УТВЕРЖДАЮ
Главный государственный санитарный врач Российской Федерации,
Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

Г. Г. Онищенко
29 июня 2003 г.
Дата введения: с момента утверждения

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение массовых концентраций4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)-1-бутанона(галоперидол) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Методические указания МУК 4.1.1641—03

1. Область применения

Настоящие методические указания устанавливают количественный анализ воздуха рабочей зоны на содержание галоперидола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в диапазоне массовых концентраций 0,001—0,020 мг/м^3.

2. Характеристика вещества

2.1. Структурная формула



2.2. Эмпирическая формула $C_{21}H_{23}ClFNO_2$

2.3. Молекулярная масса 375,88.

2.4. Регистрационный номер CAS 52-86-8.

2.5. Физико-химические свойства.

Галоперидол – белый или светло-желтый аморфный или мелкокристаллический порошок с температурой плавления 148—149 °С. Практи-

gost.e-ecolog.ru

чески нерастворим в воде, ограниченно растворим в спирте, метиленхлориде, эфире, растворим в смеси фосфатного буферного раствора (pH 2,4) с ацетонитрилом в соотношении 68 : 32 (по объёму).

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.6. Токсикологическая характеристика.

Галоперидол – психотропный препарат, производное бутирофенона, нейролептик с выраженным антипсихотическим, седативным и противорвотным действием, используется в чрезвычайно малых дозах (от 0,5 мг). Галоперидол высокоопасен при введении внутрь, умеренно токсичен при внутрибрюшинном поступлении, слабокумулятивен, оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, дыхательных путей, кожу, обладает общетоксическим действием и кожно-резорбтивной активностью.

Контроль галоперидола в воздухе рабочей зоны на уровне чувствительности не менее 0,001 мг/м^3; класс опасности – первый, с пометкой «++».

3. Погрешность измерений

Методика обеспечивает выполнение измерений массовых концентраций галоперидола с погрешностью, не превышающей ± 21 %, при доверительной вероятности 0,95.

4. Метод измерений

Измерения массовой концентрации галоперидола выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением УФ-детектора.

Измерение проводят при длине волны 247 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтр.

Нижний предел измерения содержания галоперидола в хроматографируемом объеме пробы (50 мм^3) – 0,05 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации галоперидола в воздухе – 0,001 мг/м^3 (при отборе 5 000 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях производства таблеток галоперидола.

Определению не мешают крахмал, аэросил, лактоза, тальк, магний стеариново-кислый.

5. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы, реактивы

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

5.1. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы

Хроматограф жидкостный высокого давления фирмы Шимадзу SPD-MSA PHOTODIODE ARRAV с УФ-детектором	
Хроматографическая колонка размером 150 × 3 мм, заполненная обращенно-фазовым сорбентом «СИЛАСОРБ SPH C18» с размером частиц 8 мкм	
Весы лабораторные ВЛА-200	ГОСТ 24104—88Е
Аспирационное устройство, ПУ-3Э/220 НПФ «НОРД-ЭКОЛОГИЯ ХИМАВТОМАТИКА»	ТУ ЕВКН 4.471.000
Фильтры АФА-ХА-20 с фильтродержателем	ТУ 52-01-367—80
Фильтры типа «Миллипор» или «Владипор», диаметр пор 0,45 мкм	ТУ 6-05-221-433—79
Фильтры бумажные обеззоленные «белая лента», диаметр 5,5 см	ТУ 6-09-1678—77
Колбы мерные, вместимостью 25, 50, 100, 500, 1 000 $см^3$	ГОСТ 1770—71Е
Пипетки, вместимостью 1, 2, 5, 10 $см^3$	ГОСТ 29227—91
Пробирки мерные с пришлифованными пробками, вместимостью 10 $см^3$	ГОСТ 25336—82Е
Бюксы химические стеклянные с пришлифованными крышками, вместимостью 25 $см^3$	ГОСТ 25336—82Е
Иономер универсального типа ЭВ-74 с погрешностью измерения не более 0,05 pH	
Воронки химические, диаметр 30 мм	ГОСТ 25336—82Е
Секундомер	ГОСТ 5072—79
Палочки стеклянные	ГОСТ 25336—82Е
Цилиндры мерные, вместимостью 10, 250, 1 000 $см^3$	ГОСТ 1770—74Е
Баня ультразвуковая, фирмы «Шимадзу»	
Лупа измерительная	ГОСТ 8309—75
Линейка измерительная металлическая	ГОСТ 427—75
Дистиллятор	ТУ 61-1-721—79

5.2. Реактивы

Галоперидол, с содержанием основного вещества не менее 99,0 %, в пересчете на сухое вещество	ВФС 42-3229-98
Ацетонитрил, фирмы «Мерк» (ФРГ), для хроматографии	
Калий фосфорно-кислый двузамещенный, чда	ГОСТ 2493—65
Кислота ортофосфорная, хч, плотность 1,87 г/$см^3$	ГОСТ 6552—80
Вода дистиллированная	ГОСТ 6709—72

Допускается применение иных средств измерений, вспомогательных устройств, реактивов и материалов с техническими, метрологическими характеристиками и квалификацией, не хуже приведенных в данном разделе.

6. Требования безопасности

6.1. При работе с реактивами соблюдают требования безопасности, установленные для работ с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.1.005—88.

6.2. При проведении анализов горючих и вредных веществ должны соблюдаться меры противопожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004—91.

6.3. При выполнении измерений с использованием жидкостного хроматографа высокого давления соблюдают правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019—79 и инструкции по эксплуатации прибора.

7. Требования к квалификации операторов

К выполнению измерений и обработке их результатов допускаются лица с высшим или средним специальным образованием, прошедшие обучение и имеющие навыки работы на жидкостном хроматографе высокого давления.

8. Условия измерения

8.1. Процессы приготовления растворов и подготовки проб к анализу проводят в нормальных условиях при температуре воздуха (20 ± 5) °С, атмосферном давлении 84—106 кПа и относительной влажности воздуха не более 80 %.

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

9. Подготовка к выполнению измерений

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

9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Основной стандартный раствор галоперидола с концентрацией 500 мкг/см^3 готовят растворением 0,0500 г вещества в элюенте в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор помещают в ультразвуковую баню на 20 мин, перемешивают и хранят в течение 7 суток в холодильнике.

9.1.2. Стандартный раствор галоперидола № 1 с концентрацией 100 мкг/см^3 готовят разбавлением 5 см^3 основного стандартного раство-

ра элюентом в мерной колбе вместимостью 25 см^3. Раствор применяют свежеприготовленным.

9.1.3. Стандартный раствор галоперидола № 2 с концентрацией 10 мкг/см^3 готовят разбавлением 5 см^3 стандартного раствора № 1 элюентом в мерной колбе вместимостью 50 см^3. Раствор применяют свежеприготовленным.

9.1.4. Приготовление фосфатного буферного раствора с pH 2,4. В мерную колбу, вместимостью 1 000 см^3, помещают 0,136 г калия фосфорно-кислого двузамещенного, прибавляют 800 см^3 дистиллированной воды, взбалтывают, доводят кислотой ортофосфорной до pH 2,4 ± 0,02, после чего доводят объём раствора дистиллированной водой до 1 000 см^3 и перемешивают. Раствор устойчив 7 суток.

9.1.5. Элюент: фосфатный буферный раствор (pH 2,4)–ацетонитрил в соотношении 68 : 32 (по объёму). Непосредственно перед измерением раствор перемешивают, пропускают через фильтр типа «Миллипор» или «Владипор» и дегазируют под вакуумом.

9.2. Подготовка прибора

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

9.3. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пика (в приборных единицах) от массы галоперидола в хроматографируемом объеме раствора, устанавливают по методу абсолютной калибровки с использованием 6 серий градуировочных растворов из 5 параллельных определений для каждой серии согласно табл. 1.

Растворы применяют свежеприготовленными.

Таблица 1

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении галоперидола

Номер стандарта	Стандартный раствор галоперидола № 1, см^3	Стандартный раствор галоперидола № 2, см^3	Элюент, см^3	Массовая концентрация галоперидола в градуировочном растворе, мкг/см^3	Содержание галоперидола в хроматографируемом объеме раствора, мкг
1	0,00	0,00	5,00	0,0	0,00
2	0,00	0,50	4,50	1,0	0,05
3	0,00	1,00	4,00	2,0	0,10
4	0,00	2,00	3,00	4,0	0,20
5	0,50	0,00	4,50	10,0	0,50
6	0,80	0,00	4,20	16,0	0,80
7	1,00	0,00	4,00	20,0	1,00

Условия хроматографирования градуировочных смесей и анализируемых растворов проб:

температура термостата колонки	40 °С;
скорость подачи элюента	2 $см^3$/мин;
чувствительность измерения детектора	0,1 ABS;
длина волны УФ-детектора	247 нм;
скорость движения диаграммной ленты	4,25 мм/мин;
максимальный объем вводимой пробы	50 $мм^3$;
время удерживания галоперидола	3 мин 6 с;
эффективность колонки не менее	1 000 т.т.

Проверку градуировочного графика проводят не реже 1 раза в месяц или в случае использования новой партии реактивов и после ремонта прибора.

9.4. Отбор пробы воздуха

Воздух с объёмным расходом 400 $дм^3$/мин аспирируют через фильтр АФА-ХА-20, помещенный в фильтродержатель. В патрон за фильтром устанавливают сетку. Для определения галоперидола на уровне 0,001 мг/$м^3$ следует отобрать 5 000 $дм^3$ воздуха. Отобранные пробы могут храниться в течение трех суток в бюксах с пришлифованными крышками.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой помещают в химический бюкс с пришлифованной крышкой, вместимостью 25 $см^3$, приливают 5 $см^3$ элюента, помещают в ультразвуковую баню и оставляют на 15 мин. Затем раствор перемешивают, фильтр тщательно отжимают стеклянной палочкой и удаляют. Раствор фильтруют на химической воронке через бумажный фильтр «белая лента» в мерную пробирку вместимостью 10 $см^3$, доводят элюентом до 5 $см^3$ и помещают в ультразвуковую баню на 5 мин. Степень десорбции вещества с фильтра 98 %.

Хроматографирование анализируемых растворов проб проводят в тех же условиях, что и при построении градуировочной характеристики.

Количественное определение содержания галоперидола (мкг) в хроматографируемом объеме раствора пробы проводят по предварительно построенному градуировочному графику.

Примечание. Анализируемый раствор фильтруют для удаления нерастворимых в элюенте вспомогательных веществ, присутствующих в таблетках галоперидола.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию галоперидола (C, мг/$м^3$) в воздухе вычисляют по формуле:

$$C = \frac{а \cdot в}{б \cdot V}, \text{ где}$$

а – количество вещества, найденное в анализируемом объеме раствора по градуировочному графику, мкг;

б – хроматографируемый объем раствора пробы, взятый для анализа, $см^3$;

в – общий объем анализируемого раствора, $см^3$;

V – объём воздуха, отобранный для анализа и приведенный к стандартным условиям (см. прилож. 1), $дм^3$.

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного анализа представляют в виде $(C \pm \Delta)$ $мг/м^3$, $P = 0,95$. Значение $\Delta = 0,00015 + 0,21C$ $(мг/м^3)$, где Δ – характеристика погрешности.

13. Контроль погрешности методики КХА

Значения характеристик погрешности, норматива оперативного контроля погрешности и норматива оперативного контроля воспроизводимости приведены в табл. 2.

Таблица 2

Диапазон определяемых массовых концентраций галоперидола, $мг/м^3$	Наименование метрологической характеристики		
	Характеристика погрешности, Δ, $мг/м^3$ ($P = 0,95$)	Норматив оперативного контроля погрешности, K, $мг/м^3$ ($P = 0,90$, $m = 3$)	Норматив оперативного контроля воспроизводимости, D, $мг/м^3$ ($P = 0,95$, $m = 2$)
0,001—0,020	$0,00015 + 0,21C$	$0,00021 + 0,27C$	$0,00059 + 0,38C$

Метрологические характеристики приведены в виде зависимости от значения массовой концентрации анализируемого компонента в пробе – *C*.

13.1. Оперативный контроль погрешности

Оперативный контроль погрешности выполняют в одной серии с КХА рабочих проб.

Образцами для контроля являются реальные пробы воздуха рабочей зоны. Объем отобранной для контроля пробы должен соответствовать удвоенному объему, необходимому для проведения анализа по методике. После отбора пробы экстракт с фильтра делят на две равные части, первую из которых анализируют в точном соответствии с прописью методики и получают результат анализа исходной рабочей пробы – C_1. Вторую часть разбавляют соответствующим растворителем в два

раза и снова делят на две равные части, первую из которых анализируют в точном соответствии с прописью методики, получая результат анализа рабочей пробы, разбавленной в два раза, – C_2. Во вторую часть делают добавку анализируемого компонента (X) до массовой концентрации исходной рабочей пробы (C_1) (общая концентрация не должна превышать верхнюю границу диапазона измерения) и анализируют в точном соответствии с прописью методики, получая результат анализа рабочей пробы, разбавленной в два раза, с добавкой – C_3. Результаты анализа исходной рабочей пробы – C_1, рабочей пробы, разбавленной в два раза, – C_2, и рабочей пробы, разбавленной в два раза, с добавкой – C_3, получают по возможности в одинаковых условиях, т. е. их получает один аналитик с использованием одного набора мерной посуды, одной партии реактивов и т. д.

Решение об удовлетворительной погрешности принимают при выполнении условия:

$$|C_3 - C_2 - X| + |2C_2 - C_1| \le K, \text{ где:}$$

C_1 – результат анализа рабочей пробы;

C_2 – результат анализа рабочей пробы, разбавленной в два раза;

C_3 – результат анализа рабочей пробы, разбавленной в два раза, с добавкой анализируемого компонента;

X – величина добавки анализируемого компонента;

K – норматив оперативного контроля погрешности.

$$K = 0{,}00021 + 0{,}27C \text{ (мг/м}^3\text{)}$$

13.2. Оперативный контроль воспроизводимости

Образцами для контроля являются реальные пробы воздуха рабочей зоны.

Объем отобранной для контроля пробы должен соответствовать удвоенному объему, необходимому для проведения анализа по методике. После отбора пробы экстракт с фильтра делят на две равные части и анализируют в точном соответствии с прописью методики, максимально варьируя условия проведения анализа, т. е. получают два результата анализа в разных лабораториях или в одной, используя при этом разные наборы мерной посуды, разные партии реактивов. Два результата анализа не должны отличаться друг от друга на величину допускаемых расхождений между результатами анализа:

$$|C_1 - C_2| \le D, \text{ где}$$

C_1 – результат анализа рабочей пробы;

C_2 – результат анализа этой же пробы, полученной в другой лаборатории или в этой же, но другим аналитиком с использованием другого набора мерной посуды и других партий реактивов;

D – допустимые расхождения между результатами анализа одной и той же пробы.

$$D = 0{,}00059 + 0{,}38\ C\ (мг/м^3)$$

При превышении норматива оперативного контроля воспроизводимости эксперимент повторяют. При повторном превышении указанного норматива D, выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам контроля и устраняют их.

14. Нормы затрат времени на анализ.

Для проведения серии анализов из 6 проб требуется 5 ч.

Методические указания разработаны Государственным унитарным предприятием «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (В. П. Жестков, А. П. Крымов, В. Ф. Алещенко, Л. И. Крымова).

gost.e-ecolog.ru