

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

### Фотометрическое измерение массовых концентраций трамадола [(+ -)-транс-2-диметиламинометил-1-(3- метокси-фенил)-циклогексанола гидрохлорида] (трамадол) в воздухе рабочей зоны

Методические указания  
МУК 4.1.1638—03

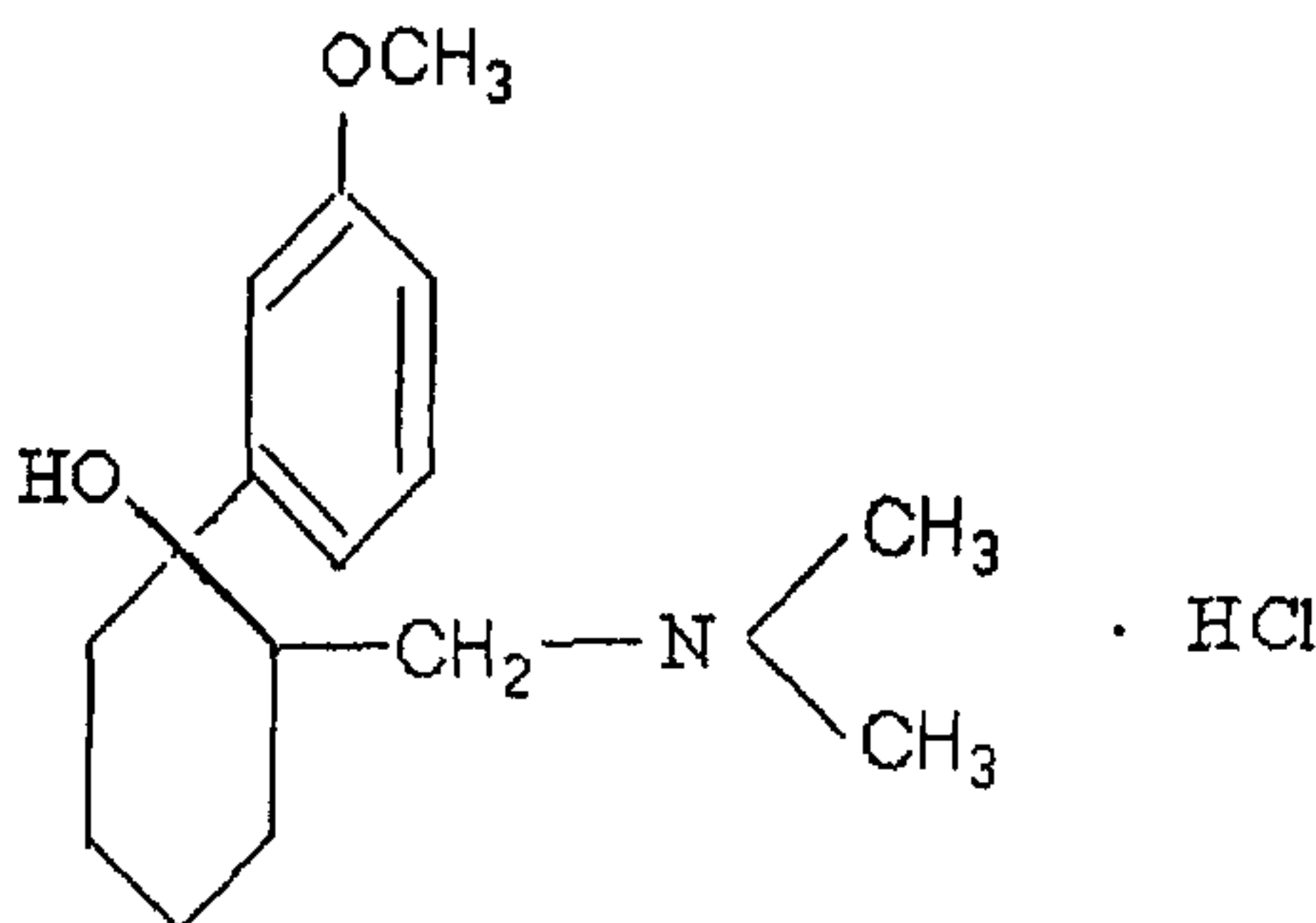
---

#### 1. Область применения

Настоящие методические указания устанавливают количественный фотометрический анализ воздуха рабочей зоны на содержание трамадола в диапазоне концентраций 0,05—0,33 мг/м<sup>3</sup>.

#### 2. Характеристика вещества

##### 2.1. Структурная формула:



2.2. Эмпирическая формула C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · HCl.

2.3. Молекулярная масса 299,83.

2.4. Регистрационный номер CAS 36282-47-0.

**2.5. Физико-химические свойства.**

Трамадол белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Температура плавления 179—182 °С. Легко растворяется в воде, этаноле, хлороформе, практически нерастворим в эфире. Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

**2.6. Токсикологическая характеристика.**

Трамадол обладает общетоксическим действием. Может вызвать угнетение ЦНС, дыхания; сердечно-сосудистый коллапс, анурию. Класс опасности – первый. Предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе рабочей зоны – 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

**3. Погрешность измерений**

Методика обеспечивает выполнение измерений концентрации трамадола в диапазоне 0,05—0,33 мг/м<sup>3</sup> с погрешностью, не превышающей ± 13,0 %, при доверительной вероятности 0,95.

**4. Метод измерений**

Измерение массовой концентрации трамадола выполняют методом фотометрии.

Метод определения основан на фотометрировании жёлтого раствора ассоциата трамадола с тропеолином-0 в хлороформе при длине волны 400 нм.

Нижний предел измерения содержания трамадола в анализируемом объёме пробы – 15 мкг.

Нижний предел измерения концентрации в воздухе рабочей зоны при отборе 300 дм<sup>3</sup> воздуха – 0,05 мг/м<sup>3</sup>.

Определению не мешают 2-диметиламинометилциклогексанон, м – магнийброманизол. Метод специфичен для производства трамадола.

**5. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы, реактивы, растворы****5.1. Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы**

Фотоэлектроколориметр КФК-2 или подобного типа

Весы лабораторные ВЛА-200, 2-го кл.

Аспирационное устройство типа АЭРА

Фильтродержатели

Колбы мерные, вместимостью 25 см<sup>3</sup>

Пипетки, вместимостью 1, 2, 5, 10 см<sup>3</sup>

Пробирки колориметрические, вместимостью 10 см<sup>3</sup>

ГОСТ 24104—88Е

МРТУ 42-862—64

ТУ 95.72.05—77

ГОСТ 1770—74Е

ГОСТ 29227—91

ГОСТ 1770—74Е

МУК 4.1.1638—03

|   |                |
|---|----------------|
| Воронки делительные, вместимостью 100 см <sup>3</sup> | ГОСТ 25336—82Е |
| Кюветы с толщиной оптического слоя 10 мм              |                |
| Фильтры АФА-ВП-10                                     | ТУ 95-743—80   |

### **5.2. Реактивы, растворы**

|  |                 |
|--|-----------------|
| Трамадол, ВФС 3527-99, содержание 99,8 % |                 |
| Кислота хлористо-водородная 0,1М раствор | ГОСТ 3118—77    |
| Тропеолин-0, 0,1 %-й раствор             | ТУ 6-09-4121—75 |
| Хлороформ                                | ГОСТ 20015—74   |
| Вода дистиллированная                    | ГОСТ 6709—72    |

Допускается применение иных средств измерения, вспомогательных устройств, реактивов и материалов, обеспечивающих показатели точности, установленные для данной МВИ.

## **6. Требования к безопасности**

6.1. При работе с реактивами соблюдают требования безопасности, установленные для работы 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—76.

6.3. При выполнении измерений с использованием фотоэлектроколориметра 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 среднеспециальным образованием, имеющие навыки работы на фотоэлектроколориметре.

## **8. Условия измерений**

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

8.2. Выполнение измерений на фотоэлектроколориметре проводят в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

## **9. Подготовка к выполнению измерений**

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

### 9.1. Приготовление растворов

9.1.1. Стандартный раствор № 1 с концентрацией трамадола  $1 \text{ мг/см}^3$  готовят растворением  $0,025 \text{ г}$  вещества в мерной колбе вместимостью  $25 \text{ см}^3$  в дистиллированной воде. Раствор устойчив в течение 2 ч.

9.1.2. Стандартный раствор № 2 с концентрацией трамадола  $100 \text{ мкг/см}^3$  готовят разбавлением стандартного раствора № 1 в 10 раз. Раствор устойчив в течение 2 ч.

### 9.2. Подготовка прибора

Подготовку фотоэлектроколориметра проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

### 9.3. Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость оптической плотности раствора от массы трамадола, устанавливают по шести сериям растворов из пяти параллельных определений для каждой серии согласно табл. 1.

Таблица 1

Растворы для установления градуировочной характеристики при определении трамадола

| № стандарта | Стандартный раствор № 2, $\text{см}^3$ | Вода дистиллированная, $\text{см}^3$ | Содержание трамадола в анализируемом объеме раствора, мкг |
|-------------|--|--------------------------------------|---|
| 1           | 0                                      | 10                                   | 0   |
| 2           | 0,15                                   | 9,85                                 | 15  |
| 3           | 0,20                                   | 9,80                                 | 20  |
| 4           | 0,40                                   | 9,60                                 | 40  |
| 5           | 0,60                                   | 9,40                                 | 60  |
| 6           | 0,80                                   | 9,20                                 | 80  |
| 7           | 1,00                                   | 9,00                                 | 100   |

Градуировочные растворы устойчивы 2 ч. В каждый из подготовленных градуировочных растворов добавляют по  $0,1 \text{ см}^3$  раствора кислоты хлористоводородной,  $2 \text{ см}^3$  раствора тропеолина-0, перемешивают и экстрагируют  $7 \text{ см}^3$  хлороформа в течение 2 мин. Экстракты сливают в пробирки с притёртой пробкой.

Измеряют оптические плотности каждого раствора экстракта в кювете с толщиной поглощающего слоя  $10 \text{ мм}$  при длине волны  $400 \text{ нм}$  по отношению к раствору сравнения, не содержащему определяемого ве-

щества (раствор № 1 по табл. 1). Строят градуировочный график: на ось ординат наносят значения оптических плотностей градуировочных растворов, на ось абсцисс – соответствующие им содержания трамадола в микрограммах.

Проверка градуировочного графика проводится один раз в квартал или в случае использования новой партии реактивов.

#### 9.4. Отбор проб воздуха

Воздух с объёмным расходом 20 дм<sup>3</sup>/мин аспирируют через фильтр АФА-ВП-10, помещённый в фильтродержатель. Для определения ½ ПДК данного вещества необходимо отобрать 300 дм<sup>3</sup> воздуха. Фильтры с отобранной пробой хранят в тёмном месте в течение месяца.

### 10. Выполнение измерения

Фильтр с отобранной пробой помещают в бюкс, приливают 10 см<sup>3</sup> воды дистиллированной и растворяют в течение 2 мин, периодически помешивая стеклянной палочкой. Степень десорбции составляет 99,9 %. Затем извлекают фильтр, отжав его палочкой, и содержимое бюкса переносят в делительную воронку, прибавляют 0,1 см<sup>3</sup> раствора кислоты хлористоводородной, 2 см<sup>3</sup> тропеолина-0, перемешивают и экстрагируют 7 см<sup>3</sup> хлороформа в течение 2 минут. Экстракт сливают в пробирку с притёртой пробкой.

Измеряют оптическую плотность в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 400 нм по отношению к раствору сравнения, который готовят одновременно и аналогично пробе, используя чистый фильтр.

### 11. Вычисление результатов измерений

Массовую концентрацию трамадола в воздухе ( $C$ , мг/м<sup>3</sup>) вычисляют по формуле:

$$C = \frac{a}{V}, \text{ где}$$

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

$V$  – объём воздуха, отобранного для анализа (дм<sup>3</sup>) и приведённого к нормальным условиям (прилож. 1).

## 12. Оформление результатов анализа

Результат количественного анализа представляют в виде  $(C \pm \Delta)$  мг/м<sup>3</sup>;  $P = 0,95$ ; где  $\Delta$  характеристика погрешности, значение  $\Delta = 0,13 C$ .

Значение содержания трамадола в отобранной пробе воздуха рабочей зоны и погрешности должно содержать одинаковое число знаков после запятой.

## 13. Контроль погрешности методики

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

Таблица 2

| Диапазон определяемых концентраций трамадола, мг/м <sup>3</sup> | Наименование метрологической характеристики                   |   |   |
|---|---|---|---|
|   | Характеристика погрешности $\pm \delta, \%$<br>( $P = 0,95$ ) | Норматив оперативного контроля погрешности $K, \%$<br>( $P = 0,90, m = 2$ ) | Норматив оперативного контроля воспроизводимости $D, \%$<br>( $P = 0,95; m = 2$ ) |
| 0,05—0,33   | 13  | 11  | 18  |

### 13.1. Алгоритм проведения оперативного контроля воспроизводимости

Оперативный контроль воспроизводимости проводят с использованием рабочих проб, полученных при отборе воздуха рабочей зоны на два фильтра. Контроль воспроизводимости проводят путём сравнения расхождения двух результатов измерений ( $C_1$  и  $C_2$ ) содержания компонента в пробе с нормативом контроля воспроизводимости  $D$ . Воспроизводимость признаётся удовлетворительной, если

$$|C_1 - C_2| \leq D, \text{ где}$$

$D = 0,01 D_{отн} \bar{C}$  ( $\bar{C}$  – среднее арифметическое значение результата измерения).

Значение  $D_{отн} = 18,3 \%$  отн.;

$D = 0,18 x, \text{ мг/м}^3$ .

При превышении норматива оперативного контроля воспроизводимости эксперимент повторяют.

**13.2. Алгоритм проведения оперативного контроля погрешности (точности) с использованием образцов для контроля**

Образцами для оперативного контроля точности являются аттестованные смеси трамадола точно известного содержания (от 0 до 100 мкг трамадола), нанесённые на фильтр.

Алгоритм проведения оперативного контроля точности с применением образцов для контроля состоит в сравнении разности между результатом измерения содержания трамадола в образце ( $C$ ) и его аттестованным значением ( $C_0$ ). Точность признаётся удовлетворительной, если:

$$|C - C_0| \leq K$$

При внешнем контроле ( $P = 0,95$ ) значение  $K = 0,13 C_0$ .

При внутрилабораторном контроле ( $P = 0,90$ ) значение  $K = 0,11 C_0$ .

При превышении норматива оперативного контроля погрешности эксперимент повторяют с использованием другой пробы. При повторном превышении указанного норматива 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.

Методические указания разработаны Новокузнецким научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом (НИХФИ) (Н. Ю. Гущина).