

УТВЕРЖДАЮ

Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации,
Первый заместитель Министра здраво-
охранения 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

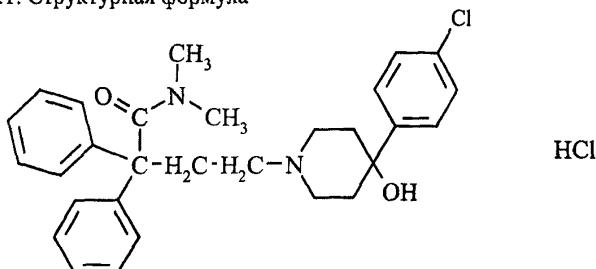
МУК 4.1.1622—03

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/м³.

2. Характеристика вещества

2.1. Структурная формула



2.2. Эмпирическая формула C₂₉H₃₃ClN₂O₂ · HCl.

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 температурой плавления 225 °C (с разложением) Легкорастворим в метиловом, 95 %-м этиловом, изопропиловом спиртах и хлороформе, растворим в смеси ацетонитрила-дистиллированной воды, малорастворим в воде и разведенных кислотах

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль

2 6 Токсикологическая характеристика

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

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны 0,03 мг/м³.

3. Погрешность измерений

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

4. Метод измерений

Измерения массовой концентрации лоперамида гидрохлорида выполняют методом высокоеффективной 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 м³) – 0,05 мкг

Нижний предел измерения массовой концентрации лоперамида гидрохлорида в воздухе – 0,015 мг/м³ (при отборе 833 дм³ 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 АКРАВ с УФ-детектором	
Хроматографическая колонка размером 250 × 4 мм, заполненная сорбентом «СИЛАСОРБ СН» с раз- мером частиц 7 мкм	
Весы лабораторные ВЛА-200	ГОСТ 24104—88Е
Аспирационное устройство, ПУ-3Э/220 НПФ	ТУ ЕВКН 4.471.000
«ГОРД-ЭКОЛОГИЯ ХИМАВТОМАТИКА»	ТУ 52-01-367—80
Фильтры АФА-ХА-20 с фильтродержателем	
Фильтры типа «Миллипур» или «Владивор», 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 пришлифован- ными крышками, вместимостью 25 см ³	ГОСТ 25336—82Е
Пономер универсального типа ЭВ-74 с погрешностью измерения не более 0,05 рН	ГОСТ 25336—82Е
Воронки химические, диаметром 30 мм	ГОСТ 5072—79
Секундомер	ГОСТ 25336—82Е
Палочки стеклянные	ГОСТ 1770—74Е
Цилиндры мерные, вместимостью 10, 250, 1 000 см ³	ГОСТ 8309—75
Баня ультразвуковая, фирмы «Шимадзу»	ГОСТ 427—75
Пупка измерительная	ТУ 61-1-721—79
Пинейка измерительная металлическая	
Дистиллятор	

5.2. Реактивы

Полиэтилен 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

МУК 4.1.1622—03

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

6. Требования безопасности

6.1. При работе с реагентами 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 $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$, 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/см³ готовят растворением 0,0500 г вещества в смеси ацетонитрил—дистиллированная вода в соотношении (1 : 1) по

объёму в мерной колбе, вместимостью 100 см³. Раствор помещают на ультразвуковую баню на 15 мин, перемешивают и хранят в течение не-
дели в холодильнике.

9.1.2. Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 1 с кон-
центрацией 100 мкг/см³ готовят разбавлением 10 см³ основного стан-
дартного раствора смесью ацетонитрил-дистиллированная вода в соот-
ношении (1 : 1) в мерной колбе, вместимостью 50 см³. Раствор приме-
няют свежеприготовленным.

9.1.3. Стандартный раствор лоперамида гидрохлорида № 2 с кон-
центрацией 25 мкг/см³ готовят разбавлением 25 см³ стандартного рас-
твора № 1 смесью ацетонитрил-дистиллированная вода в соотношении
(1 : 1) в мерной колбе, вместимостью 100 см³. Раствор применяют све-
жеприготовленным.

9.1.4. *Растворитель*: помещают 500 см³ ацетонитрила в мерную
колбу, вместимостью 1 000 см³, доводят объём раствора дистиллирован-
ной водой до 1 000 см³, перемешивают, пропускают через фильтр типа
«Миллипор» или «Владипор» и дегазируют.

9.1.5. *Элюент*: помещают 500 см³ ацетонитрила в колбу, вместимо-
стью 1 000 см³, доводят объём раствора дистиллированной водой до
1 000 см³, добавляют 1 см³ ортофосфорной кислоты, перемешивают,
пропускают через фильтр типа «Миллипор» или «Владипор» и дегази-
руют.

9.2. Подготовка прибора

Подготовку жидкостного хроматографа высокого давления прово-
дят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

9.3. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражющую зависимость пло-
щади пика (в приборных единицах) от массы лоперамида гидрохлорида
в хроматографируемом объеме раствора, устанавливают по методу аб-
солютной калибровки с использованием 6 серий градуировочных рас-
творов 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 смеси 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:

температура термостата колонки 40 °C;
скорость подачи элюента 2 см³/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 мм³;
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 объемным расходом 100 дм³/мин аспирируют через фильтр АФА-ВП-20, помещенный в фильтродержатель. Для измерения ½ ОБУВ лоперамида гидрохлорида следует отобрать 833 дм³ 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 см³, приливают 5 см³ 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 см³, доводят смесью ацетонитрил–дистиллированная вода до 5 см³ 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/м³) в воздухе вычисляют по формуле:

$$C = \frac{a \cdot b}{b \cdot V}, \text{ где}$$

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

b – хроматографируемый объем раствора пробы, взятый для анализа, см³;

v – общий объем анализируемого раствора, см³;

V – объем воздуха, отобранного для анализа (дм³) и приведенного к стандартным условиям (см. прилож. 1).

12. Оформление результатов анализа

Результат количественного анализа представляют в виде ($C \pm \Delta$) мг/м³, $P = 0,95$. Значение $\Delta = 0,00084 + 0,19C$ (мг/м³), 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 лопарима гидрохлорида, $\text{мг}/\text{м}^3$	Наименование метрологической характеристики		
	Характеристика погрешности, Δ , $\text{мг}/\text{м}^3$ ($P = 0,95$)	Норматив оперативного контроля погрешности, K , $\text{мг}/\text{м}^3$ ($P = 0,90$, $m = 3$)	Норматив оперативного контроля воспроизводимости, D , $\text{мг}/\text{м}^3$ ($P = 0,95$, $m = 2$)
0,015—0,30	$0,00084 + 0,19 C$	$0,00117 + 0,21 C$	$0,0033 + 0,32 C$

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 отобранный 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 добавляют 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 исходной рабочей пробы – C_1 , рабочей пробы, разбавленной в два раза – C_2 , и 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 реагентов и т. д.

Решение об удовлетворительной погрешности принимают при выполнении условия:

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

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 отобранный для контроля пробы должен соответствоватьционному 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 реагентов. Два результата анализа не должны отличаться друг от друга на величину допускаемых расхождений между результатами анализа:

$$|C_1 - C_2| \leq D, \text{ где}$$

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 реагентов;

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. Алексенко, Л. И. Крымова).