

МЕТОДИ ВИЛУЧЕННЯ, КОНЦЕНТРУВАННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗОФЕНОНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Бензофенон (БФ) та його похідні використовують як фотостабілізатори завдяки їхній здатності захищати різні речовини та матеріали від шкідливої дії УФ-випромінювання. Ці речовини входять до складу сонцезахисних косметичних засобів, також їх додають в деякі барвенки, емалі, пігменти, полімерні матеріали для захисту від УФ-світла. В результаті застосування ліків, косметичних засобів, барвенків, полімерів та інших виробів дифенілкетони можуть потрапляти в довкілля і в організм людини. Відомо, що ці речовини здатні накопичуватися в організмі людини, викликаючи руйнування ендокринної системи, приводячи до алергічних наслідків: подразнення шкіри, болі у горлі тощо. У роботі критично розглянуті основні фізико-хімічні властивості, токсичність, сучасні методи вилучення, концентрування та визначення бензофенону та його похідних в об'єктах довкілля, косметичних засобах, біозразках, промислових матеріалах.

Ключові слова: бензофенони, УФ-фільтри, пробопідготовка, аналіз.

Вступ. Сонцезахисні косметичні засоби широко використовуються в світі для запобігання негативної дії сонячної радіації, особливо УФ-випромінювання (UV), що може викликати пошкодження очей, опіки шкіри, різні види раку шкіри, прискорює старіння і появу зморшок [1–5]. Використання сонцезахисних косметичних засобів, в складі яких містяться хімічні сполуки із загальною назвою УФ-фільтри, може попередити або мінімізувати негативну дію ультрафіолетового світла. Широкого розповсюдження в косметиці УФ-фільтри отримали завдяки здатності поглинати, відбивати або розсіювати УФ промені [6–10]. Однак документально підтверджено, що органічні УФ-фільтри можуть спричиняти деякі дерматологічні реакції [11], забруднювати довкілля, потрапляючи в стічні та природні води [12, 13]. Регулюючими органами в США, Європі і Японії [14–16] створені списки дозволених УФ-фільтрів з їх максимально допустимими концентраціями в комерційних продуктах (0,05–10,0%). Бензофенон та його похідні відносяться до органічних УФ-фільтрів, що здатні захищати різні речовини та матеріали від шкідливої дії УФ-випромінювання (максимум поглинання при довжинах хвиль від 288 до 290 нм і 325 нм) [17], тому їх використовують як фотостабілізатори [15, 16, 18]. Бензофенони (БФ) входять в склад багатьох сонцезахисних [19] та косметичних засобів для щоденного догляду – віддушок для мила, гелів для душу, парфумів, сонцезахисних кремів, шампунів, губних помад, лаків для нігтів. Також бензофенони використовуються в якості фотостабілізаторів для сільськогосподарських пливків і фарб, в матеріалах для пакування харчових продуктів [20–24]. Хімічна стійкість та приємний запах дають можливість використовувати дифенілкетони як фіксатори запаху. Деякі похідні бензофенону володіють протимікробною активністю і можуть використовуватися як консерванти [16]. Згідно з харчовою і лікарською асоціаціями ще в 1976 році бензофенони використовувалися в понад 1000 косметичних засобах. Їх максимальна концентрація в продукції становить: 2,4-бензофенон-1 – 1%, 2,2',4,4'-тетрагідроксибензофенон (бензофенон-2, БФ-2) – 5%, бензофенон-3 – 1% [25]. Вміст бензофенону-3 в кремах для загару допускається до 10 % в Європі і до 6 % в США. В косметичних засобах для щоденного догляду концентрація бензофенону-3 може знаходитися в межах від 0,05 до 0,5 %. Бензофенон як основна домішка входить в склад ліків проти епілепсії [26]. Та поряд з позитивним ефектом бензофенон та його похідні можуть проявляти і негативну дію. Бензофенон-3, наприклад, може викликати фотодерматит [27, 28].

В результаті повсякденного застосування парфумерних та косметичних засобів, ці речовини можуть потрапляти в довкілля та організм людини. В природних об'єктах та організмі людини бензофенони знаходяться в мікро- і нанокількостях, тому необхідним є їх попереднє виділення та концентрування. Визначення бензо-

фенонів в косметичних засобах також потребує попередньої підготовки проб для аналізу. Існує багато високоефективних методів пробопідготовки та визначення дифенілкетонів в різних складних матрицях. Хоча і немає офіційного аналітичного методу для аналізу УФ-фільтрів ні в косметичних засобах, ні в природних, ні в біологічних об'єктах [19]. А в Україні зовсім не контролюється вміст бензофенонів, хоча продукція, в якій містяться дані сполуки активно використовується.

В роботі представлений огляд літератури з методів пробопідготовки бензофенону та його похідних в різних матрицях та аналітичних методів аналізу цих речовин.

Основні фізико-хімічні властивості бензофенонів. Бензофенони (дифенілкетони, дифенілметанони) – це органічні сполуки, які відносяться до класу кетонів і аренів, хімічно стійкі, мають приємний запах, що нагадує запах герані і троянди. Хімічні властивості БФ та його похідних є подібними до властивостей кетонів та ароматичних вуглеводнів [29].

В таблиці представлені основні фізико-хімічні властивості деяких бензофенонів.

Біологічна активність та токсичність бензофенонів. Останні дослідження показують, що разом з позитивною дією дифенілкетони проявляють і негативний вплив на живі організми. При застосуванні косметичних засобів, що у своєму складі містять бензофенони та їх похідні, можливе потрапляння цих сполук через шкіру в організм людини [30, 31], де може відбуватися їх накопичення. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) при вивченні обміну речовин у пацюків виявлено, що бензофенон та 4-гідроксибензофенон (БФ-4ОН) здатні надходити в харчові продукти через пакувальний папір [32, 33].

Дифенілкетони можуть переноситися в поверхневі води при купанні в результаті змивання зі шкіри сонцезахисних кремів, а також разом з викидами комунальних і промислових стічних вод [34].

Дослідження фармакокінетики БФ-3 показали, що при оральному застосуванні самцями щурів [35, 36] в кількостях 100 мг/кг маси тіла вже через 5 хв після потрапляння в організм БФ-3 і його метаболіти детектуються в крові. Максимальна концентрація в плазмі склала $25,6 \pm 4,6$ мг/мл через 3,0 \pm 0,4 год після застосування, а в печінці – $58,9 \pm 23,8$ мкг після 6 год. Виводяться речовини з організму в основному через сечу та фекалії.

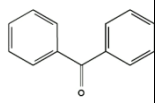
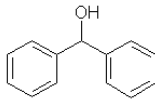
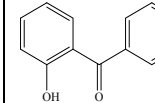
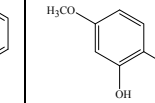
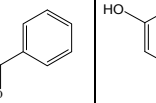
Дослідження естрогенної та антиандрогенної активності бензофенону та 16-ти його дериватів, які використовуються як УФ-стабілізатори, показало, що найвищу естрогенну та антиандрогенну активність проявляє 2,4,4'-тригідроксибензофенон, а найнижчу – бензофенон [37]. Встановлено, що наявність гідроксогрупи в четвертому положенні в бензолному кільці істотно збільшує гормональну активність дериватів бензофе-

нону, а присутність інших гідроксогруп її посилює. Досліджено, що при дерматологічному застосуванні БФ-3

в дозі 100мг/кг маси тіла на протязі чотирьох тижнів, він є нетоксичним для щурів [38].

Таблиця

Основні фізико-хімічні властивості бензофенонів

Властивості	Бензофенон (БФ)	Бензгідроль (БФ-ОН)	2-гідрокси-бензофенон (БФ-2ОН)	2-гідрокси-4-метоксибензо-фенон (бензофенон-3, БФ-3)	2,4-дигідрокси-бензофенон (бензофенон-1, БФ-1)
Хімічна формула	$C_{13}H_{10}O$	$C_{13}H_{10}O$	$C_{13}H_{10}O_2$	$C_{14}H_{12}O_3$	$C_{13}H_{10}O_3$
Структурна формула					
Молекулярна маса (г/моль)	166,22	188,22	198,22	228,24	214,22
Температура плавлення (°C)	48,1	68–69	37–39	62–65	144,5–147
Температура кипіння (°C)	305,4	297–298	171–173	224–227	194
logK _{ow}	3,38	2,71	3,52	3,52	2,96
Розчинність у воді (г/100 мл H ₂ O)	0,1	0,05	0,05	0,0037	–
LD50, мг/кг (орально для щурів)	–	–	–	7,40	8,60
pK _a	–	13,54	8,07	7,56	7,53

Бензофенон та його похідні в організмі людини здатні метаболізувати. Бензофенон метаболізує до бензгідролу, 4-гідроксибензофенону. Бензофенон-3 метаболізує до 2,4-дигідроксибензофенону, 2,3,4-тригідроксибензофенону, 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенону [39]. Метаболіти бензофенону-3 також використовують як УФ-фільтри [40].

Дослідження, проведене на тваринах, показало, що 4-гідроксибензофенон та 2-гідроксибензофенон проявляють значну естрогенну активність. Завдяки здатності бензофенону метаболізувати до цих сполук підтверджений його естрогенний потенціал [41].

Бензофенон-3 здатний викликати почервоніння шкіри і слизових оболонок, при вдиханні парів спостерігаються набряки і біль у горлі. Дослідження показали, що БФ-3 провокує алергічну реакцію організму навіть при невеликих кількостях. Було зареєстровано 12 випадків фотоконтактної алергії і 2 випадки контактної алергії на бензофенон-3 [6].

Пробопідготовка та визначення бензофенонів. В літературі описано різні методи пробопідготовки та визначення бензофенону та його похідних в різноманітних матрицях. Для виділення і концентрування бензофенонів використовують рідинну та твердофазну екстракцію та різні типи мікроекстракції (МЕ), а саме краплинну, дисперсійну, мембранну мікроекстракцію, МЕ на покритті магнітної мішалки, на капілярних волокнах [42–47].

З метою покращення чутливості аналізу, хроматографічного розділення і селективності детектування органічних сполук, отримання лінійного відгуку детектування, підвищення ступеня екстракційного вилучення процес пробопідготовки включає стадію дериватизації [48, 49]. З метою підвищення чутливості газохроматографічного визначення дифенілкетонів та для створення умов газохроматографічного визначення похідних бензофенонів, які газохроматографічно не визначаються [50], в стадію пробопідготовки включають дериватизацію цільових аналітів.

Рідинна-рідинна екстракція (PPE). Для аналізу косметичних засобів на вміст 11 органічних УФ-фільтрів, серед яких бензофенон-3 і бензофенон-4 вилучення та концентрування проводили рідинною екстракцією з подальшим визначенням рідинною хроматографією з ультрафіолетовим (ВЕРХ/УФ) детектуванням. Метод базується на ультразвуковій екстракції аналітів сумішшю

метанолу з 1% розчином оцтової кислоти у співвідношенні 70:30 або сумішшю диметилацетамід/пропан-2-ол у співвідношенні 1:1. В залежності від гідрофобності чи гідрофільності аналітів проводилось ВЕРХ визначення на різних колонках і при різних умовах. Градувальні графіки отримані в діапазоні концентрацій 0,5 – 100 мкг/мл. УФ – детектування проводили при довжинах хвиль: 280, 300, 310, 360 нм в залежності від максимумів поглинання кожної сполуки [51].

Авторами роботи [52] запропоновано рідинну екстракцію етанолом органічних УФ-фільтрів, в тому числі БФ-3 та БФ-4 для аналізу цих сполук в сонцезахисній продукції. Розділення речовин відбувалось методом ВЕРХ/УФ на стаціонарній фазі C18 в ізократичному режимі, рухома фаза – етанол-вода-оцтова кислота (70:29.5:0.5), що містила 65,4 мМ гідроксипропіл – β- циклодекстрин. Для аналізу наважки проб розводили етанолом. Межа виявлення складає 2,1 мкг/л та 1,7 мкг/л; робочий діапазон – 25–250 мкг/л та 25–280 мкг/л для БФ-4 та БФ-3 відповідно. Так як і в пробопідготовці і в методі визначення не використовуються токсичні речовини, даний підхід можна віднести до методів "зеленої хімії".

В інших роботах [53] рідинну екстракцію використали для підготовки проб шкіри свиней для аналізу вмісту бензофенону, ретинолу та ретинолацетату після дерматологічного використання препаратів, що містять ці сполуки. Екстракцію аналітів проводили з метанольних та ацетонових розчинів. Аналіз виконувався ВЕРХ методом на колонці "NovaPak" C₁₈. Як мобільну фазу використовували суміш ацетонітрилу, води та оцтової кислоти. Застосовували УФ-детектор при 325 нм, тривалість аналізу – 25 хвилин. Межа виявлення становила 0,052 мкг/мл, 0,058 мкг/мл та 0,045 мкг/мл відповідно для бензофенону-3, ретинолу та ретинолацетату. Виявлення (recovery) для всіх сполук становить більше 90%.

Рідинну екстракцію використовували для вилучення та концентрування бензофенону та його похідних з проб сечі людини для визначення методом рідинної хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ/МС) [54]. В біологічних рідинах визначали 2,4-дигідрокси-4-метоксибензофенон, 2-гідрокси-4-метоксибензофенон, 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенон та 2,2',4,4'-тетрагідроксибензофенон. Діапазон визначуваних концентрацій для всіх похідних становив 0,05–100 нг/мл при лінійності 0,99 %.

Капілярна рідинна мікроекстракція (КРМЕ). В останні роки поширюється тенденція до мініатюризації і спрощення методів пробопідготовки, тому значного розвитку набуває такий новий напрямок концентрування і вилучення елементів, як мікроекстракція [55–61], яка має ряд переваг перед класичною рідинною екстракцією: простота, екологічна безпечність (малі об'єми органічних розчинників), легкість відділення від матриці, малі об'єми зразку для аналізу, можливість автоматизації у поєднанні з інструментальними методами.

Принцип капілярної РМЕ базується на виділенні аналіту з водної фази (донора) в органічну фазу (акцептор), яка знаходиться перед класичною рідинною мембранною капілярю. Перенесення цільових компонентів з однієї фази в другу відбувається за рахунок дифузії з розчину з більш високою концентрацією в розчин з меншою концентрацією аналіту.

Методику рідинної капілярної мікроекстракції в поєднанні з методом високоефективної рідинної хроматографії було успішно розроблено для визначення бензофенонів в косметичних продуктах [62]. Були досліджені основні параметри, що впливають на метод мікроекстракції, в тому числі природа та об'єм розчинника, об'єм зразка, швидкість потоку, рН та йонна сила розчину. Толуол був обраний в якості акцепторної фази. Відповідно до оптимізованих умов, коефіцієнти концентрування п'ятьох бензофенонів коливаються від 24 до 57. Межі визначення для всіх БФ знаходилися в діапазоні 1–100 мкг/л. Відносне стандартне відхилення (S_r) було менше 5,2%. Запропонований метод був успішно застосований для аналізу різноманітних косметичних засобів.

Методику капілярної рідинної мікроекстракції розроблено для вилучення та концентрування бензгідролу, 2-гідроксибензофенону, 2-гідрокси-4-метоксибензофенону, 2-гідрокси-4-метокси-4'-метилбензофенону в сечі людини з ГХ/МС. Межа виявлення і межа кількісного визначення досліджуваних сполук в пробі сечі становили 5–10 і 20–50 пг/мл, відповідно. Середня величина виявлення (recovery) БФ в пробі сечі складає 89,8–100,2% при відносному стандартному відхиленні 2,5–9,3%. Лінійний діапазон визначення дорівнює 0,24–5,91 нг/мл для БФ-ОН і 0,43–5,17 нг/мл для БФ-3 [63].

Метод для визначення дев'яти УФ-фільтрів, в тому числі і БФ-3, методом ВЕРХ-МС/МС був розроблений групою авторів [64]. Після тестування різних матеріалів було використано найбільш щільний поліетилен для виготовлення пристрою для вилучення аналітів з води. Оптимізовані умови екстракції. Метод характеризується високою точністю, межа виявлення для БФ-3 дорівнює 0,8 нг/л. Коефіцієнт кореляції складає 0,9984, ступінь вилучення для розчинів з концентрацією 25 нг/л та 250 нг/л відповідно дорівнює 78% та 60%. Метод характеризується достатньою точністю, відносне стандартне відхилення, розраховане для результатів, отриманих в один та різні дні відповідно дорівнює 13% та 17%. БФ-3 був визначений в озерній та стічній воді в кількості 40 нг/л та 3,0 нг/л відповідно.

Дисперсійна рідинна мікроекстракція (ДРМЕ). На відміну від КРМЕ, ДРМЕ базується на введенні в водний розчин аналіту суміші дисперсійного (змішваного з водою) і екстракційного (незмішваного з водою) розчинників. При правильному підборі компонентів та їх співвідношенні, при змішуванні компонентів утворюється стійка водна емульсія. За рахунок великої площі поверхні контакту між краплями екстракційного розчинника і водно-дисперсійним розчином екстракція аналіту проходить практично миттєво. Для розділення фаз застосовують центрифугування, після чого утворюється краплина екстракційного розчинника, збагачена аналі-

том, з якої відбирається певний об'єм для інjektування в газовий хроматограф (ГХ).

Методика, що базується на дисперсійній рідинній мікроекстракції в поєднанні з ВЕРХ розроблена для аналізу бензофенонів [65]. Була використана бінарна система вода - екстракційний розчинник низької густини (1-октанол). Для проведення екстракції використана спеціальна колба, що має два вузьких горла, в одному з яких був капілярний наконечник для полегшення відбору проби. В такому пристрої ефективно проходить екстракція і подальше розділення фаз. МЕ була прискорена магнітним перемішуванням двох фаз. Після проведення МЕ легко досягалось розділення фаз. Фаза, що збагачена аналітом, була у верхньому шарі і знаходилася у вузькому відкритому горлі колби, далі відбиралася аликвота мікрошприцем для подальшого аналізу ВЕРХ. При оптимальних умовах межі виявлення аналітів знаходилися в діапазоні 0,2–0,8 нг/мл. Коефіцієнти концентрування були отримані в межах від 59 до 107 для всіх аналітів. Відносне стандартне відхилення ($n = 3$) для концентрації 80 нг/мл коливалося в межах від 1,4 до 4,8 %.

У роботі [66], на відміну від попередньої, в дисперсійній мікроекстракції було використано екстракційні розчинники, густина яких більша, ніж у води. Дисперсійну мікроекстракцію було використано для вилучення восьми УФ-фільтрів з природних вод. Як дисперсійну суміш було використано хлорбензол-ацетон. Після екстракції аналіти були детектовані методом ГХ-МС, що характеризується високою точністю вимірювання – відносне стандартне відхилення для БФ-3 становить 3–11% для різних концентрацій, межа виявлення знаходиться в межах 7 нг/л, коефіцієнт кореляції 0,9993.

ДРМЕ запропоновано групою авторів [67] для концентрування та очистки 2-гідрокси-4-метоксибензофенону та його основних метаболітів (2,4 – дигідроксибензофенону, 2,2'- дигідрокси-4-метоксибензофенону) в людській сироватці крові з подальшим ВЕРХ-МС/МС визначенням. ДРМЕ бензофенонів в пробах сироватки проводили дисперсійною сумішшю ацетон-хлороформ після кислотного гідролізу і осадження білка. рН середовища та йонна сила не впливали на ефективність екстракції. Методика була валідована. На відміну від водних розчинів та проб штучної сироватки, кращі результати були отримані при аналізі реальних зразків сироватки, за методом введено-знайдено. В оптимальних умовах межі виявлення для досліджуваних сполук склали менше 1 мкг/л, виявлення (recovery) – більше 80%, відносне стандартне відхилення – 4–9%. 2-гідрокси-4-метоксибензофенон, 2,4 – дигідроксибензофенон та 2,2'- дигідрокси-4-метоксибензофенон були виявлені при аналізі проб людської сироватки крові двох волонтерів, які користувались кремом для загару, що у своєму складі мстив 2-гідрокси-4- метоксибензофенон у кількості 5%.

В роботі [68] дисперсійну рідину мікроекстракцію пропонують для вилучення зі зразків сироватки людини шести бензофенонів, а саме бензофенону-1, бензофенону-2 (БФ-2), бензофенону-3, 2,2'-дигідрокси-4,4'-диметоксибензофенону (бензофенону-6, БФ-6), 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенону (бензофенону – 8, БФ-8) і 4-гідроксибензофенону (БФ-4ОН). На відміну від попередньої роботи, в цьому дослідженні перед ДРМЕ проби сироватки піддавались ферментативній обробці, та після пробопідготовки досліджувані речовини визначались ультраефективною рідинною хроматографією. Метод характеризується достатньо високою чутливістю (межі визначення знаходяться в межах від 0,4 до 0,9 нг/мл) та точністю (відносне стандартне відхилення – 1,9–13,1%). Діапазон виявлення з задовіль-

ною лінійністю (99,2–99,5) знаходиться в межах від 97 до 106% для зразків з концентрацією 0,4 нг/мл. Методика була апробована для визначення цільових компонентів на реальних пробах сироватки 20-ти волонтерів, проживаючих в Іспанії. В пробах були детектовані лише бензофенон-1 та бензофенон-3. Причому БФ-1 був виявлений в усіх пробах і лише в одній його кількість була вища за межу виявлення (0,7 нг/мл). БФ-3 був виявлений в 70% проб, і в 40% – кількісно визначений.

Завдяки своїм унікальним властивостям, гарній здатності екстрагувати різні цільові аналіти та тому факту, що багато речовин розчиняються в іонних рідинах при кімнатній температурі, вони все частіше використовуються в якості перспективної альтернативи органічним розчинникам в пробопідготовці [69]. Розроблений метод дисперсійної рідинно-рідинної мікроекстракції (ДРМЕ) з використанням іонних рідин (1-бутил-3-меїлімідазоліум ([C4MIM]PF6), and 1-октил-3-метилімідазоліум гексафлуорофосфат ([C8MIM]PF6)) для чотирьох бензофенонів з різних водних матриць [70]. Були оптимізовані такі параметри: рН розчину проби, об'єм іонних рідин та метанолу, екстракційний час і кількість сильноного електроліту. Іонну рідину ([C8MIM]PF6) використовували як екстрагент, метанол використовували в якості диспергатора. Детектування аналітів проводили методом ВЕРХ. Межі виявлення цільових аналітів становили 1,9–6,4 нг/мл. Лінійний діапазон аналітів складав 10–200 нг/мл. Метод був застосований для аналізу води в плавальній басейні.

Рідинна краплинна мікроекстракція (РКМ). При РКМ розчинник у вигляді окремої краплини, що міститься на кінчику голки мікрошприця занурюють в аналізуючу пробу або він знаходиться на поверхні розчину у вигляді плівки. Групою авторів досліджена проста, швидка та високочутлива методика рідинної краплинної мікроекстракції, яка використана для концентрування та вилучення бензофенону з річної води з подальшим ГХ/МС визначенням. В якості розчинника застосовували толуол. Швидкість перемішування сягає 500 об./хв. Тривалість проведення мікроекстракції – 15 хв. Межа виявлення становить 10–50 пкг/мл. Виявлення (recovery) становить 93–101% [71].

У роботі [72] в якості розчинника для рідинної краплинної екстракції БФ-3 з сечі було використано іонну рідину – 1-гексил-3-метилімідазоліум гексафлуорофосфат. БФ-3 визначили методом рідинної хроматографії з діодноматричним детектуванням в пробах сечі волонтерів, які використовували сонцезахисну продукцію, що містить даний УФ-фільтр. Межа виявлення складала 1,3 нг/л, відносно стандартне відхилення становить 8% (n=8).

Твердофазна екстракція (ТФЕ). Підготовку проб для визначення вмісту БФ-3 і його метаболіту 2,4-дигідроксибензофенону в сечі проводили твердофазною екстракцією на С-8 колонці у поєднанні з методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з УФ-детектуванням. Межі виявлення для БФ-3 та його метаболіту відповідно дорівнюють 0,01 мкмоль/л та 0,16 мкмоль/л ($r^2 > 0,99$). Відносно стандартне відхилення при цьому складає менше 10% для БФ-3 та менше 13% для 2,4-дигідроксибензофенону. Розділення відбувалось на колонці Genesis C18, рухома фаза ацетонітрил-вода, довжина хвилі детектування – 287 нм [73].

Також групою авторів для вилучення бензофенону-3 і трьох його метаболітів з сечі та сперми людини було використано твердофазну екстракцію [74], але вже в поєднанні з рідинним хроматографічним визначенням з тандемним мас-спектрометричним детектуванням. Межі виявлення, в порівнянні з попередньою роботою зна-

чно нижчі і складають від 0,027 до 0,103 нг/мл в зразках сечі при відносному стандартному відхиленні (S_r) 7,2–9,2% та від 1 до 3 нг/мл в зразках сперми при S_r 2,2–6,4% залежно від проби. Виявлення (recovery) становило від 98 до 115% і від 86 до 111% відповідно в зразках сечі і сперми. Була оцінена точність методу.

Слідові кількості дев'яти УФ-фільтрів (БФ-1, БФ-2, БФ-3, БФ-4, 4,4-дигідроксибензофенон, етил-4-амінобензоат, 2-етил-гексил-4 триметоксицинамат, 3-(4-метилбензиліден)-камфор, 3-бензиліден-камфор) в пробах води, відібраних в різних місцях річки Глат, що в Швейцарії, були підготовлені до аналізу також твердофазною екстракцією. Для проб риби використали рідинну екстракцію. Вміст аналітів визначався ГХ-МС та ВЕРХ-МС [20]. Були оптимізовані умови твердофазної екстракції при аналізі водних проб та підібрана водно-органічна суміш для екстракції при аналізі зразків риби після гомогенізації. Межа виявлення при детектуванні методом ВЕРХ-МС для БФ-1, БФ-2, БФ-3, БФ-4, 4,4-дигідроксибензофенону відповідно складала 93, 39, 56, 36 та 104 пг. При детектуванні методом ГХ-МС межа виявлення для БФ-3 становила 18 пг.

Для вилучення та концентрування БФ-3 та інших семи УФ-фільтрів з поверхневої та стічної води були використані силіконові диски (діаметр 5 мм, товщина 0,6 мм). Десорбували сполуки етилацетатом та визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометриєю. Метод характеризується достатньо високою точністю вимірювання (приблизно 13%), повторюваністю – 9,9%, відтворюваністю – 4,4%, межею кількісного визначення 0,04 нг/л та коефіцієнтом кореляції 0,999 [75].

Твердофазна мікроекстракція (ТФМЕ). Твердофазна екстракція також зазнала мініатюризації та залежно від технічного здійснення поділяється на підтипи. При твердофазній мікроекстракції аналіти екстрагуються з парової або рідкої фази в фазу сорбента. Для ТФМЕ використовують покриття або наповнені адсорбуючою фазою полімерні волокна і капілярні трубки, металічні стержні та голки мікрошприців, наконечники мікродозаторів.

ТФМЕ широко застосовується при підготовці проб для аналізу органічних сполук, в тому числі і бензофенонів в різних матрицях. Так, наприклад, розроблена методика твердофазної мікроекстракції для вилучення 2-гідрокси-4-метоксибензофенону, який входить до складу сонцезахисного крему в пробі води з подальшим визначенням газовою хроматографією з полуменевоіонізаційним і мас-спектрометричним детекторами (ГХ/ПІД, ГХ/МС) [76]. Для проведення ТФМЕ використовували і порівнювали чотири типа покриттів, найефективнішими виявились полідиметилсилоксан та поліакрилат. Також були досліджені параметри, що впливають на ефективність ТФМЕ: тривалість десорбції і екстракції, сольові добавки, рН і температура. Лінійний діапазон визначення знаходиться в межах 10–500 мкг/л, S_r становить 5–9%. Виявлення (recovery) становить 82–98%. Межа кількісного визначення – нижче 1 мкг/л.

У роботі [27] найбільш ефективним виявилось покриття карбовакс/дивінілбензол при проведенні ТФМЕ для підготовки проб природної води та сечі людини. ГХ/МС з квадрупольним мас-спектрометром типу іонна пастка використовували для детектування бензофенону-3 та його метаболітів [27]. При проведенні ТФМЕ використали і порівняли три типа покриттів (65 мкрон карбовакс/дивінілбензол, 85 мкрон поліакрилат, 30 мкрон полідиметилсилоксан). Були досліджені такі параметри, як час встановлення рівноваги, максимальна температура і час десорбції, вплив висоловача та розчинника на ефективність екстракції. Порівнюючи з попереднім до-

слідженням даний метод характеризується ширшим лінійним діапазоном, що знаходиться в межах 10–1000 нг/мл, відносно стандартне відхилення становить 7%.

Проведено порівняння методу ТФМЕ з офіційним методом рідинно-рідинної екстракції (PPE) для аналізу питної води на вміст дев'яти органічних мікробруднювачів, серед яких був бензофенон. Для ТФМЕ найбільш ефективним виявилось покриття полідиметилсилоксан/дивінілбензол, 65 мікрон. Детектування проводилось ГХ-МС - методом. Метод характеризується достатньо високою точністю, S_r дорівнює 4 та 14 % для БФ відповідно при 10 мг/л та 100 мг/л. Коефіцієнт кореляції не перевищує 0,999. ТФМЕ в порівнянні з PPE показала більшу чутливість та більший екстракційний діапазон [77].

Сорбційна твердофазна мікроекстракція на покритті магнітної мішалки (СМЕМ). СМЕМ – тип твердофазної мікроекстракції, в якій як екстрагент використовують адсорбент, закріплений на поверхні стрижня магнітної мішалки.

Методика твердофазної мікроекстракції на покритті магнітної мішалки розроблена для вилучення бензофенону в зразках сечі з наступною термодесорбцією в поєднанні з хромато-мас-спектрометрією [78]. Як аналіти було досліджено бензофенон та його похідні: бензгідроль, 2-гідроксибензофенон, 2-гідрокси-4-метоксибензофенон і 2-гідрокси-4-метокси-4'-метилбензофенон. Після ферментативного гідролізу магнітна мішалка з полідиметилсилоксановим покриттям була поміщена в зразок сечі. Далі зразок розбавляли водою і перемішували протягом 60 хв. при кімнатній температурі. Після термодесорбції бензофенони визначали ГХ/МС. Метод є достатньо чутливим, межа кількісного визначення бензофенонів становить 0,2–0,5 нг/мл. Лінійність сигналу від концентрації спостерігалася в діапазоні 0,2–10 нг/мл. Середня відтворюваність становила більше 98,7% при відносному стандартному відхиленні 1,5–4,8% ($n = 6$).

Попереднє концентрування зразків за допомогою твердофазної мікроекстракції з наступною термодесорбцією на магнітній мішалці з полідиметилсилоксановим покриттям було проведено для скринінгового аналізу природних вод, забруднених УФ-фільтрами з використанням ГХ/МС аналізу [79]. Були визначені сім сполук: бензофенон-3, етилгексилдиметил п-амінобензоат, 4-ізо-бутил-4'-метоксидибензоїлметан (Б-МДБМ), монометил-саліцилат, 2-(етилгексил) саліцилова кислота, октоакрилат і 4-метилбензиліденкамфора (4-МБК). Оптимізований метод характеризується достатньо високою точністю, що підтверджується значеннями відносного стандартного відхилення – від 5 (для 4-МБК) до 30% (для Б-МДБМ) та межами виявлення нижче 40 нг/л для всіх аналітів.

У роботі [80] також розроблена методика СМЕМ з термічною десорбцією в поєднанні з газовою хроматографією та мас-спектрометрією для визначення БФ-3 та інших восьми УФ-фільтрів у озерній, річкової та стічної водах. Сорбція відбувалась на полідиметилсилоксановому покритті магнітної мішалки при рН 2 в присутності 10% метанолу зі швидкістю перемішування 1000 об./хв впродовж 180 хв. Метод характеризується середніми величинами R_s (12 - 15%) та лінійністю (R^2) 0,9981. Межа виявлення складає 11 нг/л, ступінь вилучення – 63%.

Метод сорбційної мікроекстракції на магнітній мішалці з термічною десорбцією в поєднанні з газовою хроматографією та мас-спектрометрією [81] використаний для аналізу слідових кількостей БФ-3 та його похідних: 2-гідрокси-4-метоксибензофенону і 2-гідрокси-4-метокси-4'-метилбензофенону в річній воді. Сорбція відбувалась на полідиметилсилоксановому покритті при кімнатній температурі (25°C) впродовж 120 хв. Межа

виявлення для бензофенонів складала 0,5-1,0 пг/мл, і є нижчою, ніж у попередніх двох дослідженнях. Метод характеризується гарною лінійністю, з коефіцієнтом кореляції більше 0,997 для всіх аналітів. Виявлення (recovery) рівне або вище 98,5%, з відносним стандартним відхиленням 1,5–5,1%.

Групою авторів була запропонована СМЕМ з подальшою рідинною десорбцією для ВЕРХ/МС (тандемна квадрупольна МС) визначення бензофенонів в природних та стічних водах [82]. В якості аналітів були використані водні розчини чотирьох УФ-фільтрів (2,2-дигідрокси-4-метоксибензофенон, бензофенон-3, октакрілен і октилдиметил-п-амінобензойна кислота) і два антимікробних препарати (триклокарбан і триклозан). Були оптимізовані експериментальні умови, які впливають на ефективність МЕ (час екстракції, температура, рН та іонна сила) і десорбційну ефективність (природа розчинника, температура і час). Межа виявлення аналітичного методу становила 2–5 нг/л для річкової води і 5–10 нг/л для стічних вод. У річкових водах бензофенон-3 був знайдений на рівні від 6 до 28 нг/л. Бензофенон-3 і триклозан були виявлені в концентраціях 25–125 нг/л в стічних водах.

Дериватизація. Для дериватизації бензофенонів найбільш часто використовують реакції силілування і ацилювання. Так, наприклад, методика рідинної капілярної МЕ з використанням оцтового ангідриду в якості дериватизуючого реагенту в поєднанні з ГХ/МС була використана для визначення бензофенону та його похідних в пробах сечі [50]. Межі виявлення ($S/N = 3$) та межі кількісного визначення ($S/N > 10$) БФ в зразках сечі становили 0,01–0,05 та 0,05–0,2 нг/мл відповідно. Виявлення (recovery) становить від 93,1 до 106,7%, з S_r 1,5–8,4% та від 96,3 до 101,5% з S_r 3,0–7,7% для концентрацій БФ 10 та 50 нг/мл відповідно ($n = 5$).

Оцтовий ангідрид як дериватизуючий реагент був використаний і у роботі [83] у поєднанні зі СМЕМ, термічною десорбцією, газовою хроматографією і мас-спектрометрією У роботі визначали БФ та його деривати: 2-гідрокси-4-метокси-4'-метилбензофенон, 2-гідрокси-4-метоксибензофенон, 2,4-дигідроксибензофенон, 4-гідроксибензофенон, 2-гідроксибензофенон, 3-гідроксибензофенон у річній воді. Сорбція ацилпохідних бензофенонів відбувалась на полідиметилсилоксановому покритті магнітної мішалки впродовж 120 хв. Метод характеризується достатньою відтворюваністю ($RSD < 15\%$, $n = 6$) та лінійністю (R^2) більше 0,990. Процес СМЕМ з дериватизацією займає більше часу, ніж КРМЕ з дериватизацією (20 хв), але характеризується нижчим значенням межі виявлення (0,5–2,0 нг/л). Виявлення (recovery) становило 102,0–128,1%.

Порівняно з ацилюванням силілування проходить довшо та потребує більш жорстких умов проведення, а саме безводне реакційне середовище та нагрівання, але продукти дериватизації утворюються повніше. У роботі [84] 2-гідрокси-4-метоксибензофенон, 2,4-гідроксибензофенон, 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенон, 2,3,4-тригідроксибензофенон дериватизували N,O-біс-(триметилсиліл)трифторацетамідом після дисперсійної рідинної мікроекстракції морської води з наступним детектуванням ГХ/МС. Як екстракційний розчинник використовували хлороформ, як дисперсійний – ацетон, які вводили до водної проби аналітів при рН 4 в присутності 10% NaCl. Перед ГХ визначенням екстракт випаровували в потоці повітря та силілували для переведення цільових аналітів в їх триметилсилільні похідні. Найкращі умови для дериватизації: температура 75°C і тривалість 30 хв. Були отримані високі коефіцієнти концентрування для всіх цільових аналітів (від 58 до 64), відносно стандартне відхилення становило близько 6%. Межа виявлення становила 32–50 нг/л залежно від аналізу.

У роботі [85] як дериватизуючий реагент використовувався N-метил-N-(триметилсиліл) трифтороацетамід (MSTFA). Силілування проводилось після твердофазної екстракції семи УФ-фільтрів: бензофенону, бензгідролу, 4-гідроксибензофенону, 2-гідрокси-4-метоксибензофенону, 2,4-дигідроксибензофенону, 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенону і 2,3,4-тригідроксилбензофенону з різних природних матриць з наступним визначенням за допомогою газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією. За оптимальних умов аналіз проходив 23 хв. Виявлення (recovery) становило 62–114% і 60–125% для води і ґрунту, відповідно. Відносне стандартне відхилення становило 13,9% для проб води і 17,2% для проб ґрунту. Межа виявлення та межа кількісного визначення знаходилися в діапазоні 5–100 нг/л та 25–500 нг/кг для відповідно води та ґрунту.

Методика твердофазної екстракції була поєднана з силілуванням і для вилучення антимікробних речовин хлорофену та триклозану, що додають в гігієнічні засоби, а також УФ-фільтрів, що мають промислову назву Eusolex. До них належить і безофенон-3. Ці сполуки визначали в природних водах методом ГХ/МС. З водних витяжок, що були відфільтровані та підкислені, проводили твердофазну екстракцію. Сполуки, що при цьому екстрагувались, дериватизували N-метил-N-(триметилсиліл)трифтороацетамідом, як і у попередній роботі. Після цього проводили аналіз газохроматографічним методом з мас-спектрометричним детектуванням. Межа виявлення для всіх сполук знаходилася в межах 13–266 нг/л. Виявлення (recovery) становило 82–98% при використанні деіонізованої води та 50–98% – дистильованої води [86].

Була розроблена методика твердофазної мікроекстракції з попередньою сорбцією дериватизуючого реагента на полідиметилсилоксановому покритті для вилучення трьох УФ-фільтрів: етилгексилсаліцилату, 3,3,5-триметилциклогексил саліцилату, 2-гідрокси-4-метоксибензофенону і двох похідних бензофенону: 2,4 дигідроксибензофенон, 2,2'-дигідрокси-4-метоксибензофенон у водних зразках [87]. Застосування методу ТФМЕ дозволило спростити процес, уникнути використання органічних розчинників та скоротити тривалість проведення підготовки проб. Визначення проводили методом ГХ/МС. Дериватизацію здійснювали за допомогою N-метил-N-(триметилсиліл)трифтороацетаміду при температурі 45°C протягом 10 хв. Межа кількісного визначення складала 0,5–10 нг/л, S_r – 13%. Виявлення (recovery) становило 89–115%.

У дослідженні [88] використано новий підхід для виготовлення волокна для твердофазної мікроекстракції на основі срібного дроту, модифікованого 3-(меркаптопропіл)триметоксисиланом за золь-гель методикою (C₁₂-Ag волокно). Були оптимізовані умови отримання. Підготовлене волокно використовували для вилучення бензофенону, 2-гідрокси-4-метоксибензофенону та 4-фенілбензофенону в річкової воді. Детектування бензофенонів проводилось методом ВЕРХ-МС/МС. Метод достатньо чутливий. Межа виявлення для досліджуваних сполук становила від 0,58 до 1,86 нг/мл. Лінійний діапазон знаходився в межах від 0,005 до 0,200 мкг/мл (r^2 – 0,9929–0,9988). C₁₂-Ag волокна є досить стабільними, мають тривалий термін придатності до використання і можуть бути альтернативою традиційним волокнам з плавненого кварцу.

Методи визначення бензофенонів. Дифенілкетони частіше аналізують газовою хроматографією [54], газовою хроматографією в поєднанні з мас-спектрометрією [27, 32, 70, 72, 73, 83], високоефективною рідинною хроматографією з флуоресцентним і мас-

спектрометричним детектуванням [20, 25, 48, 51, 53, 54, 63, 66, 74, 78, 80, 81]. Відомі публікації, в яких описано й інші методи визначення бензофенонів, а саме: тонкошарова хроматографія [89], фотоколориметрія [90], міцелярна рідинна хроматографія [91], спектрометрія [92–94] та полярографія [28].

Висновок. Показано, що для підготовки різних зразків, що містять УФ-фільтри, застосовують рідинну та твердофазну екстракцію. При цьому досягається чутливість на рівні 0,05–100 нг/мл, а відносне стандартне відхилення не перевищує 10%. Однак класична екстракція має низку недоліків, серед яких трудомісткість процесу, можливість утворення емульсій, екобезпека, невисокі коефіцієнти концентрування, часом недостатня чутливість. Застосування різних типів мікроекстракції та мікроекстракції в поєднанні з дериватизацією дозволяє покращити ефективність екстракції, хроматографічні характеристики аналітів, підвищити чутливість визначення, значно спростити процес пробопідготовки. Використання методів рідинної мікроекстракції з наступним хроматографічним детектуванням дає можливість визначити бензофенони на рівні 0,01–0,05 нг/мл з високою відтворюваністю. Для визначення бензофенону та його похідних в різних матрицях частіше використовують газову хроматографію з ПІД та МС детекторами, високоефективною рідинною хроматографією з флуоресцентним та мас-спектрометричним детектуванням.

Список використаних джерел

- Does sunlight prevent cancer? A systematic review / van der Rhee H.J., de Vries E., Coebergh J.W.W. // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42, № 14. – P. 2222–2232.
- The epidemiology of UV induced skin cancer / Armstrong B.K., Kricke A. // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2001. – Vol. 63, № 1–3. – P. 8–1
- Solar ultraviolet radiation effects on biological systems / Diffey B.L. // *Phys. Med. Biol.* – 1991. – Vol. 36. – P. 299–328.
- UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer / De Grujil F.R., van Kranen H.J., Mullenders L.H.F. // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2001. – Vol. 63. – P. 19–27.
- Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry / Dutra E. A., Goncalves da Costa e Oliveira A., Kedor-Hackmann E.R. M., Santoro M. I. R. M. // *Braz. J. Pharm. Sci.* – 2004 – Vol. 40, № 3. – P. 381–385.
- Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and sun care product / Serpone N., Dondi D., Albini A. // *Inorg. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 360, № 3. – P. 794–802.
- Photostabilization of butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) and ethylhexyl methoxycinnamate by bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a new UV broadband filter / Chatelain E., Gabard B. // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – Vol. 74 № 3. – P. 401–406.
- Unexpected photolysis of the sunscreen octinoxate in the presence of the sunscreen avobenzone / Sayre R.M., Dowdy J.C., Gerwig A.J., Shields W.J., Lloyd R.V. // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – 81, № 2. – P. 452–456.
- Amorphous ceriumtitanium solid solution phosphate as a novel family of band gap tunable sunscreen materials / Imanaka N., Masui T., Hirai H., Adachi G. // *Chem. Mater.* – 2003. – Vol. 15, № 12. – P. 2289–2291.
- A Review of Sunscreen Safety and Efficacy / Gasparro F.P., Mitchnick M., Nash J.F. // *Photochem. Photobiol.* – 1998. – Vol. 68. – P. 243–256.
- The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its inter-actions with climate change / Norval M., Cullen A.P., de Grujil F.R., Longstreth J., Takizawa Y., Lucas R.M., Noonan F.P., van der Leun J.C. // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 232–251.
- Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems / Diaz-Cruz M.S., Barcelo D. // *Trends Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 708–717.
- Organic UV filters and their photodegradates, metabolites and disinfection by-products in the aquatic environment / Diaz-Cruz M.S., Llorca M., Barcelo D. // *Trends Anal. Chem.* – 2008. – Vol. 27, № 10. – P. 873–887.
- European Directive 76/768/EEC and its successive amendments, basic act 31976L0768.
- Japanese, SCI, Japanese standard of Cosmetic Ingredients, Yakuji Nippo Ltd., Tokyo. – 1985.
- FDA, Department of Health and Human Services, 21CFR Parts 310, 325, 700 and 740, RIN 0910-AA01, Sunscreen Drug Products for over-the-counter Human Use Final Monograph, Federal Register, Rules and Regulations. – 1999.
- Photostability of cosmetic ingredients on the skin / Rieger M. M. // *Cosmetics and Toiletries.* – 1997. – Vol. 112. – P. 65.
- Japanese, SCI, Japanese standard of Cosmetic Ingredients, Yakuji Nippo Ltd., Tokyo. – 1985.

18. Sunscreen analysis: A critical survey on UV filters determination / Salvador A., Chisvert A. // *Anal. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 537, № 1–2. – P. 1–14.
19. Simultaneous trace determination of nine organic UV-absorbing compounds (UV filters) in environmental samples / Zenker A., Schmutz H., Fent K. // *J. Chromatogr. A.* – 2008. – Vol. 1202. – P. 64–74.
20. Multiclass Determination of Sunscreen Chemicals in Water Samples by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / Rodil R., Quintana J.B., López-Mahía P., Muniategui-Lorenzo S., Prada-Rodríguez D. // *Anal. Chem.* – 2008. – Vol. 80. – P. 1301–1315.
21. Determination of salicylate- and benzophenone-type sunscreen agents in cosmetic products by gas chromatography-mass spectrometry / Ro K.W., Choi J.B., Lee M.H., Kim J.W. // *J. Chromatogr. A.* – 1994. – Vol. 688. – P. 375–382.
22. Supercritical fluid extraction and high performance liquid chromatography determination of homosalate in lipstick / Salvador A., Gadea I., Chisvert A., Pascual-Martí M.C. // *Chromatographia.* – 2001. – Vol. 54. – P. 795–797.
23. Determination of Aklyphenols A, Benzophenone and Phthalates in Containers of Baby food, and Migration into food simulants / Asako O., Yukihiko Y., Akiyoshi O., Nobuko K. // *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* – 2002. – Vol. – № 43, 4. – P. 260–266.
24. Wang L.H. Simultaneous Determination of Seven sunscreen Benzophenones in cosmetic Products by High-Performans Liquid Chromatography / Wang L.H. // *Chromatographia.* – 1999. – Vol. 50, № 9. – P. 10–14.
25. Polarographic determination of phenytoin and benzophenone (as impurity) in pharmaceutical preparations / Omayma A. Razak, Azza A. Gazy, A.M. Wahbi // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 28. – P. 613–619.
26. Determination of benzophenone-3 and metabolites in water and human urine by solid-phase microextraction and quadrupole ion trap GC±MS / Felix T., Hall B. J., Brodbelt J. S. // *Analyt. Chim. Acta.* – 1998. – Vol. 371. – P. 195–203.
27. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature / Schauder S., Ippen H. // *Contact Dermatitis.* – 1997. – Vol. 37. – P. 221–232.
28. Ластухін Ю.О. Органічна хімія / Ластухін Ю.О., Воронов С.А. – Львів: Центр Європи. – 2006. – 864 с.
29. Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens / Gonzalez H. G., Farbot A., Larko O. // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 691–694.
30. Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole body applications – with and without UV irradiation / Gonzalez, A Farbot, O Larko and A-M Wennberg // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 337–340.
31. European Food Safety Authority // *The EFSA Journal* – 2009. – Vol. 1104. – P. 1–30.
32. Analytical Procedure for Quantifying Five Compounds Suspected as Possible Contaminants in Recycled Paper/Paperboard for Food Packaging / Song Y. S., Park H. J., Komolprasert V. // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – Vol. 48. – P. 5856–5859.
33. Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater / Fatta D., Nikolau A., Achilleos A., Meriç S. // *Trends Anal. Chem.* – 2007. – Vol. 26. – P. 515–533.
34. Pharmacokinetics of Benzophenone-3 after Oral Exposure in Male Rats / Kadry A. M., Okereke C. S., Abdel-Rahman M. S., Friedman M. A., Davis R. A. // *J. Appl. Toxicol.* – 1995. – Vol. 15, № 2. – P. 97–102.
35. Metabolism of benzophenone-3 in rats / Okereke C. S., Kadry A. M., Abdel-Rahman M. S., Friedman M. A., Davis R. A. // *Drug Metab. Dispos.* – 1993. – Vol. 21, № 5. – P. 788–791.
36. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens / Suzukia T., Kitamura S., Khotaa R., Sugiharaa K., Fujimotob N., Ohtaa S. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 203. – P. 9–17.
37. Safety evaluation of benzophenone-3 after dermal administration in rats / Okereke C. S., Barat S. A., Abdel-Rahman M. S. // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 80. – P. 61–67.
38. Toxicokinetics and metabolisms of benzophenone-type UV filters in rats / Jeon H.-K., NathSarma S., Kim Y.-J., Ryu J.-C. // *Toxicology.* – 2008. – Vol. 248. – P. 89–95.
39. Metabolism of benzophenone-3 in rats / Okereke C.S., Kadry A.M., Abdel-Rahman M.S., Davis R.A., Friedman M.A. // *Drug Metab. Dispos.* – 1993. – Vol. 21. – P. 788–791.
40. Nakagawa Y. Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats / Nakagawa Y., Tayama K. // *Arch. Toxicol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 727–731.
41. Peck A. M. Analytical methods for the determination of persistent ingredients of personal care products in environmental matrices / Peck A. M. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2006. – Vol. 386. – P. 907–939.
42. Advances in the determination of degradation intermediates of personal care products in environmental matrices: a review / V. Matamoros V., Jover E., Bayona J. M. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – Vol. 393. – P. 847–860.
43. Organic UV filters and their photodegradates, metabolites and disinfection by-products in the aquatic environment / Di'az-Cruz M. S., Llorca M., Barcelo D. // *Trends Anal. Chem.* – 2008. – Vol. 27, № 10. – P. 874–887.
44. Giokas D. L. UV filters: From sunscreens to human body and the environment / Giokas D. L., Salvador A., Chisvert A. // *Trends Anal. Chem.* – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 360–374.
45. Richardson S.D. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues / S.D. Richardson // *Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 81. – P. 4645–4677.
46. Di'az-Cruz M. S. Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems / Di'az-Cruz M. S., Barcelo D. // *Trends Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 708–717.
47. Tuulia Hyötyläinen. Sorbent- and liquid-phase microextraction techniques and membrane-assisted extraction in combination with gas chromatographic analysis. A review. / Tuulia Hyötyläinen, Marja-Liisa Riekkola // *Anal. Chim. Acta* – 2008. – Vol. 614. – P. 27–37.
48. www.chem.univ.kiev.ua. В.А. Халаф, В.М. Зайцев: Пробовідбір та пробопідготовка в хроматографії – Київ, 2010. – 280 с.
49. Development of Miniaturized Hollow-fiber Assisted Liquid-phase Microextraction with in situ Acyl Derivatization Followed by GC-MS for the Determination of Benzophenones in Human Urine Samples. / Ito R., Kawaguchi M., Koganel Y., Hond H., Okanouchi N., Sakui N., Saito K., Nakazawa H. // *Anal. Sci.* – 2009. – Vol. 25, № 8. – P. 1033.
50. Simple Extraction and HPLC Determination of UV-A and UV-B Filters in Sunscreen Products / Orsi D., Giannini G., Gagliardi L., Porra R., Berri S., Bolasco A., Carpani I., Tonelli D. // *Chromatographia.* – 2006. – V.10. – P. 64.
51. Determination of the UV filters worldwide authorised in sunscreens by high-performance liquid chromatography Use of cyclodextrins as mobile phase modifier/ Chisvert R., Pascual-Martí M.C., Salvador A. // *J. Chromatogr. A.* – 2001. – 921. – P. 207–215.
52. Simultaneous determination of Benzophenone-3, retinol and retinyl acetate in pig ear skin layers by high-performance liquid chromatography / Padula C., Campana N., Santi P. // *Biomed. Chromatogr.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1060–1065.
53. Analysis of five benzophenone-type UV filters in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Kunisue T., Wu Q., Tanabe S., Aldousa K. M., Kannan K. // *Analytical Methods.* – 2010. – Vol. 2 – P. 707 – 713.
54. Critical review on recent developments in solventless techniques for extraction of analytes / Nerin C., Salafraña J., Aznar M., Battle R. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – Vol. 393. – P. 809–833.
55. José Benito Quintana. Strategies for the microextraction of polar organic contaminants in water samples / José Benito Quintana, Isaac Rodríguez // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2006. – Vol. 384. – P. 1447–1461.
56. Kataoka H. Recent developments and applications of microextraction techniques in drug analysis / Kataoka H. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – Vol. 396. – P. 339–364.
57. Stir Bar Sorptive Extraction (SBSE), a Novel Extraction Technique for Aqueous Samples: Theory and Principles / Baltussen E., Sandra P., David F., Cramers C. // *J. Microcolumn Sep.* – 1999. – Vol. 11, № 6. – P. 737–747.
58. Fuensanta Sanchez-Rojas / A Review of Stir Bar Sorptive Extraction / Fuensanta Sanchez-Rojas, Bosch-Ojeda C., Cano-Pavon J. M. // *Chromatographia.* – 2009. – Vol. 69. – P. S79–S94.
59. Ojeda C. B. Separation and Preconcentration by Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Procedure: A Review / Ojeda C. B., Rojas F. S. // *Chromatographia.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1149–1159.
60. Крылов В.А., Крылов А.В., Мосягин П.В., Матковская Ю.О. // *Журн. аналит. химии.* – 2011. – т. 66, № 4. – С. 341.
61. Combination of dynamic hollow fiber liquid-phase microextraction with HPLC analysis for the determination of UV filters in cosmetic products. / Yun Y.H., Li HaiFang, Ito M., Jin-Ming L., GUO GuangSheng, Yu D. M. // *Science China Chemistry.* – 2011. – Vol. 54, No.10. – P. 1627–1634.
62. Miniaturized hollow fiber assisted liquid-phase microextraction and gas-chromatography-mass spectrometry for determination of benzophenone and derivatives in human urine sample / Kawaguchia M., Itoa R., Honda H., Koganeia Y., Okanouchia N., Saitoa K., Setob Y., Nakazawa H. // *J. Chromatogr. B.* – 2009. – Vol. 877. – P. 298–302.
63. Rodil R. Non-porous membrane-assisted liquid-liquid extraction of UV filter compounds from water samples / Rodil R., Schrader S., Moeder M. // *J. Chromatogr. A.* – 2009. – Vol. 1216. – P. 4887–4894.
64. A new device for magnetic stirring-assisted dispersive liquid-liquid microextraction of UV filters in environmental water samples. / Ping-Ping Zhang, Zhi-Guo Shi, Qiong-Wei Yu, Yu-Qi Feng // *Talanta.* – 2011. – Vol. 83. – P. 1711–1715.
65. Dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry for the rapid and sensitive determination of UV filters in environmental water samples / Negreira N., Rodriguez I., Rubi E., Cela R. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – Vol. 398. – P. 995–1004.
66. Tarazona I. Determination of benzophenone-3 and its main metabolites in human serum by dispersive liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry / Tarazona I., Chisvert A., Salvador A. // *Talanta.* – 2013. – Vol. 116. – P. 388–395.
67. A new method for the determination of benzophenone-UV filters in human serum samples by dispersive liquid-liquid microextraction with liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Vela-Soria F., Ballesteros O., Zafra-Gómez A., Ballesteros L., Navalón A. // *Talanta.* – 2014. – Vol. 121. – P. 97–104.
68. Ionic liquids in sample preparation / Liu R., Liu J., Yin Y., Hu X., G. Jiang G. // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – Vol. 393. – P. 871–883.
69. Orthogonal array design for the optimization of ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction of benzophenone-type UV filters. / Ye L., Liu J., Yang X., Peng Y., Xu L. // *J. Sep. Sci.* – 2011. – V. 34. – P. 700–706.
70. Determination of Benzophenone in River-water Samples Using Drop-based Liquid Phase Microextraction Coupled with Gas Chromatography/Mass Spectrometry. / Okanouchi N., Honda H., Ito R., Kawaguchi M., Saito K., Nakazawa H. // *Analytical Science.* – 2008. – Vol. 24. – P. 627–630.
71. Sensitive determination of free benzophenone-3 in human urine samples based on an ionic liquid as extractant phase in single-drop microextrac-

tion prior to liquid chromatography analysis / Vidal L., Chisvert A., Canals A., Salvador A. // J. Chromatogr. A. – 2007. – Vol. 1174. – P. 95–103.

72. Solid-Phase Extraction and Reverse-Phase HPLC: Application to Study the Urinary Excretion Pattern of Benzophenone-3 and its Metabolite 2,4-Dihydroxybenzophenone in Human Urine / Gonzalez H., Jacobson C. E., Wennberg A.-M., Larko O., Farbrót A. // Analytical Chemistry Insights. – 2008. – Vol. 3. – P. 1–7.

73. Solid-phase extraction liquid chromatography–tandem mass spectrometry analytical method for the determination of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone and its metabolites in both human urine and semen. / León Z., Chisvert A., Tarazona I., Salvador A. // Anal. Bioanal. Chem. – 2010. – Vol. 398. – P. 831–843.

74. Silicone discs as disposable enrichment probes for gas chromatography-mass spectrometry determination of UV filters in water samples / Negreira N., Rodríguez I., Rubi E., Cela R. // Anal. Bioanal. Chem. – 2011. – Vol. 400. – P. 603–611.

75. Gas chromatographic determination of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone and octyldimethyl-p-aminobenzoic acid sunscreen agents in swimming pool and bathing waters by solid-phase microextraction / Lambropoulou D.A., Giokas D.L., Sakkas V.A., Albanis T.A., Karayannis M.I. // J. Chromatogr. A. – 2002. – Vol. 967. – P. 243–253.

76. Evaluation of solid-phase microextraction as an alternative to the official method for the analysis of organic micro-pollutants in drinking water / Guillot S., Kelly M. T., Fenet H., Larroque M. // J. Chromatogr. A. – 2006. – Vol. 1101. – P. 45–52.

77. Measurement of Benzophenones in Human Urine Samples by Stir Bar Sorptive Extraction and Thermal Desorption-Gas Chromatography–Mass Spectrometry / Kawaguchi M., Ito R., Honda H., Endo N., Okanouchi N., Saito K., Nakazawa Y. S. H. // Analytical Sciences. – 2008. – Vol. 24. – P. 1509–1512.

78. Determination of organic UV filters in water by stir bar sorptive extraction and direct analysis in real-time mass spectrometry / Haunschmidt M., Klampfl, Buchberger C.W., Hertsens R. // Anal. Bioanal. Chem. – 2010. – Vol. 397. – P. 269–275.

79. Rodil R. Development of a method for the determination of UV filters in water samples using stir bar sorptive extraction and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry / Rodil R., Schrader S., Moeder M. // J. Chromatogr. A. – 2009. – Vol. 1179. – P. 81–88.

80. Stir bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry for trace analysis of benzophenone and its derivatives in water sample / Kawaguchi M., Ito R., Endo N., Sakui N., Okanouchi N., Saito K., Sato N., Shiozaki T., Nakazawa H. // Anal. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 557. – P. 272–277.

81. Stir-bar-sorptive extraction and ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for simultaneous analysis of UV filters and

antimicrobial agents in water samples / Pedrouzo M., Borrull F., Marcé R. M., Pocurull E. // Anal. Bioanal. Chem. – 2010. – Vol. 397. – P. 2833–2838.

82. Simultaneous analysis of benzophenone sunscreen compounds in water sample by stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry / Kawaguchi M., Ito R., Honda H., Naoyuki Endo, Okanouchi N., Saito H.K., Setob Y., Nakazawa H. // J. Chromatogr. A. – 2008. – Vol. 1200. – P. 260–263.

83. Determination of hydroxylated benzophenone UV filters in sea water samples by dispersive liquid–liquid microextraction followed by gas chromatography–mass spectrometry / Tarazona I., Chisvert A., Leyn Z., Salvador A. // J. Chromatogr. A. – 2010. – Vol. 1217. – P. 4771–4778.

84. Simultaneous determination of benzophenone-type UV filters in water and soil by gas chromatography–mass spectrometry / Jeon H.-K., Chungb Y., Ryu J.-C. // J. Chromatogr. A. – 2006. – Vol. 1131. – P. 192–202.

85. Cuderman P. Determination of UV filters and antimicrobial agents in environmental water samples / Cuderman P., Heath E. // Anal. Bioanal. Chem. – 2007. – Vol. 387. – P. 1343–1350.

86. Sensitive determination of salicylate and benzophenone type UV filters in water samples using solid-phase microextraction, derivatization and gas chromatography tandem mass spectrometry / Negreira N., Rodríguez I., Ramil M., Rubi E., Cela R. // Anal. Chim. Acta. – 2009. – V. 638. – P. 36–44.

87. C12-Ag wire as solid-phase microextraction fiber for determination of benzophenone ultraviolet filters in river water. / Jian Li, Liyun Ma, Minqiong Tang, Li Xu. // J. Chromatogr. A. – 2013. – Vol. 1298. – P. 1–8.

88. Matsui F. F. Detection and Determination of Benzophenone present in Diphenylhydantoin Sodium Formulations and Drug Substance / Matsui F. F., Smith S. J. // Z. Anal. Chem. – 1975. – Vol. 275. – P. 365–367.

89. Bartos J. Colorimetric and Fluorimetric Determination of Aldehydes and Ketones / Bartos J., Pesez M. // Pure Appl. Chem. – Vol. 51, pp. 1803–1814.

90. Tomasella F.P., Zuting P., Love L.J.C. // J. Chromatogr. – 1991. – Vol. 587. – P. 325–328.

91. Simultaneous determination of oxybenzone and 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate in sunscreen formulations by flow injection-isodifferential derivative ultraviolet spectrometry / Chisvert A., Salvador A., Pascual-Martí M.C. // Anal. Chim. Acta. – 2001. – Vol. 428. – P. 183–190.

92. Efficient flow injection and sequential injection methods for spectrophotometric determination of oxybenzone in sunscreens based on reaction with Ni(II) / Chisvert A., Salvador A., Pascual-Martí M.C., March J.G. // Fresenius' J. Anal. Chem. – 2001. – Vol. 369. – P. 684.

93. Sequential injection spectrophotometric determination of oxybenzone in lipsticks / Salvador A., Chisvert A., Camarasa A., Pascual-Martí M.C., March J.G. // Analyst. – 2001. – Vol. 126. – P. 1462–1465.

Надійшла до редколегії 23.04.14

V. Левчик, ведучий інженер, М. Зуй, канд. хим. наук
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

МЕТОДЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕНЗОФЕНОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Бензофенон (БФ) и его производные используют в качестве фотостабилизаторов благодаря их способности защищать разные вещества и материалы от вредного воздействия УФ-лучей. Эти вещества входят в состав солнцезащитных косметических средств, также их добавляют в некоторые красители, эмали, пигменты, полимерные материалы для защиты от УФ-света. В результате применения лекарств, косметических средств, красителей, полимеров и других изделий дифенилкетоны могут попадать в окружающую среду и организм человека, вызывая разрушение эндокринной системы, приводя к аллергическим последствиям: раздражению кожи, боли в горле и т. д. В работе критично рассмотрены основные физико-химические свойства, токсичность, современные методы извлечения, концентрирования и определения бензофенона и его производных в объектах окружающей среды, косметических средствах, биопробах, промышленных материалах.

Ключевые слова: бензофеноны, УФ-фильтры, пробоподготовка, анализ.

V. Levchyk, lead engineer, M. Zui, PhD
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

METHODS OF SEPARATION, PRECONCENTRATION AND DETERMINATION OF BENZOPHENONE AND ITS DERIVATIVES

Destruction of the ozone layer enhances the intensity of solar radiation to the Earth and leads to impair the immune system of humans and other living organisms. Sunscreen cosmetics usage can prevent or minimize the negative effects of ultraviolet (UV) light. Benzophenone (BP) and its derivatives are widely used as chemical UV - filters that are able to protect living organisms, different substances and materials from harmful effects of direct sunlight.

Benzophenones may be found in many sunscreens and daily cosmetics: creams, lipsticks, shampoos, shower gels. Diphenylketones also are added as additives to some dyes, enamels, pigments, polymers. Some benzophenone's derivatives, for example, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone are used as UV stabilizers in food industry. Unsubstituted benzophenone is used in perfume industry as smell fixator.

The toxicology of diphenylketones has been studied briefly, but recent investigations shows that these compounds cause a negative impact on human health. It is known that they can be accumulated in human body, causing destruction of the endocrine system, allergic effects: swelling of the mucous membranes, sore throat, skin irritation and even skin cancer.

As a result of frequent usage of various products, benzophenones can be released into environment, especially into natural waters, soil and human body.

Due to the negative impact on living organisms, chemical UV filters are considered as emerging environmental contaminants. Content of benzophenones in different materials is regulated by Environmental Protection Agency (EPA, USA), US Food and Drug Administration (FDA), European Food Safety Authority, (EFSA), European Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) and allowed concentration range makes up 0.05–10.0 %. For example, concentration of benzophenone-3 in sunscreens products is up to 10% in Europe and up to 6% in the USA. The concentration of benzophenone-3 in everyday makeup can vary from 0.05 to 0.5%.

Benzophenones are usually determined by gas chromatography, gas chromatography coupled with mass spectrometry, high performance liquid chromatography with fluorescence and mass spectrometric detection. Since benzophenones exist in the environment in micro- and nanoquantities, they need to be separated and preconcentrated before analysis. There are many modern methods for sample preparation and determination of diphenylketones in various complex matrices (liquid, and solid phase extraction, different types of microextraction). In this paper the modern methods of separation, preconcentration and determination of benzophenones in various types of matrices are critically reviewed.

Key words: benzophenones, UV filters, sample preparation, analysis.