Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны

Сборник методических указаний
МУК 4.1.2441—4.1.2449—09

Выпуск 50

Издание официальное

Москва
2009

gost.e-ecolog.ru

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный врач
Российской Федерации,
Г. Г. Онищенко
27 января 2009 г.
Дата введения: с 19 апреля 2009 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение массовых концентраций (6R-транс)-3-[[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] метил]-8-оксо-7-[(1Н-тетразол-1-илацетил)амино] -5-тиа-1азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-карбоновой кислоты мононатриевой соли (ЦЕФАЗОЛИНА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ, цефазолин, цефезол, кефзол) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии

Методические указания
МУК 4.1.2445—09

1. Область применения

Настоящие методические указания устанавливают метод количественного химического анализа воздуха рабочей зоны для определения в нем цефазолина натриевой соли методом спектрофотометрии в диапазоне массовых концентраций от 0,15 до 1,5 мг/м³.

2. Характеристика вещества

2.1. Структурная формула (см. рис. 1).
2.2. Эмпирическая формула $C_{14}H_{13}N_8O_4S_3Na$.
2.3. Молекулярная масса 476,2.
2.4. Регистрационный номер CAS: 27164-46-1.

2.5. Физико-химические свойства

Цефазолина натриевая соль – порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде, 0,9 %-м рас-

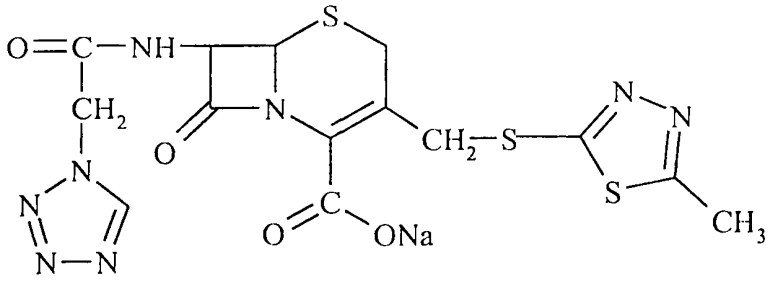

Рис. 1

творе натрия хлорида изотонического и 5 %-м растворе глюкозы, растворим в буферном растворе с pH 7,0.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.6. Токсикологическая характеристика

Цефазолина натриевая соль – b-лактамный антибиотик цефалоспориновой группы первого поколения, бактерициден для большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе стафилококков, умеренно опасное и умеренно токсичное вещество, обладает способностью к сенсибилизации (аллерген).

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) цефазолина натриевой соли в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м³ («А»).

3. Метрологические характеристики

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

4. Метод измерений

Измерения массовых концентраций цефазолина натриевой соли выполняют методом спектрофотометрии.

Метод определения основан на способности растворов цефазолина натриевой соли в буферном растворе с pH 7,0 поглощать УФ-излучение.

Таблица 1

Метрологические характеристики методики выполнения измерений

Диапазон измерений, мг/м³	Границы расширенной неопределенности (точности), ± U, мг/м³	Повторяемость, σ, мг/м³	Воспроизводимость, ?R, мг/м³	Границы систематической погрешности ±d, мг/м³	Суммарная стандартная неопределенность пробоотбора, ±u, %
0,15—1,5	0,15 С	0,036 С	0,12 С	0,13 С	5,5
С – результат измерения массовой концентрации цефазолина натриевой соли, мг/м³.					

Измерение проводят при длине волны 272 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтр АФА-ХА-10.

Нижний предел измерения содержания цефазолина натриевой соли в анализируемом объеме пробы – 30 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации цефазолина натриевой соли в воздухе – 0,15 мг/м³ (при отборе 200 дм³ воздуха).

Метод специфичен в условиях фасовки и упаковки порошка цефазолина натриевой соли для приготовления раствора для внутримышечных или внутривенных инъекций, применяемого в качестве лекарственного средства.

5. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы, реактивы

При выполнении измерений применяют следующие средства измерений, вспомогательные устройства, материалы.

5.1. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы

5.1.1. Спектрофотометр Specord M-40, Carl Zeiss № 9457—84 в Государственном ре-

	естре средств измерений
5.1.2. Весы лабораторные ВЛА-200	ГОСТ 24104—2001
5.1.3. Аспирационное устройство, ПУ-4Э ЗАО «ХИМКО»	№ 14531—97 в Государственном реестре средств измерений
5.1.4. Фильтродержатели	ТУ 95.72.05—77
5.1.5. Фильтры АФА-ХА-10	ТУ 95-743—80
5.1.6. Колбы мерные 2-100-2, 2-1000-2	ГОСТ 1770—74
5.1.7. Пипетки 1-1-2-1, 1-1-2-2, 1-1-2-5, 1-1-2-10	ГОСТ 29227—91
5.1.8. Пробирки мерные с пришлифованными проб-ками, П-2-10-01 ХС	ГОСТ 1770—74
5.1.9. Стаканы химические В-1-25	ГОСТ 25336—82
5.1.10. Бюксы стеклянные СВ 19/19, СВ 24/10	ГОСТ 25336-82
5.1.11. Палочки стеклянные	ГОСТ 25336—82
5.1.12. Ворон Воронки химические, В-30-50 ХС	ГОСТ 25336—82
5.1.13. Кюветы с толщиной оптического слоя 10 мм	
5.1.14. Секундомер	ГОСТ 5072—79
5.1.15. Дистиллятор	ТУ 61-1-721—79

5.3. Реактивы

5.3.1. Цефазолина натриевая соль с содержанием основного вещеаства не менее 90,0 % в пересчете на сухое вещество	ВФС 42-2725—96
5.3.2. Вода дистиллированная	ГОСТ 6709—72
5.3.3. Натрия фосфорнокислый двузамещенный, ч.д.а.	ГОСТ 11773—76
5.3.4. Калий фосфорнокислый однозамещенный, осч	ТУ 6-09-4138—75

Допускается применение иных средств измерений, вспомогательных устройств, реактивов и материалов с техническими и мет-

рологическими характеристиками и квалификацией не хуже приведенных в данном разделе.

6. Требования безопасности

6.1. При выполнении измерений необходимо соблюдать требования техники безопасности при работе с вредными веществами по ГОСТ 12.1.007—76 и ГОСТ 12.1.005—88, требования электробезопасности по ГОСТ 12.1.019—79, а также требования, изложенные в технической документации на приборы.

6.2. Помещение должно соответствовать требованиям пожаробезопасности по ГОСТ 12.1.004—91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009—90.

7. Требования к квалификации операторов

К выполнению измерений и обработке их результатов допускаются лица, имеющие высшее или специальное химическое образование, опыт работы в химической лаборатории, прошедшие обучение и владеющие техникой спектрофотометрического анализа, освоившие метод анализа в процессе тренировки и уложившиеся в нормативы оперативного контроля при проведении процедур контроля погрешности анализа.

8. Условия измерений

8.1. Процессы приготовления растворов и подготовки проб к анализу проводят в стандартных условиях при температуре воздуха (20 ± 5) °С, атмосферном давлении 84—106 кПа и относительной влажности 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: приготовление растворов, подготовку спектрофотометра, установление градуировочной характеристики, отбор проб.

9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Основной стандартный раствор цефазолина натриевой соли с массовой концентрацией 500 мкг/см³ готовят растворением 0,0568 г цефазолина натриевой соли в буферном растворе с pH 7,0 в

мерной колбе, вместимостью 100 см³. Раствор устойчив в течение двух суток при хранении в холодильнике.

9.1.2. Рабочий стандартный раствор цефазолина натриевой соли № 1 с массовой концентрацией 100 мкг/см³ готовят разбавлением 20 см³ основного стандартного раствора цефазолина натриевой соли буферным раствором с pH 7,0 в мерной колбе, вместимостью 100 см³. Раствор устойчив в течение рабочего дня при хранении в холодильнике.

9.1.3. Рабочий стандартный раствор цефазолина натриевой соли № 2 с массовой концентрацией 20 мкг/см³ готовят разбавлением 20 см³ стандартного раствора цефазолина натриевой соли № 1 буферным раствором с pH 7,0 в мерной колбе, вместимостью 100 см³.

Раствор устойчив в течение рабочего дня при хранении в холодильнике.

9.1.4. Буферный раствор с pH 7,0. В мерной колбе вместимостью 1000 см³ растворяют 5,6 г натрия фосфорнокислого двузамещенного и 3,6 г калия фосфорнокислого однозамещенного, дово-

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении цефазолина натриевой соли

Номерградуировочного раствора	Объем основного стандартного раствораграцефазолина натриевой соли № 1 с массовой концентрацией 500 мкг/см³,см³	Объем рабочего стандартного растворацефазолина натриевой соли № 2, с массовой концентрацией 20 мкг/см³,см³	Объем буфнерного раствора с pH7,0, см³	Содержание сфазолина натриевой соли в градуировочном растворе, мкг
1	0,0	0,0	10,0	0,0
2	0,0	1,5	8,5	30,0
3	0,0	2,0	8,0	40,0
4	0,5	2,0	9,5	50,0
5	1,0	0,0	9,0	100,0
6	2,0	0,0	8,0	200,0
7	3,0	0,0	7,0	300,0

дят раствор до метки свежепрокипяченой и охлажденной дистиллированной водой. Раствор устойчив в течение месяца при хранении в холодильнике.

9.2. Подготовка прибора

Подготовку спектрофотометра проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

9.3. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость оптической плотности раствора от массы цефазолина натриевой соли, устанавливают по шести сериям растворов из пяти параллельных определений в каждой серии согласно табл. 2.

Градуировочные растворы устойчивы в течение рабочего дня.

Подготовленные градуировочные растворы перемешивают и через 20 минут измеряют оптические плотности растворов в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 272 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 цефазолина на-триевой соли в мкг.

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).

Для контроля стабильности готовят три градуировочных раствора по п. 9.3 (в начале, в середине и в конце диапазона измерений) и анализируют в точном соответствии с прописью методики.

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

$$\frac{|D_{изм} - D_{гр}|}{D_{гр}} \le K_{гр}, \quad \text{где}$$

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

$K_{гр}$ – норматив контроля,

$$K_{гр} = 0{,}5 \cdot \delta, \quad \text{где}$$

$\pm\delta$ – 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 градуировка не стабильна, выясняют причины нестабильности и повторяют контроль стабильности с использованием других образцов для градуировки, предусмотренных методикой. При повторном обнаружении нестабильности градуировки прибор градуируют заново.

9.4. Отбор проб воздуха

Отбор проб следует проводить с учётом требований ГОСТ 12.1.005—88 и руководства Р 2.2.2006—05 (прилож. 9, обязательное).

Воздух с объёмным расходом 20,0 дм³/мин аспирируют через фильтр АФА-ХА-10, помещенный в фильтродержатель. Для измерения 1/2 ОБУВ следует отобрать 200 дм³ воздуха. Пробы можно хранить в бюксах с пришлифованными крышками в течение трех дней в холодильнике.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в химический стакан вме-стимостью 25 см³, приливают 5 см³ буферного раствора с pH 7,0 и оставляют на 15 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, раствор сливают в другой химический стакан. Фильтр повторно обрабатывают 5 см³ того же растворителя, снова тщательно отжимают и удаляют. Оба раствора сливают в мерную пробирку с пришлифованной пробкой, вместимостью 10 см³, далее анализ проводят аналогично градуировочным растворам.

Степень десорбции вещества с фильтра 97 %.

Оптическую плотность получаемых анализируемых растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 272 нм по отношению к раствору сравнения, используя чистый фильтр АФА-ХА-10.

Количественное определение содержания цефазолина натриевой соли проводят по предварительно построенной градуировочной характеристике.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию цефазолина натриевой соли – С, мг/м³ в воздухе рабочей зоны вычисляют по формуле:

$$C = \frac{a}{V_{20} \cdot K}, \quad \text{где:}$$

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

V_{20} – объём воздуха, отобранный для анализа (дм³) и приведенный к стандартным условиям (прилож. 1).

K – степень десорбции вещества с фильтра, $K = 0{,}97$.

В случае, если полученный результат анализа ниже нижней границы диапазона измерения, то результат следует указать: массовая концентрация цефазолина натриевой соли менее 0,15 мг/м³.

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного химического анализа пред-ставляют в виде:

$C \pm U$, мг/м³, $(P = 0{,}95)$, где:

C – значение результатов измерения массовой концентрации цефазолина натриевой соли, мг/м³;

± U – границы расширенной неопределённости результата измерения по таблице № 1, мг/м³.

13. Контроль качества результатов измерений

13.1. Контроль правильности

При проведении контроля правильности следует использовать концентрации стандартных растворов, которые входят в серию растворов, используемых при построении градуировочной характеристики.

Образцом для контроля правильности является масса цефазолина натриевой соли, помещенная на фильтр АФА-ХА-10. Для приготовления образца в бюкс помещают фильтр АФА-ХА-10, на него наносят 0,5—1,0 см³ стандартного раствора № 1 или 1,5 см³ стандартного раствора № 2 цефазолина натриевой соли. Принятое опорное значение содержания цефазолина натриевой соли в образце для контроля, аттестованное по процедуре приготовления ($a_{км}$, мкг), составляет 30—100 мкг.

Проводят анализ образца в соответствии с разделом 10 данной методики. Результат контрольной процедуры признают удовлетворительным при выполнении условия:

$$LCL \le a_K \le UCL, \quad \text{где}$$

$a_к$ – значение результата контрольного измерения, мкг;
$LCL\,(UCL)$ – нижний (верхний) предел контроля правильности по табл. 3.

При отрицательном результате контроля правильности выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля, и устраняют их.

13.2. Контроль повторяемости

Контроль повторяемости проводят при каждом измерении.

Образцом для контроля повторяемости служит экстракт реальной пробы воздуха рабочей зоны, полученный при обработке фильтра.

Выполняют два единичных измерения в условиях повторяемости (измерение идентичных образцов выполняет один и тот же оператор на одном экземпляре прибора практически в одно и то же время и т. д.)

Результат контроля повторяемости признают удовлетворительным при выполнении условия:

$$|a_1 - a_2| \le r, \quad \text{где}$$

$|a_{1,2}$ – значения результатов измерений массы цефазолина натриевой соли, полученных в условиях повторяемости, мкг;
r – предел повторяемости, приведенный в табл. 3 в виде зависимости от среднего арифметического результатов двух измерений, полученных в условиях повторяемости, мкг.

При положительном заключении о контроле повторяемости результаты измерений, выполненные в условиях повторяемости, признают приемлемыми.

За результат измерения ($a_{ср}$, мкг) принимают значение среднего арифметического результатов двух измерений, полученных в условиях повторяемости.

При отрицательном заключении о контроле повторяемости дополнительно получают еще один результат измерений.

Если при этом расхождение $|a_{max} - a_{min}|$ из результатов трех измерений равно или меньше предела повторяемости для трех измерений ($CR_{0,95}$ (3) мкг), рассчитанного по формуле:

$$CR_{0,95}(3) = 3{,}3 \cdot \sigma, \quad \text{где}$$

σ_r – значение характеристики повторяемости, приведенное в табл. 1, выраженное в абсолютных единицах, то в качестве результата КХА фиксируется среднее арифметическое значение результатов трех измерений.

При превышении предела повторяемости для трех измерений в качестве результата измерения фиксируется медиана трех измерений, т.е. выбирается второе по значению измерение в ряду расположенных по возрастанию значений.

13.3. Контроль промежуточной прецизионности

Образцом для контроля промежуточной прецизионности служит экстракт реальной пробы воздуха рабочей зоны, полученный при обработке фильтра.

Выполняют два измерения в условиях промежуточной пре-цизионности с участием одной лаборатории. Пробы анализируют в точном соответствии с прописью методики, максимально варьируя условия проведения анализа (время между измерениями, оборудование и его калибровка, партии реактивов, оператор и др.) при соблюдении вышеуказанных условий.

Результат контроля промежуточной прецизионности признают удовлетворительным при выполнении условия:

$$|a_1 - a_2| \le CL_{TO}, \quad \text{где}$$

a_1, a_2 – значения результатов параллельных определений содержания цефазолина натриевой соли в пробе,

Таблица 3

Значения нормативов внутрилабораторного контроля результатов измерений

Диапазон измерений массы цефазолина натриевой соли в образце для контроля, мкг	Предел повторяемости, r, мкгP = 0,95 n = 2	Предел контроля промежуточнойпрецизионности,CLTO , мкг(n = 2, P = 0,95)	Пределы контроля правильности для диапазона 30—100 мкг в контрольном образце(P = 0,90)	
			нижний LCL, мкг	верхний UCL, мкг
30—300	0,10 $\bar{a}$	0,33 $\bar{a}$	$a_{RM} - 0,13\, a_{RM}$	$a_{RM} + 0,13\, a_{RM}$

полученное в условиях внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, мкг;

$CL_{то}$ – предел контроля промежуточной прецизионности, приведенный в табл. 3, мкг.

При отрицательном результате контроля промежуточной прецизионности выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля, и устраняют их.

$\bar{a}$ – значение среднего арифметического результатов двух единичных измерений, выполненных в условиях повторяемости, мкг;

$\bar{a}$ – значение среднего арифметического результатов двух измерений, выполненных в условиях промежуточной прецизионности с участием одной лаборатории, мкг;

$a_{км}$ – принятое опорное значение содержания цефазолина триевой соли в образце для контроля, мкг.

14. Нормы затрат времени на анализ

Для проведения серии анализов из 6 проб требуется 2 ч 30 мин.

Приложение 1

Приведение объема воздуха к стандартным условиям

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

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

V_t – объём воздуха, отобранный для анализа, дм³;
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

	стр.
Байотрин	74
Бенфлутрин	74
Витаглутам	30
Гистаминглутаровая кислота	28
Грамицидин С	41
Грамицидин С дигидрохлорид	41
Дифенилметакрилат	6
Кефзол	52
Метофлутрин	64
Нитроксолин	94
Пара-хлорфенилметакрилат	84
Трансфлутрин	74
Цефезол	52
Цефазолин	52
Цефазолина натриевая соль	52

gost.e-ecolog.ru