



НАУЧНАЯ СЕССИЯ БГМУ 2025

Секция «ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НАУКИ И РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА»

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Авторы: – Чеботкова Д. В., Крымская Т. П., Лебединская К. С., Гук Д. Л., Мачальская К. С., лаборатория хроматографических исследований НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

www.certificate.by

www.rspch.by

chromatographic@rspch.by

Дифенгидрамин гидрохлорид

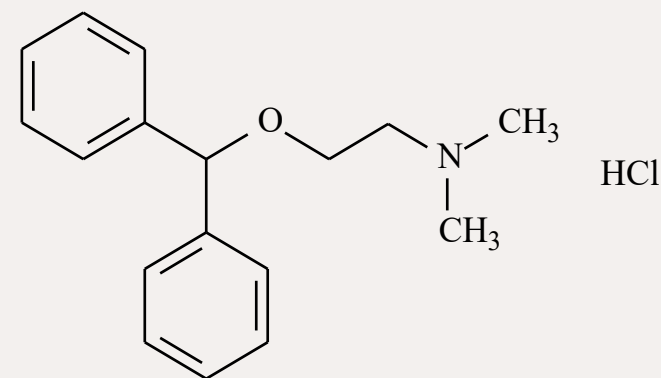
Дифенгидрамин гидрохлорид – антигистаминный препарат первого поколения.

Используется для лечения укачивания и экстрапирамидных симптомов, а также в качестве противокашлевого и снотворного средства.

Он также использовался в качестве седативного средства в детской стоматологии и для местной анестезии.

Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны составляет 0,1 мг/м³. Класс опасности – четвертый.

Параметр	Описание
Наименование по IUPAC	2-(Дифенилметокси)-N,N-диметилэтан-1-амин гидрохлорид
Молекулярная масса	291,82
Растворимость	Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и хлороформе. Очень незначительно растворим в бензоле, эфире
Физические свойства	Белый или почти белый кристаллический порошок
Молекулярная формула	C ₁₇ H ₂₁ NO·HCl



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ



Разработать оптимальные условия отбора проб воздуха рабочей зоны:

- время отбора;
- скорость отбора;
- сроки хранения проб;
- обработка проб;



Разработать условия инструментального анализа количественного определения



Провести экспериментальные исследования по набору статистических данных



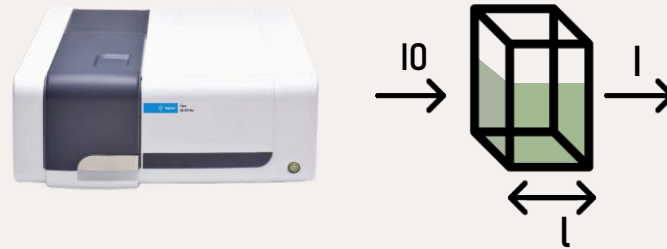
Утвердить, согласовать и аттестовать методику измерений

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

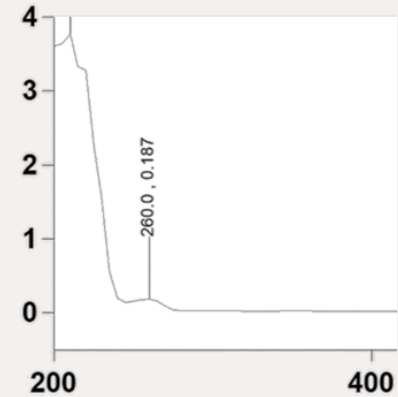
Подбор параметров спектрофотометрического определения

Дифенгидрамина гидрохлорида с концентрацией 100 мкг/см^3 :

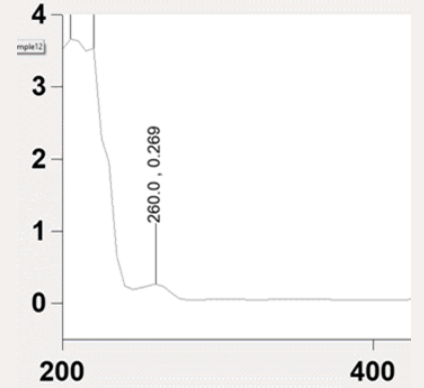
- Метилловый спирт
- Ацетонитрил;
- Дистиллированная вода
- Ацетатный буферный ра-р pH = 4,0



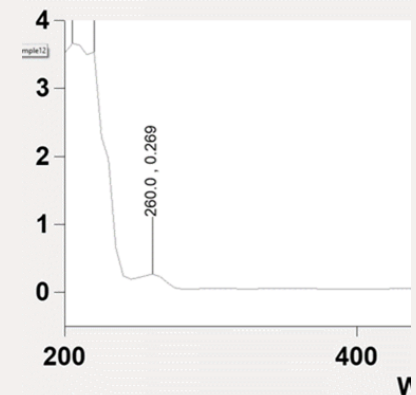
Дистиллированная вода



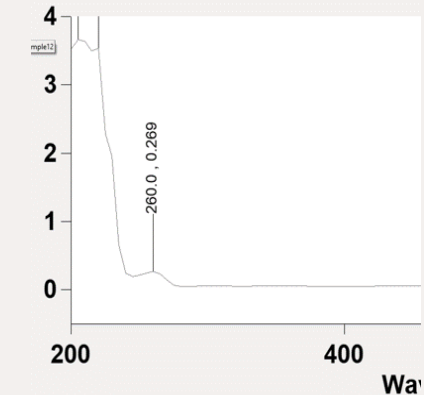
Ацетатный буферный ра-р pH = 4,0



Метилловый спирт



Ацетонитрил



Растворитель	Удельный показатель поглощения, $A_{1\text{ см}}^{1\%}$	Молярный показатель поглощения, ϵ , $\text{л}/(\text{МОЛЬ} \times \text{СМ})^{-1}$
Дистиллированная вода	4756,7	297,1
Ацетатный буферный раствор pH = 4,0	16602,0	1037,6
Метилловый спирт	13575,5	848,5
Ацетонитрил	13174,0	823,38

Подбор параметров спектрофотометрического определения

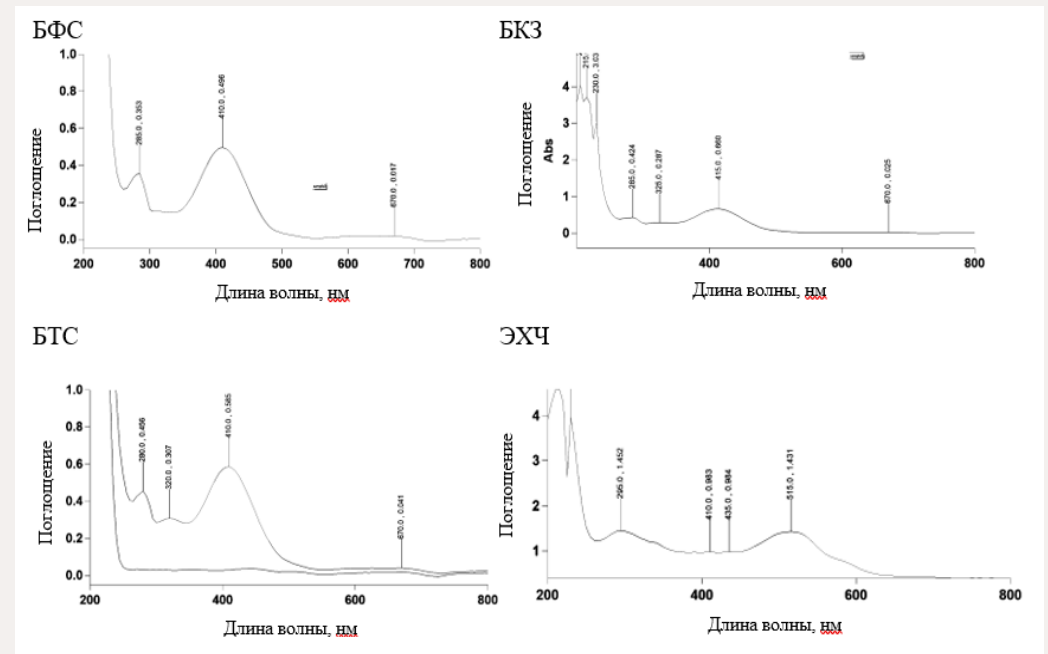
Образование ионно-ассоциативного комплекса:

- БФС – максимум поглощения 410 нм;
- БТС – максимум поглощения 410 нм;
- МО – максимум поглощения 425 нм;
- ЭХЧ Т – максимум поглощения 510 нм.

Параметр	БФС	БТС	ЭХЧ	МО
Максимум длины волны, нм	410	410	510	425
рН	4,0-5,0	4,0-5,0	4,0-5,0	3,0-4,0
Молярный показатель абсорбции, ϵ , л/(моль × см) ⁻¹	$1,45 \times 10^4$	$1,72 \times 10^4$	$1,16 \times 10^4$	$1,01 \times 10^4$

Чувствительность:

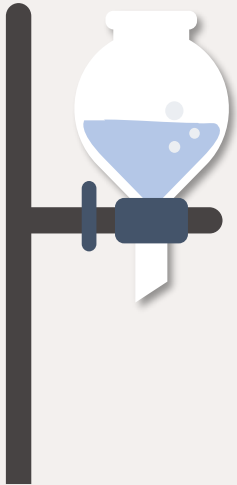
БТС > БФС > ЭХЧ > МО



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

1

Раствор дифенгидрамина гидрохлорида в буферном ра-ре pH = 4,0 (5 мл)



2

Добавление (2,5) мл БТС
Доведение раствора до



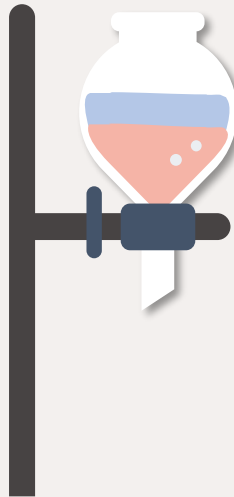
3

1 г NaCl и 7 мл
дихлорметана и встряхивают



4

Ожидали разделения и
сливали органический слой



5

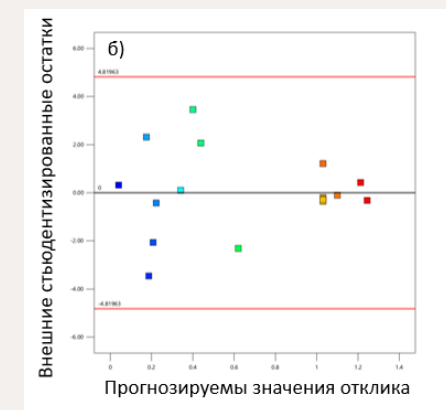
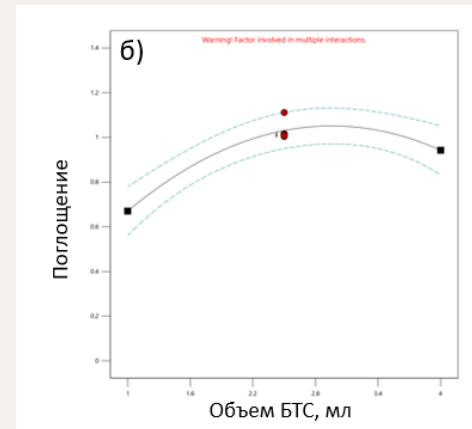
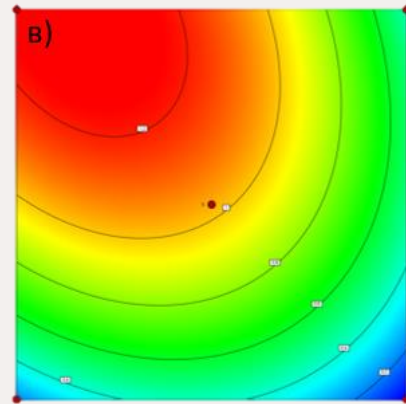
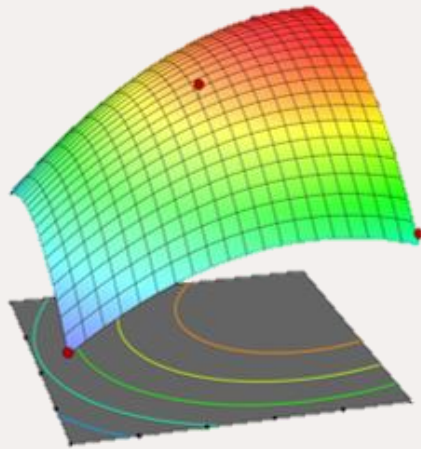
Спектрофотометрическое
определение при длине
волны 410 нм



Оптимизация параметров спектрофотометрического определения

Использовали программное обеспечение **Design Expert**

Фактор	Low (-1)	High (+1)
А : Объем БТС, мл	1	4
В : рН ацетатного буфера	2,8	6,0
С : Концентрация дифенгидрамина гидрохлорида, мкг/см³	5	50



Оптимизация параметров спектрофотометрического определения

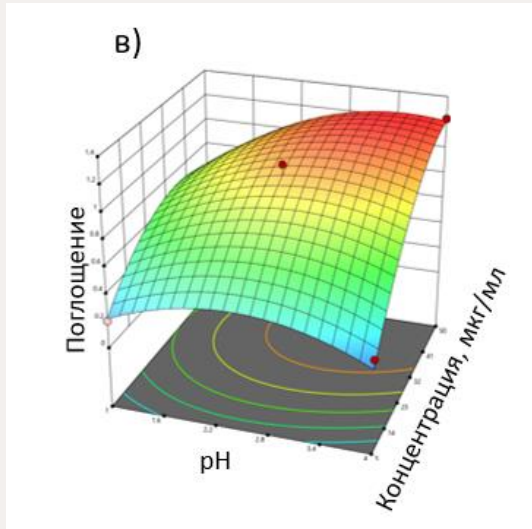
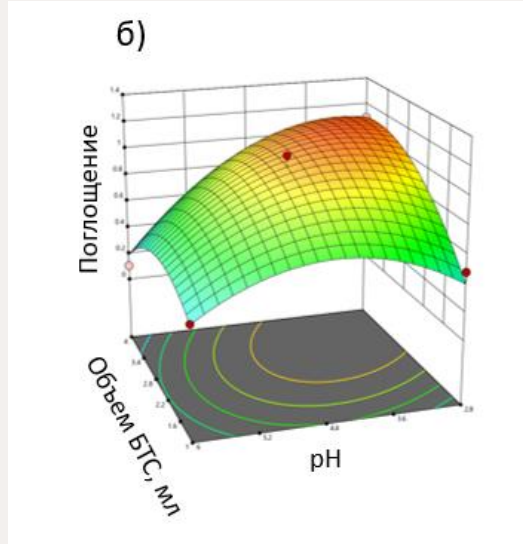
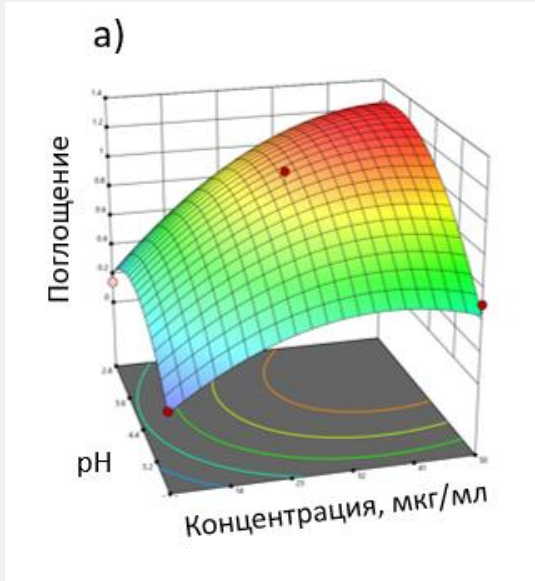
Run	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Response 1
	А: Объем БТС	В: рН ацетатного буфера	С: Концентрация дифенгидрамина гидрохлорида	Поглощение
	мл	-	мкг/см ³	-
1	1	4,4	50	0,5505
2	1	6	27,5	0,3457
3	4	4,4	50	1,2299
4	1	2,8	27,5	0,4836
5	2,5	2,8	5	0,1424
6	2,5	4,4	27,5	1,1111
7	2,5	4,4	27,5	1,0161
8	1	4,4	5	0,2055
9	2,5	4,4	27,5	1,0121
10	2,5	4,4	27,5	1,0091
11	4	4,4	5	0,2449
12	2,5	4,4	27,5	1,0041
13	2,5	2,8	50	1,2314
14	2,5	6	5	0,0541
15	4	6	27,5	0,1041
16	4	2,8	27,5	1,0958
17	2,5	6	50	0,5042

17 экспериментов

Уравнение регрессии:

$$\begin{aligned} \text{Поглощение} = & 1,0300 + 0,1362 \cdot A - 0,2431 \cdot B \\ & + 0,3586 \cdot C - 0,2135 \cdot AB + 0,1600 \cdot AC - \\ & 0,1597 \cdot BC - 0,2243 \cdot A^2 - 0,2989 \cdot B^2 - 0,2485 \cdot C^2 \end{aligned}$$

Оптимизация параметров спектрофотометрического определения



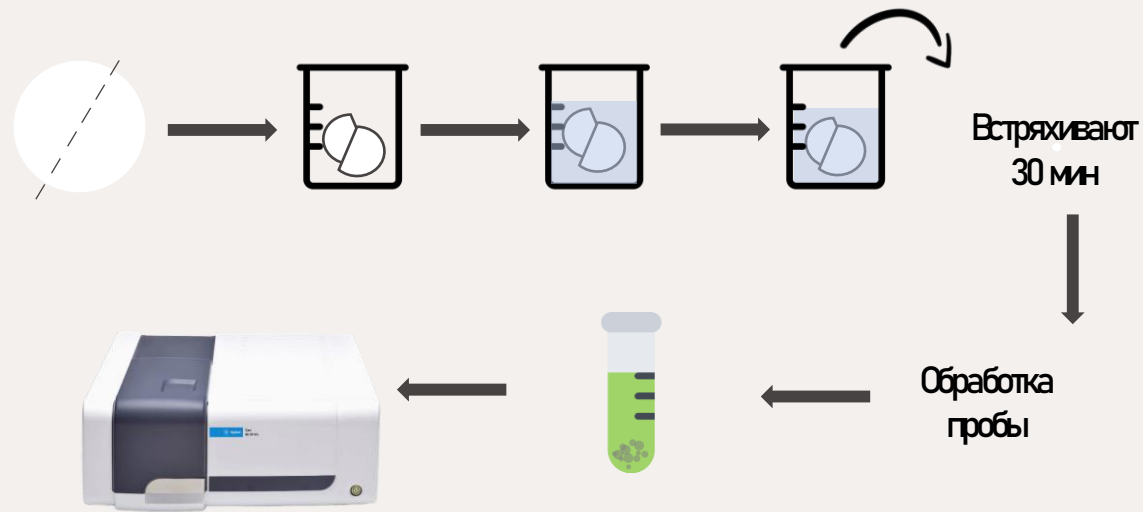
Фактор	Цель	Lower Limit	Upper Limit
A : Объем БТС, мл	стремиться → 2,5	1	4
В : pH ацетатного буфера	стремиться → 4	2,8	6,0
С : Концентрация дифенгидрамина гидрохлорида, мкг/см³	максимизировать	5	50
Поглощение	максимизировать	0,0541	1,2314

Number	V(BTB)	pH	C	A	Desirability	
1	2.500	4.000	50.000	1.223	0.998	Selected
2	2.500	4.000	49.673	1.224	0.997	
3	2.500	3.987	50.000	1.225	0.996	
4	2.500	4.026	49.844	1.219	0.993	

Оптимальные параметры спектрофотометрического определения:

- основной комплексобразователь – БТС, объем 2,5 мл;
- pH ацетатного буфера – 4,0 нм.
- толщина поглощающего слоя – 1 см;
- аналитическая длина волны – 410 нм.

Разработка методики отбора проб воздуха



- 1.** Извлечение: тестировали 5 времени экстракции пробы – 5, 10, 20, 30 и 60 мин
- 2.** 30 минут – степень извлечения составляет не менее 80 %.
тестировалось кратность экстракции: 1, 2 и 3 раза
- 3.** При увеличении кратности экстракции, степень извлечения изменялась незначительно

Конечные параметры: аппарат для встряхивания (шейкер) с частотой колебаний 280 об/мин на 30 мин, кратность экстракции – 1 раз.

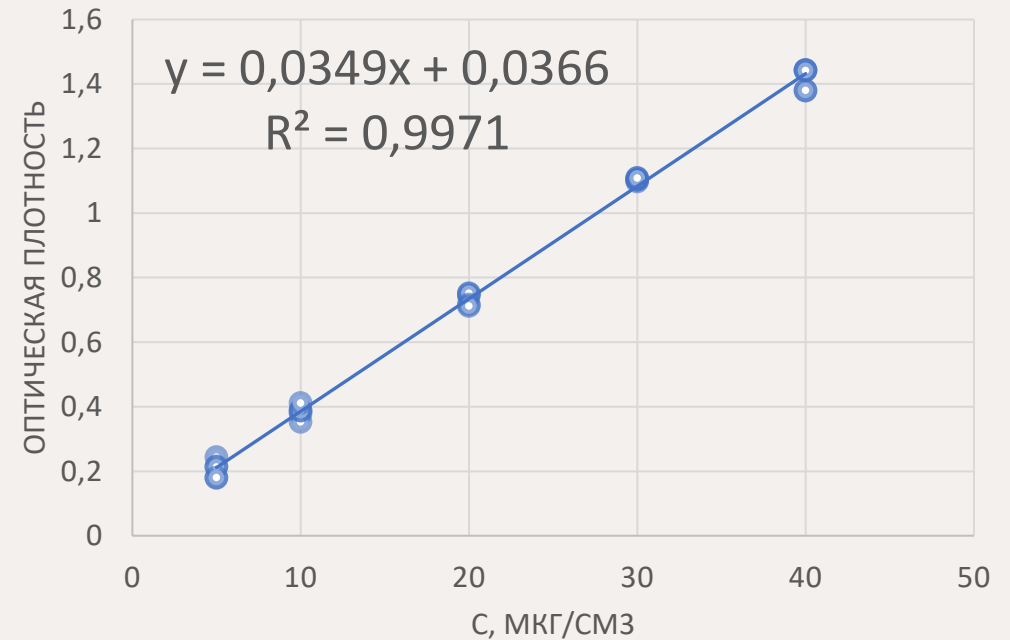
Массовая концентрация дифенгидрамина гидрохлорид, мг/м ³	Время отбора пробы, мин	Объемный расход при отборе пробы, дм ³ /мин	Отобранный объем воздуха, дм ³
От 0,05 до 0,40 вкл.	25	20	500,0
Свыше 0,40 до 3,00 вкл.	13	5	65,0

Оптимизация параметров спектрофотометрического определения

Оптимальные параметры спектрофотометрического определения:

- основной комплексобразователь – БТС, объем 2,5 мл;
- рН ацетатного буфера – 4,0 нм.
- толщина поглощающего слоя – 1 см;
- аналитическая длина волны – 410 нм.

Градуировочный график зависимости оптической плотности раствора от массовой концентрации дифенгидрамина гидрохлорида



Метрологические характеристики методики

Рассчитаны метрологические характеристики методики, результаты представлены в виде отчета по результатам проведения исследований по оцениванию рабочих характеристик (включая показатели точности измерений) методики измерений

Определяемый компонент	Диапазон измерений, мг/м ³	Предел повторяемости, r, %	Предел промежуточной прецизионности, R _(ГТО) , %	Относительная расширенная неопределенность U(X), %
Дифенгидрамин гидрохлорид	от 0,05 до 3,00	24	28	32

В результате выполнения НИР разработана метрологически аттестованная методика измерений:

МАССОВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Методика измерений спектрофотометрическим методом.

Утверждена директором государственного предприятия «НПЦГ».

Согласована директором РУП «Могилевский центр стандартизации, метрологии и сертификации»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

СОГЛАСОВАНО
Директор РУП «Могилевский центр стандартизации, метрологии и сертификации»
С.С. Денисенко
15/05/2024

УТВЕРЖДАЮ
Директор государственного предприятия «НПЦГ»
С.И. Сычик
15/05/2024

Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь
МАССОВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД
В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Методика измерений спектрофотометрическим методом

АМИ.МГ 0011-2024

Разработчик:
Заведующий лабораторией
хроматографических исследований
Т.П. Крымская
15/05/2024

Минск, 2024