

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-28-3>

УДК 613.6:615.2:543.4

ВИЗНАЧЕННЯ ГІДАЗЕПАМУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Зазуляк Т. С., Лотоцька-Дудик У. Б., Лобойко В. В., Шамлян О. В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Гідазепам – міжнародна непатентована назва активного фармацевтичного інгредієнта, на основі якого виготовляють лікарські препарати, що застосовуються як денні транквілізатори за наявності невротичних, психопатичних астеній, порушень сну і т. ін. В умовах фармацевтичного виробництва гідазепам може поступати в повітря робочої зони у вигляді аерозолю та негативно впливати на здоров'я працівників.

Метою роботи була розробка методики визначення гідазепаму в повітрі робочої зони, яка може застосовуватися для контролю гранично-допустимої концентрації речовини.

Матеріали та методи. Розробка методики здійснювалась з урахуванням вимог ДСТУ EN 482:2016. Фізико-хімічні властивості сполуки вивчалися на основі літературних даних, метод та оптимальні умови вимірювання речовини встановлювались експериментально. Обрахунок робочих характеристик методики та невизначеності результату вимірювання проводили відповідно до вимог і рекомендацій Eurachem та санітарного законодавства України.

Результати дослідження. Гідазепам за хімічною будовою належить до похідних бензодіазепіну, є кристалічним порошком, що визначає його агрегатний стан у повітрі, а саме – аерозоль. Визначення гідазепаму виконували спектрофотометричним методом за $\lambda = 283$ нм, як розчинник використали розчин хлоридної кислоти з молярною концентрацією 0,1 моль/дм³. Відбір проб повітря проводили шляхом аспірації аерозолю речовини з вловлюванням на фільтр АФА-ХП-20 з об'ємною витратою 10,0 дм³/хв протягом 10,0хв.

Встановлені робочі характеристики методики: робочий діапазон (мг/м³) – 0,05–0,20; розширена невизначеність виміру (U, %) – 17,5; збіжність (r, %) – 6,6; показник проміжної прецизійності (rf, %) – 9,0; показник відтворюваності (R, %) – 16,0; показник стабільності градувальної характеристики (K_{sp} , %) – 6,0.

Висновки. Розроблено методику визначення гідазепаму в повітрі робочої зони, яка відповідає вимогам до референс-методик, що використовуються для контролю державних медико-санітарних нормативів. Використано спектрофотометричний метод, який базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину речовини в УФ-області спектра за $\lambda = 283$ нм. Встановлені робочі характеристики методики забезпечують належний рівень точності та можуть бути використані для оцінювання достовірності результатів вимірювань.

Ключові слова: гідазепам, повітря робочої зони, методика вимірювання, робочі характеристики.

Вступ. Гідазепам – міжнародна непатентована назва активного фармацевтичного інгредієнта, на основі якого виготовляють лікарські препарати, що належать за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) до групи N05B A29 – анксиолітики, похідні бензодіазепіну [1]. Сьогодні гідазепам виробляють понад двадцять компаній світу, найбільші з яких AbaChemScene, LLC (США), SumitQuimica (Іспанія), J&H Chemical Co., ltd (Китай). Лікарські препарати з діючою речовиною гідазепам застосовуються як денні транквілізатори за наявності невротичних, психопатичних астеній, порушень сну і т. ін. У разі передозування чи підвищеної індивідуальної чутливості можливе виникнення побічних ефектів, властивих іншим транквілізаторам бензодіазепінового ряду, як-от сонливість, млявість, запаморочення, нудота, легка атаксія, розлади дихання, роботи шлунково-кишкового тракту, а також алергічні реакції [1; 10; 13].

В умовах фармацевтичного виробництва гідазепам може поступати в повітря робочої зони у вигляді аерозолю та негативно впливати на здоров'я працівників, що вказує на необхідність

розробки державного медико-санітарного нормативу допустимого вмісту гідазепаму в повітрі робочої зони та методики визначення концентрації речовини в повітрі, яка повинна відповідати вимогам до референс-методик, що використовуються для контролю державних медико-санітарних нормативів під час здійснення державного нагляду за умовами праці [7; 9; 12].

Мета дослідження – розробка методики визначення гідазепаму в повітрі робочої зони, яка може застосовуватися для контролю гранично-допустимої концентрації речовини.

Матеріали та методи. Розробка методики здійснювалась з урахуванням вимог ДСТУ EN 482:2016 [2]. Фізико-хімічні властивості сполуки вивчалися на основі літературних даних, метод та оптимальні умови вимірювання речовини встановлювались експериментально. Обрахунок робочих характеристик методики та невизначеності результату вимірювання проводили відповідно до вимог ДСТУ ISO 8466-1-2001, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-3:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-4:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-6:2005, EURACHEM/CITAC Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 2012 та В. Magnusson and U. Örnemark (eds.) Eurachem Guide, 2014 [3–6; 8; 14]. Як аналітичний референтний стандарт використано гідазепам виробництва Cayman Chemical Company, США (ідентифікаційний № 36421), зі вмістом основної речовини не менше ніж 95,0%.

Результати дослідження. Гідазепам за хімічною будовою належить до похідних бензодіазепіну, номер за CAS – 129186-29-4. Хімічна назва сполуки за IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) – 7-Бromo-2,3-дигідро-2-оксо-5-феніл-1H-1,4-бензодіазепін-1-оцтової кислоти гідрозид, 7-бром-1-(гідразинокарбоніл) метил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бензодіазепін-2-он, 2-(7-бromo-2-оксо-5-феніл-3H-1,4-бензодіазепін-1-іл)ацетогідрозид. Емпірична формула – $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$, структурна формула наведена на рис. 1 [11].

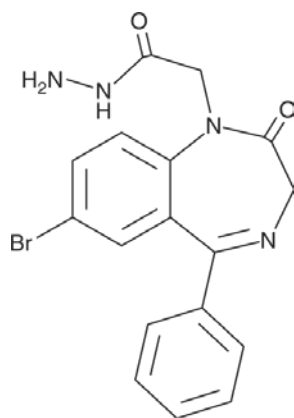


Рис. 1. Структурна формула гідазепаму

Гідазепам за агрегатним станом – кристалічний порошок білого чи злегка білого кольору з легким характерним запахом. Молекулярна маса сполуки – 387,2 г/моль, густина – 1,58 г/см³, температура кипіння – 675,6 °С, температура спалаху – 362,4 °С, добре розчиняється в диметилсульфоксиді, метанолі, практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етиловому спирті.

Рекомендоване значення гранично допустимої концентрації (ГДК) гідазепаму в повітрі робочої зони – 0,1 мг/м³, агрегатний стан у повітрі – аерозоль, належить до 2-го класу небезпечності.

Визначення гідазепаму виконували спектрофотометричним методом, який базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину речовини в УФ-ділянці спектра за $\lambda = 283$ нм з використанням кварцової кювети з шириною поглинаючого шару 10 мм. Відбір проб повітря

проводили шляхом аспірації аерозолі речовини з вловлюванням на фільтр АФА-ХП-20.

Для приготування градуювальних розчинів у мірні пробірки вносили робочий розчин гідазепаму в розчині хлоридної кислоти з молярною концентрацією 0,1 моль/дм³. Вміст гідазепаму в градуювальних розчинах становив відповідно 0,0; 5,0; 6,0; 8,0; 10,0; 14,0; 18,0 та 20,0 мкг, об'єм градуювальних розчинів – 10 см³.

Градувальну характеристику описує рівняння функціональної залежності (формула 1):

$$D_{283} = 0,00312m_{ep} + 0,01449 \quad (1)$$

де

D_{283} – оптична густина фотометрованого розчину, яку вимірюють за $\lambda = 283$ нм;

m_{ep} – маса гідазепаму у відповідному градуювальному розчині, мкг;

0,01449 – значення параметра регресії, що дорівнює довжині відрізка, який відсікає градуювальна пряма на осі ординат;

0,00312 – значення параметра регресії, який дорівнює тангенсу кута нахилу градуювальної прямої.

Графічне зображення лінійної градуювальної функції наведено на рис. 1.

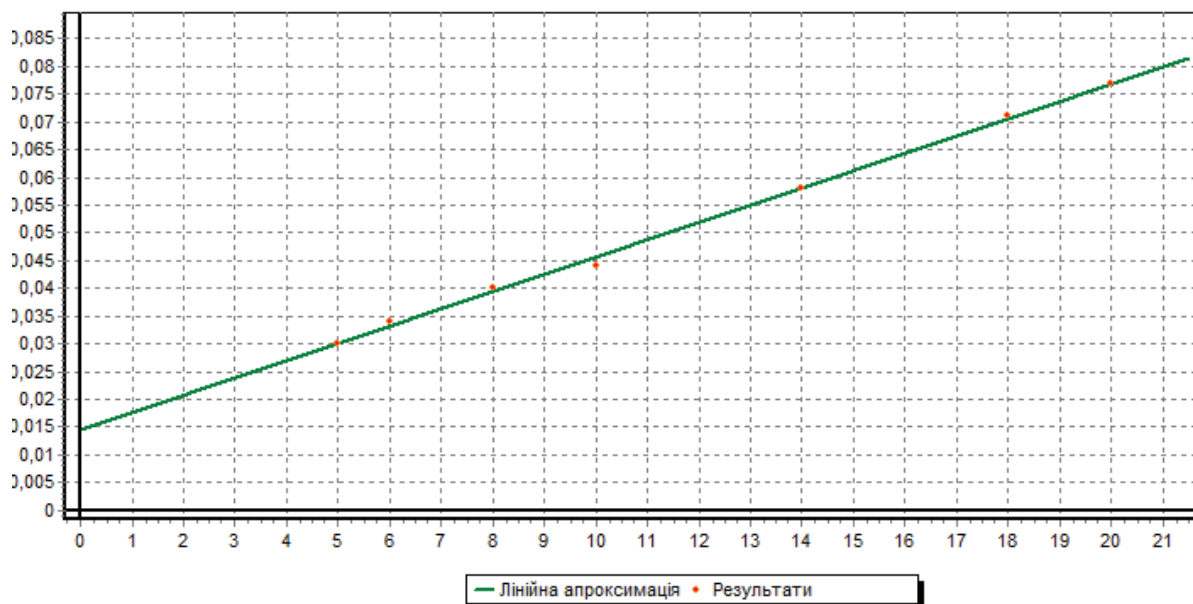


Рис. 1. Графічне зображення лінійної градуювальної функції залежності аналітичного сигналу від вмісту гідазепаму в градуювальних розчинах

Відбір проб повітря робочої зони здійснювали згідно з вимогами ДСТУ EN 482:2016 [2]. Повітря протягували за допомогою електроаспіратора крізь фільтр АФА-ХП-20 з об'ємною витратою 10,0 дм³/хв протягом 10,0 хвилин.

Після закінчення відбору фільтр з речовиною за допомогою пінцета виймали з фільтро-тримача, поміщали в конічну колбу місткістю 25 см³ і накривали пробкою. Строк зберігання проб – не довше ніж 1 добу за температури не вище ніж 20 °С та за відносної вологості повітря не більше ніж 75%.

Для обробки відібраної проби в колбу з фільтром додавали приблизно (5–6) см³ розчину хлоридної кислоти з молярною концентрацією 0,1 моль/дм³ та струшували за допомогою струшувача лабораторного впродовж (4–5) хв для екстракції речовини з фільтра. Процедуру екстракції повторювали з тією самою кількістю розчину хлоридної кислоти, об'єднували екстракти в мір-

ній пробірці, доводили об'єм екстрактів до позначки 10 см³ розчином хлоридної кислоти та закривали притертою пробкою. Одержували розчин підготовленої проби. Розчин порівняння готували, обробляючи чистий фільтр АФА-ХП-20 одночасно й аналогічно з пробою. Далі підготовлену пробу переносили у дві кварцові кювети та проводили паралельні вимірювання оптичної густини двох отриманих проб ($i = 1, 2$) за попередньо вказаними умовами.

Масову концентрацію гідазепаму в пробі Y_i , мг/м³ обчислювали за формулами 2 та 3:

$$Y_i = \frac{m_i}{V_{20}} \quad (2)$$

або

$$Y_i = \frac{S - a}{b \times V_{20}} \quad (3)$$

де

D_{283i} – оптична густина розчину i -тої проби;

m_i – маса гідазепаму в i -тій пробі, знайдена за градуювальною характеристикою, мкг;

V_{20} – об'єм відібраного повітря, зведений до стандартних умов, дм³;

a та b – параметри градуювальної характеристики (відповідно 0,01449 та 0,00312);

i – номер проби ($i = 1, 2$).

Встановлені робочі характеристики методики визначення гідазепаму в повітрі робочої зони наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Робочі характеристики методики визначення гідазепаму в повітрі робочої зони

Назва характеристик	Значення характеристик
Робочий діапазон (мг/м ³)	0,05–0,20
Межа кількісного визначення (мг/м ³)	0,05
Розширена невизначеність виміру (U , %)	17,5
Показник прецизійності в умовах повторюваності (збіжність) (r , %)	6,6
Показник проміжної прецизійності (r_p , %)	9,0
Показник відтворюваності (R , %)	16,0
Показник стабільності градуювальної характеристики (K_p , %)	6,0

Як видно з таблиці 1, нижня межа робочого діапазону охоплює не вище ніж $\frac{1}{2}$ значення встановленої гранично допустимої концентрації гідазепаму в повітрі робочої зони. Невизначеність вимірювання й показники для оцінювання достовірності результатів вимірювань відповідають вимогам до референс-методик, що використовуються для контролю державних медико-санітарних нормативів згідно з наказом МОЗ від 10.08.2023 за № 1442 [9].

Результати вимірювань масової концентрації гідазепаму в повітрі робочої зони (Y) наводять у вигляді – Y , мг/м³ з розширеною невизначеністю результату вимірювання U , %, або – Y , мг/м³ з розширеною невизначеністю результату вимірювання U_y , мг/м³. Також можна подати в скороченому вигляді – $Y(U)$ ($k = 2$), або $Y(U_y)$ ($k = 2$), де U_y – абсолютне значення розширеної невизначеності вимірювань, мг/м³, k – коефіцієнт охоплення, рівний 2.

Висновки. Розроблено методику визначення гідазепаму в повітрі робочої зони, яка відповідає вимогам до референс-методик, що використовуються для контролю державних медико-санітарних нормативів. Використано спектрофотометричний метод, який базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину речовини в УФ-ділянці спектра за $\lambda = 283$ нм. Встановлені робочі характеристики методики забезпечують належний рівень точності та можуть бути використані для оцінювання достовірності результатів вимірювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. АТС-класифікація. Засоби, що діють на нервову систему // Компендіум – лікарські препарати : вебсайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/n/> (дата звернення 05.09.2024).
2. ДСТУ EN 482:2016. Повітря робочої зони. Загальні вимоги до характеристик методик вимірювання вмісту хімічних речовин (EN 482:2012+A1:2015, IDT). Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2016. 22 с.
3. ДСТУ ISO 8466-1-2001. Якість води. Визначання градувальної характеристики методик кількісного хімічного аналізу. Частина 1. Статистичне оцінювання лінійної градувальної характеристики (ISO 8466-1:1990, IDT). Київ : Держстандарт України, 2002. 13 с.
4. ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 2. Основний метод визначення повторюваності і відтворюваності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-2-2003, IDT). Київ : Держспоживстандарт України, 2006. 49 с.
5. ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-3:2005. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 3. Проміжні показники прецизійності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-3-2003, IDT). Київ : Держспоживстандарт України, 2006. 28 с.
6. ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-4:2005. Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 4. Основний метод визначення правильності стандартного методу вимірювання (ГОСТ ИСО 5725-4-2003, IDT). Київ : Держспоживстандарт України, 2006. 34 с.
7. Зазуляк Т. С. Шкідливі хімічні фактори виробництва лікарських засобів. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2021. Вип. 22. С. 94–109.
8. Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань : Настанова Eurachem / за ред. Б. Магнуссона та У. Ернемарка (B. Magnusson and U. Örnemark (eds.) Eurachem Guide, 2014): переклад другого видання 2014 р. Київ : ТОВ «Юрка Любченка», 2016. 92 с.
9. Про визначення референс-методик, що використовуються для контролю державних медико-санітарних нормативів (параметрів безпечності) під час здійснення державного нагляду (контролю) : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10 серпня 2023 р. № 1442. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1490-23#Text> (дата звернення: 05.09.2024).
10. Brandt J., Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*. 2017 Dec. 17 (4). P. 493–507. DOI: 10.1007/s40268-017-0207-7.
11. Gidazepam. National Institutes of Health (NIH) // PubChem : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121919> (дата звернення 12.09.2024).
12. Kuzminov B.P., Zazulyak T.S. Medicinal products as a causative agent of occupational diseases in pharmaceutical workers (literature review). *Medichni perspektivi*. 2022. 27 (4). P. 58–64. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271172.
13. Maskell Peter D., Wilson Gemma, Manchester Kieran R. Designer Benzodiazepines Gidazepam and Desalkylgidazepam (Bromonordiazepam): What Do We Know? *Journal of Analytical Toxicology*. 2023. Vol. 47 (4). P. 324–331. DOI: 10.1093/jat/bkad004.
14. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement : EURACHEM/CITAC Guide CG 4 / editors: S L R Ellison (LGC, UK) A Williams (UK), 2012. 141 p.

REFERENCES

1. ATS-klyasyfikatsiia (2024). Zasoby, shcho diiut na nervovu systemu [ATS classification. Means acting on the nervous system]. Compendium – medicines: Retrieved from <https://compendium.com.ua/uk/atc/n/> [in Ukrainian].
2. DSTU EN 482:2016 (2016). Povitria robochoi zony. Zahalni vymohy do kharakterystyk metodyk vymiriuvannya vmistu khimichnykh rehovyn [The air of the working area. General requirements for the characteristics of methods for measuring the content of chemical substances] (EN 482:2012+A1:2015, IDT). Kyiv, 22 p. [in Ukrainian].
3. DSTU ISO 8466-1-2001. Yakist vody. Vyznachannya hraduiivalnoi kharakterystyky metodyk kilkisnoho khimichnoho analizu. Chastyna 1. Statystychno otsiniuvannya liniinoi hraduiivalnoi kharakterystyky [Water quality. Determination of grading characteristics of methods of quantitative

chemical analysis. Part 1. Statistical evaluation of the linear grading characteristic] (ISO 8466-1:1990, IDT). Kyiv, 213 p. [in Ukrainian].

4. DSTU GOST ISO 5725-2:2005. Tochnist (pravylnist i pretsyziinist) metodiv ta rezultativ vymiriuvannia. Chastyna 2. Osnovnyi metod vyznachennia povtoriuvanosti i vidtvoriuvanosti standartnoho metodu vymiriuvannia [Accuracy (correctness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for determining the repeatability and reproducibility of a standard measurement method] (GOST ISO 5725-2-2003, IDT). Kyiv, 49 p. [in Ukrainian].

5. DSTU GOST ISO 5725-3:2005. Tochnist (pravylnist i pretsyziinist) metodiv ta rezultativ vymiriuvannia. Chastyna 3. Promizhni pokaznyky pretsyziinosti standartnoho metodu vymiriuvannia [Accuracy (correctness and precision) of measurement methods and results. Part 3. Intermediate indicators of precision of the standard measurement method] (GOST ISO 5725-3-2003, IDT). Kyiv, 28 p. [in Ukrainian].

6. DSTU GOST ISO 5725-4:2005. Tochnist (pravylnist i pretsyziinist) metodiv ta rezultativ vymiriuvannia. Chastyna 4. Osnovnyi metod vyznachennia pravylnosti standartnoho metodu vymiriuvannia [Accuracy (correctness and precision) of measurement methods and results. Part 4. The main method of determining the correctness of the standard measurement method] (GOST ISO 5725-4-2003, IDT). Kyiv, 34 p. [in Ukrainian].

7. Zazuliak T.S. (2021). Shkidlyvi khimichni faktory vyrobnytstva likarskykh zasobiv [Harmful chemical factors in the production of medicines]. Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny. 22, 94–109 [in Ukrainian].

8. Editor, Magnusson B., & Editor, Örnemark U. (Eds.). (2016). Eurachem Guide: Prydatnist analitychnykh metodiv dlia konkretnoho zastosuvannia. Nastanova dlia laboratorii z validatsii metodiv ta sumizhnykh pytan [The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics]. Kyiv: LLC “Yurka Liubchenka” [in Ukrainian].

9. Pro vyznachennia referens-metodyk, shcho vykorystovuiutsia dlia kontroliu derzhavnykh medyko-sanitarnykh normatyviv (parametriv bezpechnosti) pid chas zdiisnennia derzhavnoho nahliadu (kontroliu) [On the definition of reference methods used to control state medical and sanitary standards (safety parameters) during state supervision (control)]: order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 10, 2023, № 1442. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1490-23#Text> [in Ukrainian].

10. Brandt, J., & Leong, C. (2017). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D.*, 17 (4), 493–507. DOI: 10.1007/s40268-017-0207-7.

11. Gidazepam. National Institutes of Health (NIH) (2024). PubChem: Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121919>.

12. Kuzminov, B.P., & Zazulyak, T.S. (2022). Medicinal products as a causative agent of occupational diseases in pharmaceutical workers (literature review). *Medichni perspektivi*, 27 (4), 58–64. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271172 [in Ukrainian].

13. Maskell Peter D., Wilson Gemma, & Manchester Kieran R. (2023). Designer Benzodiazepines Gidazepam and Desalkygidazepam (Bromonordiazepam): What Do We Know? *Journal of Analytical Toxicology*, 47 (4), 324–331. DOI: 10.1093/jat/bkad004.

14. Ellison, S.L.R., & Williams, A. (Eds.). (2012). Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement : EURACHEM/CITAC Guide CG 4. EURACHEM.

DETERMINATION OF HYDAZEPAM IN THE AIR OF THE WORKING AREA OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Zazulyak T.S., Lototska-Dudyk U.B., Loboyko V.V., Shamlyan O.V.

Abstract. Gidazepam is the international non-proprietary name of the active pharmaceutical ingredient, on the basis of which drugs are manufactured that are used as daytime tranquilizers for neurotic, psychopathic asthenia, sleep disorders, etc. In the conditions of pharmaceutical production, hidazepam can enter the air of the working area in the form of an aerosol and negatively affect the health of workers.

The aim of the work was to develop a technique for determining gidazepam in the air of the working area, which can be used to control the maximum permissible concentration of the substance.

Materials and methods. The methodology was developed using the requirements of DSTU EN 482:2016. The physicochemical properties of the compound were studied on the basis of literature data, the method and optimal conditions for measuring the substance were established experimentally. Calculation the working characteristics of the method and the uncertainty of the measurement result was carried out in accordance with the requirements and recommendations of Eurachem and the sanitary legislation of Ukraine.

Research results. Gidazepam by its chemical structure belongs to benzodiazepine derivatives, by its aggregate state it is a crystalline powder, which determines its aggregate state in the air, namely, an aerosol. Hidazepam was determined by the spectrophotometric method at $\lambda = 283$ nm, using a solution of hydrochloric acid with a molar concentration of 0.1 mol/dm^3 as a solvent. Air sampling was carried out by aspiration of an aerosol of the substance with capture on filter with a volumetric flow rate of $10.0 \text{ dm}^3/\text{min}$ for 10.0 minutes.

The established working characteristics of the technique: working range (mg/m^3) – 0.05–0.20; extended measurement uncertainty (U , %) – 17.5; precision (r , %) – 6.6; indicator of intermediate precision (r_p , %) – 9.0; reproducibility index (R , %) – 16.0; stability indicator of the grading characteristic (K_{gr} , %) – 6.0.

Conclusions. A technique for determining gidazepam in the air of the working area has been developed, which meets the requirements for reference methods used to control state medical and sanitary standards. A spectrophotometric method was used, which is based on measuring the intrinsic light absorption of the substance solution in the UV region of the spectrum at $\lambda = 283$ nm. The established operating characteristics of the technique provide the appropriate level of accuracy and can be used to assess the reliability of measurement results.

Key words: *hydazepam, air of the working area, measurement method, working characteristics.*

Зазуляк Тетяна Степанівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Лотоцька-Дудик Уляна Богданівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8457>

Лобойко Володимир Володимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8209-7333>

Шамлян Олена Володимирівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2696-5022>

Надійшла до редакції 23.10.2024