**Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации**

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

**Сборник методических указаний МУК 4.1.3312—4.1.3321—15**

**Выпуск 57**

Издание официальное

**Москва • 2016**

gost.e-ecolog.ru

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

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

**Сборник методических указаний**
**МУК 4.1.3312—4.1.3321—15**

**Выпуск 57**

ББК 51.24
И37

И37 **Измерение** концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Сборник методических указаний. Вып. 57.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016.—116 с.

ISBN 978—5—7508—1515—9

1. Подготовлены коллективом авторов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» (Л. Г. Макеева – руководитель, Н. С. Горячев, Е. М. Малинина, Е. Н. Грицун, Н. Л. Полуэктова).

2. Рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

3. Утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 24 декабря 2015 г.

4. Введены впервые.

**ББК 51.24**

Ответственный за выпуск Н. В. Митрохина

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

Подписано в печать 26.12.16

Формат 60x84/16 Печ. л. 7,25

Тираж 125 экз. Заказ 98

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, 2016**
**© Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016**

## Содержание

Введение ..... 4
Методика измерений массовой концентрации 3-бензоил-альфа-метилбензолуксусной кислоты (КЕТОПРОФЕН) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3312—15 ..... 5
Методика измерений массовой концентрации 4-гидрокси-3-[1,2,3,4-тетрагидро-3-[4-(4-трифторметилбензоилокси)фенил]-1-нафтилкумарина, смесь (1R, 3R)- и (1R, 3S)-изомеров (ФЛОКУМАФЕН) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ): МУК 4.1.3313—15 ... 15
Методика измерений массовой концентрации 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицина (ЭВЕРОЛИМУС) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3314—15 ..... 26
Методика измерений массовой концентрации 7-[[6-О-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюко-пиранозил]окси]-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-она (диосмин), 7-[[6-О-(6-дезокси-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюко-пиранозил]окси]-5-гидрокси-2,3-дигидро-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-она (гесперидин) (ДЕТРАЛЕКС, очищенная микронизированная флавоноидная фракция, состоящая из диосмина (90 %) и флавоноидов в пересчете на гесперидин (10 %) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3315—15 ..... 39
Методика измерений массовой концентрации 3-{3-[{[(7S)-3,4-диметоксибицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил]метил}(метил)амино]пропил}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-3-бензазепин-2-она гидрохлорида (ИВАБРАДИНА ГИДРОХЛОРИД, КОРАКСАН) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3316—15 ..... 50
Методика измерений массовой концентрации [(1R)-3-метил-1-[[(2S)-1-оксо-3-фенил-2-[(пиразинилкарбонил)амино]пропил]амино] бутил]бороновой кислоты (БОРТЕЗОМИБ) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3317—15 ..... 60
Методика измерений массовой концентрации 4-[(4-Метил-1-пиперазинил) метил]-N-[4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]фенил] бензамида монометилсульфонат (ИМАТИНИБА МЕЗИЛАТ) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3318—15 ..... 71
Методика измерений массовой концентрации 6-О-метилэритромицина (КЛАРИТРОМИЦИН) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3319—15 ..... 83
Методика измерений массовой концентрации N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-L-валина (ВАЛСАРТАН) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии: МУК 4.1.3320—15 ..... 93
Методика измерений массовой концентрации (±)-4'-циано-α,α,α-трифтор-3-[(4-фторфенил)сульфонил]-2-гидрокси-2-метил-м-пропионотолуидида (БИКАЛУТАМИД) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3321—15 ..... 103
*Приложение 1.* Приведение объема воздуха к стандартным условиям ..... 114
*Приложение 2.* Коэффициенты для приведения объема воздуха к стандартным условиям ..... 115
*Приложение 3.* Указатель основных синонимов, технических, торговых и фирменных названий веществ ..... 116

## Введение

Сборник методических указаний «Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (выпуск 57) 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 гигиенических нормативах 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
24 декабря 2015 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Методика измерений массовой концентрации 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицина (ЭВЕРОЛИМУС) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

**Методические указания**
**МУК 4.1.3314—15**

Свидетельство о государственной метрологической аттестации № 01.00225/205-6-15.

## 1. Назначение и область применения

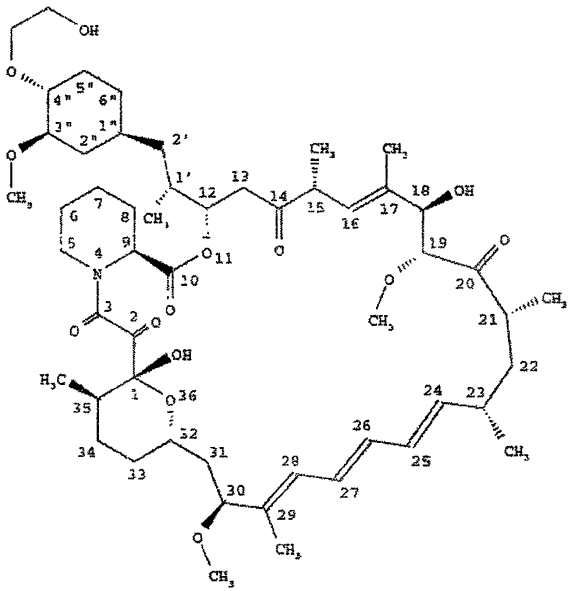
Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для измерений массовой концентрации эверолимуса в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций 0,001—0,01 мг/м$^3$.

Методические указания носят рекомендательный характер.

## 2. Характеристика вещества

### *2.1. Физико-химические свойства*

Эверолимус



Эмпирическая формула: $C_{53}H_{83}NO_{14}$.

Молекулярная масса: 958,2.

Регистрационный номер CAS: 159351-69-6.

Эверолимус – от белого до белого с желтоватым оттенком порошок, без запаха, стабилен при нагревании до 130 °С, содержит два активных компонента: 6-членный и 7-членный таутомеры эверолимуса. Чувствителен к воздействию света. Мало растворим в воде (менее 1 мг/см$^3$), растворим в спирте этиловом 96%-м (7 мг/см$^3$), диметилсульфоксиде (30 мг/см$^3$).

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

### *2.2. Токсикологическая характеристика*

Эверолимус – ингибитор пролиферативного сигнала, относится к группе противоопухолевых препаратов. Обладает иммуносупрессивным действием и выраженной кумулятивной активностью.

Для эверолимуса ПДК в воздухе рабочей зоны не устанавливается, в перечень ПДК эверолимус вносится с пометкой «++», 1 класс опасности.

Контроль эверолимуса в воздухе рабочей зоны следует проводить на уровне чувствительности метода не менее 0,001 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 эверолимуса метрологические характеристики не превышают значений, представленных в табл. 1 (при доверительной вероятности $P = 0,95$).

Таблица 1

**Метрологические характеристики**

| Диапазон измерений массовой концентрации эверолимуса, мг/м$^3$ | Показатель точности (границы относительной погрешности), ± δ, % при $P = 0,95$ | Показатель повторяемости (относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости), $\sigma_r$, % | Показатель воспроизводимости (относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости), $\sigma_R$, % | 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 0,0010 до 0,005 вкл. | 25 | 8 | 10 | 22 | 23 |
| Св.0,005 до 0,010 вкл. | 22 | 5 | 8 | 14 | 20 |

## 4. Метод измерений

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

Измерение проводят при длине волны 275 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на аналитические аэрозольные фильтры.

Минимально определяемое количество эверолимуса в анализируемом объеме раствора пробы – 0,01 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации эверолимуса в воздухе 0,001 мг/м$^3$ (при отборе 1 000 дм$^3$ воздуха).

Метод специфичен в условиях приготовления препаративных форм на основе эверолимуса. Измерению не мешают вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол, лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, магния стеарат.

## 5. Средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы

### *5.1. Средства измерений*

| | |
|---|---|
| Хроматограф жидкостный с градиентной системой элюирования, автосемплером, ультрафиолетовым детектором и с термостатом колонки | |
| 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 |
| 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, 2-1000-2 | ГОСТ 1770—74 |
| Пипетки 1-1-2-1, 1-1-2-5, 1-1-2-10 | ГОСТ 29227—91 |
| Пробирки мерные с пришлифованными пробками | ГОСТ 1770—74 |
| Цилиндры мерные, 3-500 | ГОСТ 1770—74 |

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

### *5.2. Реактивы*

| | |
|---|---|
| Эверолимус с содержанием основного вещества не менее 95,0 % в пересчете на сухое вещество | НД-ФС 000853-030614, ФС 000857-060614 |
| Ацетонитрил, осч | ТУ 6-09-14-2167—84 |
| Спирт этиловый 96%-й | ГОСТ Р 51723—01 |
| Вода дистиллированная | ГОСТ 6709—72 |
| Вода особо чистая | ТУ 6-09-2502—77 |
| Калий фосфорно-кислый однозамещенный, хч | ГОСТ 4198—75 |
| Подвижная фаза А (ПФ А): водный раствор калия фосфата однозамещенного 0,002М | |
| Подвижная фаза Б (ПФ Б): ацетонитрил | |

**Примечание.** Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

### *5.3. Вспомогательные устройства и материалы*

| | |
|---|---|
| Колонка аналитическая, размером 250 мм × 3 мм, заполненная обращеннофазным сорбентом деактивированным С 18, с размером частиц 5,0 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 |
| Фольга алюминиевая | ТУ 1811-005-53974397—04 |
| Бюксы стеклянные | ГОСТ 25336—82 |
| Палочки стеклянные | ГОСТ 25336—82 |
| Воронки химические | ГОСТ 25336—82 |
| Термоконтейнер ТМ | ТУ 9452-002-43166320—03 |
| 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 жидкостного хроматографа 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 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 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.

### *9.1. Приготовление растворов*

Ввиду чувствительности эверолимуса к воздействию света для приготовления растворов эверолимуса мерную посуду оборачивают алюминиевой фольгой.

*9.1.1. Основной раствор эверолимуса с массовой концентрацией 500 мкг/см$^3$.* Основной раствор эверолимуса с массовой концентрацией 500 мкг/см$^3$ готовят растворением (0,02632 ± 0,00015) г эверолимуса в спирте этиловом 96%-м в мерной колбе вместимостью 50 см$^3$. Раствор устойчив в течение двух суток при хранении в холодильнике или при комнатной температуре в защищенном от света месте.

*9.1.2. Рабочий раствор эверолимуса № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/см$^3$* готовят разбавлением 10,0 см$^3$ основного раствора эверолимуса спиртом этиловым 96%-м в мерной колбе вместимостью 50 см$^3$. Раствор устойчив в течение двух суток при хранении в холодильнике или при комнатной температуре в защищенном от света месте.

*9.1.3. Рабочий раствор эверолимуса № 2 с массовой концентрацией 10 мкг/см$^3$* готовят разбавлением 5,0 см$^3$ рабочего раствора эверолимуса № 1 спиртом этиловым 96%-м в мерной колбе вместимостью 50 см$^3$.

Раствор устойчив в течение двух суток при хранении в холодильнике или при комнатной температуре в защищенном от света месте.

*9.1.4. Раствор калия фосфорно-кислого однозамещенного 0,002 М.* Навеску калия фосфорно-кислого однозамещенного в количестве 0,272 г помещают в мерную колбу вместимостью 1 000 $см^3$, содержащую около 500 $см^3$ воды особо чистой, перемешивают, затем доводят объем водой особо чистой до метки. Срок годности раствора 2 недели.

### *9.2. Подготовка жидкостного хроматографа*

Подготовку жидкостного хроматографа проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

Проверка пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия: относительное стандартное отклонение суммы площадей пика 6-членного и пика 7-членного таутомеров эверолимуса, рассчитанное для 6 повторных вводов основного стандартного раствора, должно быть не более 2 %.

### *9.3. Установление градуировочной характеристики*

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков (приборные единицы) от содержания эверолимуса 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 эверолимуса**

| Номер градуировочного раствора | Объем рабочего раствора № 1 с концентрацией эверолимуса 100 мкг/$см^3$, $см^3$ | Объем рабочего раствора № 2 с концентрацией эверолимуса 10 мкг/$см^3$, $см^3$ | Содержание эверолимуса на фильтре, мкг | Массовая концентрация эверолимуса в градуировочном растворе, мкг/$см^3$ | Содержание эверолимуса в хроматографируемом объеме градуировочных растворов, мкг |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,00 | 0,1 | 1,0 | 0,1 | 0,01 |
| 2 | 0,00 | 0,2 | 2,0 | 0,2 | 0,02 |
| 3 | 0,00 | 0,3 | 3,0 | 0,3 | 0,03 |
| 4 | 0,05 | 0,0 | 5,0 | 0,5 | 0,05 |
| 5 | 0,08 | 0,0 | 8,0 | 0,8 | 0,08 |
| 6 | 0,10 | 0,0 | 10,0 | 1,0 | 0,10 |

Градуировочные растворы используют свежеприготовленные. Растворы устойчивы в течение суток при хранении в холодильнике (температура 2—8 °С).

На фильтры, помещенные в бюксы, обернутые алюминиевой фольгой, пипеткой вместимостью 1 $см^3$ наносят рабочий раствор эверолимуса № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/$см^3$ и рабочий раствор эверолимуса № 2 с массовой концентрацией 10 мкг/$см^3$ 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 $см^3$, обернутые алюминиевой фольгой. Фильтры повторно обрабатывают 5 $см^3$ спирта этилового 96%-го и оставляют на 10 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем фильтры тщательно отжимают и удаляют. Растворы объединяют в мерных пробирках вместимостью 10 $см^3$ и доводят объем до метки спиртом этиловым 96%-м. Далее растворы фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические виалы. Автосемплер покрывают алюминиевой фольгой (если он не обеспечивает защиту от света).

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 эверолимуса в хроматографируемом объеме (мкг).

### *9.4. Условия хроматографирования градуировочных смесей и анализируемых проб*

| | |
|---|---|
| Длина волны детектора | 275 нм |
| Объем вводимой пробы | 0,1 $см^3$ |
| Температура колонки | 50 °С |
| Расход подвижной фазы | 1,1 $см^3$/мин |
| Время удерживания эверолимуса (6-членный изомер) | 1,5 мин ± 2 % |
| Время удерживания эверолимуса (7-членный изомер) | 0,7 мин ± 2 % |

Подвижная фаза А (ПФ А): водный раствор калия фосфата однозамещенного 0,002М

Подвижная фаза Б (ПФ Б): ацетонитрил

Таблица 3

**Градиентная программа**

| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
|---|---|---|
| 0 | 65 | 35 |
| 1 | 65 | 35 |
| 7,5 | 46 | 54 |
| 30 | 41 | 59 |
| 35 | 0 | 100 |
| 40 | 0 | 100 |
| 40,5 | 65 | 35 |
| 50 | 65 | 35 |

Допускается изменять профиль градиента для достижения соответствия критериям пригодности хроматографической системы.

### *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) эверолимуса 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 нестабильна, 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 ГОСТ 12.1.005—88 с изменением 1 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» и Руководства 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 определения массовой концентрации эверолимуса на уровне 0,001 мг/м$^3$ отбирают не менее 1 000 дм$^3$ воздуха в течение 10 мин.

Фильтр с отобранной пробой помещают в бюкс, обернутый алюминиевой фольгой, доставляют к месту проведения анализа в термоконтейнере (при температуре от 2 до 8 °С).

Отобранные пробы можно хранить в бюксах в течение суток в холодильнике.

## 10. Выполнение измерений

Фильтр с отобранной пробой помещают в бюкс, обернутый алюминиевой фольгой, приливают 5 см$^3$ спирта этилового 96%-го, помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 мин для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, раствор сливают в мерную пробирку вместимостью 10 см$^3$, обернутую алюминиевой фольгой. Фильтр повторно обрабатывают 5 см$^3$ спирта этилового 96%-го, помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 мин, затем тщательно отжимают и удаляют. Раствор сливают в ту же пробирку, объем раствора доводят до метки спиртом этиловым 96%-м. Далее растворы фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические виалы.

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

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

Количественное определение содержания эверолимуса (в мкг) в анализируемом объеме раствора пробы 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 препаративных форм эверолимуса.

## 11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию эверолимуса 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 эверолимуса в анализируемом объеме раствора пробы, найденное по градуировочной характеристике, мкг;

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

$б$ – хроматографируемый объем раствора 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:

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

$C_1$, $C_2$ – результаты параллельных определений массовой концентрации эверолимуса в воздухе рабочей зоны, 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 эверолимуса менее 0,001 мг/м$^3$ (более 0,01 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 эверолимуса, 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.), ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Иванов Н.Г.), АО «ВНЦ БАВ» (Голубева М.И., Крымова Л.И.).

Приложение 1

**Приведение объема воздуха к стандартным условиям**

Приведение объема воздуха к стандартным условиям при температуре 293 К (20 °С) и атмосферном давлении 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

| t °С | Давление Р, кПа/мм рт. ст. | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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. БИКАЛУТАМИД | 103 |
| 2. БОРТЕЗОМИБ | 60 |
| 3. ВАЛСАРТАН | 93 |
| 4. ДЕТРАЛЕКС | 39 |
| 5. ИВАБРАДИНА ГИДРОХЛОРИД | 50 |
| 6. ИМАТИНИБА МЕЗИЛАТ | 71 |
| 7. КЕТОПРОФЕН | 5 |
| 8. КЛАРИТРОМИЦИН | 83 |
| 9. КОРАКСАН | 50 |
| 10. ФЛОКУМАФЕН | 15 |
| 11. ЭВЕРОЛИМУС | 26 |


gost.e-ecolog.ru