде случаев, при этом необходимо использовать в каче-

стве экстрагента гексан. Спектрофотометрирование гексановых экстрактов не всегда позволяет корректно скомпенсировать влияние фоновых примесей и требует дополнительного разделения компонентов. Исходя из литературных данных и результатов экспериментов, можно отметить, что производительнее осуществлять анализ всей линейки дезинфекционных препаратов хроматографическими методами, отдавая предпочтение ВЭЖХ. При этом пробоподготовка сводится к солюбилизации навесок готовых средств в изопропанол/воде. Хроматографическое исследование (ОФ ВЭЖХ) для наиболее часто используемых ФП II–VI оптимально проводить с применением элюирующих систем на основе ацетонитрила, например, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (60:40), обеспечивающих корректное определение при длине волны 280 нм.

Список литературы:

1. Федорова Л.С. Современные направления совершенствования дезинфицирующих средств // Дезинфекционное дело. 2003. № 4. С. 41–43.
2. Ковалишена О.В. Характеристика возбудителей госпитальных инфекций и их устойчивости к дезинфицирующим средствам // Дезинфекционное дело. 2005. № 3. С. 33–39.
3. Шандала М.Г. Борьба с вирусными инфекциями как дезинфектологическая проблема // Дезинфекционное дело. 2006. № 3. С. 23–26.
4. Suller M.T.E., Russell A.D. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* // J. Antimicrob. Chemotherapy. 2000. V. 46. P. 11–18.
5. Родин В.Б., Кобез Е.Н., Детушева Е.В., Мартынова В.Н., Тимошинова Е.В., Детушев К.В., Чугунов В.А., Холоденко В.П. Перекрестная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, сопряженная с резистентностью к дезинфектантам // Дезинфекционное дело. 2011. № 4. С. 20–26.
6. Schmid M.B., Kaplan N. Reduced triclosan susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* // J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2004. V. 48. № 4. P. 1397–1393.
7. Alello A.A., Marshall B., Levy S.B., Della-Latta P., Larson E. Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community // J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2004. V. 48. № 8. P. 2973–2979.
8. Pycke B.F.G., Crabbé A., Verstraete W., Leys N. Characterization of triclosan-resistant mutants reveals multiple antimicrobial resistance mechanisms in *Rhodospirillum rubrum* S1H // Appl. Environm. Microbiology. 2010. V. 76. № 10. P. 3116–3123.
9. Alello A.A., Marshall B., Levy S.B., Della-Latta P., Lin S.X., Larson E. Antibacterial Cleaning products and drug resistance // Emerging Infections Diseases.

References:

1. Fedorova L.S. Contemporary directions in the field of disinfectants improvements // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2003. № 4. P. 41–43. (in Russ.).
2. Kovalishena O.V. Nosocomial infections pathogens description and resistance to disinfectants // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2005. № 3. P. 33–39. (in Russ.).
3. Shandala M.G. Struggle with virus infections as disinfectology problem // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2006. № 3. P. 23–26. (in Russ.).
4. Suller M.T.E., Russell A.D. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* // J. Antimicrob. Chemotherapy. 2000. V. 46. P. 11–18.
5. Rodin V.B., Kobzev E.N., Detusheva E.V., Martynova V.N., Timoshinova E.V., Detushev K.V., Chugunov V.A., Holodenko V.P. Cross-resistance of microorganisms to antibiotics, coupled with resistance to disinfectants // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2011. № 4. P. 20–26. (in Russ.).
6. Schmid M.B., Kaplan N. Reduced triclosan susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* // J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2004. V. 48. № 4. P. 1397–1393.
7. Alello A.A., Marshall B., Levy S.B., Della-Latta P., Larson E. Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community // J. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2004. V. 48. № 8. P. 2973–2979.
8. Pycke B.F.G., Crabbé A., Verstraete W., Leys N. Characterization of triclosan-resistant mutants reveals multiple antimicrobial resistance mechanisms in *Rhodospirillum rubrum* S1H // Appl. Environm. Microbiology. 2010. V. 76. № 10. P. 3116–3123.
9. Alello A.A., Marshall B., Levy S.B., Della-Latta P., Lin S.X., Larson E. Antibacterial Cleaning products and drug resistance // Emerging Infections Diseases.

2005. V. 11. № 10. P. 1565–1570.

10. Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Любимова А.В., Асланов Б.И., Гончаров А.Е., Светличная Ю.С. Обоснование мониторинга чувствительности к дезинфектантам микроорганизмов, циркулирующих в стационарах // Дезинфекционное дело. 2011. № 2. С. 45–48.

11. Пантелеева Л.Г. Состояние и пути совершенствования арсенала дезинфицирующих средств для борьбы с вирусными инфекциями // Дезинфекционное дело. 2006. № 4. С. 14–17.

12. Спутник фармацевта / ред. И.И. Левинштейн, И.А. Обергард. М.-Л.: Изд-во медицинской литературы, 1936. С. 395–396.

13. Гандельсман Б.И. Дезинфекционное дело. М.: Медицина, 1971. 392 с.

14. Пхакадзе Т.Я. Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 1. С. 42–48.

15. Бидёвкина М.В. Методические подходы к гигиеническому нормированию действующих веществ дезинфицирующих средств, обладающих избирательным раздражающим действием // Дезинфекционное дело. 2012. № 3. С. 34–38.

16. Поздняков В.С., Чижов А.И., Иванов Н.Г. *o*-Фенилфенол // Токсикологич. вестник. 2005. № 5. С. 47–49.

17. Поздняков В.С., Чижов А.И., Иванов Н.Г. 2-Бензил-4-хлорфенол // Токсикологич. вестник. 2005. № 5. С. 49–50.

18. Жукова О.Л., Абрамов А.А., Даргаева Т.Д., Маркарян А.А., Изучение фенольного состава подземных органов сабельника болотного // Вестн. Моск. Ун-та, Сер. 2. Хим. 2006. Т. 47. № 5. С. 342–345.

19. Кочетова М.В., Семенисткая Е.Н., Ларионов О.Г., Ревина А.А. Определение биологически активных фенолов и полифенолов в различных объектах методами хроматографии // Успехи химии. 2007. Т. 76. № 1. С. 88–100.

20. Benetis R., Radusiene J., Jakstas V. [et al.] Quantitative HPLC determination of phenolic compounds in yarrow // Pharm. Chem. J. 2008. V. 42. № 3. P. 153–156.

21. Верниковская Н.А., Темердашев З.А. Идентификация и хроматографическое определение фенольных соединений в тысячелистнике обыкновенном // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16. № 2. С. 188–195.

22. Темердашев З.А., Фролова Н.А., Колычев И.А. Определение фенольных соединений в лекарственных растениях методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66. № 4. С. 417–424.

23. Реестр зарегистрированных дезинфицирующих средств [Электронный ресурс] Режим доступа <http://dezreestr.ru/> (дата обращения 09.06.2017).

24. Liu T., Wu D., High-performance liquid

2005. V. 11. № 10. P. 1565–1570.

10. Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Lyubimova A.V., Aslanov B.I., Goncharov A.E., Svetlichnaya Yu.S. Substantiation of disinfectant sensitivity monitoring of pathogens circulating in hospitals // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2011. № 2. P. 45–48. (in Russ.).

11. Panteleeva L.G. Condition and ways of perfection of arsenal of disinfecting means for struggle with virus infection // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2006. № 4. P. 14–17. (in Russ.).

12. Satellite of Pharmacist / Eds. I.I. Loewenstein, I.A. Oberhard. Moscow-Leningrad: Publishing house of medical literature, 1936. P. 395–396. (in Russ.).

13. Handelsman B.I. Disinfection Affairs. Moscow: Meditsina Publ., 1971. 392 p. (in Russ.).

14. Pkhakadze T.Ya. Antiseptics and disinfectants in the prophylaxis of nosocomial infections // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya химиотерапия (Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy). 2002. V. 4. № 1. P. 42–48. (in Russ.).

15. Bidevkina M.V. Methodological approaches to hygienic rating of active fraction disinfectants, possessed of selective irritant action // Dezinfeksionnoe delo (Disinfection Affairs). 2012. № 3. P. 34–38. (in Russ.).

16. Pozdnyakov V.S., Chizhov A.I., Ivanov N.G. *o*-Phenylphenol // Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Bulletin). 2005. № 5. P. 47–49. (in Russ.).

17. Pozdnyakov V.S., Chizhov A.I., Ivanov N.G. 2-Benzyl-4-chlorophenol // Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Bulletin). 2005. № 5. P. 49–50. (in Russ.).

18. Zhukova O.L., Dargaeva T.D., Markaryan A.A., Abramov A.A. Study of the phenol composition of the Comarum palustre soil-covered organs // Moscow University Chemistry Bulletin. 2006. V. 61. № 5. P. 40–45.

19. Kochetova M.V., Semenistaya E.N., Larionov O.G., Revina A.A. Determination of biologically active phenols and polyphenols in various objects by chromatographic techniques // Russian Chemical Reviews. 2007. V. 76. № 1. P. 79–90.

20. Benetis R., Radusiene J., Jakstas V., Janulis V., Puodziuniene G., Milasius A. Quantitative HPLC determination of phenolic compounds in yarrow // Pharm. Chem. J. 2008. V. 42. № 3. P. 153–156.

21. Vernikovskaya N.A., Temerdashev Z.A. Identification and chromatographic determination of phenolic compounds in yarrow // Analitika i kontrol' (Analytics and Control). 2012. V. 16. № 2. P. 188–195. (in Russ.).

22. Temerdashev Z.A., Frolova N.A., Kolychev I.A. Determination of phenolic compounds in medicinal herbs by reversed-phase HPLC // Journal of Analytical Chemistry. 2011. V. 66. № 4. P. 407–414.

23. The registry of disinfectants [Electronic resource] Access mode <http://dezreestr.ru/> (date of access 09.06.2017).

- chromatographic determination of triclosan and triclocarban in cosmetic products // *J. Cosmet. Sci.* 2012. V. 34. № 5. P. 489–494.
25. Achari R.G., Chin D. HPLC analysis of some bacteriostats in deodorant sticks and soap // *J. Cosmet. Sci.* 1981. V. 32. P. 163–173.
26. Wang L.H., Tso M., Chin C.-Y. Simultaneous determination of chlorinated bacteriostats in cosmetic and pharmaceutical products // *J. Cosmet. Sci.* 2005. V. 56. P. 183–192.
27. Balakrishna A., Annar S., Reddy M.V.N. [et al.] Synthesis, anti-microbial properties of 3-(3'-chloro-4'-nitrophenyl)-2-(substituted phenoxy)-3,4-dihydro-2H-1,3,2- λ 5-benzoxaphosphinin-2-ones // *J. Chem. Pharm. Res.* 2009. V. 1. P. 250–256.
28. Frecer V., Megnassana E., Miertus S. Design and *in silico* screening of combinatorial library of antimalarial analogs of triclosan inhibiting *Plasmodium falciparum* enoyl-acyl carrier protein reductase // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. № 7. P. 3009–3019.
29. Chung D., Papadakis S.E., Yam K.L. Evaluation of a polymer coating containing triclosan as the antimicrobial layer for packaging materials // *Int. J. Food. Sci. and Tech.* 2003. V. 38. № 1. P. 165–169.
30. Шандала М.Г. Состояние и перспективы разработки и внедрения в практику новых дезинфектологических технологий // *Дезинфекционное дело.* 2005. № 4. С. 17–22.
31. Соколова Н.Ф. Современные проблемы организации и проведения дезинфекционных мероприятий в ЛПУ в целях профилактики внутрибольничных инфекций // *Дезинфекционное дело.* 2005. № 4. С. 31–40.
32. Махнева Т.В., Чепко В.И., Захарченко А.В. [и др.] Вклад отечественных производителей средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации в развитие дезинфекционного дела в Российской Федерации // *Дезинфекционное дело.* 2006. № 3. С. 17–22.
33. Крейнгольд С.У. Спектрофотометрическое определение фенолов в дезинфицирующих средствах после разделения их методом тонкослойной хроматографии // *Дезинфекционное дело.* 2003. № 4. С. 45–46.
34. Чижов А.И. Результаты испытаний дезинфицирующего средства нового поколения // *Дезинфекционное дело.* 2005. № 3. С. 62–65.
35. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. М.: Экспресспринт, 2002. С. 156.
36. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ гелеобразных дезинфицирующих композиций, содержащих триклозан и тинозан // *Тонкие хим. технологии.* 2015. Т. 10. № 3. С. 56–61.
37. Ohlemeier A., Gavlick W.K. Liquid chromatographic determination of phenolic compounds
24. Liu T., Wu D., High-performance liquid chromatographic determination of triclosan and triclocarban in cosmetic products // *J. Cosmet. Sci.* 2012. V. 34. № 5. P. 489–494.
25. Achari R.G., Chin D. HPLC analysis of some bacteriostats in deodorant sticks and soap // *J. Cosmet. Sci.* 1981. V. 32. P. 163–173.
26. Wang L.H., Tso M., Chin C.-Y. Simultaneous determination of chlorinated bacteriostats in cosmetic and pharmaceutical products // *J. Cosmet. Sci.* 2005. V. 56. P. 183–192.
27. Balakrishna A., Annar S., Reddy M.V.N. [et al.] Synthesis, anti-microbial properties of 3-(3'-chloro-4'-nitrophenyl)-2-(substituted phenoxy)-3,4-dihydro-2H-1,3,2- λ 5-benzoxaphosphinin-2-ones // *J. Chem. Pharm. Res.* 2009. V. 1. P. 250–256.
28. Frecer V., Megnassana E., Miertus S. Design and *in silico* screening of combinatorial library of antimalarial analogs of triclosan inhibiting *Plasmodium falciparum* enoyl-acyl carrier protein reductase // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. № 7. P. 3009–3019.
29. Chung D., Papadakis S.E., Yam K.L. Evaluation of a polymer coating containing triclosan as the antimicrobial layer for packaging materials // *Int. J. Food. Sci. and Tech.* 2003. V. 38. № 1. P. 165–169.
30. Shandala M.G. Condition and perspectives of developing and introduction in practice the new disinfectology technologies // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs).* 2005. № 4. P. 17–22. (in Russ.).
31. Sokolova N.F. The contemporary problems of organization and conductance of disinfection means in lpu with intension of preventive treatment of intrahospital infection // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs).* 2005. № 4. P. 31–40. (in Russ.).
32. Makhneva T.V., Chepko V.I., Zakharchenko A.V., Chijov A.I., Dubinski D.Yu., Ryabov V.V., Kolomnikov G.I., Kudriavtseva E.E., Iljin I.Yu., Topolyanski B.E., Novikov V.S., Pomogaeva L.S., Kurshin D.A., Suslo M.A., Chuev I.P. Deposit of producers means of disinfection, disinsection and deratization in development of disinfection means of Russian Federation // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs).* 2006. № 3. P. 17–22. (in Russ.).
33. Kreyngold S.U. Spectrophotometric determinathion of phenols in disinfection preparations after thin-layer chromatography separation // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs).* 2003. № 4. P. 45–46. (in Russ.).
34. Tchizhov A.I. KEMI-SIDE as a new generations disinfectant. The practical conditions trial results // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs).* 2005. № 3. P. 62–65. (in Russ.).
35. Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs. Moscow: Ekspressprint Publ., 2002. 156 p. (in Russ.).

in hospital disinfectant products // *J. Liquid Chromatogr.* 1995. V. 18. № 9. P. 1833–1849.

38. Кочетова М.В., Ларионов О.Г., Ульянова Е.В. Определение качественного состава коньячных изделий методом ВЭЖХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т. 8. № 4. С. 658–667.

39. Gatidou G., Thomaidis N.S., Stasinakis A.S. [et al.] Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2007. V. 1138. P. 32–41.

40. Cheng C.-Y., Wang Y.-C., Chen H.-C., Ding W.-H. Simplified derivatization method for triclosan determination in personal care products by gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chin. Chem. Soc.* 2011. V. 58. № 1. P. 49–52.

41. Гаврилин М.В., Попова О.И., Губанова Е.А. Фенольные соединения надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), культивируемого в ставропольском крае // *Хим. растит. сырья.* 2010. № 4. С. 99–104.

42. Piccoli A., Fiori J., Andrisano V., Orioli M. Determination of triclosan in personal health care products by liquid chromatography (HPLC) // *Il Farmaco.* 2002. V. 57. P. 369–372.

43. Mezcua M., Gómez M.J., Ferrer I. [et al.] Evidence of 2,7/2,8-dibenzodichloro-*p*-dioxin as a photodegradation product of triclosan in water and wastewater samples // *Anal. Chim. Acta.* 2004. V. 524. P. 241–247.

44. Catalina M.I., Dallüge J., Vreuls R.J.J., Brinkman V.A.T. Determination of chlorophenoxy acid herbicides in water by in situ esterification followed by in-vial liquid–liquid extraction combined with large-volume on-column injection and gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2000. V. 877. P. 153–166.

45. Boehmer W., Ruedel H., Wenzel A., Schroeter-Kermani C. Retrospective monitoring of triclosan and methyl-triclosan in fish: results from the german environmental specimen bank // *J. Organohalogen Comp.* 2004. V. 66. P. 1516–1521.

46. Rojas L.B., Quideau S., Pardon P., Charrouf Z. Colorimetric evaluation of phenolic content and GC-MS characterization of phenolic composition of alimentary and cosmetic argan oil and press cake // *J. Agric. Food Chem.* 2005. V. 53. № 23. P. 9122–9127.

47. Воробьева Т.В., Терлецкая А.В., Кущевская Н.Ф. Стандартные и унифицированные методы определения фенолов в природных и питьевых водах и основные направления их совершенствования // *Химия и технология воды.* 2007. Т. 29. № 4. С. 370–390.

48. Tsai S.-W., Shih V.-W., Pan Y.-P. Determinations and residual characteristics of triclosan in household food detergents of Taiwan // *Chemosphere.* 2008. V. 72.

36. Nosikova L.A., Kochetov A.N. Analytical determination of triclosan and tinosan in disinfectants gels // *Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies).* 2015. V. 10. № 3. P. 56–61. (in Russ.).

37. Ohlemeier A., Gavlick W.K. Liquid chromatographic determination of phenolic compounds in hospital disinfectant products // *J. Liquid Chromatogr.* 1995. V. 18. № 9. P. 1833–1849.

38. Kochetova M.V., Larionov O.G., Ulyanova E.V. The investigation of qualitative composition of cognacs by HPLC // *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy (Sorption and chromatographic processes).* 2008. V. 8. № 4. P. 658–667. (in Russ.).

39. Gatidou G., Thomaidis N.S., Stasinakis A.S. [et al.] Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2007. V. 1138. P. 32–41.

40. Cheng C.-Y., Wang Y.-C., Chen H.-C., Ding W.-H. Simplified derivatization method for triclosan determination in personal care products by gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chin. Chem. Soc.* 2011. V. 58. № 1. P. 49–52.

41. Gavrilin M.V., Popova O.I., Gubanov E.A. Phenolic compounds of the aerial parts of Clary sage (*Salvia sclarea* L.), cultivated in Stavropol region // *Khimiya rastitel'nogo syr'ya (Chemistry of Vegetable Raw Materials).* 2010. № 4. P. 99–104. (in Russ.).

42. Piccoli A., Fiori J., Andrisano V., Orioli M. Determination of triclosan in personal health care products by liquid chromatography (HPLC) // *Il Farmaco.* 2002. V. 57. P. 369–372.

43. Mezcua M., Gómez M.J., Ferrer I. [et al.] Evidence of 2,7/2,8-dibenzodichloro-*p*-dioxin as a photodegradation product of triclosan in water and wastewater samples // *Anal. Chim. Acta.* 2004. V. 524. P. 241–247.

44. Catalina M.I., Dallüge J., Vreuls R.J.J., Brinkman V.A.T. Determination of chlorophenoxy acid herbicides in water by in situ esterification followed by in-vial liquid–liquid extraction combined with large-volume on-column injection and gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2000. V. 877. P. 153–166.

45. Boehmer W., Ruedel H., Wenzel A., Schroeter-Kermani C. Retrospective monitoring of triclosan and methyl-triclosan in fish: results from the german environmental specimen bank // *J. Organohalogen Comp.* 2004. V. 66. P. 1516–1521.

46. Rojas L.B., Quideau S., Pardon P., Charrouf Z. Colorimetric evaluation of phenolic content and GC-MS characterization of phenolic composition of alimentary and cosmetic argan oil and press cake // *J. Agric. Food Chem.* 2005. V. 53. № 23. P. 9122–9127.

P. 1250–1255.

49. Guo J.-H., Li X.-H., Cao X.-L. [et al.] Determination of triclosan, triclocarban and methyltriclosan in aqueous samples by dispersive liquid-liquid microextraction combined with rapid liquid chromatography // *J. Chromatogr. A*. 2009. V. 1216. P. 3083–3043.

50. Chen X., Nielsen J. L., Furgal K. [et al.] Biodegradation of triclosan and formation of methyltriclosan in activated sludge under aerobic conditions // *Chemosphere*. 2011. V. 84. P. 452–456.

51. Baranovska I., Wojciechowska I. Development of SPE/HPLC-DAD to determine residues of selected disinfectant agents in surface water // *Pol. J. Environ. Stud.* 2012. V. 21. № 2. P. 269–277.

52. Opeolu B.O., Fatoki O.S., Odendaal J. Development of a solid-phase extraction method followed by HPLC-UV detection for the determination of phenols in water // *Int. J. Phys. Sci.* 2010. V. 5. № 5. P. 576–581.

53. Крейнгольд С.У., Шестаков К.А. Определение триклозана в жидком туалетном антибактериальном мыле // *Дезинфекционное дело*. 2002. № 3. С. 46–47.

54. Кретьова Л.Г., Лунев М.И. Тонкослойная хроматография: методическое пособие. М.: Агропрогресс, 2000. С. 53–56.

55. Подолина Е.А., Грошев Е.Н., Рудаков О.Б. Экстракционно-инструментальные способы определения фенолов в конденсированных средах // *Конденс. среды и межфазные границы*. 2011. Т. 13. № 1. С. 72–79.

56. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов // *Рос. хим. журн.* 2002. Т. 46. № 4. С. 52–56.

57. Сукиасян А.Н., Копылова А.И., Малышева Л.Ф. Фотоколориметрический метод определения хлоргексидина глюконата в антисептических препаратах // *Хим.-фарм. журн.* 1984. Т. 18. № 10. С. 1271–1273.

58. Носикова Л.А., Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И. Определение содержания полимерных производных гуанидина в антисептических средствах методом двухфазного титрования // *Тонкие хим. технологии*. 2015. Т. 10. № 2. С. 20–24.

59. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Стрельников И.И. Определение содержания октенидина в дезинфицирующих средствах // *Дезинфекционное дело*. 2009. № 1. С. 39–40.

60. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Стрельников И.И. Сравнительная характеристика двух методик определения четвертичных аммониевых соединений в присутствии полигексаметиленгуанидина в дезинфицирующих средствах // *Дезинфек-*

47. Vorob'eva T. V., Terletskaia A. V., Kushchevskaya N. F. Standard and unified methods for the determination of phenols in natural and drinking waters and the main directions of improvement // *Khimiya i tekhnologiya vody (Chemistry and Technology of Water)*. 2007. V. 29. № 4. P. 370–390. (in Russ.).

48. Tsai S.-W., Shih V.-W., Pan Y.-P. Determinations and residual characteristics of triclosan in household food detergents of Taiwan // *Chemosphere*. 2008. V. 72. P. 1250–1255.

49. Guo J.-H., Li X.-H., Cao X.-L. [et al.] Determination of triclosan, triclocarban and methyltriclosan in aqueous samples by dispersive liquid-liquid microextraction combined with rapid liquid chromatography // *J. Chromatogr. A*. 2009. V. 1216. P. 3083–3043.

50. Chen X., Nielsen J. L., Furgal K. [et al.] Biodegradation of triclosan and formation of methyltriclosan in activated sludge under aerobic conditions // *Chemosphere*. 2011. V. 84. P. 452–456.

51. Baranovska I., Wojciechowska I. Development of SPE/HPLC-DAD to determine residues of selected disinfectant agents in surface water // *Pol. J. Environ. Stud.* 2012. V. 21. № 2. P. 269–277.

52. Opeolu B.O., Fatoki O.S., Odendaal J. Development of a solid-phase extraction method followed by HPLC-UV detection for the determination of phenols in water // *Int. J. Phys. Sci.* 2010. V. 5. № 5. P. 576–581.

53. Kreingold S.U., Shestakov K.A. Determination of triclosan in liquid toilet antibacterial soap // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs)*. 2002. № 3. P. 46–47. (in Russ.).

54. Kretova L.G., Lunev M.I. Thin layer chromatography: a methodological guide. Moscow: Agroprogres Publ., 2000. P. 53–56. (in Russ.).

55. Podolina E.A., Groshev E.N., Rudakov O.B. Extraction and instrumental methods for determining of phenols in condensed matter // *Kondensirovanne sredy i mezhfaznye granitsy (Condensed Matter and Interphase Boundaries)*. 2011. V. 13. № 1. P. 72–79. (in Russ.).

56. Belikov V.G. Analysis of pharmaceutical substances photometric methods. Experience local experts // *Rossiyskiy Khimicheskii Zhurnal (Russian Journal of Chemistry)*. 2002. V. 46. № 4. P. 52–56. (in Russ.).

57. Sukiasyan A.N., Kopylov A.I., Malysheva L.F. Photocolorimetric method for the determination of chlorhexidine gluconate is the antiseptic drugs // *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (Chemical-Pharmaceutical Journal)*. 1984. V. 18. № 10. P. 1271–1273. (in Russ.).

58. Nosikova L.A., Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kotsur O.I. Determination of the content of the polymeric guanidine derivatives in antiseptics by the method of two-phase titration // *Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies)*. 2015. V. 10. № 2. P. 20–24. (in Russ.).

ционное дело. 2007. № 1. С. 64–65.

61. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Метод определения четвертичных аммониевых соединений в антисептических препаратах // Матер. 43-й Всерос. науч. конф. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». Тюмень: ООО «Печатник», 2009. С. 292.

59. Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kotsur O.I., Strelnikov I.I. Determination of the content of octenidine in disinfectants // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs)*. 2009. № 1. P. 39–40. (in Russ.).

60. Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kotsur O.I., Strelnikov I.I. The comparative characteristic of two methods of determination of quaternary ammonium compounds in the presence of polyhexamethyleneguanidine in disinfectants // *Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs)*. 2007. № 1. P. 64–65. (in Russ.).

61. Shestakov K. A., Kochetov A. N., Kotsur O. I., Method for the determination of quaternary ammonium compounds in antiseptic drugs // *Proceedings of the 43-rd All-Russian Scientific Conference "Actual problems of theoretical, experimental, clinical medicine and pharmacy"*. Tyumen: Pechatnik Publ., 2009. P. 292.

Об авторах:

Носикова Любовь Анатольевна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова Института тонких химических технологий ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Мельников Игорь Олегович, кандидат химических наук, заведующий сектором прикладной экологии воды ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова (ИОНХ) РАН (119991, Россия, Ленинский пр-т, д. 31).

Кочетов Александр Николаевич, кандидат химических наук, химик-аналитик испытательной аналитической лаборатории АО «БВТ БАРБЕР РУС» (143900, Россия, Московская область, Балашиха, ул. Парковая, д. 3).