УДК: 613.6.02:615.9:615.21/26:615.218.3

Гігієнічна регламентація вмісту лоратадину в атмосферному повітрі з розробкою методики кількісного визначення

Б.П.Кузьмінов[1], Г.А.Дмитренко[2], С.С.Солдатенко[2], Т.С.Зазуляк[1], О.Б.Кузьмінов[1]

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України (Львів, Україна)
[2]Інститут гігієни та медичної екології імені О.М.Марзєєва НАМН України (Київ, Україна)
toxcentr@rambler.ru

Проведено первинну токсикологічну оцінку лоратадину з розрахунком орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) для атмосферного повітря населених місць та розроблено флуорометричну методику кількісного визначення речовини у повітрі. Встановлено, що лоратадин за параметрами гострої токсичності відноситься до речовин помірно небезпечних (3 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). Володіє середньовираженим подразнювальним ефектом при потраплянні на слизову оболонку очей, проявляє значну кумулятивну активність. ОБРВ лоратадину в атмосферному повітрі населених місць становить 0,001 мг/м^3. Методика вимірювання масової концентрації лоратадину в атмосферному повітрі за своїми метрологічними характеристиками відповідає вимогам ГОСТ 12.1.005-88 та ГОСТ 8.010-99 (Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію методики – МВВ № 081/12-0411-07 від 20.02.2007 р.).

Ключові слова: *лоратадин, токсикологічна оцінка, гігієнічний норматив, атмосферне повітря, методика вимірювання концентрації.*

Гигиеническая регламентация содержания лоратадина в атмосферном воздухе с разработкой методики количественного определения

Б.П.Кузьминов, Г.А.Дмитренко, С.С.Солдатенко, Т.С.Зазуляк, А.Б.Кузьминов

Проведена первичная токсикологическая оценка лоратадина с расчетом ориентировочно безопасного уровня влияния (ОБУВ) для атмосферного воздуха населенных мест и разработана методика количественного определения вещества в воздухе. Установлено, что лоратадин по параметрам острой токсичности относится к веществам умеренно опасным (3 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76). Владеет средневыраженным раздражающим эффектом при попадании на слизистую оболочку глаз, проявляет значительную кумулятивную активность. ОБУВ лоратадина в атмосферном воздухе населенных мест 0,001 мг/м^3. Методика измерения массовой концентрации лоратадина в атмосферном воздухе по своим метрологическим характеристикам отвечает требованиям ГОСТ 12.1.005-88 и ГОСТ 8.010-99 (Свидетельство Укрметртестстандарта об аттестации методики – МВВ № 081/12-0411-07 от 20.02.2007 г.).

Ключевые слова: *лоратадин, токсикологическая оценка, гигиенический норматив, методика измерения концентрации.*

Hygienic regulation of loratadine content in atmospheric air with development of methodology of quantitative determination

B.P.Kuzminov, G.A.Dmitrenko, S.S.Soldatenko, T.S.Zazulyak, A.B.Kuzminov

Primary toxicological evaluation of loratadine has been carried out, with calculation of the Approximately Safe Level of Impact (ASLI) within the air of populated areas. Fluorometric method of quantification has been then developed to measure the level of loratadine in the air. It has been found that loratadine by the parameters of acute toxicity fits grade 3 (moderately hazardous substances according to the GOST 12.1.007-76). Loratadine has medium irritating effect, when it comes into contact with conjunctiva, showing significant cumulative activity. ASLI of loratadine in the air of populated areas is 0.001 mg/m^3. Method of measuring mass concentration of loratadine in the air meets the requirements of GOST 8.010-99 and GOST 12.1.005-88 by its metrological characteristics (Ukrmetrteststandart certificate of attestation method – MVI № 081/12-0411-07 20.02.2007).

Key words: *loratadine, toxicological evaluation, hygienic norm, methods of measuring mass concentration.*

Вступ

Лоратадин – один з представників групи протигістамінних препаратів 2-го покоління, що блокують Н1-рецептори. Препарати цієї групи зменшують реакцію організму на гістамін, знімають

© Кузьмінов Б.П., Дмитренко Г.А., Солдатенко С.С., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б., 2013
© Kuzminov B.P., Dmitrenko G.A., Soldatenko S.S., Zazulyak T.S., Kuzminov A.B., 2013

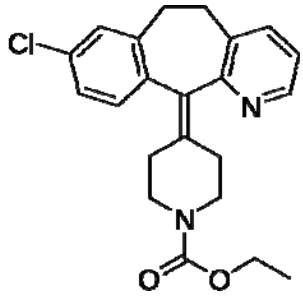
спазми гладкої мускулатури, зменшують проникність капілярів, попереджують розвиток набряку тканин, що викликається гістаміном, зменшують гіпотензивну дію гістаміну, перебіг алергічних реакцій. Під впливом протигістамінних препаратів знижується токсичність гістаміну (Абатуров, 2008).

Промисловий випуск протигістамінних препаратів, які містять субстанцію лоратадин, здійснюють ПАТ «Лекхім-Харків» (м. Харків), ПАТ «Фармак» (м. Київ), ПАТ «Київмедпрепарат» (м. Київ), ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ). Гігієнічний норматив допустимого вмісту лоратадину в атмосферному повітрі та метод кількісного визначення цієї фармакологічної субстанції у повітрі не розроблені.

У зв'язку з цим метою роботи була первинна токсикологічна оцінка лоратадину з розрахунком орієнтовно безпечного рівня впливу для атмосферного повітря населених місць та розробка методики кількісного визначення речовини у повітрі.

Методика

Лоратадин – етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта-[1,2-b]піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти. Реєстраційний номер: CAS 79794-75-5. Синоніми: Веро-Лоратадин, Кларитин, Ломелан, Лоратин, Кларотадин. Фаромакологічна група – антигістамінні, протиалергічні, антиексудативні, протисвербіжні препарати. Хімічний клас: похідне піперидину. Емпірична формула: $C_{22}H_{23}N_2ClO_2$. Структурна формула:



Молекулярна маса: 382,9. Агрегатний стан: кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Агрегатний стан в повітрі: пил, аерозоль. Розчинність: помірно розчинний в воді, дуже мало розчинний в гексані, практично нерозчинний в спирті і хлороформі. Температура плавлення: 131–135°С. Запах слабкий, характерний для пеніцилінів. Вміст основної речовини від 98,5% до 102,0 % в перерахунку на суху речовину. Мінімальна добова терапевтична доза (МДТД) – 0,01 г, найвища добова терапевтична доза (НДТД) – 0,16 г.

Параметри токсичності лоратадину і характер його біологічної дії на організм встановлювали на нелінійних білих щурах, мишах, мурчаках та кролях у відповідності з методичними документами (МУ №2102-79, 1980; МУ №2196-80, 1980; МУ № 1.1.578-96, 1997). Кумулятивну активність оцінювали за величиною коефіцієнта кумуляції (Kcum), встановленого в тесті «субхронічної токсичності» за методикою Ліма і співавторів (Lim et al., 1961).

Розробку методики вимірювання масової концентрації лоратадину в атмосферному повітрі проводили шляхом підбору аналітичного методу визначення речовини, побудови градуювальної залежності аналітичного сигналу від маси речовини у розчині, а також встановлення характеристик похибки вимірювання і нормативів контролю у відповідності з ГОСТ 12.1.005-88 та ГОСТ 8.10-99 (Реброва, 2002; Harvey, 2000).

Результати та обговорення

Середньосмертельні дози (DL_{50}) лоратадину при пероральному введенні становлять: для білих мишей-самок – 1980 мг/кг, для білих мишей-самців – 2375 мг/кг, білих щурів-самок – 6150 мг/кг (3 клас небезпеки, речовини помірно небезпечні, ГОСТ 12.1.007-76).

Коефіцієнт видової чутливості дорівнює 3,08 (виражена чутливість лабораторних тварин до дії лоратадину). Статева чутливість не виражена.

Внесення лоратадину у кон'юнктивальний мішок ока кроля спричиняє середньовиражену пошкоджуючу дію (4 бали) на слизові оболонки. Резорбтивно-токсична та місцево-подразнювальна дія при занурюванні хвостів білих мишей у насичений водний розчин лоратадину відсутня. Поріг гострої

інгаляційної дії (Lim_{ac}), встановлений на білих щурах за критерієм впливу на центральну нервову систему, знаходиться на рівні 900 мг/м^3.

Коефіцієнт кумуляції K_{cum} препарату складає 1,92, що вказує на значну кумулятивну активність лоратадину.

Розрахунок ОБРВ лоратадину в атмосферному повітрі проведений у відповідності з рекомендованими МОЗ України методичними вказівками «Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» (затверджені наказом МОЗ України № 485 від 07.10.2004 р.).

Розрахункові величини становили: за формулою №32 (з врахуванням відносної молекулярної маси від 32 до 600) – 0,0012 мг/м^3; за формулами №62 та №63 (з врахуванням МДТД та НДТД) – 0,03 мг/м^3 та 0,055 мг/м^3; за формулами №28, №72, №73 (з врахуванням значень параметрів токсикометрії – DL_{50}, Lim_{ac}, $K_к$) – від 0,17 мг/м^3 до 0,039 мг/м^3. Середньогеометрична, середньозважена розрахункова величина ОБРВ лоратадину в атмосферному повітрі населених місць рівна 0,0039 мг/м^3. Корекцію величини ОБРВ, встановленої розрахунковим шляхом, здійснювали за формулою (1):

$ОБРВ = 0,0015 + 0,075\ ОБРВ_р$ (1)

$ОБРВ = 0,0015 + 0,075 \cdot 0,0039$

$ОБРВ = 0,00017925 \sim 0,0018$ мг/м^3,

де: ОБРВ – відкоректована величина гігієнічного нормативу; $ОБРВ_р$ – величина гігієнічного нормативу, здійснена розрахунковим шляхом.

Відкоректована розрахункова величина ОБРВ в атмосферному повітрі населених місць лоратадину знаходиться на рівні 0,0018 мг/м^3, але враховуючи, що лоратадин володіє значними кумулятивними властивостями, як тимчасовий норматив препарату в атмосферному повітрі рекомендовано орієнтовно безпечний рівень впливу 0,001 мг/м^3. Норматив внесено до списку «Орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ) забруднюючих речовин в атмосферному повітрі населених місць», затвердженого постановою Головного державного санітарного лікаря України №9 від 15.04.2013 р.

Розроблена методика визначення масової концентрації лоратадину в атмосферному повітрі базується на флуорометричному вимірюванні інтенсивності флуоресценції розчину речовини в суміші: ацетонітрил, натрію дигідрофосфат з молярною концентрацією 0,086 моль/дм^3, кислота ортофосфорна (масова частка 87%), змішаних в об'ємному співвідношенні 35:64,7:0,3.

Методика забезпечує виконання вимірювань масової концентрації лоратадину в атмосферному повітрі в діапазоні від 0,0005 мг/м^3 до 0,002 мг/м^3 з відносною сумарною похибкою, що не перевищує δ =±25 % при P=0,95. Межа виявлення лоратадину в об'ємі проби, який аналізується, – 0,25 мкг, нижня межа вимірювання масової концентрації лоратадину в повітрі (при відборі 500 дм^3 повітря) – 0,0005 мг/м^3. Значення нормативів оперативного контролю при P=0,95 та n=2: збіжність (d) – 5%; відтворюваність (D) – 13,3%; похибка вимірювання (K) – 11%. Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію методики – МВВ № 081/12-0411-07 від 20.02.2007 р.

Відбір проб атмосферного повітря проводиться з концентруванням речовини на фільтр АФА-ВП-20 за допомогою аспіраційного пристрою з об'ємною витратою 20 дм^3/хв упродовж 25 хвилин. Далі фільтр з лоратадином за допомогою пінцета поміщають у стакан, доливають вищенаведену суміш для вилучення речовини. Отримані екстракти переносять у градуйовані пробірки та доводять об'єм розчину сумішшю до 10 см^3.

Умови флуорометричного визначення: довжина хвилі поглинання – 295 нм; довжина хвилі випромінювання – 450 нм; робоча довжина кювети – 10 мм; ширина щілин: для світла, яке поглинається, – 10 нм, яке випромінюється, – 5 нм.

Отримана градуювальна залежність описується рівнянням (2):

$F_i = 45,0392 m_i + 32,5185$ (2)

Масову концентрацію лоратадину ρ_i, мг/м^3 (i=1,2) для кожної з паралельних проб повітря обчислюють за формулами 3 та 4:

$$\rho_i = \frac{m_i}{V_{20}} \quad (3)$$

або

$$\rho_i = \frac{F_i - a}{b \cdot V_{20}} \quad (4)$$

де: m_i – маса лоратадину в розчині, знайдена за градуювальним графіком, мкг; F_i – величина аналітичного сигналу, яка відповідає інтенсивності флуоресценції розчину; *a* та *b* – параметри градуювальної залежності; V_{20} – об'єм відібраного повітря, зведений до нормальних умов, дм^3.

Результати розрахунків заокруглюють і записують до другої значущої цифри.

Впровадження у практику санітарно-епідеміологічної служби України розробленого гігієнічного регламенту допустимого вмісту лоратадину в атмосферному повітрі та методу контролю концентрації дозволить провести профілактичні заходи по відверненню негативного впливу речовини на здоров'я населення.

Висновки

1. Лоратадин за параметрами гострої токсичності відноситься до речовин помірно небезпечних (3 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). Володіє середньовираженим подразнювальним ефектом при потраплянні на слизову оболонку очей, проявляє значну кумулятивну активність. ОБРВ лоратадину в атмосферному повітрі населених місць становить 0,001 мг/м^3.
2. Розроблено флуорометричну методику вимірювання масової концентрації лоратадину в атмосферному повітрі. За своїми метрологічними характеристиками методика відповідає вимогам ГОСТ 12.1.005-88 та ГОСТ 8.010-99 і забезпечує визначення речовини на рівні половини значення гігієнічного нормативу.

Список літератури

Абатуров А.Е. Лоратадин – антигистаминное средство II поколения // Здоровье ребенка. – 2008. – №3 (12). – С. 51–55. /Abaturov A.Ye. Loratadin – antigistaminnoye sredstvo II pokoleniya // Zdorovye rebenka. – 2008. – №3 (12). – S. 51-55./

МВ №2.2.6-2004. Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць: Методичні вказівки. – Київ, 2004. – 27с. /MV №2.2.6-2004. Obgruntuvannya oriyentovnykh bezpechnykh rivniv vplyvu (OBRV) khimichnyh rechovyn v atmosfernomu povitri naselenykh mists': Metodychni vkazivky. – Kyiv, 2004. – 27s./

МУ №2196-80. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны: Методические указания. – М., 1980. – 19с. /MU № 2196-80. Metodicheskiye ukazaniya k postanovke issledovaniy po izucheniyu razdrazhayushchikh svoystv i obosnovaniyu predel'no dopustimykh kontsentratsiy izbiratel'no deystvuyushchikh razdrazhayushchikh veshchestv v vozdukhe rabochey zony: Metodicheskiye ukazaniya. – M., 1980. – 19 s./

МУ №2102-79. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: Методические указания. – М., 1980. – 28с. /MU №2102-79. Otsenka vozdeystviya vrednykh khimicheskikh soyedineniy na kozhnyye pokrovy i obosnovaniye predel'no dopustimykh urovney zagryazneniya kozhi: Metodicheskiye ukazaniya. – M., 1980. – 28s./

МУ №1.1.578-96. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания. – М., 1997. – 11с. /MU №1.1.578-96. Trebovaniya k postanovke eksperimental'nykh issledovaniy po obosnovaniyu predel'no dopustimykh kontsentratsiy promyshlennykh khimicheskikh allergenov v vozdukhe rabochey zony i atmosfery: Metodicheskie ukazaniya. – M.; 1997. – 11s./

Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312с. /Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. – M.: MediaSfera, 2002. – 312s./

Harvey D. Modern Analytical Chemistry. – Boston: Quebecor Printing Book Group/Kingsport, 2000. – 798p.

Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E.A. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1961. – Vol.1, 130. – P. 336–353.

Представлено: І.В.Завгородній / Presented by: I.V.Zavgorodniy
Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky
Подано до редакції / Received: 31.10.2013