Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Сборник методических указаний МУК 4.1.3421—4.1.3432—17

Выпуск 59

Издание официальное

Москва • 2017

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Сборник методических указаний
МУК 4.1.3421—4.1.3432—17

Выпуск 59

ББК 51.24
И37

И37 **Измерения** концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Сборник методических указаний. Вып. 59.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017.—144 с.

ISBN 978—5—7508—1567—8

1. Подготовлены коллективом авторов ФГБНУ «Научно-исследовательского института медицины труда» (Л. Г. Макеева – руководитель, Н. С. Горячев, Е. Н. Грицун, Н. Л. Полуэктова), ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора (В. Г. Сенникова, В. Н. Малхожева, Л. С. Осипова).

2. Рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 22 декабря 2016 г. № 2).

3. Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 21 февраля 2017 г.

4. Введены впервые.

ББК 51.24

Ответственный за выпуск Н. В. Карташёва

Редактор Л. С. Кучурова
Компьютерная верстка Е. В. Ломановой

Подписано в печать 18.09.17

Формат 60x84/16 Печ. л. 9,0

Тираж 125 экз. Заказ 64

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
отделением издательского обеспечения отдела научно-методического обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а

Реализация печатных изданий, тел./факс: 8 (495) 952-50-89

© Роспотребнадзор, 2017

Содержание

Введение 5

Измерение массовой концентрации транс-4-(аминометил)циклогексанкарбоновой кислоты (транексамовая кислота) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3421—17 6

Измерение массовой концентрации (R*,R*)-(±)-N-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[[2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]фенил]формамида фумарата (2 : 1) дигидрата (формотерола фумарат дигидрат) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3422—17 16

Измерение массовой концентрации 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоната тринатрия дигидрата (натрий лимоннокислый трехзамещенный дигидрат, тринатрия цитрат дигидрат) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3423—17 28

Измерение массовой концентрации 6-[O-(1,1-диметилэтил)-D-серин]-9-(N-этил-L-пролинамид)-10-деглицинамид рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (свиного) ацетата (бусерелина ацетат) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3424—17 38

Измерение массовой концентрации 2-[2-(4-дибензо[b,f][1,4]тиазепин-11-ил-1-пиперазинил)этокси]этанола фумарата (2 : 1) (кветиапина фумарат) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3425—17 50

Измерение массовой концентрации (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил) циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси) циклопетан-1,2-диола (тикагрелор) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3426—17 60

Измерение массовой концентрации комплексного соединения инозина с солью моно[4-(ацетиламино)бензоата] с 1-(диметиламино)-2-пропанолом (1 : 3) (инозин пранобекс) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3427—17 72

Измерение массовой концентрации натрия додецилсульфата (натрий лаурилсульфат) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3428—17 82

Измерение массовой концентрации 5-метокси-2-[(S)-[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сульфинил]-1H-бензимидазола магния тригидрата (соль) (эзомепразол магния тригидрат) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ): МУК 4.1.3429—17 94

Измерение массовой концентрации (±)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-[(1-метилэтил) амино]-2-пропанола тартрата (2 : 1) (метопролола тартрат) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3430—17 107

Измерение массовой концентрации α,α,α',α'-тетраметил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-бензолдиацетонитрила (анастрозол) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3431—17 119

Измерение массовой концентрации (±)-2-этокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоновой кислоты 1-[[(циклогексилокси) карбонил]окси]этилового эфира (кандесартана цилексетил, кандесартан) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3432—17 130

Приложение 1. Приведение объема воздуха к стандартным условиям 142

Приложение 2. Коэффициенты для приведения объема воздуха к стандартным условиям 143

Приложение 3. Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ 144

Введение

Сборник методических указаний «Измерения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (выпуск 59) разработан с целью обеспечения контроля соответствия фактических концентраций вредных веществ их предельно допустимым концентрациям (ПДК) и ориентировочным безопасным уровням воздействия (ОБУВ) и является обязательным при осуществлении санитарного контроля.

Включенные в данный сборник методические указания по контролю вредных веществ в воздухе рабочей зоны разработаны и подготовлены в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.016—79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методикам измерения концентраций вредных веществ» с изм. 1, ГОСТ 12.1.005—88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» с изм. 1, ГОСТ Р 8.563—09 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений», ГОСТ Р ИСО 5725—02 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений».

Методики выполнены с использованием современных методов исследования, метрологически аттестованы и дают возможность контролировать концентрации химических веществ на уровне и ниже их ПДК и ОБУВ в воздухе рабочей зоны, установленных в ГН 2.2.5.1313—03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и ГН 2.2.5.2308—07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и дополнениях к ним.

Методические указания по измерению массовых концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны предназначены для лабораторий центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, санитарных лабораторий промышленных предприятий при осуществлении контроля за содержанием вредных веществ в воздухе рабочей зоны, а также научно-исследовательских институтов и других заинтересованных министерств и ведомств.

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
А. Ю. Попова
21 февраля 2017 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение массовой концентрации 5-метокси-2-[(S)-[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазола магния тригидрата (соль) (эзомепразол магния тригидрат) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Методические указания
МУК 4.1.3429—17

Свидетельство о государственной метрологической аттестации № 01.00225/205-6-16.

1. Назначение и область применения

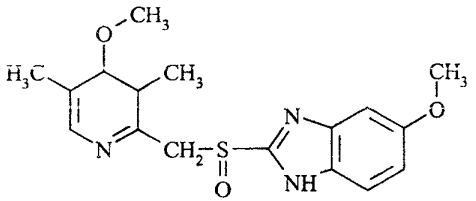
Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для измерений массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций 0,005—0,05 мг/м^3.

Методические указания носят рекомендательный характер.

2. Характеристика вещества

2.1. Физико-химические свойства

Эзомепразол магния тригидрат



2 $Mg^{2+} \cdot 3H_2O$

$C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \times 3H_20$

Молекулярная масса 767,17.

Регистрационный номер CAS: 217087-09-7.

Эзомепразол магния тригидрат – белый (или почти белый) кристаллический гигроскопичный порошок без запаха с температурой плавления 170 °С с разложением. Хорошо растворим в спирте этиловом 96%-м и спирте метиловом, растворим в метилене хлористом, слабо растворим в воде, ацетоне и изопропаноле.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.2. Токсикологическая характеристика

Эзомепразол магния тригидрат – противоязвенное лекарственное средство, ингибитор протонового насоса, правовращающий изомер омепразола; снижает секрецию соляной кислоты в желудке; умеренно опасен при поступлении внутрь, обладает общетоксическим и специфическим антигистаминным действием.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны 0,01 мг/м^3.

3. Погрешность измерений

При соблюдении всех регламентированных условий и проведении анализа в точном соответствии с данной методикой при выполнении измерений массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата метрологические характеристики не превышают значений, представленных в табл. 1 (при доверительной вероятности $P = 0,95$).

Таблица 1

Метрологические характеристики

Диапазон измерений массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата, 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 0,005 до 0,010 вкл.	25	3	5	8	13
Св. 0,010 до 0,050 вкл.	13	2	3	6	7

4. Метод измерений

Измерение массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым спектрофотометрическим (УФ) детектированием. Метод основан на разделении эзомепразола магния тригидрата и других компонентов анализируемой смеси на хроматографической колонке, заполненной сорбентом, с последующей регистрацией эзомепразола магния тригидрата с помощью ультрафиолетового детектора. Сигнал детектора прямо пропорционален концентрации эзомепразола магния тригидрата.

Измерение проводят при длине волны 302 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на аналитические аэрозольные фильтры.

Минимально определяемое количество эзомепразола магния тригидрата в хроматографируемом объеме раствора пробы – 0,05 мкг.

Нижний предел измерений массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата в воздухе 0,005 мг/м^3 (при отборе 1 000 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях приготовления препаративных форм на основе эзомепразола магния тригидрата. Измерению не мешают вспомогательные вещества: гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, сахароза, декстроза, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер, кросповидон, гипролоза, тальк, магния стеарат.

5. Средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы

5.1. Средства измерений

Хроматограф жидкостный с ультрафиолетовым (УФ) детектором	
Весы лабораторные с наибольшим пределом взвешивания 200 г, предел допустимой погрешности взвешивания ± 0,2 мг	ГОСТ OIML R 76-1—11
Аспирационное устройство трехканальное с диапазоном расхода 40,0—200 $дм^3$/мин и пределом допустимой погрешности ± 5 %	ТУ 4215-000-11696625—03
Иономер лабораторный типа pH-121 с пределом pH от –1 до +19 ед.	ГОСТ 22261—76
Колбы мерные, 2-50-2, 2-100-2, 2-1000-2	ГОСТ 1770—74
Пипетки 1-1-2-1, 1-1-2-5, 1-1-2-10	ГОСТ 29227—91
Пробирки мерные с пришлифованными пробками, П-2-10-14/23 ХС	ГОСТ 1770—74
Цилиндры мерные, 3-50, 3-100, 3-250, 1-500	ГОСТ 1770—74
Микрошприц М-100 вместимостью 100 $мм^3$	ГОСТ 8043—74

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

5.2. Реактивы

Эзомепразол магния тригидрата с содержанием основного вещества не менее 95,0 % в пересчете на сухое вещество, НД 42-11630-06	
Спирт этиловый 96%-й	ГОСТ Р 51723—01
Ацетонитрил осч	ТУ 6-09-14-2167—84
Натрий дигидрофосфат моногидрат ($NaH_2PO_4 \times H_2O$), чда	ГОСТ 200—76
Динатрий гидрофосфат дигидрат ($Na_2HPO_4 \times 2H_2O$)	ГОСТ 31725—12
Натрий фосфат додекагидрат ($Na_3PO_4 \times 12H_2O$)	ГОСТ 201—76
Вода дистиллированная	ГОСТ 6709—72
Вода осч	ТУ 6-09-2502—77

Примечание. Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

5.3. Вспомогательные устройства и материалы

Колонка аналитическая, размером 150 × 4,6 мм, заполненная сорбентом С18 с размером частиц 5,0 мкм	
Предколонка размером 10 × 3,2 мм, заполненная сорбентом С8 с размером частиц 7,0 мкм	
Аналитические аэрозольные фильтры гидрофобные на основе перхлорвинила с площадью рабочей поверхности 20 см^2 (фильтры)	ТУ 95-1892—89
Фильтродержатели	ТУ 95.72.05—77
Мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм	ТУ 9471-002-10471723—03
Бюксы стеклянные, СВ 24/10	ГОСТ 25336—82
Палочки стеклянные	ГОСТ 25336—82
Воронки химические	ГОСТ 25336—82
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 ГОСТу 12.1.007—76, ГОСТу 12.1.005—88 с изменением № 1.

6.2. При проведении анализов горючих и вредных веществ должны соблюдаться требования противопожарной безопасности по ГОСТу 12.1.004—91. Должны быть в наличии средства пожаротушения по ГОСТу 12.4.009—83. Необходимо провести обучение работающих правилам безопасности труда согласно ГОСТу 12.0.004—90.

6.3. При выполнении измерений с использованием жидкостного хроматографа соблюдают правила электробезопасности в соответствии с ГОСТом 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 ГН 2.2.5.2308—07.

7. Требования к квалификации оператора

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

8. Требования к условиям измерений

8.1. Условия приготовления растворов и подготовки проб к анализу:
– температура воздуха (20 ± 5) °С;
– атмосферное давление (84—106) кПа;
– относительная влажность воздуха, не более 80 %.

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

9. Подготовка к выполнению измерений

Перед выполнением измерений проводят следующие работы: приготовление растворов, подготовка жидкостного хроматографа, установление градуировочной характеристики, отбор проб воздуха.

9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Основной раствор эзомепразола магния тригидрата с массовой концентрацией 1 000 мкг/см^3 готовят растворением (0,0526 ± 0,0002) г эзомепразола магния тригидрата в смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) в мерной колбе вместимостью 50 см^3.

Раствор устойчив трое суток при хранении в холодильнике.

9.1.2. Рабочий раствор эзомепразола магния тригидрата № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/см^3 готовят разбавлением 10,0 см^3 основного раствора эзомепразола магния тригидрата смесью: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) в мерной колбе вместимостью 100 см^3.

Раствор устойчив трое суток при хранении в холодильнике.

9.1.3. Рабочий раствор эзомепразола магния тригидрата № 2 с массовой концентрацией 20 мкг/см^3 готовят разбавлением 10,0 см^3 рабочего раствора эзомепразола магния тригидрата № 1 смесью: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо

чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) в мерной колбе вместимостью 50 $см^3$.

Раствор устойчив трое суток при хранении в холодильнике.

9.1.4. Приготовление 1,0 М раствора натрия дигидрофосфата моногидрата ($NaH_2PO_4 \times H_2O$). В мерной колбе вместимостью 1 000 $см^3$ растворяют 138,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде особо чистой, доводят водой особо чистой до метки и перемешивают.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.1.5. Приготовление 0,5 М раствора динатрия гидрофосфата дигидрата ($Na_2HPO_4 \times 2H_2O$). В мерной колбе вместимостью 1 000 $см^3$ растворяют 89,0 г динатрия гидрофосфата дигидрата в воде особо чистой, доводят водой особо чистой до метки и перемешивают.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.1.6. Приготовление фосфатного буферного раствора с pH 11,0. В мерной колбе вместимостью 1 000 $см^3$ растворяют 5,2 г натрия фосфата додекагидрата ($Na_3PO_4 \times 12H_2O$) и 9,8 г динатрия гидрофосфата дигидрата ($Na_2HPO_4 \times 2H_2O$), доводят водой особо чистой до метки и перемешивают.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.1.7. Приготовление фосфатного буферного раствора с pH 7,3. В мерной колбе вместимостью 1 000 $см^3$ смешивают 10,5 $см^3$ 1,0 М раствора натрия дигидрофосфата моногидрата и 60 $см^3$ 0,5 М раствора динатрия гидрофосфата дигидрата, доводят водой особо чистой до метки и перемешивают. Контролируют pH полученного раствора равным 7,3 ± 0,2 потенциометрически.

Раствор устойчив в течение месяца при хранении в холодильнике.

9.1.8. Приготовление смеси для растворения: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему). В мерную колбу вместимостью 1 000 $см^3$ наливают 40 $см^3$ спирта этилового 96%-го, 160 $см^3$ фосфатного буферного раствора с pH 11,0 доводят до метки водой особо чистой и перемешивают.

Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.1.9. Приготовление подвижной фазы: смесь ацетонитрила с фосфатным буферным раствором с pH 7,3 и воды особо чистой в соотношении 3,5 : 5,0 : 1,5 (по объему). В мерной колбе вместимостью 1 000 $см^3$

смешивают 350 см^3 ацетонитрила и 500 см^3 фосфатного буферного раствора с pH 7,3, доводят объем водой особо чистой до метки и перемешивают. Перед использованием подвижную фазу фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазируют.

Хранят в хорошо укупоренной таре в защищенном от света месте в течение недели.

9.2. Подготовка хроматографа

Подготовку хроматографа проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

9.3. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков (приборные единицы) от содержания эзомепразола магния тригидрата в хроматографируемом объеме градуировочных растворов, устанавливают по методу абсолютной градуировки по шести сериям измерений по шести концентрациям вещества в каждой серии согласно табл. 2.

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении эзомепразола магния тригидрата

Номер градуировочного раствора	Объем рабочего раствора № 1 с концентрацией эзомепразола магния тригидрата 100 мкг/см^3, см^3	Объем рабочего раствора № 2 с концентрацией эзомепразола магния тригидрата 20 мкг/см^3, см^3	Содержание эзомепразола магния тригидрата на фильтре, мкг	Массовая концентрация эзомепразола магния тригидрата в градуировочном растворе, мкг/см^3	Содержание эзомепразола магния тригидрата в хроматографируемом объеме градуировочного раствора, мкг
1	0,0	0,00	0,0	0,0	0,00
2	0,0	0,25	5,0	0,5	0,05
3	0,1	0,00	10,0	1,0	0,10
4	0,2	0,00	20,0	2,0	0,20
5	0,3	0,00	30,0	3,0	0,30
6	0,4	0,00	40,0	4,0	0,40
7	0,5	0,00	50,0	5,0	0,50

Градуировочные растворы используют свежеприготовленные. Растворы устойчивы в течение суток при хранении в холодильнике.

На фильтры, помещенные в бюксы, пипеткой вместимостью 1 $см^3$ наносят рабочий раствор эзомепразола магния тригидрата № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/$см^3$ и рабочий раствор эзомепразола магния тригидрата № 2 с массовой концентрацией 20 мкг/$см^3$ в соответствии с табл. 2. Фильтры подсушивают при комнатной температуре, затем, используя пипетку вместимостью 5,0 $см^3$, приливают по 5,0 $см^3$ смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) и оставляют на 10 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры отжимают, растворы сливают в мерные пробирки вместимостью 10 $см^3$. Фильтры повторно обрабатывают 5,0 $см^3$ смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) и оставляют на 10 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем фильтры тщательно отжимают и удаляют. Растворы сливают в те же пробирки, объем доводят до 10,0 $см^3$ смесью: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему). Далее растворы фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические виалы.

Инжектируют в хроматограф по 0,1 $см^3$ каждого из градуировочных растворов.

По полученным данным строят градуировочную характеристику зависимости площади пика (приборные единицы) от содержания эзомепразола магния тригидрата в хроматографируемом объеме градуировочных растворов (мкг).

9.4. Условия хроматографирования градуировочных растворов и растворов анализируемых проб

Длина волны детектора	302 нм
Объем вводимой пробы	0,1 $см^3$
Температура колонки	25 °С
Расход подвижной фазы	1,0 $см^3$/мин

Время удерживания эзомепразола магния тригидрата (3,5 ± 2 %) мин.

9.5. Контроль стабильности градуировочной характеристики

Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят не реже 1 раза в три месяца, а также при смене реактивов или изменении условий анализа.

Один раз в год градуировочную характеристику устанавливают заново.

Для контроля стабильности используют вновь приготовленные градуировочные растворы с массовой концентрацией исследуемого вещества по п. 9.3 (в начале, середине и в конце измерений) и анализируют в точном соответствии с методикой.

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

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

$S_{изм}$, $S_{гр}$ – значение площади пика (приборные единицы) эзомепразола магния тригидрата 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 градуировочной характеристики, предусмотренной методикой. При повторном обнаружении нестабильности градуировочной характеристики прибор градуируют заново.

9.6. Отбор проб воздуха

Отбор проб проводят с учетом требований ГОСТа 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 в течение 10 минут через фильтр, помещенный в фильтродержатель, снабженный металлической сеткой. Для определения массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата на уровне 0,005 мг/м^3 (½ ОБУВ) отбирают не менее 1 000 дм^3 воздуха. Отобранные пробы можно хранить в бюксах в течение суток в холодильнике.

10. Выполнение измерений

Фильтр с отобранной пробой помещают в бюкс и с помощью пипетки вместимостью 5 см^3 приливают 5,0 см^3 смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему), помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 минут для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, раствор сливают в мерную пробирку вместимостью 10 см^3. Фильтр повторно обрабатывают 5,0 см^3 смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему), помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 минут, снова тщательно отжимают и удаляют. Раствор сливают в ту же пробирку, объем раствора доводят до метки смесью: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему). Далее раствор фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографическую виалу.

Инжектируют в хроматограф по 0,1 см^3 раствора анализируемой пробы.

Хроматографический анализ растворов анализируемой пробы выполняют в тех же условиях, что и хроматографирование градуировочных растворов.

Регистрируют не менее двух хроматограмм для каждого раствора анализируемой пробы, соблюдая все условия, требуемые для градуировки хроматографической системы.

Количественное определение содержания эзомепразола магния тригидрата (в мкг) в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы проводят по предварительно построенной градуировочной характеристике.

Примечание. Фильтрование растворов анализируемых проб проводится для удаления нерастворимых в смеси: спирт этиловый 96%-й, фосфатный буферный раствор с pH 11,0 и вода особо чистая в соотношении 1 : 4 : 20 (по объему) вспомогательных веществ, входящих в состав препаративных форм эзомепразола.

11. Вычисление результатов измерений

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

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

a – содержание вещества в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы, найденное по градуировочной характеристике, мкг;

B – общий объем раствора анализируемой пробы, см^3;

$б$ – хроматографируемый объем раствора анализируемой пробы, см^3;

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:

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

C_1, C_2 – результаты параллельных определений массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата 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 методики измерений.

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного химического анализа представляют в виде:

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

$\overline{C}$ – 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 эзомепразола магния тригидрата менее 0,005 мг/м^3 (более 0,05 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:

$$\frac{2 \cdot \left| C_{cp1} - C_{cp2} \right|}{C_{cp1} + C_{cp2}} \cdot 100 \leq \mathrm{CD}_{0.95}, \text{ где} \qquad (4)$$

C_{cp1}, C_{cp2} – средние значения массовой концентрации эзомепразола магния тригидрата, 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) 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 оператора.

Разработаны сотрудниками ООО «Алгама» (Сергеюк Н. П.) и АО «ВНЦ БАВ» (Голубева М. И., Крымова Л. И.), ФГБНУ «НИИ МТ» (Горячев Н. С.).

Приложение 1

Приведение объема воздуха к стандартным условиям

Приведение объема воздуха к стандартным условиям при температуре 293К (20 °С) и атмосферном давление 101,33 кПа (760 мм рт. ст.):

$$V_{20} = \frac{V_t \cdot 293 \cdot P}{(273 + t) \cdot 101,33}, \text{ где}$$

V_t – объем воздуха, отобранный для анализа, дм^3;
P – барометрическое давление, кПа (101,33 кПа = 760 мм рт. ст.);
t – температура воздуха в месте отбора пробы, °С.

Для удобства расчета V_{20} следует пользоваться таблицей коэффициентов (прилож. 2). Для приведения воздуха к стандартным условиям надо умножить V_t на соответствующий коэффициент.

Приложение 2

Коэффициенты для приведения объема воздуха к стандартным условиям

	Давление Р, кПа/мм рт. ст.									
t°C	97,33/ 730	97,86/ 734	98,4/ 738	98,93/ 742	99,46/ 746	100/ 750	100,53/ 754	101,06/ 758	101,33/ 760	101,86/ 764
–30	1,1582	1,1646	1,1709	1,1772	1,1836	1,1899	1,1963	1,2026	1,2058	1,2122
–26	1,1393	1,1456	1,1519	1,1581	1,1644	1,1705	1,1768	1,1831	1,1862	1,1925
–22	1,1212	1,1274	1,1336	1,1396	1,1458	1,1519	1,1581	1,1643	1,1673	1,1735
–18	1,1036	1,1097	1,1158	1,1218	1,1278	1,1338	1,1399	1,1460	1,1490	1,1551
–14	1,0866	1,0926	1,0986	1,1045	1,1105	1,1164	1,1224	1,1284	1,1313	1,1373
–10	1,0701	1,0760	1,0819	1,0877	1,0986	1,0994	1,1053	1,1112	1,1141	1,1200
–6	1,0540	1,0599	1,0657	1,0714	1,0772	1,0829	1,0887	1,0945	1,0974	1,1032
–2	1,0385	1,0442	1,0499	1,0556	1,0613	1,0669	1,0726	1,0784	1,0812	1,0869
0	1,0309	1,0366	1,0423	1,0477	1,0535	1,0591	1,0648	1,0705	1,0733	1,0789
+ 2	1,0234	1,0291	1,0347	1,0402	1,0459	1,0514	1,0571	1,0627	1,0655	1,0712
+ 6	1,0087	1,0143	1,0198	1,0253	1,0309	1,0363	1,0419	1,0475	1,0502	1,0557
+10	0,9944	0,9999	0,0054	1,0108	1,0162	1,0216	1,0272	1,0326	1,0353	1,0407
+14	0,9806	0,9860	0,9914	0,9967	1,0027	1,0074	1,0128	1,0183	1,0209	1,0263
+18	0,9671	0,9725	0,9778	0,9830	0,9884	0,9936	0,9989	1,0043	1,0069	1,0122
+20	0,9605	0,9658	0,9711	0,9783	0,9816	0,9868	0,9921	0,9974	1,0000	1,0053
+22	0,9539	0,9592	0,9645	0,9696	0,9749	0,9800	0,9853	0,9906	0,9932	0,9985
+24	0,9475	0,9527	0,9579	0,9631	0,9683	0,9735	0,9787	0,9839	0,9865	0,9917
+26	0,9412	0,9464	0,9516	0,9566	0,9618	0,9669	0,9721	0,9773	0,9799	0,9851
+28	0,9349	0,9401	0,9453	0,9503	0,9555	0,9605	0,9657	0,9708	0,9734	0,9785
+30	0,9288	0,9339	0,9391	0,9440	0,9432	0,9542	0,9594	0,9645	0,9670	0,9723
+34	0,9167	0,9218	0,9268	0,9318	0,9368	0,9418	0,9468	0,9519	0,9544	0,9595
+38	0,9049	0,9099	0,9149	0,9199	0,9248	0,9297	0,9347	0,9397	0,9421	0,9471

Приложение 3

Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ

1. Анастрозол	119
2. Бусерелина ацетат	38
3. Ионозин пранобекс	72
4. Кандесартан	130
5. Кандесартана цилексетил	130
6. Кветиапина фумарат	50
7. Метопролола тартрат	107
8. Натрий лаурилсульфат	82
9. Натрий лимоннокислый трехзамещенный дигидрат	28
10. Тикагрелор	60
11. Транексамовая кислота	6
12. Тринатрия цитрат дигидрат	28
13. Формотерола фумарат дигидрат	16
14. Эзомепразол магния тригидрат	94

gost.e-ecolog.ru