УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
А. Ю. Попова
23 июля 2014 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение массовой концентрации 8-(2-фенилэтил)-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она гидрохлорида (фенспирида гидрохлорид, эреспал) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии

Методические указания МУК 4.1.3177—14

Свидетельство о государственной метрологической аттестации № 01.00225/205-49-13.

1. Назначение и область применения

Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода спектрофотометрии для измерения массовой концентрации фенспирида гидрохлорида в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций 0,25—2,00 мг/м^3.

Методические указания носят рекомендательный характер.

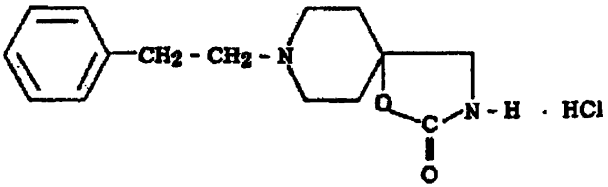
2. Характеристика вещества

2.1. Физико-химические свойства

Фенспирида гидрохлорид

gost.e-ecolog.ru

Структурная формула:



Эмпирическая формула: $C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Молекулярная масса 296,8.

Регистрационный номер CAS: 5053-08-7.

Фенспирида гидрохлорид – кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета без запаха с температурой плавления от 240 °С. Легкорастворим в воде, растворим в метаноле, очень малорастворим в метиленхлориде.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.2. Токсикологическая характеристика

Фенспирида гидрохлорид – противовоспалительный препарат, блокатор H_1-гистаминовых рецепторов, относится к группе бронхорасширяющих лекарственных средств, умеренно опасен при введении внутрь, умеренно токсичен при введении в брюшную полость, не оказывает местного раздражающего действия при контакте со слизистыми оболочками и кожей, не выявлена способность проникать через неповрежденные кожные покровы, показана слабая кумулятивная активность.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) фенспирида гидрохлорида в воздухе рабочей зоны 0,5 мг/м^3.

3. Погрешность измерений

При соблюдении всех регламентных условий и проведении анализа в точном соответствии с прописью методика обеспечивает выполнение измерений массовой концентрации фенспирида гидрохлорида с метрологическими характеристиками, не превышающими значений, представленных в табл. 1 (при доверительной вероятности $P = 0,95$).

Таблица 1

Метрологические параметры

Диапазон измерений массовой концентрации фенспирида гидрохлорида, мг/м^3	Показатель точности (границы относительной погрешности), ± δ, % при $P = 0,95$	Показатель повторяемости (относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости), σ_r, %	Показатель воспроизводимости (относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости), σ_R, %	Предел повторяемости, r, %, $P = 0,95$, $n = 2$	Критическая разность для результатов анализа, полученных в двух лабораториях, $CD_{0,95}$, % ($n_1 = n_2 = 2$)
От 0,25 до 0,5 включ.	25	6	9	17	22
Св.0,50 до 2 включ.	17	4	6	11	15

4. Метод измерений

Измерение массовой концентрации фенспирида гидрохлорида выполняют методом спектрофотометрии.

Метод определения основан на способности растворов фенспирида гидрохлорида в воде поглощать УФ-излучение.

Измерение производят при длине волны 220 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтры аналитические аэрозольные.

Нижний предел измерения содержания фенспирида гидрохлорида в анализируемом объеме пробы – 500 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации фенспирида гидрохлорида в воздухе – 0,25 мг/м^3 (при отборе 2 000 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях производства таблеток Эреспал®, содержащих фенспирида гидрохлорид. Определению не мешают: кальция гидрофосфат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, титана диоксид.

5. Средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы

5.1. Средства измерений

Спектрофотометр. Диапазон измерений (54 000—11 000) $см^{-1}$, воспроизводимость волновых чисел (± 1,5) %	
Весы лабораторные 2-го класса точности, с наибольшим пределом взвешивания 200 г, диапазон взвешивания по шкале 1—100 мг, цена деления шкалы 1 мг, погрешность взвешивания по шкале ± 0,15 мг	ГОСТ OIML R 76-1—11
Набор гирь	ГОСТ OIML R 111-1—09
Аспирационное устройство трехканальное с диапазоном расхода 40—200 $дм^3$/мин и пределом допустимой погрешности ± 5 %	ТУ 4215-000-11696625—03
Колбы мерные 2-50-2	ГОСТ 1770—74
Пипетки 1-1-2-1, 1-1-2-5, 1-1-2-10	ГОСТ 29227—91
Пробирки мерные с пришлифованными пробками	ГОСТ 1770—74
Секундомер	ГОСТ 5072—79

Примечание. Допускается использование средств измерений с аналогичными или лучшими характеристиками.

5.2. Реактивы

Фенспирида гидрохлорид с содержанием основного вещества не менее 98 % в пересчете на сухое вещество	НД – 53671 П N012547/01-070410
Вода дистиллированная	ГОСТ 6709—72

Примечание. Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

5.3. Вспомогательные устройства и материалы

Аналитические аэрозольные фильтры, гидрофильные, на основе ацетилцеллюлозы (площадь рабочей поверхности фильтра 20 $см^2$) (фильтры)	ТУ 95-1892—89
Фильтродержатели	ТУ 95.72.05—77

Фильтры бумажные обеззоленные средней плотности (фильтры бумажные)	ТУ 6-09-1678—77
Бюксы стеклянные	ГОСТ 25336—82
Палочки стеклянные	ГОСТ 25336—82
Воронки химические	ГОСТ 25336—82
Кюветы кварцевые с толщиной оптического слоя 20 мм	
Дистиллятор	ГОСТ Р 50444
Шкаф сушильный	ТУ 61-1-721—79

Примечание. Допускается применение оборудования с аналогичными или лучшими техническими характеристиками.

6. Требования безопасности

6.1. При работе с реактивами соблюдают требования безопасности, установленные для работы с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.1.007—76, ГОСТ 12.1.005—88 с изменением 1.

6.2. При проведении анализов горючих и вредных веществ должны соблюдаться требования противопожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004—91. Должны быть в наличии средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009—90. Необходимо провести обучение работающих правилам безопасности труда согласно ГОСТ 12.0.004—90.

6.3. При выполнении измерений с использованием спектрофотометра соблюдают правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019—09 и инструкцией по эксплуатации прибора.

6.4. Помещение лаборатории должно быть оборудовано приточно-вытяжной вентиляцией. Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны не должно превышать ПДК (ОБУВ), установленных ГН 2.2.5.1313—03 и 2.2.5.2308—07.

7. Требования к квалификации операторов

К выполнению измерений и обработке их результатов допускается специалист, имеющий высшее образование, опыт работы в химической лаборатории, прошедший обучение и владеющий техникой спектрофотометрического анализа, освоивший метод анализа в процессе тренировки и уложившийся в нормативы оперативного контроля при проведении процедур контроля погрешности анализа.

8. Условия измерений

8.1. Процессы приготовления растворов и подготовку проб к анализу проводят в следующих условиях:

– температура воздуха (20 ± 5) °С;

– атмосферное давление (84—106) кПа;

– относительная влажность воздуха не более 80 %.

8.2. Выполнение измерений на спектрофотометре проводят в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

9. Подготовка к выполнению измерений

Перед выполнением измерений проводят следующие работы: подготовка посуды, приготовление растворов, подготовка спектрофотометра, установление градуировочной характеристики, контроль стабильности градуировочной характеристики, отбор проб воздуха.

9.1. Подготовка посуды

Стеклянную посуду несколько раз промывают водопроводной водой, заливают хромовой смесью и выдерживают 1 ч. После этого посуду извлекают из хромовой смеси, ополаскивают несколько раз водопроводной водой, затем дистиллированной водой и сушат в сушильном шкафу. Чистую посуду хранят в закрытом виде.

9.2. Приготовление растворов

9.2.1. Основной стандартный раствор фенспирида гидрохлорида.

Основной стандартный раствор фенспирида гидрохлорида с массовой концентрацией 5 000 мкг/см^3 готовят растворением (0,25000 ± 0,00015) г фенспирида гидрохлорида в воде дистиллированной в мерной колбе вместимостью 50 см^3.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.3. Подготовка прибора

Подготовку спектрофотометра проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

9.4. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость оптической плотности раствора от массы фенспирида гидрохлорида, уста-

навливают по шести сериям измерений по шести концентрациям вещества в каждой серии согласно табл. 2.

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении фенспирида гидрохлорида

Номер градуировочного раствора	Объем основного стандартного раствора фенспирида гидрохлорида с массовой концентрацией 5000 мкг/см^3, см^3	Концентрация градуировочного раствора фенспирида гидрохлорида, мкг/см^3	Содержание фенспирида гидрохлорида в градуировочном растворе, мкг
1	0,0	0,0	0,0
2	0,1	50,0	500,0
3	0,2	100,0	1000,0
4	0,3	150,0	1500,0
5	0,4	200,0	2000,0
6	0,6	300,0	3000,0
7	0,8	400,0	4000,0

Градуировочные растворы устойчивы в течение суток.

На фильтры, помещенные в бюксы, пипеткой вместимостью 1 см^3 наносят основной стандартный раствор фенспирида гидрохлорида в соответствии с табл. 2. Фильтры подсушивают при комнатной температуре и с помощью пипетки вместимостью 5 см^3 приливают по 5 см^3 воды дистиллированной и оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры тщательно отжимают, растворы сливают в пробирки мерные вместимостью 10 см^3. Фильтры повторно обрабатывают 5 см^3 воды дистиллированной и оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем тщательно отжимают и удаляют. Растворы объединяют и доводят водой дистиллированной до 10 см^3.

Оптическую плотность получаемых градуировочных растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 20 мм при длине волны 220 нм по отношению к раствору сравнения, не содержащему определяемого вещества (табл. 2, раствор № 1). Строят градуировочную характеристику: на ось ординат наносят средние значения оптических плотностей градуировочных растворов, на ось абсцисс – соответствующие им содержания фенспирида гидрохлорида (мкг).

9.5. Контроль стабильности градуировочной характеристики

Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят не реже 1 раза в квартал, а также при смене реактивов и изменении условий анализа (после ремонта и поверки прибора). Один раз в год градуировочную характеристику устанавливают заново.

Для контроля стабильности готовят три градуировочных раствора по п. 9.4 (в начале, середине и конце диапазона измерений) и анализируют в точном соответствии с прописью методики.

Градуировочную характеристику считают стабильной, если для каждого контрольного образца выполняется условие:

$$\frac{\left|D_{изм} - D_{гр}\right| \cdot 100}{D_{гр}} \leq K_{гр}, \text{ где} \qquad (1)$$

$D_{изм}$, $D_{гр}$ – значение оптической плотности образца фенспирида гидрохлорида для контроля, измеренное и найденное по градуировочной характеристике;

$K_{гр}$ – норматив контроля, $K_{гр} = 0{,}5 \cdot \delta$, где

$\pm \delta$ – границы относительной погрешности, % (табл. 1).

Если условие стабильности не выполняется только для одного образца, то выполняют повторное измерение этого образца с целью исключения результата, содержащего грубую ошибку.

Если градуировочная характеристика не стабильна, выясняют причины нестабильности и повторяют контроль стабильности с использованием других образцов для установления градуировочной характеристики, предусмотренных методикой. При повторном обнаружении нестабильности градуировочной характеристики её устанавливают заново.

9.6. Отбор проб воздуха

Отбор проб воздуха проводят в соответствии с ГОСТ 12.1.005—88 с изменением 1 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» и Р 2.2.2006—05 (прилож. 9, обязательное) «Общие методические требования к организации и проведению контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны», раздел 2 «Контроль соответствия максимальным ПДК».

Одновременно отбирают две параллельные пробы.

Воздух аспирируют через фильтр, помещенный в фильтродержатель, снабженный металлической сеткой. Для измерения ½ ОБУВ фенспирида гидрохлорида следует отобрать не менее 2 000 дм^3 воздуха в течение 15 мин.

Пробы можно хранить в бюксах с пришлифованными крышками в течение трех суток в холодильнике.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в бюкс, приливают 5 см^3 воды дистиллированной, оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, растворы сливают в другой бюкс. Фильтр повторно обрабатывают 5 см^3 того же растворителя, затем тщательно отжимают и удаляют. Оба раствора последовательно фильтруют на химической воронке через фильтр бумажный в мерную пробирку вместимостью 10 см^3. Объем раствора доводят водой дистиллированной до 10 см^3.

Оптическую плотность получаемых анализируемых растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 20 мм при длине волны 220 нм по отношению к раствору сравнения, используя фильтр. Раствор сравнения необходимо предварительно профильтровать через фильтр бумажный.

Количественное определение содержания фенспирида гидрохлорида в воде дистиллированной проводят по предварительно построенной градуировочной характеристике.

Примечание. Фильтрование растворов анализируемых проб проводится для удаления нерастворимых в воде вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток, содержащих фенспирида гидрохлорид.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию фенспирида гидрохлорида в воздухе рабочей зоны C, мг/м^3, вычисляют по формуле:

$$C = \frac{a}{V_{20}}, \text{ где} \qquad (2)$$

a – количество вещества, найденное в анализируемом объеме раствора по градуировочной характеристике, мкг;

V_{20} – объём воздуха, отобранный для анализа (дм^3) и приведенный к стандартным условиям (прилож. 1).

За результат измерений принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, если выполняется условие приемлемости:

$$\frac{2\cdot|C_1-C_2|\cdot 100}{(C_1+C_2)} \le r \text{ , где} \qquad (3)$$

C_1, C_2 – результаты параллельных определений массовой концентрации фенспирида гидрохлорида в воздухе рабочей зоны, мг/м^3;

r – значение предела повторяемости, % (табл. 1).

Если условие (3) не выполняется, выясняют причины превышения предела повторяемости, устраняют их и повторяют выполнение измерений в соответствии с требованиями методики измерений.

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного химического анализа представляют в виде:

$$\bar{C} \pm 0{,}01\cdot\delta\cdot\bar{C}\text{, при } P = 0{,}95\text{, где}$$

$\bar{C}$ – среднее арифметическое значение результатов n определений, признанных приемлемыми, мг/м^3,

$\pm\,\delta$ – границы относительной погрешности измерений, % (табл. 1).

Если полученный результат анализа ниже нижней (выше верхней) границы диапазона измерения, то результат следует указать: «*массовая концентрация фенспирида гидрохлорида менее 0,25 мг/м^3 (более 2,0 мг/м^3)*».

13. Контроль результатов измерений

13.1. Проверка приемлемости результатов измерений, полученных в условиях воспроизводимости

Проверку приемлемости результатов измерений в условиях воспроизводимости проводят:

а) при возникновении спорных ситуаций между двумя лабораториями;

б) при проверке совместимости результатов измерений, полученных при сличительных испытаниях (при проведении аккредитации лабораторий и инспекционного контроля).

Для проведения проверки приемлемости результатов измерений в условиях воспроизводимости каждая лаборатория использует пробы, оставленные на хранение.

Приемлемость результатов измерений, полученных в двух лабораториях, оценивают сравнением разности этих результатов с критической разностью $CD_{0,95}$ по формуле:

$$\frac{2 \cdot |C_{cp1} - C_{cp2}| \cdot 100}{(C_{cp1} + C_{cp2})} \leq CD_{0,95}, \text{ где} \qquad (4)$$

C_{cp1}, C_{cp2} – средние значения массовой концентрации фенспирида гидрохлорида, полученные в первой и второй лабораториях, мг/м^3;

$CD_{0,95}$ – значение критической разности, % (табл. 1).

Если критическая разность не превышена, то приемлемы оба результата измерений, проводимых двумя лабораториями, и в качестве окончательного результата используют их среднеарифметическое значение. Если критическая разность превышена, то выполняют процедуры, изложенные в ГОСТ Р ИСО 5725-6—02 (п. 5.3.3).

При разногласиях руководствуются ГОСТ Р ИСО 5725-6–2002 (п. 5.3.4).

13.2. Контроль качества результатов измерений при реализации методики в лаборатории

Контроль качества результатов измерений в лаборатории при реализации методики осуществляют по ГОСТ Р ИСО 5725-6—02, используя контроль стабильности среднеквадратического (стандартного) отклонения повторяемости по п. 6.2.2 ГОСТ Р ИСО 5725-6—02 и показателя правильности по п. 6.2.4 ГОСТ Р ИСО 5725-6—02.

Рекомендуется устанавливать контролируемый период так, чтобы количество результатов контрольных измерений было от 20 до 30.

При неудовлетворительных результатах контроля, например, при превышении предела действия или регулярном превышении предела предупреждения выясняют причины этих отклонений, в том числе проводят смену реактивов, проверяют работу

Разработаны сотрудниками ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Иванов Н. Г.), ОАО «ВНЦ БАВ» (Голубева М. И., Крымова Л. И.) и ЗАО «Алгама» (Сергеюк Н. П.).

gost.e-ecolog.ru