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 2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро--6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-этил 5-метилового эфира малеата (амлодипина малеат) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии

Методические указания МУК 4.1.3174—14

Свидетельство о государственной метрологической аттестации № 01.00225/205-51-12.

1. Назначение и область применения

Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода спектрофотометрии для измерения массовой концентрации амлодипина малеата в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций 0,025—0,250 мг/м^3.

Методические указания по измерению массовой концентрации амлодипина малеата 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.

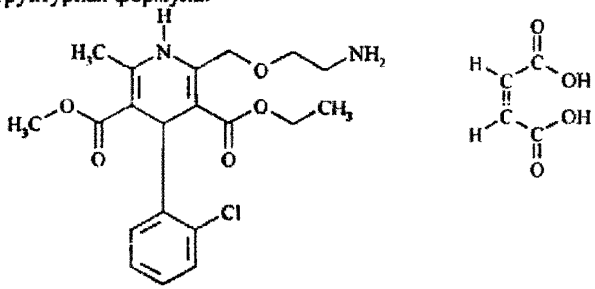
gost.e-ecolog.ru

2. Характеристика вещества

2.1. Физико-химические свойства

Амлодипина малеат

Структурная формула:



Эмпирическая формула: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ (1 : 1).

Молекулярная масса 524,96.

Регистрационный номер CAS: 88150-47-4.

Амлодипина малеат – порошок от белого до слегка желтовато-зеленого цвета с температурой плавления 179—183 °С, очень малорастворим в воде, малорастворим в спирте этиловом 96 %-м, растворим в метиловом спирте. Растворимость в спирте этиловом 96 %-м составляет 3,57 г в 1 $дм^3$.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.2. Токсикологическая характеристика

Амлодипина малеат, производное дигидропиридина, обладает антиангинальным, гипотензивным, сосудорасширяющим, спазмолитическим действием. Амлодипина малеат обладает раздражающим действием при контакте со слизистыми оболочками глаза, не оказывает местного раздражающего действия на кожу, не обладает способностью проникать через неповрежденные кожные покровы, проявляет слабую кумулятивную активность.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) амлодипина малеата в воздухе рабочей зоны 0,05 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 амлодипина малеата с метрологическими характеристиками, не превышающими значений, представленных в табл. 1 (при доверительной вероятности $P = 0,95$).

Таблица 1

Метрологические параметры

Диапазон измерений массовой концентрации амлодипина малеата, мг/м^3	Показатель точности (границы относительной погрешности), $\pm \delta$, % 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 0,025 до 0,05 включ.	35	9	14	25	35
Св. 0,05 до 0,25 включ.	25	6	9	17	22

4. Метод измерений

Измерение массовой концентрации амлодипина малеата выполняют методом спектрофотометрии.

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

Измерение производят при длине волны 220 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтры аналитические аэрозольные.

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

Нижний предел измерения массовой концентрации амлодипина малеата в воздухе – 0,025 мг/м^3 (при отборе 800 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях производства таблеток Тенокс®, содержащих амлодипина малеат. Определению не мешают: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, 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, метрологическими характеристиками и квалификацией.

5.2. Реактивы

Амлодипина малеат с содержанием основного вещества не менее 98 % в пересчете на сухое вещество	НД-ЛС-000404-230410
Спирт этиловый 96 %-й, ректификат	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 (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 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 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 амлодипина малеата с массовой концентрацией 500 мкг/см^3* готовят растворением (0,05000 ± 0,00015) г амлодипина малеата 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 амлодипина малеата № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/см^3* готовят разбавлением 10 см^3 основного стандартного раствора этиловым спиртом 96 %-м в мерной колбе вместимостью 50 см^3.

Раствор устойчив в течение недели 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 амлодипина малеата, устанавливают по шести сериям измерений по семи концентрациям вещества в каждой серии согласно табл. 2.

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении амлодипина малеата

Номер градуировочного раствора	Объем основного стандартного раствора амлодипина малеата с массовой концентрацией 500 мкг/см^3, см^3	Объем рабочего стандартного раствора амлодипина малеата № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/см^3, см^3	Концентрация градуировочного раствора амлодипина малеата, мкг/см^3	Содержание амлодипина малеата в анализируемом объеме раствора, мкг
1	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,2	2,0	20,0
3	0,0	0,3	3,0	30,0
4	0,0	0,4	4,0	40,0
5	0,1	0,0	5,0	50,0
6	0,2	0,0	10,0	100.0
7	0,3	0,0	15,0	150,0
8	0,4	0,0	20,0	200,0

Градуировочные растворы устойчивы в течение суток.

На фильтры, помещенные в бюксы, пипеткой вместимостью 1 см^3 наносят основной стандартный раствор и рабочий стандартный раствор амлодипина малеата № 1 в соответствии с табл. 2. Фильтры подсушивают при комнатной температуре, и с помощью пипетки вместимостью 5 см^3 приливают по 5 см^3 спирта этилового 96 %-го 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 спирта этилового 96 %-го и оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем тщательно отжимают и удаляют.

Растворы объединяют в мерных пробирках вместимостью 10 см^3 и доводят объем до метки спиртом этиловым 96 %-м.

Оптическую плотность получаемых градуировочных растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 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 значения оптических плотностей градуировочных растворов, на ось абсцисс – соответствующие им содержания амлодипина малеата (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. 7.4 (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 амлодипина малеата 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 амлодипина малеата необходимо отобрать не менее 800 дм^3 воздуха в течение 8 мин.

Пробы можно хранить в бюксах с пришлифованными крышками в течение недели.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в бюкс, приливают 5 см^3 спирта этилового 96 %-го и оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, раствор сливают в другой бюкс. Фильтр повторно обрабатывают 5 см^3 спирта этилового 96 %-го. Фильтр снова тщательно отжимают и удаляют. Оба раствора последовательно фильтруют на химической воронке через фильтр бумажный в мерную пробирку с пришлифованной пробкой вместимостью 10 см^3. Объем раствора доводят до метки спиртом этиловым 96 %-м.

Оптическую плотность получаемых анализируемых растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 220 нм по отношению к раствору сравнения, используя чистый фильтр. Раствор сравнения необходимо предварительно профильтровать через фильтр бумажный.

Количественное определение содержания амлодипина малеата в спирте этиловом 96 %-м проводят по предварительно построенной градуировочной характеристике.

Примечание. Фильтрование растворов анализируемых проб проводится для удаления нерастворимых в спирте этиловом 96 %-м вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток, содержащих амлодипина малеат.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию амлодипина малеата 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:

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

C_1, C_2 – результаты параллельных определений массовой концентрации амлодипина малеата 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 измерений

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 измерений, то результат следует указать: «*массовая концентрация амлодипина малеата менее 0,025 мг/м^3 (более 0,25 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:

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

C_{cp1}, C_{cp2} – средние значения массовой концентрации амлодипина малеата, 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