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

Спектрофотометрическое измерение массовых концентраций 2-амино-1, 9-дигидро-9-[(2-гидроксиэтокси) метил]-6Н-пурин-6-она (ацикловир) в воздухе рабочей зоны

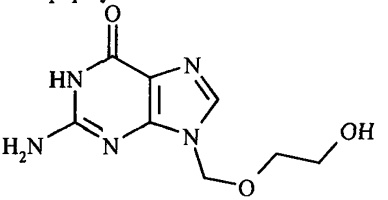
Методические указания МУК 4.1.1617—03

1. Область применения

Настоящие методические указания устанавливают количественный спектрофотометрический анализ воздуха рабочей зоны на содержание ацикловира в диапазоне массовых концентраций 0,1—1,0 мг/м^3.

2. Характеристика вещества

2.1. Структурная формула



2.2. Эмпирическая формула $C_8H_{11}N_5O_3$.

2.3. Молекулярная масса 225,21.

2.4. Регистрационный номер CAS 59277-89-3.

2.5. Физико-химические свойства.

Ацикловир – белый кристаллический порошок без запаха с температурой плавления более 105 °С. Малорастворим в воде и спирте 95 %,

gost.e-ecolog.ru

нерастворим в эфире, растворим в водных растворах минеральных кислот и щелочей. Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

2.6. Токсикологическая характеристика.

Ацикловир – противовирусный высокоэффективный противогерпетический препарат, ациклический аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК. Ацикловир малоопасен при введении внутрь, умеренно токсичен при внутрибрюшинном введении, способен проникать через кожные покровы, оказывает общетоксическое действие, стимулирует неспецифический иммунитет и гемопоэз.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) ацикловира в воздухе рабочей зоны 0,2 мг/м^3; класс опасности – второй.

3. Погрешность измерений

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

4. Метод измерений

Измерения массовой концентрации ацикловира выполняют методом спектрофотометрии.

Метод определения основан на способности растворов ацикловира в 0,1 н водном растворе натрия гидроокиси поглощать УФ-излучение.

Измерение проводят при длине волны 265 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на фильтр.

Нижний предел измерения содержания ацикловира в анализируемом объеме пробы – 20,0 мкг.

Нижний предел измерения массовой концентрации ацикловира в воздухе – 0,1 мг/м^3 (при отборе 200 дм^3 воздуха).

Метод специфичен в условиях производства таблеток ацикловира. Определению не мешают целлюлоза микрокристаллическая, поливинилпирролидон, индигокармин, магний стеариново-кислый.

5. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы, реактивы, растворы

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

5.1. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы

Спектрофотометр Specord M-40, Carl Zeiss	
Весы лабораторные ВЛА-200	ГОСТ 24104—88Е
Аспирационное устройство, модель 822	ГОСТ 2.6.01—86

Фильтродержатели	ТУ 95.72.05—77
Фильтры АФА-ВП-10	ТУ 95-743—80
Колбы мерные, вместимостью 100, 1 000 $см^3$	ГОСТ 1770—74Е
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 с пришлифованными крышками, вместимостью 25 $см^3$	ГОСТ 25336—82Е
Палочки стеклянные	ГОСТ 25336—82
Воронки химические, диаметром 30 мм	ГОСТ 25336—82Е
Фильтры бумажные обеззоленные «белая лента», диаметром 5,5 см	ТУ 6-09-1678—77
Кюветы с толщиной оптического слоя 10 мм	
Дистиллятор	ТУ 61-1-721—79

5.2. Реактивы, растворы

Ацикловир, с содержанием основного вещества не менее 98,0 %, в пересчете на сухое вещество	ВФС 42-2778—96
Вода дистиллированная	ГОСТ 6709—72
Натрия гидроокись, хч, 0,1 н водный раствор	ГОСТ 4328—77

Допускается применение иных средств измерений, вспомогательных устройств, реактивов и материалов с техническими и 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 спектрофотометра 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 спектрофотометре.

8. Условия измерений

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 спектрофотометре проводят в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

9. Подготовка к выполнению измерений

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

9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Основной стандартный раствор ацикловира с концентрацией 500 мкг/см^3 готовят растворением 0,0500 г вещества в 0,1 н водном растворе натрия гидроокиси в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор устойчив в течение месяца при хранении в холодильнике.

9.1.2. Стандартный раствор ацикловира № 1 с концентрацией 100 мкг/см^3 готовят разбавлением 20 см^3 основного стандартного раствора 0,1 н водным раствором натрия гидроокиси в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

9.1.3. Стандартный раствор ацикловира № 2 с концентрацией 20 мкг/см^3 готовят разбавлением 20 см^3 стандартного раствора № 1 0,1 н водным раствором гидроокиси натрия в мерной колбе, вместимостью 100 см^3. Раствор устойчив в течение недели при хранении в холодильнике.

9.1.4. Приготовление 0,1 н водного раствора натрия гидроокиси: 4,0 г натрия гидроокиси растворяют в дистиллированной воде в мерной колбе, вместимостью 1 000 см^3. Раствор хранят в течение двух недель.

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 ацикловира, устанавливают по шести сериям растворов из пяти параллельных определений в каждой серии растворов для градуировки согласно табл. 1.

Таблица 1

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении ацикловира

Номер стандарта	Стандартный раствор ацикловира № 1, $см^3$	Стандартный раствор ацикловира № 2, $см^3$	Натрия гидроокиси 0,1 н водный раствор, $см^3$	Содержание ацикловира в градуировочном растворе, мкг
1	0,0	0,0	10,0	0,0
2	0,0	1,0	9,0	20,0
3	0,0	1,5	8,5	30,0
4	0,5	0,0	9,5	50,0
5	1,0	0,0	9,0	100,0
6	1,5	0,0	8,5	150,0
7	2,0	0,0	8,0	200,0

Градуировочные растворы используют свежеприготовленными.

Подготовленные градуировочные растворы перемешивают и через 10 мин измеряют оптические плотности растворов в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 265 нм по отношению к раствору сравнения, не содержащему определяемого вещества. Строят градуировочный график: на ось ординат наносят значения оптических плотностей градуировочных растворов, на ось абсцисс – соответствующие им содержания ацикловира в микрограммах.

Проверка градуировочного графика проводится 1 раз в квартал или в случае использования новой партии реактивов, оборудования и после ремонта прибора.

9.4. Отбор проб воздуха

Воздух с объёмным расходом 20 $дм^3$/мин аспирируют через фильтр АФА-ВП-10, помещенный в фильтродержатель. Для измерения ½ ПДК следует отобрать 200 $дм^3$ воздуха. Пробы хранят в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С, не более трех суток.

10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой переносят в химический бюкс с пришлифованной крышкой, вместимостью 25 $см^3$, приливают 5 $см^3$ 0,1 н водного раствора натрия гидроокиси и оставляют на 15 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтр тщательно отжимают, помещают в другой химический бюкс и повторно обрабатывают 5 $см^3$ того же растворителя. Фильтр снова тщательно отжимают и удаляют. Оба раствора последовательно

фильтруют на химической воронке через бумажный фильтр «белая лента» в мерную пробирку, вместимостью 10 см^3 и доводят 0,1 н водным раствором натрия гидроокиси до метки. Степень десорбции вещества с фильтра 97 %.

Оптическую плотность получаемых анализируемых растворов измеряют в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 265 нм по отношению к раствору сравнения, который готовят одновременно и аналогично пробам, используя чистый фильтр.

Количественное определение содержания ацикловира проводят по предварительно построенному градуировочному графику.

Примечание: фильтрование растворов анализируемых проб проводится для удаления нерастворимых в 0,1 н водном растворе натрия гидроокиси вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток ацикловира.

11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию ацикловира (C, мг/м^3) в воздухе рабочей зоны вычисляют по формуле:

$$C = \frac{a}{V}, \text{ где}$$

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

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

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного анализа представляют в виде $(C \pm \Delta)$ мг/м^3, $P = 0,95$. Значение $\Delta = 0,0051 + 0,19\,C$, 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 ацикловира, 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 ($P = 0,95$, $m = 2$)
0,1—1,0	$0,0051 + 0,19\,C$	$0,0045 + 0,22\,C$	$0,014 + 0,26\,C$

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 верхней границы 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.

$$K = 0{,}0045 + 0{,}22\ C\ (\text{мг/м}^3)$$

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, 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.

$$D = 0{,}014 + 0{,}26\,C\ (\text{мг/м}^3)$$

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 2 ч 30 мин.

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