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 (3α, 16α)-эбурнаменин-14-карбоновой кислоты этилового эфира (винпоцетин, кавинтон) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии

Методические указания МУК 4.1.3176—14

Свидетельство о государственной метрологической аттестации № 01.00225/205-40-13.

1. Назначение и область применения

Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода спектрофотометрии для измерения массовой концентрации винпоцетина в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций 0,05—0,30 мг/м^3.

Методические указания по измерению массовой концентрации винпоцетина в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии предназначены для использования в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека.

Методические указания носят рекомендательный характер.

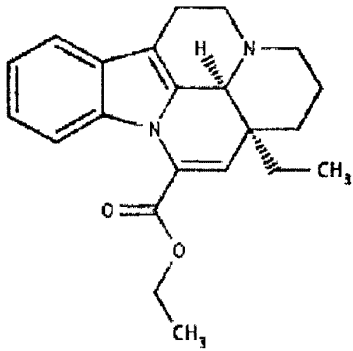
gost.e-ecolog.ru

2. Характеристика вещества

2.1. Физико-химические свойства

Винпоцетин

Структурная формула:



Эмпирическая формула: $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

Молекулярная масса 350,46.

Регистрационный номер CAS: 42971-09-5.

Винпоцетин (аповинкаминовой кислоты этиловый эфир) – белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха, температура плавления 149—153 °С, практически нерастворим в воде, малорастворим в метаноле, этиловом спирте 96 %-м, растворим в хлороформе, кислоте ледяной уксусной.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.2. Токсикологическая характеристика

Винпоцетин – средство, улучшающее мозговое кровообращение, относится к ноотропам, к группе церебральных вазодилататоров.

Винпоцетин относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества) при введении в желудок и к 5-му классу токсичности (практически нетоксичные вещества) при введении в брюшную полость, оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки, вызывает слабую гиперемию при контакте с кожей, способность к резорбции через кожные покровы не обнаружена, при повторном введении в желудок

выявлена способность препарата к функциональной кумуляции. При ингаляционном воздействии и пероральном введении оказывает влияние на свертываемость крови, функцию печени и почек.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) винпоцетина в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м^3.

3. Метрологические характеристики

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

Таблица 1

Метрологические параметры

Диапазон измерений массовой концентрации винпоцетина, 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 0,05 до 0,30 вкл.	25	6	9	17	22

4. Метод измерений

Измерение массовой концентрации винпоцетина выполняют методом спектрофотометрии.

Метод определения основан на способности растворов винпоцетина в спирте этиловом 96 %-м поглощать УФ-излучение.

Измерение производят при длине волны 229 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтры аналитические аэрозольные.

Нижний предел измерения содержания винпоцетина в анализируемом объеме пробы – 20 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации винпоцетина в воздухе – 0,05 мг/м^3 (при отборе 400 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях производства таблеток, содержащих винпоцетин. Определению не мешают: крахмал, аэросил (кремния диоксид коллоидный), тальк, магния стеарат.

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, 2-100-2	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 техническими характеристиками.

5.2. Реактивы

Винпоцетин с содержанием основного вещества не менее 98,0 % в пересчете на сухое вещество	ФСП 42-8105—06
Спирт этиловый 96 %-й	ГОСТ Р 51723—01

Примечание. Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

5.3. Вспомогательные устройства и материалы

Аналитические аэрозольные фильтры гидрофобные на основе перхлорвинила с площадью рабочей поверхности 10 $см^2$ (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 10 мм	
Дистиллятор	ГОСТ Р 50444—92
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, 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 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 винпоцетина с массовой концентрацией 500 мкг/см*^{3} готовят растворением (0,05000 ± 0,00015) г винпоцетина в спирте этиловом 96 %-м в мерной колбе вместимостью 100 см^3.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.2.2. *Рабочий стандартный раствор винпоцетина № 1 с массовой концентрацией 200 мкг/см*^{3} готовят разбавлением 20 см^3 основного стандартного раствора спиртом этиловым 96 %-м в мерной колбе вместимостью 50 см^3.

Раствор устойчив в течение одной недели при хранении в холодильнике.

9.3. Подготовка спектрофотометра

Подготовку спектрофотометра проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

9.4. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость оптической плотности раствора от массы винпоцетина, устанавливают по шести сериям измерений по шести концентрациям вещества в каждой серии (табл. 2).

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении винпоцетина

Номер градуировочного раствора	Объем основного стандартного раствора винпоцетина с массовой концентрацией 500 мкг/см^3, см^3	Объем рабочего стандартного раствора винпоцетина № 1 с массовой концентрацией 200 мкг/см^3, см^3	Содержание винпоцетина в градуировочном растворе, мкг
1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,10	20,0
3	0,00	0,15	30,0
4	0,00	0,25	50,0
5	0,16	0,00	80,0
6	0,20	0,00	100,0
7	0,24	0,00	120,0

Градуировочные растворы устойчивы в течение суток.

На фильтры, помещенные в бюксы, наносят при помощи пипетки вместимостью 1 см^3 основной стандартный раствор винпоцетина с массовой концентрацией 500 мкг/см^3 или рабочий стандартный раствор винпоцетина № 1 с массовой концентрацией 200 мкг/см^3 в соответствии с табл. 2. Для добавления спирта этилового 96 %-го используют пипетку вместимостью 5 см^3. Фильтры подсушивают при комнатной температуре, приливают по 5 см^3 спирта этилового 96 %-го и оставляют на 15 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры тщательно отжимают, растворы сливают в пробирки вместимостью 10 см^3. Фильтры повторно обрабатывают 5 см^3 спирта этилового 96 %-го, оставляют на 15 мин, периодически помеши-

вая стеклянной палочкой, затем тщательно отжимают и удаляют. Растворы объединяют и доводят объем спиртом этиловым 96 %-м до 10 см^3.

Оптическую плотность полученных градуировочных растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 229 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 величины содержания винпоцетина (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 винпоцетина в образце для контроля измеренное и найденное по градуировочной характеристике соответственно;

$K_{гр}$ – 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 проводят с учетом требований 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) «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 винпоцетина необходимо отобрать не менее 400 дм^3 воздуха в течение 10 мин.

Отобранные пробы могут храниться в бюксах с пришлифованными крышками в течение трех дней.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в бюкс и заливают 5,0 см^3 спирта этилового 96 %-го. Оставляют на 15 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтр отжимают, раствор сливают в другой бюкс. Фильтр повторно заливают 5,0 см^3 спирта этилового 96 %-го, оставляют на 15 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем тщательно отжимают и удаляют. Оба раствора последовательно фильтруют на химической воронке через фильтр бумажный в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки спиртом этиловым 96 %-м и далее анализ проводят аналогично градуировочным растворам.

Оптическую плотность получаемых анализируемых растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 229 нм по отношению к раствору сравнения, используя чистый фильтр аналитический аэрозольный. Раствор сравнения необходимо предварительно профильтровать через фильтр бумажный.

Количественное определение содержания винпоцетина (в мкг) в анализируемом объеме раствора пробы проводят по предварительно построенной градуировочной характеристике.

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

11. Вычисление результатов измерений

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

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

a – содержание винпоцетина в анализируемом объеме раствора пробы, найденное по градуировочной характеристике, мкг;

V_{20} – объем 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:

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

C_1, C_2 – результаты параллельных определений массовой концентрации винпоцетина в воздухе, мг/м^3;

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

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

12. Оформление результатов измерения

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 измерений ниже нижней (выше верхней) границы диапазона измерений, то производят следующую запись в журнале: «*массовая концентрация винпоцетина менее 0,05 мг/м^3 (более 0,3 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 винпоцетина, 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—02 (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) от-

клонения 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 оператора.

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