**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азота оксид и азота диоксид в газах медицинских** |  | **ОФС.1.2.2.2.0032** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Методы определения азота оксида и азота диоксида в газах основаны на использовании хемилюминесценции (метод 1), индикаторных трубок (метод 2), недисперсионного инфракрасного метода (метод 3), спектрофотомерии (метод 4), газовой хроматографии (метод 5) и элекрохимической детекции (метод 6).

**Метод 1**

Метод основан на реакции азота оксида (NO) с озоном (O3), при которой образуется азота диоксид (NO2). Часть образовавшегося NО2находится в фотохимическом возбуждённом состоянии. При переходе в основное состояние возбуждённые молекулы NО2 излучают свет в диапазоне длин волн от 590 до 3000 нм. Интенсивность излучения зависит от содержания NО, давления и присутствия других газов.

Схема хемилюминесцентного анализатора показана на рис. 1.



Рисунок 1 – Схема хемилюминесцентного анализатора

1 – ввод пробы; 2 – насос для прокачивания пробы; 3 – электромагнитный клапан; 4 – конвертер NO2/NO; 5 – регулятор потока; 6 – регулятор давления; 7 – реакционная камера; 8 – фотоэлектронный множитель; 9 – блок электронной обработки данных; 10 – ввод кислорода; 11 – регулятор давления; 12 – регулятор озона; 13 – фильтр для озона; 14 – блок регистрации данных; 15 – сброс газа

В зависимости от давления в реакционной камере различают газоанализаторы атмосферного и низкого давления. Газоанализаторы, имеющие встроенные конвертеры NO2/NO, выдают аналитические сигналы по NO, NOх и NО2 одновременно или последовательно.

Диапазон измерений хемилюминесцентных газоанализаторов составляет от 0 до 20000 мг/м3. Минимальный рабочий диапазон измерений составляет от 0 до 200 мг/м3. Интенсивность хемилюминесцентного свечения (химической люминесценции) пропорциональна концентрации азота оксида и регистрируется фотоэлектронным умножителем, используемым в качестве детектора.

Точность результатов измерений достигается введением поправок выходного сигнала газоанализатора с помощью корректировочных кривых (указывается производитель газоанализатора) или калибровкой с использованием газов.

**Метод 2**

Метод основан на изменении окраски массы-наполнителя индикаторных трубок при взаимодействии с определяемым компонентом в анализируемой пробе и измерении длины прореагировавшего слоя.

Метод применим для оценки качества газа в нестационарных, полевых условиях.

Индикаторные трубки – герметичные цилиндрические трубки, состоящие из инертного прозрачного материала и сконструированные с учётом возможности пропускания через них газа. Содержат реагент, подходящий для визуализации обнаруживаемого вещества, адсорбированный на инертном носителе, и, при необходимости, дополнительные верхние слои и/или адсорбирующие фильтры для удаления веществ, которые могут взаимодействовать с обнаруживаемым веществом. Слой индикатора содержит либо один реагент, позволяющий обнаружить определённое вещество, либо несколько реагентов для обнаружения нескольких веществ (однослойные и многослойные трубки).

Длина слоя, изменившего окраску, является функцией и мерой содержания определяемого компонента и объёма отобранной на анализ пробы. Значение содержания определяемого компонента в анализируемой пробе определяется по шкале, нанесённой на индикаторную трубку.

Испытания проводят путём пропускания требуемого объёма газа через индикаторную трубку. Длина окрашенного слоя или интенсивность изменения цвета на градуировочной шкале является функцией и мерой массовой концентрации определяемого компонента. Проверка индикаторных трубок проводится в соответствии с инструкциями изготовителя.

*Подготовка к измерению*. Проводится согласно инструкциям изготовителя или следующим образом. Устройство для подачи газа подсоединяют к регулятору давления с игольчатым клапаном. Соединяют гибкий шланг трубки с Т-образным участком клапана и продувают систему (рис. 2).



Рисунок 2 – Прибор для индикаторных трубок

1 – подача газа; 2 – регулятор давления; 3 – игольчатый клапан; 4 – T-образный участок; 5 – индикаторная трубка; 6 – насос для индикаторной трубки; 7 – открытый конец для выхода газа в атмосферу.

Открытый конец индикаторный трубки присоединяют к короткому концу шланга и регулируют насосом объём анализируемого газа, проходящего через трубку. Записывают значения, соответствующие длине окрашенного слоя или интенсивности цвета на градуировочной шкале. При отрицательном результате анализа индикаторная трубка, на которой был получен отрицательный результат, должна быть проверена с помощью калибровочного газа, содержащего соответствующую примесь. При этом в составе калибровочного газа оксиды азота должны превышать по содержанию полученный отрицательный результат.

*Индикаторная трубка для азота оксида и азота диоксида.* Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для окисляющего слоя (соль Cr(VI)) и индикатора – дифенилбензидина. Минимальная определяемая концентрация – 0,5 ppm с относительным стандартным отклонением ±15 %.

**Метод 3**

Газы, которые состоят из молекул, содержащих различные атомы, поглощают свет с характеристичной длиной волны в ИК области спектра.

Для измерений используют суммарное поглощение молекулой NO при максимальной частоте νmax = 1876 см−1 или длине волны 5,3 мкм.

Один пучок проходит через измерительную ячейку, другой – через ячейку сравнения, содержащую газ, не поглощающий ИК-излучение, обычно азот. Если проба содержит NO, часть энергии ИК-излучения поглощается, и доля энергии ИК-излучения, достигшего детектора, будет пропорциональна количеству NO, присутствующему в пробе. Детектор сконструирован так, что он обладает чувствительностью к излучению с длиной волны, являющейся характеристичной для NO.

Минимальный диапазон измерений массовой концентрации может составлять от 0 до 200 мг/м3. Каждый газоанализатор может быть использован только для заданного диапазона массовых концентраций.

Применение инфракрасного метода реализовано в газоанализаторах, работающих по НДИК методу (рис. 3).



Рисунок 3 – Схема недисперсионного инфракрасного газоанализатора

1 – источник излучения; 2 – мотор модулятора; 3 – модулятор; 4 – измерительная кювета; 5 – кювета сравнения; 6 – детектор; 7 – блок электронной обработки данных; 8 – блок регистрации данных.

На результаты измерений НДИК-методом могут оказывать влияние мешающие вещества, особенно водяной пар.

**Метод 4**

Метод оптической абсорбционной спектроскопии, используемый для определения диоксида азота и оксида азота, основан на измерении оксидов азота по поглощению в УФ области. При длине волны 395 нм наблюдается поглощение излучения только диоксидом азота (ближний ультрафиолет (УФ) – видимый диапазон спектра), а характеристичная для NO длина волны находится в области 226 нм.

Отбор пробы на анализ производят на установке, изображённой на рис. 4.



Рисунок 4 – Установка для отбора проб газа

1 – регулирующий игольчатый вентиль; 2 – зажим Мора; 3 – увлажнитель газа (сосуд с дистиллированной водой); 4 – устройство для превращения NО в NO2, заполненное раствором хромового ангидрида; 5, 9 – трёхходовые стеклянные краны;

 6, 8 – абсорберы для поглощения NO2 с 15 мл Грисса-Илосвая реактива в каждом;

 7 – капилляр; 10 – термометр; 11 – реометр.

Предварительно увлажнитель (3) заполняют на 2/3 водой. В устройство (4) для окисления азота оксида в азота диоксид заливают 3 мл хрома(VI) оксида насыщенного раствора, который обновляется в процессе работы 1 раз в сутки.

Установку подключают к аналитической точке отбора анализируемого газа, ставят трёхходовые краны (5 и 9) в положение каналов, показанное сплошной линией, открывают вентиль (1) и устанавливают расход газа через установку по газосчётчику (реометру) 2 см3/с. Используют газосчётчик класса точности 1 со шкалой 0–5 дм3 и ценой деления 20 см3. Размеры капилляра (7) должны быть подобраны таким образом, чтобы сопротивление его газовому потоку равнялось сопротивлению абсорберов (6 и 8), в которые заливают по 15 мл Грисса-Илосвая реактива. Продувают установку анализируемым газом в течение 10 мин, затем ставят краны (5 и 9) в положение их каналов, показанное пунктирной линией, одновременно фиксируя показания реометра (11).

****

Рисунок 5 – Оптическая схема газоанализатора

1 – источник излучения (лампа), 2, 5 – оптическая система формирования параллельного пучка, 3 – кювета, 4 – призма, 6 – дифракционная решетка, 7 – приёмник оптического излучения (ПЗС – линейка).

В качестве источника излучения используют лампу, излучающую в УФ- и видимой областях спектра. С помощью дифракционной решётки «вырезается» излучение в диапазоне длин волн от 218 до 233 нм и 350–450 нм. Детектор представляет собой линейку фотодиодов.

*Раствор натрия нитрита.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,233 г натрия нитрита, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор содержит 1 мкг/мл азота оксида.

Для построения градуировочного графика в 10 градуированных пробирок с пришлифованной пробкой вместимостью 15 мл помещают от 0,2 до 2,0 мл с интервалом 0,2 мл раствора натрия нитрита, в каждую пробирку прибавляют Грисса-Илосвая реактив до объёма 15 мл, перемешивают и через 10 мин проводят измерение оптической плотности при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 2 см. В качестве раствора сравнения используют Грисса-Илосвая реактив. Периодичность построения градуировочного графика – 1 раз в 3 мес.

После окончания поглощения оксидов азота в абсорберах (по окончании продувания установки анализируемым газом) отсоединяют абсорберы 6 и 8. Содержимое первого абсорбера заливают в кювету и измеряют оптическую плотность раствора.

Аналогичным образом измеряют оптическую плотность раствора из второго абсорбера и по градуировочному графику определяют содержание азота моноксида в миллиграммах, соответствующее оптическим плотностям.

Определяют объём пропущенного газа в л ($V\_{0}$), приведённый к нормальным уловиям:

$$V\_{0}=\frac{273∙P∙V}{101,3∙(273+t)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | P | – | барометрическое давление, кПа; |
|  | 101,3 | – | нормальное давление, кПа; |
|  | t | – | температура газа, °С; |
|  | 273 | **–** | нормальная температура, К; |
|  | V | – | объём пропущенного газа, л. |

Содержание азота моноксида в мг/м3 (С) в пересчёте на азота диоксид NО2 в газе вычисляют по формуле:

$$С=\frac{(a\_{1}-a\_{2})∙1000∙2∙46,01}{V\_{0}∙30,01},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *a1 и a2* | – | масса азота монооксида NO, соответствующая измеренной оптической плотности в первом и во втором абсорберах, мг; |
|  | 1000 | – | коэффициент для пересчёта объёма газа; |
|  | 2 | – | стехиометрический коэффициент при образовании нитрит-иона из диоксида азота; |
|  | 46,01 | – | молекулярная масса азота диоксида, г/моль; |
|  | 30,01 | – | молекулярная масса азота монооксида, г/моль. |

**Метод 5**

Определение проводят в соответствии с ОФС «Газовая хроматография».

Ввод газовой фазы осуществляется с помощью оборудования для статического или динамического парофазного анализа, что позволяет повысить чувствительность определения летучих соединений.

В статическом парофазном анализе в термостатируемую камеру помещается герметично закрытый сосуд, содержащий твёрдый или жидкий образец пробы, и нагревается в течение определённого периода времени для достижения равновесия между двумя фазами. После достижения равновесия из сосуда отбирается определённый объём газовой фазы и вводится в испаритель хроматографа.

В динамическом парофазном анализе через образец пробы в течение определённого времени пропускается инертный газ. Летучие компоненты выдуваются из образца пробы и концентрируются на сорбенте, находящемся в ловушке. После этого ловушка быстро нагревается, и летучие компоненты переносятся потоком инертного газа в хроматографическую колонку.

Анализ в газовой хроматографии проводится в соответствии с установленными параметрами хроматографической системы. В описании метода необходимо указать: тип детектора, тип колонки (насадочная или капиллярная), материал и геометрические параметры колонки, сорбент (тип твёрдого носителя и его характеристики, неподвижная жидкая фаза и её количество), метод введения пробы и его параметры, температура испарителя, колонки и детектора, газ-носитель и его расход.

Оценка хроматографического разделения проводится на основании теста пригодности хроматографической системы, приведённого в фармакопейной статье.

**Метод 6**

Метод основан на протекании электрохимической реакции в электрохимической ячейке (рис. 6). Анализируемый газ вступает в химическую реакцию с электролитом, заполняющим ячейку. В результате в растворе возникают заряженные ионы, между электродами начинает протекать электрический ток, пропорциональный концентрации анализируемого компонента в пробе.

Электрический датчик обрабатывает возникающий электрический сигнал.



Рисунок 6 – Схема электрохимической ячейки

Определение проводят с помощью газоанализатора, принцип действия которого основан на методе потенциостатической амперометрии, заключающемся в измерении тока при электрохимическом окислении азота диоксида на рабочем электроде трёхэлектродной электрохимической ячейки при постоянном потенциале. Электрод сравнения (опорный) в реакции не участвует и используется для установления необходимого потенциала рабочего электрода.

Потенциал рабочего электрода относительно электрода сравнения поддерживается с помощью потенциостата, расположенного в измерительном блоке газоанализатора. Потенциостат вместе с электрохимической ячейкой образуют систему автоматического регулирования, которая при окислении азота диоксида на рабочем электроде генерирует ток, поддерживающий потенциал рабочего электрода на постоянном уровне (ток поляризации). Ток поляризации протекает в цепи вспомогательный электрод–рабочий электрод. Сила тока пропорциональна концентрации азота диоксида в анализируемом газе.

Поток испытуемого газа пропускают через газоанализатор с электрохимической ячейкой на азота диоксид с постоянной скоростью до установления показаний. Регистрируют концентрацию азота диоксида в анализируемом газе.

Диапазон измерения газоанализатора с электрохимической ячейкой составляет от 0 до 50 ppm с погрешностью измерений не более ±5 %. Для калибровки нуля прибора используют азот повышенной чистоты (с объёмной долей азота не менее 99,999 и объёмной долей кислорода не более 0,0005). Для линеаризации и калибровки шкалы используют поверочные газовые смеси (эталонные газы) с определённым содержанием азота диоксида. Прибор в автоматическом режиме определяет долю содержания азота диоксида. Межкалибровочный интервал соблюдают согласно документации производителя прибора.