

«СОГЛАСОВАНО»

Директор
ФБУН НИИ Дезинфектологии
Роспотребнадзора


Н.В. Шестопалов
2012 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ООО «Кимберли-Кларк»


Серхио Крус Гутьеррес

2012 г.



ИНСТРУКЦИЯ № 2/12

по применению дезинфицирующего средства
«Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук
(Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) т.м. Kimberly-Clark®»

Москва, 2012 г.

ИНСТРУКЦИЯ № 2/12

по применению дезинфицирующего средства
«Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук
(Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) т.м. Kimberly-Clark®»

Разработана ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора

Авторы: Анисимова Л.И., Потапова Т.Н., Лиманцев А.В.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Дезинфицирующее средство «Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук» представляет собой готовый к применению кожный антисептик в виде прозрачной бесцветной жидкости со слабым специфическим запахом. В качестве действующего вещества средство содержит 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол (триклозан) – 0,8%; кроме того в состав средства входят функциональные и технологические добавки.

Средство обладает моющими свойствами.

Выпускается в виде картриджей по 1000 мл.

Срок годности средства – 3 года со дня изготовления в невскрытой упаковке производителя.

1.2. Средство обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных (кроме микобактерий туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, грибов рода Кандида.

1.3. Средство по параметрам острой токсичности по ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4 классу мало опасных веществ при введении в желудок и нанесении на кожу; местно-раздражающие, кожно-резорбтивные и сенсibiliзирующие свойства не выражены, обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаза.

ОБУВ в воздухе рабочей зоны триклозана – 0,1 мг/м³ (аэрозоль).

1.4. Средство предназначено для гигиенической обработки рук:

- медицинского персонала и пациентов в лечебно-профилактических организациях;

- медицинских работников детских дошкольных и школьных учреждений, учреждений соцобеспечения (дома престарелых, инвалидов, хосписы и др.), санаторно-курортных, пенитенциарных учреждений;

- работников офисов, парфюмерно-косметических, фармацевтических и микробиологических предприятий; предприятий пищевой промышленности, торговли, общественного питания (ресторанов, кафе и т.п.), коммунально-бытового обслуживания, учреждений образования, культуры, отдыха, спорта,

в торговых центрах, аэропортах, на железнодорожных вокзалах и автоцентрах; населением при посещении ресторанов, кафе и т.п. (кроме детей).

2. ПРИМЕНЕНИЕ

2.1. Гигиеническая обработка рук: нанести на сухие руки 0,6 мл средства (1 нажатие на дозатор), втереть в течение 30 сек, затем увлажнить руки водой и втереть еще 30 сек, после чего руки тщательно вымыть водой. Общее время обработки – 1 мин.

3. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

3.1. Использовать только для наружного применения в соответствии с назначением.

3.2. Избегать контакта средства со слизистыми оболочками глаз.

3.3. Не использовать по истечении срока годности.

3.4. Не рекомендуется наносить лицам с заболеваниями кожи и повышенной чувствительностью к химическим веществам.

4. МЕРЫ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

4.1. При случайном попадании средства в глаза, их следует обильно промыть водой и закапать 30% раствор сульфацил натрия. При необходимости обратиться к врачу.

4.2. При случайном отравлении через рот обильно промыть желудок водой комнатной температуры. Затем выпить несколько стаканов воды с добавлением адсорбента (например, 10 – 15 измельченных таблеток активированного угля на стакан воды). Принять слабительное.

4.3. При случайном попадании средства на поврежденные участки кожи необходимо промыть их теплой водой.

5. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

5.1. Допускается транспортировка любым видом транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на данном виде транспорта и гарантирующими сохранность средства и тары.

5.2. Хранить в плотно закрытой заводской таре, отдельно от лекарств, в местах недоступных детям, в крытых вентилируемых складских помещениях защищенных от влаги и солнечных лучей, при температуре от плюс 5⁰С до плюс 40⁰С. Не замораживать!

5.3. При случайной утечке большого количества средства засыпать его сорбирующим материалом (песок, земля, опилки, стружка), собрать в емкость для утилизации. Защищать руки резиновыми перчатками. Остатки средства смыть большим количеством воды.

5.4. Меры защиты окружающей среды: не допускать попадания неразбавленного продукта в сточные/поверхностные или подземные воды и в канализацию.

6. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СРЕДСТВА

6.1. Контролируемые показатели и нормы

По показателям качества согласно нормативной документации – спецификации средство должно соответствовать нормам, указанным в таблице.

Таблица – Контролируемые показатели и нормы средства

№№ п/п	Наименование показателя	Норма
1	Внешний вид, цвет, запах	Прозрачная бесцветная жидкость светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом
2	Показатель концентрации водородных ионов (рН) средства при 20 ⁰ С	5,4 – 6,9
3	Массовая доля 5-хлор-2-(2,4-дихлорфеноксифенола (триклозана), %	0,75 – 0,85

6.2. Определение внешнего вида, цвета и запаха

Внешний вид и цвет определяют визуально, для чего в химический стакан с внутренним диаметром 30 – 35 мм наливают средство до половины и просматривают в проходящем свете.

Запах оценивают органолептически.

6.3. Определение концентрации водородных ионов (рН) средства

Концентрацию водородных ионов (рН) средства измеряют потенциометрически согласно ГОСТ Р 50550-93 «Товары бытовой химии. Метод определения показателя активности водородных ионов (рН)».

6.4. Определение массовой доли 5-хлор-2-(2,4-дихлорфеноксифенола (триклозана).

6.4.1 Средства измерений, вспомогательные устройства и материалы:

- спектрофотометр СФ-46 или аналогичный;
- весы лабораторные общего назначения 2 класса точности по ГОСТ 24104-2001 с наибольшим пределом взвешивания 200 г;
- колбы мерные 2-25-2, ГОСТ 1770;
- гексан чда, ГОСТ 6-09-3375-78;
- бумага фильтровальная, ТУ 6-09-1678-86;
- 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол, аналитический стандарт, с содержанием основного вещества 98,0%, имп.

6.4.2 Проведение испытаний.

В предварительно взвешенную мерную колбу емкостью 25 см³ помещают 0,2-0,3 г средства и взвешивают с точностью до четвертого знака после запятой. К навеске прибавляют гексан до метки, закрывают крышкой и интенсивно встряхивают колбу в течение 3 минут. Через 20 минут гексановый экстракт фильтруют через бумажный фильтр и измеряют поглощение при 280 нм в кюветах с длиной поглощающего слоя 1 см используя в качестве раствора сравнения гексан.

1.3. Обработка результатов.

Массовую долю (X,%) 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенола в образце средства вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 289,6 \cdot 0,025 \cdot 100}{3935 \cdot M}, \text{ где}$$

- A - оптическая плотность анализируемого раствора при 280 нм;
- 289,6 - молекулярная масса 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенола, г/моль;
- 0,025 – объем мерной колбы, л;
- m - масса навески пробы средства, г;
- 3935 - значение молярного коэффициента поглощения 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенола при 280 нм, л/моль · см.

За результат анализа принимают среднее значение из двух параллельных определений, допустимое относительное расхождение между которыми не должно превышать 2%. Допускаемая относительная суммарная погрешность результата анализа ±4% при доверительной вероятности 0,95. Результат анализа округляется до второго десятичного знака после запятой.

«СОГЛАСОВАНО»

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФБУН НИИ Дезинфектологии
Роспотребнадзора

Генеральный директор
ООО «Кимберли-Кларк»

Н.В. Шестопалов
2012 г.

Серхио Крус Гутьеррес
2012 г.



ЭТИКЕТКА (тарная)

дезинфицирующего средства

Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук»
(Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser)

т.м. Kimberly-Clark®»

Описание: готовый к применению кожный антисептик в виде прозрачной жидкости светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом.

Состав: 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол (триклозан) – 0,8%; функциональные и технологические добавки

Антимикробная активность: активно в отношении грамположительных (кроме микобактерий туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, грибов рода Кандида

Назначение: для гигиенической обработки рук

Область применения: лечебно-профилактические организации; детские дошкольных и школьные учреждения, учреждения соцобеспечения (дома престарелых, инвалидов, хосписы и др.), санаторно-курортные, пенитенциарные учреждения; офисы, парфюмерно-косметические, фармацевтические и микробиологические предприятия; предприятия пищевой промышленности, торговли, общественного питания (ресторанов, кафе и т.п.), коммунально-бытового обслуживания, учреждения образования, культуры, отдыха, спорта, торговые центры, аэропорты, железнодорожные вокзалы и автоцентры; населением при посещении ресторанов, кафе и т.п. (кроме детей).

Способ применения: подробно изложен в Инструкции № 2/12 по применению дезинфицирующего средства «Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук»

Меры предосторожности: использовать только для наружного применения. Не применять детям! Избегать попадания средства в глаза!

Меры первой помощи: при попадании средства в глаза их следует тщательно промыть под струей воды, при появлении гиперемии закапать 20% или 30% раствор сульфацила натрия.

Хранение: в плотно закрытой заводской таре, отдельно от лекарств, в местах недоступных детям, в крытых вентилируемых складских помещениях защищенных от влаги и солнечных лучей, при температуре от плюс 5⁰С до плюс 40⁰С. Не замораживать!

Транспортирование: средство транспортируют любым видом транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на данном виде транспорта и гарантирующими сохранность средства и тары.

При случайном разливе средство собрать в емкость для последующей утилизации.

Меры защиты окружающей среды: не допускать попадания неразбавленного продукта в канализацию, сточные/поверхностные или подземные воды. Разбавлять большим количеством воды.

Упаковка: картриджи вместимостью 1000 мл.

Дата изготовления

№ партии

Срок годности – 3 года

Изготовитель: KIMBERLY-CLARK, S.L., Испания (Fabrica de Arceniega bo Barrataguren, S/N 01474 – Arceniega (Alava) для Kimberly-Clark Europe Limited, Англия

Юридический адрес изготовителя:

Утверждаю

Директор ФБУН НИИДезинфектологии

Роспотребнадзора



Н. В. Шестопалов

" 07 2012 г.

НАУЧНЫЙ ОТЧЕТ

по результатам изучения

медико-профилактического дезинфекционного средства,

представляемого на регистрацию

1. Название отчета: "Оценка токсичности и опасности дезинфицирующего средства "Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук (Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) т.м. Kimberly-Clark®".

2. Название организации, выполнившей исследования:

Федеральное бюджетное учреждение науки "Научно-исследовательский институт Дезинфектологии " Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 18.

Телефон: (499)120-25-95, (495)332-01-23. Факс: (499)794-43-47.

3. Сведения об аккредитации: Аттестат № ГСЭН.RU.ЦОА.141, зарегистрирован № РОСС RU.0001.510546 от 30.09.2009 г.

4. Исполнители отчета:

Потапова Т.Н. — старший научный сотрудник;

Лиманцев А.В. — ведущий научный сотрудник;

Бидевкина М.В. — зав. лаб. токсикологии дезсредств, к. м. н.

5. Введение

В соответствии с календарным планом по договору № 160 /12-Д от 02.07.2012г. ФБУН НИИДезинфектологии с ООО «Кимберли-Кларк» (Россия) проведено изучение токсичности и опасности дезинфицирующего средства "Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук (Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) т.м. Kimberly-Clark®", производства KIMBERLY-CLARK, S.L., Испания для регистрации.

Средство "Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук (Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser)" т.м. Kimberly-Clark®, производства KIMBERLY-CLARK, S.L., Испания, предназначено для гигиенической обработки рук работников, посетителей офисов, гостиниц, ресторанов, кафе.

В качестве действующего вещества средство содержит триклозана (0,8%). Рецептура изученного образца приведена в таблице 1.

Таблица 1. Состав рецептуры

№п/п	Компоненты	Массовая доля, %
1.	Пропиленгликоль	8,0
2.	Кислота лимонная	8,0
3.	Этаноламин 99%	5,74
4.	Сульфанола	4,8
5.	Лаурилсульфат триэтаноламин	2,88
6.	Кокамидоприпил бетаин	1,80
7.	Гидроксиэтилцеллюлоза	1,0
8.	Триклозан	0,8%
9.	Хлорометилизотиазолин	0,00075
10.	Метилизотиазолин	0,00075
11.	ДМОН- гидантоин	0,01188
12.	Бензоат натрия	0,03
13.	Деионизированная вода	До 100

Средство представляет собой прозрачную вязкую бесцветную жидкость, упакованное в картриджи по 1000 мл.

Химико-аналитическое исследование данного образца, подтвердило содержания ДВ в средстве, заявленное в ТУ.

В настоящее время в РФ зарегистрирован ряд дезинфекционных средств для гигиенической обработки рук с содержанием триклозана от 0,8 до 1,0%: "ТРИКЛОН", "ДЕОЛИН ЭКСТРА", "Эпикэр 5" и др.

6. Цель и задачи исследований

Целью настоящего исследования является обоснование безопасных условий применения средства.

Основной задачей настоящего исследования являлась оценка степени токсичности и опасности средства в соответствии с его назначением в рекомендуемом режиме применения.

7. Программа исследований

В соответствии с назначением, формой и условиями применения средства объем проведенных исследований включал:

- определение DL_{50} при введении в желудок и нанесении на кожу;
- оценка ингаляционной опасности средства по степени летучести;
- оценка раздражающего действия средства на слизистую оболочку глаза и кожу кроликов;
- определение кожно-резорбтивного действия при нанесении на неповрежденную кожу;
- оценка общетоксического действия средства методом «in vitro»;
- определение сенсibiliзирующего эффекта.

8. Протокол и дата исследований

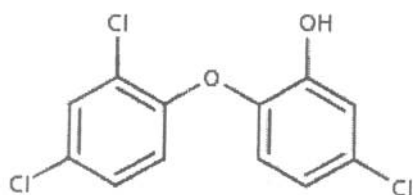
Работа выполнена в июне – июле 2012 года. Результаты опытов занесены в протокол №7 от 16.07.2012 г.

9. Литературная справка

Триклозан, Иргазан DP 300 (торговое название), 2,4,4' - трихлоро-2'-гидроксидифениловый эфир; 5-хлоро-2- (2,4-дихлорфенокси) фенол - по химическому строению является дифениловым эфиром.

Триклозан активен против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, а также против дрожжевых и плесневых грибов. Триклозан широко используется в косметических препаратах и средствах личной гигиены.

Структурная формула:



CAS 3380-34-5. Тпл. 56-58°C; представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета со слабым специфическим запахом.

По параметрам острой токсичности триклозан при введении в желудок относится к умеренно опасным веществам: DL_{50} для крыс составляет 4300 мг/кг, мышей - 4500 мг/кг, собак - 5000 мг/кг (3 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). При нанесении на кожу кроликов DL_{50} более 6000 мг/кг (4

класс мало опасных веществ по ГОСТ 12.1.007-76). При введении в брюшинную полость крыс DL_{50} равна 1,1 г/кг (5 класс практически не токсичных веществ по классификации К.К. Сидорова).

При внесении 0,1 г триклозана в конъюнктивальный мешок глаза кролика и нанесении на кожу, оказывает умеренно выраженное раздражение.

Сенсибилизирующее действие при длительном контакте с шерстяными и нейлоновыми тканями, обработанными триклозаном, на морских свинках не выявлено.

Субхроническая токсичность иргазана изучена на грызунах, собаках (породы бигль) и обезьянах (бабуинах) при внутрижелудочном и накожном поступлении в организм. При ежедневном нанесении вещества на кожу крыс в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/день в течение 13 недель, минимальная доза являлась не токсичной. Для оценки последствий хронического воздействия иргазана были проведены опыты на различных видах животных длительностью от 21 дня до 2-х лет. Крысам обоих полов скармливали иргазан с пищей в дозах от 16 до 532 мг/кг/день. Доза, не оказывающая заметного влияния на организм для самцов и самок, установлена соответственно на уровне 52 и 67 мг/кг/день. В этих экспериментах определено отсутствие канцерогенного эффекта у иргазана. Хронической токсичностью вещество не обладает, поскольку не накапливается в тканях и довольно быстро выводится из организма.

Мутагенное действие в краткосрочных тестах, проведенных *in vitro* и *in vivo*, не выявлено. Не установлено влияния на репродуктивную функцию у животных. Испытания на крысах показали, что иргазан не оказывает влияния на развитие плода, т.е. не обладает тератогенным действием [1 - 2].

Таким образом, экспериментальные и накопленные клинические данные свидетельствуют о слабом раздражающем и сенсибилизирующем действии триклозана, об отсутствии у него мутагенных, канцерогенных, тератогенных эффектов, влияния на репродуктивную функцию.

Триклозан представляет опасность для окружающей среды: в водной среде разлагается с образованием крайне токсичных соединений - диоксинов и дибензофуранов.

Иргазан DP 300 зарегистрирован в России (МЗ РФ в 2002 г) как антимикробный ингредиент для косметики и моющих средств и разрешен для применения в косметической продукции.

ОБУВ триклозана в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м³ (аэрозоль).

Пропиленгликоль относится к двухатомным спиртам. Синонимы: пропан-1,2-диол, 1,2-диоксипропан-метилгликоль и др.

CAS № 57-55-6. М.ф. $C_3H_8O_2$. М.м. 76,10. Растворим в воде и органических растворителях. Агрегатное состояние: бесцветная густая жидкость, с легким запахом, со сладким вкусом. Широко применяется в косметической, фармацевтической, пищевой, химической промышленности, в производстве кормов для животных.

По параметрам острой токсичности для основных видов лабораторных животных (мышей, крыс, морских свинок, кроликов) при разных путях поступления в организм (при введении в желудок, на несении кожу, под кожу, внутривенно) относится к малотоксичным веществам. Так, DL_{50} (мг/кг) для мышей при в/ж введении 20300, при в/б – 11400, при п/к-17400-19500, при в/в – 8000. Картина отравления: угнетение, учащение дыхания, нарушение координации движений, судороги, гибель в течение суток. Отчетливых видовых различий к пропиленгликолю не наблюдается.

Опасность ингаляционного отравления невелика ввиду низкой летучести. При нанесении на кожу и попадании в глаза обладает слабым раздражающим и кожно-резорбтивным действием. Сенсибилизирующее действие не выявлено.

Мутагенный эффект не установлен в тесте Эймса на культурах ТА 98, ТА 100 и ТА 1353, а также в тесте «in vitro» с использованием методики сестринских хроматид.

Эмбриотоксическое действие у лабораторных животных выявлено на высоких уровнях при чрезвычайно экстремальном воздействии соединения (внутрибрюшинном, 100 мг/кг). При этом тератогенное действие отсутствовало. Канцерогенный эффект у пропиленгликоля по данным МАИР не подтвержден.

ПДК в воздухе рабочей зоны 7 мг/м³ (3 класс опасности); ОБУВ в атмосферном воздухе населенных мест 0,03 мг/м³; ПДК в воде водоемов 0,6 мг/л (3 класс опасности) [4, 5].

Допустимое содержание в косметических средствах до 50% [6].

В состав антибактериального пенного средства входят известные и хорошо изученные поверхностно-активные вещества неионогенного типа (40% сульфанола, триэтаноламин, кокомидопропил бетаин). Эти компоненты средства разрешены для использования в составах гигиенических шампуней и косметических средств согласно перечню ЕЭС.

ПАВ неионогенного типа по острой токсичности при введении в желудок, как правило, относятся к 3 классу умеренно опасных веществ, DL_{50} для большинства из них находятся в интервале от 1700 мг/кг до 2700 мг/кг. При нанесении на кожу относятся к 4 классу мало опасных веществ: DL_{50} при накожном воздействии для них составляют от 2300 мг/кг до 6600 мг/кг. Кожно-резорбтивный эффект отмечен при высоких концентрациях. Местно-раздражающее и сенсибилизирующее действие анионных ПАВ на кожу и слизистые оболочки может проявляться в концентрированных растворах [7].

Функциональные добавки рецептуры настоящего средства хорошо изучены и входят в зарегистрированные ранее средства. Массовая доля указанных компонентов в данном средстве не превышает их допустимого содержания в косметической продукции.

Средство "Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук (Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser)" по данным фирмы

не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаза (кролик); сенсибилизирующим действием (морские свинки) и мутагенной активностью (тест Эймса) [8-10].

10. Материалы и методы исследований

Изучение токсичности, опасности и характера биологического действия средства проводили в лабораторных условиях в соответствии с критериями и методическими указаниями изложенным в Руководстве «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», Р 4.2.2643-10 [11], МУ «Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию ПДК промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы» (1.1.578-96) [12].

Исследования проводили на белых мышках-самцах массой $26 \pm 1,4$ г, на белых беспородных крысах с массой тела 270-300 г, морских свинок с массой тела 300 г, кроликах породы "Советская шиншилла" с массой тела 3000 г. Животные содержались на стандартном пищевом рационе. Подопытные и контрольные животные были одной линии, вида, возраста, пола, весовых характеристик.

Методы исследования функций органов и систем подопытных животных выбирали с учетом данных литературы о биологическом действии изучаемого средства. Для выявления проявлений интоксикации использовали как интегральные показатели, так и показатели функционального состояния отдельных органов и систем.

Интегральным показателем состояния животных служил прирост массы тела.

Функцию дыхательной системы изучали с помощью регистрации частоты дыхания с применением комплекса оценки кардиореспираторной системы мелких лабораторных животных (КОКС-2; Россия). Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций: тесты «открытое поле» и «вертикальная активность» [13]. Порог нервно-мышечной возбудимости (СПП) регистрировали по методу С.В.Сперанского [14].

Для оценки функции печени в сыворотке крови крыс измеряли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Определение ферментов крови проводили на автоматическом биохимическом фотометре Cham Well (Австрия). Общие гематологические показатели (эритроциты, лейкоциты, эозинофилы, гемоглобин) определяли на гемоанализаторе «Abacus Junior B» производства Австрии.

Сенсибилизирующее действие средства оценивали на морских свинок по методу О.Г.Алексеевой и А.И.Петкевич.

Изучение безопасности средства методом *in vitro* проводили с использованием культуры подвижных клеток (сперматозоидов быка) в соответствии с МР «Экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-

раздражающего действия парфюмерно-косметической продукции *in vitro* (на культуре подвижных клеток)» [15]. Критерием токсического действия является изменение двигательной активности сперматозоидов под воздействием химических соединений. Количественная оценка тест-реакции выражается индексом токсичности (I_t), представляющего собой отношение суммарной двигательной активности сперматозоидов опытной и контрольных проб, выраженное в процентах.

Статистическую обработку полученных материалов осуществляли по методу Стьюдента-Фишера при степени достоверности $p \leq 0,05$.

11. Результаты собственных исследований

Определение острой токсичности при введении в желудок и нанесении на кожу

Внутрижелудочное введение средства белым мышам в дозе 5000 мг/кг гибели животных не вызывало. Клиническая картина интоксикации при наблюдении за животными в течение 2-х недель не выявлена. Следовательно, DL_{50} превышает 5000 мг/кг.

При однократном нанесении на кожу половозрелых крыс исследуемого средства в дозе 2700 мг/кг клинических проявлений отравления и гибели животных не отмечено в процессе опыта и в течение последующих 14 суток. $DL_{50} > 2700$ мг/кг.

Таким образом, средство при введении в желудок и при нанесении на кожу половозрелым животным относится к 4 классу малоопасных веществ по классификации ГОСТ 12.1.007-76.

Оценка ингаляционной опасности средства по степени летучести

Для определения острой ингаляционной опасности летучих компонентов средства использовали белых мышей. Однократное воздействие летучих компонентов средства не вызывало гибели животных. Состояние подопытных животных за все время воздействия не отличалось от контроля, клинических признаков отравления не наблюдали. После окончания экспозиции у животных регистрировали частоту дыхания и оценивали функциональное состояние нервной системы. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Отдельные показатели функционального состояния животных при воздействии средства в насыщающих концентрациях

Показатели	Контроль	Опыт
Масса тела, г	29,3 ± 1,15	29,1 ± 1,13
Частота дыхания в минуту	148,8 ± 1,25	151,2 ± 1,13
Вертикальная подвижность	7,50 ± 1,06	7,90 ± 1,13
СПП, усл. ед.	4,68 ± 0,35	4,62 ± 0,41

Как следует из полученных данных, у подопытных животных не выявлены какие-либо изменения регистрируемых показателей интоксикации.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что средство согласно Классификации химических веществ по степени летучести относится к 4 классу малоопасных веществ.

Оценка местно-раздражающего действия на слизистую оболочку глаза и кожу

Однократное внесение 1 капли средства в конъюнктивальный мешок глаза кролика вызывало слезотечение и слабую гиперемию слизистых оболочек глаза (1 балл). Явления раздражения проходили через 12 часов после экспозиции.

Местно-раздражающее действие средства изучали при однократной и повторной (10 дней) аппликации на неповрежденную кожу кроликов. На выстриженные участки спины кроликов наносили средство в количестве 10-кратно превышающую норму - 300 мг, без смывания. При визуальном осмотре у подопытных животных не выявлено раздражение. Кожа чистая, без особенностей, толщина кожной складки подопытных животных не отличалась от контроля. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели функционального состояния кожи кроликов после многократной аппликации изучаемого средства

Показатели	Контроль	Опыт
Эритема, баллы	0	0
Отек, баллы	0	0
Толщина кожной складки, мм	2,95 ± 0,05	2,94 ± 0,07
Температура кожи, °С	36,6 ± 0,04	36,5 ± 0,06

Таким образом, средство обладает слабым раздражающим действием на слизистую оболочку глаза; не раздражает кожу.

Определение цитотоксичности средства методом «in vitro» на тест-системе «семя крупного рогатого скота»

Проведена оценка безопасности средства экспресс-методом *in vitro*. В качестве тест-объекта использовали культуру подвижных клеток - сперма крупного рогатого скота. Критерием токсического действия является изменение двигательной активности сперматозоидов под воздействием химических соединений, содержащихся в изучаемом средстве по сравнению с контролем (среда, не содержащая токсические вещества). Количественная оценка параметра тест-реакции выражается индексом токсичности («I_t»), величина которого, гарантирующая безопасность средства, находится в интервале от 70% до 120%.

Режим приготовления рабочего раствора водной вытяжки пропиточного раствора: разведение средства 1 : 2500, экспозиция (время экстракции) – 24 часа при температуре 37⁰С.

Проведенные исследования показали, что индекс токсичности средства находится в пределах нижней границы нормы и составляет 70,7%. Полученный результат свидетельствует об отсутствии общетоксического действия у изучаемого средства.

Определение кожно-резорбтивного действия

Кожно-резорбтивное действие оценивали с учетом потенциально-опасного пути поступления изучаемого средства в организм при многократном (20 суток) нанесении на кожные покровы крыс в дозе, соответствующей 10-кратно завышенной норме расхода.

Для расчета дозы исходили из суточной нормы нанесения средства: 0,6 мл на обработку 4 раза в день (2,4 мл) на взрослого человека весом 70 кг (34 мкл/кг веса тела). На крысу массой тела 220 г это количество составит 7,5 мкл, а при 10-кратно завышенной норме расхода - 75 мкл (340 мкл/кг/день).

За период подострого опыта при накожном воздействии средства в дозе 340 мкл/кг/день гибели животных и клинических признаков отравления не отмечено. В течение эксперимента группы животных по внешнему виду и поведению не отличались друг от друга. В конце эксперимента проводили оценку функционального состояния отдельных органов и систем (табл. 4).

Таблица 4. Показатели функционального состояния белых крыс после многократного накожного воздействия средства в дозе 340 мг/кг/день

Показатели	Контроль	Опыт
Масса тела, г.- до начало опыта	221,2 ± 5,6	223,4 ± 6,3
- после опыта	240,8 ± 4,7	245,7 ± 4,8
- прирост массы тел	20,7 ± 2,7	22,2 ± 3,2
СПШ, усл.ед.	4,8 ± 0,8	5,12 ± 0,5
Норковый рефлекс	7,3 ± 0,6	8,2 ± 0,7
Вертикальная активность	8,7 ± 0,8	8,5 ± 0,9
Горизонтальная активность	19,3 ± 6,8	18,8 ± 7,5
АСТ, Е/л	344,5 ± 23,4	327,1 ± 34,2
АЛТ, Е/л	92,4 ± 6,8	84,5 ± 5,7
Щелочная фосфатаза, Е/л	144,3 ± 12,4	139,5 ± 15,6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1 ± 0,9	8,5 ± 0,6
Гемоглобин, г/л	143 ± 7,6	141 ± 9,6
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,8 ± 0,7	6,4 ± 0,9

Как следует из приведенных данных, у подопытных животных в конце экспозиции не выявлены какие-либо изменения регистрируемых показателей интоксикации. Масса тела, показатели функционального состояния нервной системы, печени и периферического состава крови у опытных животных не отличались от контроля.

Таким образом, средство в дозе 340 мг/кг/день при повторных аппликациях не обладает кожно-резорбтивным действием.

Сенсибилизирующее действие

Сенсибилизирующее действие средства изучали на морских свинках по методу О.Г.Алексеевой и А.И.Петкевич путем внутрикожного введения 200 мкг средства, с последующими (через 10 дней) 7-кратными накожными аппликациями и тестированием.

Для выявления сенсибилизирующей активности средства проводили провокационную капельную пробу, реакцию специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). В сыворотке крови определяли содержание гистамина, в периферической крови подсчитывали количество эозинофилов. В качестве интегральных показателей общего состояния животных в периферической крови определяли содержание лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Полученные данные представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5. Показатели сенсибилизирующего эффекта у морских свинок при повторном нанесении средства на кожу

Показатели	Контроль	Опыт
Провокационная капельная кожная проба	отрицательная	отрицательная
РСЛЛ, %	$3,2 \pm 0,07$	$3,3 \pm 0,06$
Эозинофилы, %	$0,67 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,057$
Гистамин, мг/%	$18,4 \pm 0,71$	$17,3 \pm 0,76$

Таблица 6. Периферический состав крови морских свинок при повторном нанесении средства на кожу

Группы	Лейкоциты, 10^9 /л	Эритроциты, 10^{12} /л	Гемоглобин г/л
Контроль	$8,56 \pm 0,63$	$5,38 \pm 0,37$	$132,4 \pm 5,62$
Опыт	$8,79 \pm 0,83$	$5,45 \pm 0,45$	$136,6 \pm 4,98$

Как следует из полученных данных, содержание в периферической крови морских свинок лейкоцитов, эозинофилов, гистамина, а также РСЛЛ и провокационная кожная реакция в опытной группе не отличались от контроля. Таким образом, сенсибилизирующего действия средства методом Алексеевой-Петкевич на морских свинках не выявлено.

12. Обсуждение результатов исследования и выводы

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- по параметрам острой токсичности при введении в желудок животным средство относится к 4 классу мало опасных препаратов (DL_{50} более 5000 мг/кг) по классификации ГОСТ 12.1.007-76;
- при нанесении на неповрежденную кожу половозрелых крыс средство относится к 4 классу мало опасных препаратов (DL_{50} более 2700 мг/кг) по классификации ГОСТ 12.1.007-76;
- пары средства в условиях насыщающих концентраций относятся к 4 классу малоопасных веществ по степени летучести;
- средство обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаз кроликов;
- средство не обладает раздражающим действием при однократном и повторном контакте с неповрежденными кожными покровами;
- сенсibiliзирующий эффект на морских свинках не выявлен;
- общетоксическое действие средства методом «in vitro» не установлено.

13. Заключение

На основании анализа и обобщения полученного материала считаем возможным рекомендовать дезинфицирующее средство "Kimcare Antibacterial антисептическое моющее средство для рук (Kimcare Antibacterial Antiseptic Hand Cleanser) т.м. Kimberly-Clark®" к регистрации и применению в регламентированном режиме применения для гигиенической обработки рук работников, посетителей офисов, гостиниц, ресторанов, кафе.

14. Рекомендации по безопасному использованию средства

Общие сведения

Средства по параметрам острой токсичности при введении в желудок и нанесении на кожу относятся к 4 классу малоопасных веществ. Средство не обладает раздражающим действием на кожу, слабо раздражает слизистую оболочку глаз. Не оказывает кожно-резорбтивного и сенсibiliзирующего эффекта.

Действующим веществом средства является триклозан. По параметрам острой токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 триклозан при введении в желудок и нанесении на кожу относится к 4 классу мало опасных веществ. Местно-раздражающее, кожно-резорбтивное и сенсibiliзирующее действие в рекомендованных режимах применения у средства не выражены.

ОБУВ триклозана в воздухе рабочей зоны - 0,1 мг/м³ (аэрозоль).

Меры предосторожности

1. Средство использовать только по назначению.
2. Не обрабатывать раны и слизистые оболочки глаза.
3. Не использовать по истечении срока действия.
4. Не рекомендуется наносить на кожу детям и лицам с заболеваниями кожи и повышенной чувствительности к химическим веществам.

Меры первой помощи

1. При случайном попадании средства в глаза их следует обильно промыть водой и закапать 30% раствор сульфацил натрия. При необходимости обратиться к врачу.
2. При случайном отравлении через рот обильно промыть желудок водой комнатной температуры. Затем выпить несколько стаканов воды с добавлением адсорбента (например, 10-15 таблеток измельченного активированного угля на стакан воды). Принять слабительное.
3. При случайном попадании средства на поврежденные участки кожи необходимо промыть их теплой водой.

Упаковка, хранение, транспортирование

1. Хранить средство в упаковке изготовителя в крытых хорошо проветриваемых складских помещениях для непродовольственных товаров при температуре от 0° до плюс 30° С. Хранить отдельно от лекарственных средств, в недоступном для детей месте. Гарантийный срок хранения -3 года.
2. При случайной утечке большого количества средства засыпать его сорбирующим материалом (песок, земля, опилки, стружка), собрать в емкость для утилизации. Защищать руки резиновыми перчатками.
3. Транспортировка средства допускается всеми видами наземного транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта и гарантирующими сохранность средства и тары.
4. Меры охраны окружающей среды: не допускать попадания неразбавленного средства в сточные/поверхностные или подземные воды и в канализацию.

15. Литература

1. БАСФ. Паспорт безопасности в соответствии с Постановлением (ЕС) № 1907/2006. Продукт: Iugasan® DP300.
2. Эрнандес Е. - Триклозан: современные представления. Ж. Косметика. Медицина, 2000, №2, с.5-17.
3. Kanetoshi A., Katsura E., Ogawa H., et al. «Acute toxicity, percutaneous absorption and effects on hepatic mixed function oxidase activities of 2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenyl ether (Irgasan DP 300) and its chlorinated derivatives». Arch Environ Contam Toxicol 1992; 23(1): 92-98.

4. Вредные химические вещества. Пропиленгликоль. Справочник под ред. В.А.Филова и Л.А.Тиунова. С-П.,1994, с.218-219.
5. Российская энциклопедия по охране труда: 2-ой т./Гл. ред. А.П. Починок. – НЦ ЭНАС, 2003, С. 209-213.
6. Косметические ингредиенты, перечень разрешенных к использованию и максимальный % ввода (на июнь 2009 г.). Cosmetic Ingredient Review, 1101 17 Street, NW, Suite 310, DC 20036, cir-safeti.org.
7. Волощенко О.И., И.А. Медяник.- Гигиена и токсикология бытовых химических веществ. Киев. "Здоровье", 1983 г.
8. Исследование раздражающего действия на слизистые оболочки глаз. Лаборатория д-р. Ф.Эчеварне. Матаро, 1995г., 29стр.
9. Исследование сенсibilизации кожи КИ (Р.Р.). Лаборатория д-р. Ф.Эчеварне. Матаро, 1995г., 22стр.
10. Исследование мутагенной активности продукта "Антисептическое средство для рук" (А8871). Лаборатория д-р. Ф.Эчеварне. Барселона, 1995г., 6стр.
11. Руководство "Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности", Р 4.2.2643-10. М.-2010 г.
12. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы (МУ № 1.1.578-96 от 21.10.96).- М., 1996.-24с.
13. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. №2166-80 от 14.04.80.-Киев,1980.-47с.
14. Сперанский С.В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации. Новосибирск,1975.-С.6-14.
15. Методические рекомендации «Экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-раздражающего действия парфюмерно-косметической продукции in vitro (на культуре подвижных клеток)» № 29ФЦ/394.– М.,2002.-10 с.

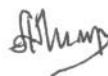
Исполнители отчета:

Старший научный сотрудник



Потапова Т.Н.

Ведущий научный сотрудник, к.б.н.



Лиманцев А.В.

Зав. лаб. токсикологии дезсредств, к. м. н.



Бидевкина М.В.

4 Введение

Дезинфицирующее средство «Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук» производства KIMBERLY – CLARK, S.L., Испания (далее средство) представляет собой готовый к применению кожный антисептик в виде прозрачной жидкости светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом. В состав средства входят 5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенол (триклозан) – 0,8%, функциональные и технологические добавки. Средство обладает моющими свойствами.

Срок годности средства – 3 года со дня изготовления в невскрытой упаковке производителя.

Средство предназначено в качестве кожного антисептика в форме мыла для гигиенической обработки рук.

Фирмой представлена информация по использованию средства для гигиенической обработки рук: нанести на сухие руки 0,6 мл средства, втереть в течение 30 сек, затем увлажнить руки водой и втирать еще 30 сек, после чего руки тщательно вымыть водой.

Средство заявлено на изучение антимикробной активности средства и оценку эффективности обеззараживающего действия при гигиенической обработке рук.

Исследования проведены по договору № 160/12-Д от 02.07. 2012 г. с ООО «Кимберли-Кларк» (Россия).

5 Программа выполненных исследований

Программа выполненных исследований включала в себя:

а) изучение антимикробной активности средства в отношении *E.coli*, *S.aureus* и *C.albicans*;

б) изучение эффективности средства при гигиенической обработке рук испытуемых в отношении общей микрофлоры кожи рук.

6 Материалы и методы исследований

6.1 Изучение антимикробной активности средства проводили с помощью метода батистовых тест-объектов в соответствии с «Методами лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», Р 4.2.2643-10, М., 2011 г.

Оценку эффективности средства при гигиенической обработке рук проводили в соответствии с «Методами лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», Р 4.2.2643-10, М., 2011 г. и нормативами, изложенными в сборнике «Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств, подлежащих контролю при проведении обязательной сертификации» № 01-12/75-97.

Изучение антимикробной активности средства в отношении тест-культур *E.coli* (шт. 1257), *S. aureus* (шт. 906) и *C. albicans* (шт. 15) проводили в опытах *in vitro* методом батистовых тест-объектов.

Эффективность обеззараживающего действия средства оценивали на руках испытуемых в отношении общей микрофлоры кожи рук, при этом сравнивали микробную обсемененность кожи кистей рук до и после их обработки средством. Отбор проб с кожи рук испытуемых проводили с применением метода смывов, принятого для этих целей, с использованием стерильных марлевых салфеток, смоченных в универсальном нейтрализаторе (твин 80, лецитин, гистидин, цистеин).

6.2 Критерий эффективности средства при гигиенической обработке рук: снижение общей микробной обсемененности кожи не менее, чем на 60%.

6.3 В экспериментальных исследованиях использован образец средства партии Lot 11138B27 05/14 . Средство представляет собой готовый к применению кожный антисептик в виде прозрачной жидкости светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом. В состав средства входят 5-хлор-2-

(2,4-дихлорфенокси)фенол (триклозан) – 0,8%, функциональные и технологические добавки.

В ИЛЦ ГУП «Московский городской центр дезинфекции» (отчет от 29.06.2012 г.) проведено химико-аналитическое изучение средства. Оценены внешний вид средства, запах, которые соответствуют нормативным показателям спецификации на средство; показатель активности водородных ионов (рН) – равный 5,8 (при норме 5,4 – 6,9); массовая доля триклозана – 0,78% (при норме 0,75 – 0,85%). Установлено соответствие представленного образца, по указанным параметрам, требованиям нормативной документации.

7 Результаты исследований

В таблице 1 представлены данные, полученные при изучении антимикробной активности средства в опытах *in vitro* методом батистовых тест-объектов.

Таблица 1

Антимикробная активность дезинфицирующего средства
«Kimcare Antibacterial Антисептическое моющее средство для рук»

Микроорганизмы	Время гибели (мин)						Контроль
	0,5	1	2	3	5	10	
<i>E. coli</i>	–	–	–	–	–	–	+
<i>S. aureus</i>	+	+	–	–	–	–	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	–	–	+

Примечание: знак «+» - означает наличие роста микроорганизмов
знак «-» - означает отсутствие роста микроорганизмов

Установлено, что гибель *E. coli* наступала менее чем через 0,5 мин, *S. aureus* – через 2 мин, а *C. albicans* – через 5 мин после контакта со средством.

Таким образом, дезинфицирующее средство обладает бактерицидной (кроме микобактерий туберкулеза) и фунгицидной активностью.

Таблица 2

Эффективность дезинфицирующего средства ««Kimasept Антибактериал антисептическое моющее средство для рук»» при гигиенической обработке рук

Вид обсеменённости кожи рук	Вид микрофлоры	Количество колонийобразующих единиц (КОЕ)	до обработки	после обработки	Эффективность обеззараживания при P=0,95%
Естественная	Общая микробная обсеменённость	872,00 ± 435,12	78,50 ± 33,55	83,15 ± 8,58	
	Грамположительные микроорганизмы	109,50 ± 40,44	23,00 ± 14,64	84,70 ± 7,98	
	Грамотрицательные микроорганизмы	10,25 ± 3,52	0	100	

В таблице 2 представлены данные, полученные при гигиенической обработке рук испытуемых средством.

Установлено, что гигиеническая обработка рук испытуемых средством в течение 1 мин снижала уровень общей микрофлоры на 83,15%. Эффективность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов составляла при обработке рук в течение 1 мин 84,70% и 100% соответственно.

В оценке эффективности обеззараживающего действия кожного антисептика принимала участие группа испытуемых (10 человек), состоявшая из мужчин и женщин в возрасте от 30 до 70 лет. Обработка кожи рук испытуемых средством по вышеуказанному способу и при кратности применения средства от 1 до 4-5 раз не сопровождалась ни нарушением общего самочувствия испытуемых, ни изменениями со стороны обрабатываемых участков кожи рук, что позволило оценить данное средство как удовлетворительное, не вызывающее побочных явлений при гигиенической обработке рук.

8 Обсуждение и выводы

В результате лабораторных исследований установлено, что средство обладает активностью в отношении изученных тест-микроорганизмов – *E.coli*, *S.aureus* и *C. albicans*. Эффективность обеззараживающего действия средства при гигиенической обработке рук в отношении общей микрофлоры кожи рук составляет 83,15% при времени обработки в течение 1 мин.

Таким образом:

- средство активно в отношении грамположительных (исключая микобактерии туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, грибов рода Кандида;
- эффективность обеззараживающего действия средства в отношении общей микрофлоры кожи рук соответствует критерию эффективности, принятому для кожных антисептиков – моющих средств, предназначенных для гигиенической обработки рук.

На основании полученных данных, считаем возможным зарегистрировать и разрешить применение средства, предназначенного в качестве кожного антисептика – моющего средства для гигиенической обработки рук.

9 Заключение

Учитывая, что эффективность обеззараживающего действия при обработке кожи рук соответствует критериям эффективности, принятым для средств подобного назначения, считаем целесообразным разрешить государственную регистрацию и применение средства.

10 Рекомендации к проектам прилагаемых к отчету методических документов.

Внести в Инструкцию по применению и этикетку следующее:

- Средство обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных (исключая микобактерии туберкулеза) и грамотрицательных бактерий, грибов рода Кандида.

- Средство предназначено в качестве кожного антисептика для гигиенической обработки рук:

- медицинского персонала и пациентов в лечебно-профилактических организациях; медицинских работников детских дошкольных и школьных учреждений, учреждений соцобеспечения (дома престарелых, инвалидов, хосписы и др.), санаторно-курортных, пенитенциарных учреждений; работников офисов, парфюмерно-косметических, фармацевтических и микробиологических предприятий; предприятий пищевой промышленности, торговли, общественного питания (ресторанов, кафе и т.п.), коммунально-бытового обслуживания, учреждений образования, культуры, отдыха, спорта, торговых центров, аэропортов, железнодорожных вокзалов и автоцентров; населением при посещении ресторанов, кафе и т.п. (кроме детей).

в способ применения Инструкции по применению и этикетку:

Гигиеническая обработка рук: нанести на сухие руки 0,6 мл средства (1 нажатие на дозатор), втереть в течение 30 сек, затем увлажнить руки водой и втирать еще 30 сек, после чего руки тщательно вымыть водой. Общее время обработки – 1 мин.

13 Подпись исполнителя отчета

Ст.научн. сотр.лаборатории
проблем дезинфекции к.м.н.



Л.И. Анисимова

Зав.лабораторией проблем
дезинфекции, д.м.н.



Л.С. Федорова