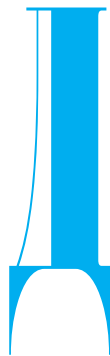


# THE METHOD OF MEASURING THE MASS CONCENTRATION OF DIMEDROL IN THE WORKING ZONE AIR

Zazulyak T.S., Kuzminov A.B.

## МЕТОДИКА ВИМІРЮВАННЯ МАСОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ДИМЕДРОЛУ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ



**ЗАЗУЛЯК Т.С.,  
КУЗЬМІНОВ О.Б.**

Львівський національний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького

УДК: 613.6.027:615.218.3

**Ключові слова:** димедрол,  
повітря робочої зони,  
масова концентрація,  
фотометрична методика  
вимірювання.

Димедрол — один з основних представників антигістамінних лікарських засобів першого покоління. Блокує H1-рецептори, знімає спазм гладкої мускулатури, зменшує проникність капілярів, запобігає та послаблює алергічні реакції, має місцевоанестезуючий, протиблювотний, седативний ефекти, помірно блокує холінорецептори вегетативних гангліїв, виявляє снодійний ефект [1, 2]. Вітчизняними виробниками лікарських препаратів, у т.ч. димедролу, є АТ "Галичфарм" (м. Львів), ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" (м. Київ), ПАТ "Луганський хіміко-фармацевтичний завод", ВАТ "Біофарма" (м. Київ), ВАТ "Київмедпрепарат", ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу", ЗАТ "Київський вітамінний завод".

Під час виробництва препаратів димедрол може потрапляти у повітря робочої зони хіміко-фармацевтичних підприємств у вигляді аерозолу

дезінтеграції та спричиняти негативний вплив на здоров'я працівників [3, 4]. Важливим запобіжним заходом, який дозволяє відвернути шкідливий вплив хімічних сполук на здоров'я працівників, є контроль над відповідністю рівнів забруднення повітря сполуками встановленим гігієнічним регламентам, що і визначило мету проведених досліджень.

**Мета роботи:** розробка методики виконання вимірювання масової концентрації димедролу у повітрі робочої зони, яка забезпечує визначення речовини на рівні, що не вище половини значення гігієнічного регламенту.

**Матеріали і методи досліджень.** Дослідження проводилися шляхом вивчення фізико-хімічних властивостей димедролу, підбору аналітичного методу визначення речовини, побудови градуовальної залежності аналітичного сигналу від маси речовини у розчині, а також встановлення характе-

### МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИМЕДРОЛА В ВОЗДУХЕ РОБОЧЕЙ ЗОНЫ

**Зазуляк Т.С., Кузьминов А.Б.**

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого

В условиях производства лекарственных средств на основе димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) вещество может попадать в воздух рабочей зоны. Важным мероприятием, позволяющим предотвратить вредное воздействие химических соединений на здоровье работающих, является контроль над соответствием уровней загрязнения воздуха установленным гигиеническим регламентам.

**Цель работы:** разработка методики выполнения измерений массовой концентрации димедрола в воздухе рабочей зоны.

**Результаты.** Разработана фотометрическая методика измерения массовой концентрации

димедрола в воздухе рабочей зоны, базирующаяся на способности димедрола образовывать ассоциат желтого цвета в результате взаимодействия с кислотным красителем бромфеноловым синим при pH 4,6 с последующей экстракцией образованного соединения в хлороформ и измерением оптической плотности полученных растворов. Диапазон измеряемых концентраций — от 0,1 мг/м<sup>3</sup> до 0,5 мг/м<sup>3</sup>. Нижняя граница определения вещества в объеме раствора — 6 мкг, нижняя граница измерения массовой концентрации димедрола в воздухе рабочей зоны (при отборе 60 дм<sup>3</sup> воздуха) — 0,1 мг/м<sup>3</sup>. Границы суммарной относительной погрешности результатов измерения массовой концентрации димедрола ( $\pm \delta$ ) в условиях одной лаборатории при P=0,95 не превышают 25%.

**Ключевые слова:** димедрол, воздух рабочей зоны, массовая концентрация, фотометрическая методика измерения.

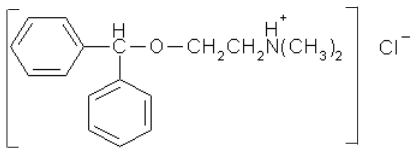
© Зазуляк Т.С., Кузьминов О.Б. СТАТТЯ, 2014.

ристик похибки вимірювання і нормативів контролю у відповідності з ДСТУ 12.1.005-88 та ДСТУ 8.10-99 [5, 6].

**Результати та їх обговорення.** Димедрол — похідне простих арилаліфатичних ефірів (продукт реакції етерифікації ароматичного спирту бензгідролу та аліфатичного спирту β-диметиламіноетанолу). Застосовується у лікарській практиці у формі гідрохлориду. Гігієнічний норматив — орієнтовно безпечний рівень впливу димедролу у повітрі робочої зони (ОБРВ п.р.з.) становить 0,2 мг/м<sup>3</sup>.

Відносна молекулярна маса (Mr) — 291.82. Молекулярна формула — C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>CLNO. Реєстраційний номер — CAS 147-24-0. Хімічна назва: дифенгідраміну гідрохлорид, назва за номенклатурою IUPAC: 2-benzhydroxy-N,N-dimethylethanamine hydrochloride.

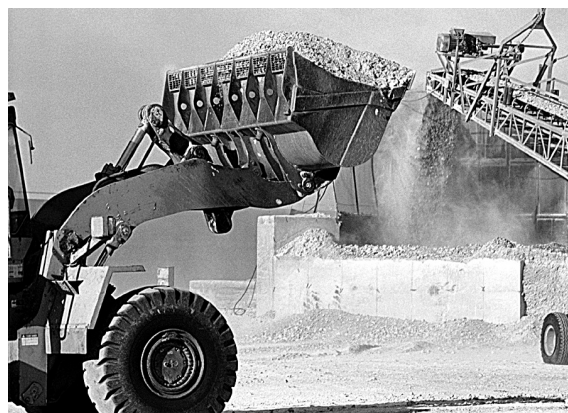
Структурна формула:



За агрегатним станом — порошок дрібнокристалічний, гігроскопічний, білого кольору. Речовина добре розчинна у воді, етанолі, хлороформі, практично нерозчинна у бензолі, діетиловому ефірі [1, 7].

Методика базується на здатності дифенгідраміну гідрохлориду утворювати асоціат жовтого кольору у результаті взаємодії з кислотним барвником бромфеноловим синім при рН 4,6 з подальшою екстракцією утвореної сполуки у хлороформ та вимірюванням оптичної густини отриманих розчинів [8]. Відбір проб проводився з концентруванням речовини на фільтр АФА-ВП-20. Обчислення масової концентрації сполуки здійснювали за градувальною залежністю величини оптичної густини від маси речовини у градувальних розчинах.

Методика забезпечує виконання вимірювань масової концентрації дифенгідраміну гідрохлориду у повітрі робочої зони у діапазоні 0,1-0,5 мг/м<sup>3</sup> з відносною сумарною похибкою, що не перевищує δ=±25% при Р=0,95. Межа виявлення димедролу в об'ємі проби,



## ГІГІЄНА ПРАЦІ

який аналізується — 6 мкг, нижня межа вимірювання масової концентрації димедролу у повітрі робочої зони (при відборі 60 дм<sup>3</sup> повітря) — 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

Межі сумарної відносно похибки результатів вимірювання масової концентрації димедролу (± δ) в умовах однієї лабораторії при Р=0,95 не перевищують 25%. Значення нормативів оперативного контролю при Р=0,95 та n=2: збіжність (d) — 18%; відтворюваність (D) — 20%; похибка вимірювання (K) — 17 %.

Оптична густина розчинів вимірюється за допомогою фотоелектроколориметра КФК-3 за довжини хвилі 420 нм та довжини оптичного шляху кювети 10 мм.

Основні матеріали та реактиви, які використовуються під час виконання методики:

- фільтри АФА-ВП-20;
- кислота хлористоводнева концентрована (х.ч.) густиною 1,19 г/см<sup>3</sup> — згідно з ДСТУ 3118;
- натрію ацетат — згідно з ДСТУ 199;
- кислота оцтова льодяна (х.ч.) — згідно з ДСТУ 61-75;
- бромфеноловий синій;
- хлороформ (х.ч.) — згідно

з ДСТУ 20015-88;

□ спирт етиловий 96% — згідно з Державною фармакопеею України;

□ димедрол, виробництва "Shanghai Fourth Pharmaceutical Ltd.", Китай (вміст чистої речовини не менше 99%);

□ вода здистильована — згідно з ДСТУ 6709.

Для приготування градувальних розчинів димедролу у мірні пробірки місткістю 10 см<sup>3</sup> поміщають робочий градувальний розчин речовини у кількості згідно з таблицею.

До усіх мірних пробірок додають розчин хлористоводневої кислоти до позначки 5 см<sup>3</sup> та перемішують. Далі з кожної пробірки відбирають по 4 см<sup>3</sup> розчинів і переносять у мірні пробірки з притертою пробкою місткістю 10 см<sup>3</sup>. У кожен пробірку вносять по 1 см<sup>3</sup> ацетатної буферної суміші з рН 4,6 та по 0,5 см<sup>3</sup> 0,4% розчину бромфенолового синього, перемішуючи після додавання кожного реактиву, і ставлять у воду з льодом на 5 хв. До охолоджених проб додають по 5 см<sup>3</sup> хлороформу, далі пробірки закривають пробками, перемішують протягом 2 хв. та переносять у ділільні лійки. Градувальним розчи-

Таблиця

Шкала градувальних розчинів

№ градувального розчину	Об'єм робочого градувального розчину з масовою концентрацією димедролу 10 мкг/см <sup>3</sup> , см <sup>3</sup>	Вміст димедролу, мкг
1.	0	0
2.	0,6	6
3.	0,8	8
4.	1,0	10
5.	1,2	12
6.	1,4	14
7.	1,8	18
8.	2,2	22
9.	3,0	30

THE METHOD OF MEASURING THE MASS CONCENTRATION OF DIMEDROL IN THE WORKING ZONE AIR

Zazulyak T.S., Kuzminov A.B.

In conditions of production of medicines on the basis of a dimedrol (diphenhydramine hydrochloride), the substance can get to air of a working zone. Important action which prevents harmful effects of chemical compounds on the health of workers is control compliance of the levels air pollution to the established hygienic regulations.

**Objective of research:** development of the method of measuring the mass concentration of dimedrol in the working zone air

**Results.** The photometric method of measuring the mass concentration of dimedrol

in the working zone air is developed.

Methodology is based on the capabilities of dimedrolum to form the yellow associate of as a result of cooperating with acid dye bromothymol blue at pH 4.6 with subsequent extraction of well-educated connection in a chloroform and measuring of absorbancy of the got solutions. A range of measured concentration 0.1-0.5 mg/m<sup>3</sup>. A lower limit of a substance in the solution volume is 10 mkg. A lower limit of measuring in the air (at selection 60 dm<sup>3</sup> of air) is 0.1 mg/m<sup>3</sup>. The limit of a total relative mistake ( $\pm \delta$  at P=0,95) does not exceed 25%.

**Keywords:** dimedrol, working zone air, mass concentration, photometric method of measuring.

ном є нижній хлороформний шар, який утворюється після розділення фаз у ділильній лійці і який кількісно переносять до фотометричної кювети для вимірювання оптичної густини. Готують три серії градувальних розчинів. Вимірювання оптичної густини проводять одразу після розділення шарів та перенесення хлороформного шару до фотометричної кювети.

Будують градувальний графік залежності оптичної густини хлороформного ек-

тракту асоціату димедролу з барвником бромфеноловим синім (вісь ординат) від маси димедролу у мікрограмах (вісь абсцис). Для встановлення градувальної залежності отримані результати обробляють за методом найменших квадратів, визначаючи параметри *a* та *b* лінійної градувальної функції.

Градувальну залежність записують рівнянням (1):

$$D_{420} = a + b m_{\text{гр.}}, \quad (1)$$

де  $D_{420}$  — оптична густина розчину, що фотометрується;

$m_{\text{гр.}}$  — маса димедролу у відповідному градувальному розчині, мкг;

*a* — параметр регресії, що дорівнює довжині відрізка, який відсікає градувальна пряма на осі ординат;

*b* — параметр регресії, який дорівнює тангенсу кута нахилу градувальної прямої.

Отримана градувальна залежність описується рівнянням (2):

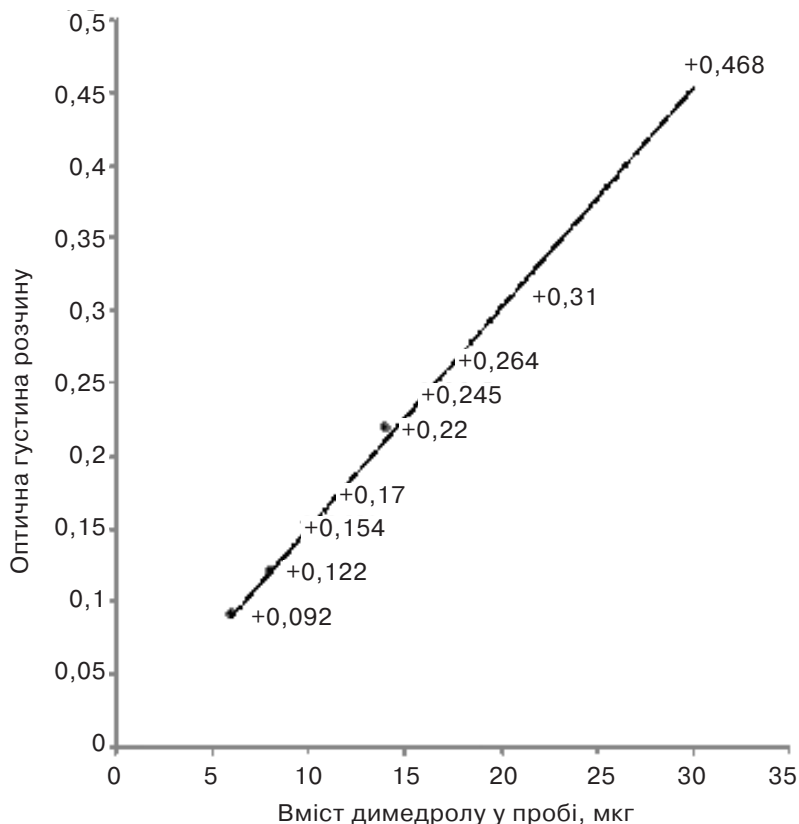
$$D = 0,0152 m_{\text{гр.}} - 0,0023. \quad (2)$$

Градувальну залежність оптичної густини розчинів від кількості димедролу наведено на рисунку.

Для вимірювання масової концентрації димедролу у повітрі робочої зони проби повітря протягують крізь фільтр АФА-ВП-20 за допомогою аспіраційного пристрою з об'ємною витратою 15,0 дм<sup>3</sup>/хв протягом 4 хвилин. Проводиться відбір двох паралельних проб повітря. Після закінчення відбору фільтри з речовиною за допомогою пінцета виймають з фільтротримачів та поміщають до мірних пробірок з притертими пробками місткістю 10 см<sup>3</sup>. Термін зберігання проб — не довше 3 діб.

Далі до мірної пробірки, куди внесено фільтр з відбраною пробою димедролу, додають для вилучення димедролу 5 см<sup>3</sup> розчину хлористоводневої кислоти з молярною концентрацією 0,01 моль/дм<sup>3</sup>, закривають пробкою і вміст перемішують протягом 15 хв. Із кожної пробірки відбирають по 4 см<sup>3</sup> розчину, переносять до мірної пробірки місткістю 10 см<sup>3</sup> з притертою пробкою і далі обробляють так само, як у

Рисунок  
Градувальна залежність оптичної густини розчину від вмісту димедролу





випадку приготування градуувальних розчинів. Розчин порівняння для фотометрування хлороформних екстрактів проби готують, обробляючи чистий фільтр АФА-ВП-20 одночасно та аналогічно з пробою. Отримані розчини переносять до фотометричних кювет і проводять вимірювання оптичної густини за вищевказаних умов.

Масову концентрацію димедролу  $\rho_i$ , мг/м<sup>3</sup> ( $i=1,2$ ), для кожної з паралельних проб повітря обчислюють за формулами (3 і 4):

$$\rho_i = \frac{m_i \times V_1}{V_{20} \times V_2} \quad (3),$$

$$\rho_i = \frac{(D_{420i} - a) \cdot V_1}{b \cdot V_{20} \cdot V_2} \quad (4),$$

де  $m_i$  — маса димедролу у 5 см<sup>3</sup> хлороформного екстракту, знайдена за градуувальним графіком, мкг;

$D_{420i}$  — оптична густина хлороформного екстракту  $i$ -тої паралельної проби;

$a$  та  $b$  — параметри градуувальної залежності;

$V_1$  — загальний об'єм екстракту після обробки фільтра, см<sup>3</sup>;

$V_2$  — об'єм екстракту, що взятий для аналізу, см<sup>3</sup>;

$V_{20}$  — об'єм відібраного повітря, зведений до нормальних умов, дм<sup>3</sup>.

Результати розрахунків заокруглюють і записують до другої значущої цифри.

Контроль збіжності проводять під час кожного виконання вимірювань. Розбіжність між результатами визначення масової концентрації димедролу у паралельних пробах визнають задовільною, якщо виконується умова (формула 5):

$$|\rho_1 - \rho_2| \leq 0,005d (\rho_1 + \rho_2), \quad (5)$$

де  $d$  — норматив контролю збіжності визначення масової концентрації димедролу, рівний 18%;

$\rho_1$  та  $\rho_2$  — результати визначення масової концентрації димедролу у паралельних пробах, мг/м<sup>3</sup>.

Якщо дані контролю збіжності задовільні, то за результат вимірювань масової концентрації димедролу у

повітрі робочої зони  $\rho_d$ , мг/м<sup>3</sup>, беруть середнє значення з двох результатів визначень  $\rho_1$  та  $\rho_2$ .

Результат вимірювання масової концентрації димедролу у повітрі робочої зони подають у такому вигляді:

**( $\rho_d \pm \Delta$ ) мг/м<sup>3</sup>, P=0,95**  
або **( $\rho_d$ ) мг/м<sup>3</sup>,  $\pm \delta$ , %, P=0,95.**

#### Висновок

Розроблено фотометричну методику вимірювання масової концентрації димедролу (дифенгідраміну гідрохлориду) у повітрі робочої зони. За своїми метрологічними характеристиками методика відповідає вимогам ДСТУ 12.1.005-88 та ДСТУ 8.010-99 і забезпечує визначення речовини на рівні половини значення гігієнічного нормативу (Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію МВВ № 081/12-0601-09 від 23.02.2009 р.).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. — С. 429-433.

2. Гарбарец М.А. Атлас фармакодинамики, фармакотерапии и токсикологии лекарственных веществ / М.А. Гарбарец. — Київ: Вища школа, 1979. — 184 с.

3. Chronic toxicity of diphenhydramine hydrochloride to a freshwater mussel, *Lampsilis siliquoidea*, in a flow-through, continuous exposure test system / J.R. Meinertz, T.M. Schreier, K.R. Hess, J.A. Bernardy // Bull Environ Contam Toxicol. 2012 Nov; 89 (5):970-4.

4. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose / D. Radovanovic, P.J. Meier, M. Guirguis, J.P. Lorent, H. Kupferschmidt // Hum. Exp. Toxicol. 2000 Sep; 19 (9):489-95.

5. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: ГОСТ 12.1.005-88. — Введ. 01.01.89. — М.: Изд-во стандартов, 1988. — 48 с.

6. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения: ГОСТ 8.010-99. — Введ. 01.06.2001 г. — К.: Госстандарт Украины, 2002. — 23 с.

7. Химическая энциклопедия: в 5 т / редкол.: И.Л. Кнунянц и др. — М., 1988. — Т. 1. — С. 394.

8. Бауер К. Анализ органических соединений / М.: Издательство иностранной литературы, 1953. — 469 с.

#### REFERENCES

1. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 [National Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv; 2008: 429-433.

2. Harbanets M.A. Atlas farmakodinamiki, farmakoterapii i toksikologii lekarstvennykh veshchestv [Atlas of Pharmacodynamics, Pharmacotherapy, and Toxicology of Medicinal Substances]. Kiev: Vyshcha Shkola; 1979: 184p.

3. Meinertz J.R., Schreier T.M., Hess K.R., Bernardy J.A. Bull Environ Contam Toxicol. 2012; 89 (5): 970-974.

4. Radovanovic D., Meier P.J., Guirguis M., Lorent J.P., Kupferschmidt H. Hum. Exp. Toxicol. 2000; 19 (9): 489-95.

5. Obshchiie sanitarno-gigienicheskie trebovaniia k vozdukhу rabochei zony : GOST 12.1.005-88 [General Sanitary-Hygienic Requirements to the Air of Occupational Zone]. Moscow : Izdatelstvo standartov; 1988: 48 p.

6. Gosudarstvennaia sistema obespecheniia yedinstva izmerezhenii. Metodiki vypolneniia izmerezhenii. Osnovnyie polozeniia: GOST 8.010-99 (Vved. 01.06.2001 g.) [National System of the Provision of the Traceability of Measurements. Main Statements]. Kiev: Gosstandart Ukrainy; 2002: 23 p.

7. Knuniants I.L. et al. (eds.) Khimicheskaia entsyklopediia: v 5 tomakh [Chemical Encyclopedia: in 5 Volumes]. Moscow; 1988; 1: 394.

8. Bauer K. Analiz organicheskikh soiedinenii [Analysis of Organic Compounds]. Moscow: izdatelstvo inostranoi literatury; 1953: 469 p.

Надійшла до редакції 10.10.2013.