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 концентраций 4-гидрокси-N,N-диметил-4-(4-хлорфенил)-α,α-дифенил-1-пиперидинбутанамида гидрохлорида (лоперамида гидрохлорид) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

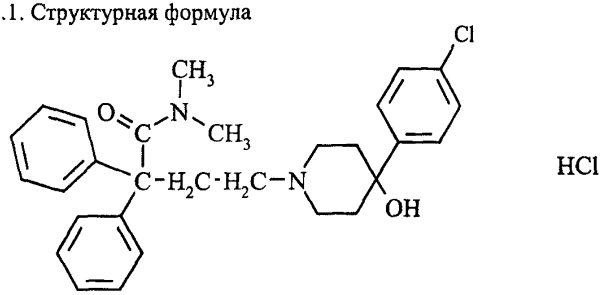
Методические указания
МУК 4.1.1622—03

1. Область применения

Настоящие методические указания устанавливают количественный анализ воздуха рабочей зоны на содержание лоперамида гидрохлорида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в диапазоне массовых концентраций 0,015—0,300 мг/м^3.

2. Характеристика вещества

2.1. Структурная формула



2.2. Эмпирическая формула $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$.

gost.e-ecolog.ru

2 3 Молекулярная масса 513,51

2 4 Регистрационный номер CAS 34552-83-5

2 5 Физико-химические свойства

Лоперамида гидрохлорид – белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок с гемпературой плавления 225 °С (с разложением) Легкорас гворим в метиловом, 95 %-м этиловом, изопропиловом спир1ах и хлороформе, растворим в смеси ацетонитрил–дистиллированная вода, малорастворим в воде и разведенных кислотах

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль

2 6 Токсикологическая характерис1ика

Лоперамида гидрохлорид относится к группе опиоидных синтетических наркотических анальгетиков, производное фенилпиперидина, обладает антидиарейным действием, умеренно опасен при введении внутрь, умеренно токсичен при внугрибрюшинном введении, обладает *общетоксическим и слабым местнораздражающим действием*

Ориентировочный безопасный уровень воздейс гвия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны 0,03 мг/м^3.

3. Погрешность измерений

Методика обеспечивает выполнение измерений массовых концентраций лоперамида гидрохлорида с погрешностью, не превышающей ± 19 %, при доверительной вероятности 0,95

4. Метод измерений

Измерения массовой концентрации лоперамида гидрохлорида выполняют методом *высокоэффективной жидкостной хроматографии* с применением УФ-детектора

Измерение проводят при длине волны 220 нм

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтр

Нижний предел измерения содержания лоперамида гидрохлорида в хроматографируемом объеме раствора (20 мм^3) – 0,05 мкг

Нижний предел измерения массовой концентрации лоперамида гидрохлорида в воздухе – 0,015 мг/м^3 (при отборе 833 дм^3 воздуха)

Метод специфичен в условиях производства капсул лоперамида

Определению не мешают крахмал, тальк, лактоза, 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 250 × 4 мм, заполненная сорбентом «СИЛАСОРБ CN» с размером частиц 7 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», диаметром пор 0,45 мкм	ТУ 6-05-221-433—79
Фильтры бумажные обеззоленные «белая лента», диаметром 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
Пономер универсального типа ЭВ-74 с погрешностью измерения не более 0.05 pH	
Воронки химические, диаметром 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

Лоперамид гидрохлорид, с содержанием основного вещества не менее 99,0 %, в пересчете на сухое вещество	НД 42-9953—99
Ацетонитрил, фирмы «Мерк» (ФРГ), для хроматографии	
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 инструкцией 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, растворителя и подвижной фазы, подготовка жидкостного хроматографа высокого давления, установление градуировочной характеристики, отбор проб.

9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Основной стандартный раствор лоперамида гидрохлорида с концентрацией 500 мкг/см^3 готовят растворением 0,0500 г вещества в смеси ацетонитрил–дистиллированная вода в соотношении (1 : 1) по

объему в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор помещают на ультразвуковую баню на 15 мин, перемешивают и хранят в течение недели в холодильнике.

9.1.2. Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 1 с концентрацией 100 мкг/см^3 готовят разбавлением 10 см^3 основного стандартного раствора смесью ацетонитрил–дистиллированная вода в соотношении (1 : 1) в мерной колбе, вместимостью 50 см^3. Раствор применяют свежеприготовленным.

9.1.3. Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 2 с концентрацией 25 мкг/см^3 готовят разбавлением 25 см^3 стандартного раствора № 1 смесью ацетонитрил–дистиллированная вода в соотношении (1 : 1) в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор применяют свежеприготовленным.

9.1.4. *Растворитель*: помещают 500 см^3 ацетонитрила в мерную колбу, вместимостью 1 000 см^3, доводят объём раствора дистиллированной водой до 1 000 см^3, перемешивают, пропускают через фильтр типа «Миллипор» или «Владипор» и дегазируют.

9.1.5. *Элюент*: помещают 500 см^3 ацетонитрила в колбу, вместимостью 1 000 см^3, доводят объём раствора дистиллированной водой до 1 000 см^3, добавляют 1 см^3 ортофосфорной кислоты, перемешивают, пропускают через фильтр типа «Миллипор» или «Владипор» и дегазируют.

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 лоперамида гидрохлорида 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 лоперамида гидрохлорида

Номер стандарта	Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 1, $см^3$	Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 2, $см^3$	Смесь ацетонитрил–дистиллированная вода, (1 : 1), $см^3$	Массовая концентрация лоперамида гидрохлорида в градуировочном растворе, мкг/$см^3$	Содержание лоперамида гидрохлорида в хроматографируемом объеме раствора, мкг
1	0,00	0,0	5,00	0,00	0,00
2	0,00	0,5	4,50	2,50	0,05
3	0,00	1,0	4,00	5,00	0,10
4	0,50	0,0	4,50	10,0	0,20
5	1,00	0,0	4,00	20,0	0,40
6	2,00	0,0	3,00	40,0	0,80
7	2,50	0,0	2,50	50,0	1,00

Условия хроматографирования градуировочных смесей и анализируемых растворов проб:

температуратура термостата колонки 40 °С;
скорость подачи элюента 2 $см^3$/мин;
чувствительность измерения детектора 0,02—0,1 ABS;
длина волны УФ-детектора 220 нм;
скорость движения диаграммной ленты 4,25 мм/мин;
максимальный объем вводимой пробы 20 $мм^3$;
время удерживания лоперамида гидрохлорида 7 мин 14 с;
эффективность колонки не менее 600 т.т.

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

9.4. Отбор пробы воздуха

Воздух с объёмным расходом 100 $дм^3$/мин аспирируют через фильтр АФА-ВП-20, помещенный в фильтродержатель. Для измерения ½ ОБУВ лоперамида гидрохлорида следует отобрать 833 $дм^3$ воздуха. Отобранные пробы могут храниться в течение трех суток в бюксах с пришлифованными крышками.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в химический бюкс с пришлифованной крышкой вместимостью 25 $см^3$, приливают 5 $см^3$ смеси

ацетонитрил–дистиллированная вода в соотношении (1 : 1), 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 смесью ацетонитрил–дистиллированная вода 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 лоперамида гидрохлорида (мкг) в хроматографируемом объеме раствора пробы проводят по предварительно построенному градуировочному графику.

Примечание. Анализируемый раствор фильтруют для удаления нерастворимых в смеси ацетонитрил–дистиллированная вода вспомогательных веществ, присутствующих в капсулах лоперамида гидрохлорида.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию лоперамида гидрохлорида (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 пробы по градуировочному графику, мкг;

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

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

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

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного анализа представляют в виде $(C \pm \Delta)$ мг/м^3, $P = 0{,}95$. Значение $\Delta = 0{,}00084 + 0{,}19C$ (мг/м^3), где Δ – характеристика погрешности.

13. Контроль погрешности методики КХА

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

Таблица 2

Диапазон определяемых массовых концентраций лоперамида гидрохлорида, 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 ($P = 0,95$, $m = 2$)
0,015—0,30	$0,00084 + 0,19\,C$	$0,00117 + 0,21C$	$0,0033 + 0,32C$

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.

$$K = 0{,}00117 + 0{,}21C \text{ (мг/м}^3\text{)}$$

13.2. Оперативный контроль воспроизводимости

Образцами для контроля являются реальные пробы воздуха рабочей зоны.

Объем отобранной для контроля пробы должен соответствовать установленному 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, полученный 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.

$$D = 0{,}0033 + 0{,}32C \text{ (мг/м}^3\text{)}$$

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