

Е.И. Саканян², Ю.В. Мирошниченко¹, Р.А. Еникеева¹,
К.А. Биченова², А.Б. Перфильев¹, Е.М. Кассу¹

Подходы к унификации национальных и зарубежных требований к качеству медицинских газов

¹Центр фармакопей и международного сотрудничества Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Согласно требованиям Федерального закона – 61 «Об обращении лекарственных средств» нормативная документация на препарат должна основываться на требованиях аналогичной фармакопейной статьи к данному лекарственному средству, а также общей фармакопейной статьи на лекарственную форму, в которой представлен лекарственный препарат. В связи с этим актуален вопрос разработки общей фармакопейной статьи на лекарственную форму «Газы медицинские». Унифицированность требований, предъявляемых к качеству лекарственных препаратов в этой лекарственной форме в Российской Федерации и за рубежом должна быть отражена в проекте общей фармакопейной статьи «Газы медицинские».

Изучен перечень лекарственных препаратов медицинских газов, находящихся в обращении на фармацевтических рынках зарубежных стран и Российской Федерации. Выявлены следующие инновации: новые составы газов и газовых смесей, способы применения в медицине и в фармацевтическом производстве, технологии изготовления качества на этот вид лекарственных средств нуждается в пересмотре и унификации по своему содержанию с аналогичными монографиями ведущих зарубежных фармакопей. Обоснована целесообразность разработки общей фармакопейной статьи «Газы медицинские» и целесообразность ее дальнейшего включения в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Ключевые слова: медицинские газы, Государственная фармакопея, качество, медицинский кислород, лекарственная форма, лекарственное средство, общая фармакопейная статья, фармакопейная статья, унификация.

Введение. Одной из важнейших функций государства в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) является контроль их соответствия установленным показателям качества. При этом, перечень самих показателей качества и соответствующих критериев на идентичные по составу ЛС в разных странах отличается, что усложняет торгово-экономические и иные межгосударственные отношения в сфере обращения ЛС. В 2006 г. Российская Федерация (РФ) получила статус наблюдателя в Европейской фармакопее и с тех пор участвует в работе Европейского Директората по качеству лекарств (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM).

В 2012 г. в Женеве под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) состоялся I Международный конгресс фармакопей мира, на котором была определена необходимость создания Руководства ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике, в котором содержались бы унифицированные требования к содержанию монографий, регламентирующих качество ЛС.

Важной частью этой работы является создание общих фармакопейных статей (ОФС) на лекарственные формы (ЛФ) в виде которых представлены

лекарственные препараты (ЛП) на отечественном фармацевтическом рынке. Это актуально для ЛП в такой довольно специфической ЛФ, как медицинские газы. Препараты этой ЛФ характеризуются не только наличием уже известных и давно используемых в медицинской практике субстанций (кислород, закись азота и др.), но и появлением новых: ксенон, гелий, газовые смеси и т.д. Однако, ни в одной из отечественных фармакопей, включая Государственную Фармакопею СССР X и XI изданий (ГФ), а также ГФ РФ XII издания, часть 1, ОФС (общей монографии) на ЛФ «Газы медицинские» представлено не было [3–5]. На протяжении десятилетий качество большинства используемых в отечественной медицинской практике медицинских газов регламентировалось одноименными государственными стандартами (ГОСТ).

Вместе с тем, в соответствии с требованиями Федерального закона (ФЗ) от 12 апреля 2010 № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» качество ЛС оценивается по его соответствию требованиям фармакопейной статьи (ФС), а в случае ее отсутствия – нормативной документации (НД), которая должна основываться на требованиях ОФС к данной ЛФ [9].

Цель исследования. Обосновать пути разработки ОФС на ЛФ «Газы медицинские», требования которой унифицированы с требованиями монографий ведущих зарубежных фармакопей, регламентирующих качество медицинских газов.

Материалы и методы. Теоретическую и методологическую основу исследования составили аналогичные по значимости и структуре данные информационно-аналитических систем различных стран: РФ – Государственный Реестр лекарственных средств (ГРЛС), Великобритании – база данных Medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) и Соединенных Штатов Америки (США) – база данных National drug code director (NCD). ОФС и ФС ГФ СССР X и XI изданий, ГФ РФ XII издания, часть 1, монографий Европейской фармакопеи 8.0 (EP 8.0), Фармакопеи США 38 (USP 38 – NF) [6, 7].

При проведении исследований использовались латентно-семантический, исторический, структурно-логический и контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. Предложенный нами подход к созданию национальной монографии (ОФС), регламентирующей качество медицинских газов, основывается на сопоставлении различных аспектов обращения этой ЛФ в РФ и за рубежом, а именно: номенклатуры, составов, назначения, путей и способов введения, способа производства и/или изготовления, степени очистки от примесей, первичной упаковки и возможности использования в экстремальных ситуациях. Для реализации данного подхода необходимо определить значение понятия «Газ медицинский».

Газы медицинские – это газообразная ЛФ, представляющая собой всесторонне свободную дисперсную систему, в которой в качестве дисперсионной среды и дисперсной фазы выступают вещество (вещества), находящиеся в газообразном агрегатном состоянии, предназначенные для введения в легкие пациента ингаляционно или интраназально. К газообразным ЛФ также относятся аэрозоли и спреи, ЛФ для ингаляций, которые, в отличие от медицинских газов, представляют собой дисперсии твердых или жидких частиц в газе [3].

Номенклатура медицинских газов представлена, как ЛС, достаточно давно используемыми в медицинской практике – кислород, азот, закись азота, диоксид углерода, так и относительно новыми – гелий, аргон, ксенон. При этом диэтиловый эфир, циклопропан, фторотан на сегодняшний день при оказании медицинской помощи практически не применяются.

С целью изучения номенклатуры монокомпонентных медицинских газов был проведен анализ данных информационно-аналитических систем ряда зарубежных стран (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что в РФ, Великобритании и США номенклатура монокомпонентных медицинских газов ограничивается четырьмя наименованиями. Кислород медицинский и закись азота встречаются в

Таблица 1

Наличие реестровых записей о ЛС в ЛФ «Газ медицинский» в информационно-аналитических системах

Наименование	ГРЛС (РФ)	MHRA (Великобритания)	NDC (США)
Кислород медицинский	+	+	+
Диоксид азота	+	+	+
Ксенон	+	+	–
Гелий	–	+	+
Диоксид углерода	–	–	–

реестрах ЛС всех стран, а инновационные инертные газы зарегистрированы лишь в некоторых.

В основном, все медицинские газы используются в виде кислородных смесей. На фармацевтическом рынке западных стран встречаются ряд готовых газовых смесей, в виде ЛП для медицинского применения [10]. При этом наиболее часто используются:

- смесь диоксида азота (50%) с кислородом (50%) – ингаляционный анальгетик, облегчает чувство тревоги и страха; используется в хирургии, стоматологии и акушерстве;

- смесь аргона (62%) с кислородом (38%) – используется для ускорения вывода из крови растворенного азота;

- смесь монооксида азота (50%) и кислорода (50%) – используется в лечении гипоксической дыхательной недостаточности для новорожденных, которые страдают от легочной гипертензии или после вдыхания мекония;

- смесь гелия и кислорода (21×79% или 30×70%, 40×60%) – используется при лечении ряда заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, при проведении ингаляционного наркоза и в послеоперационном периоде.

Медицинские газы или газовые смеси могут быть введены пациенту с помощью лицевых масок, носовых канюль, эндотрахеальных трубок или в результате естественного вдыхания, обогащенного газообразными веществами воздуха в условиях гипербарической барокамеры или галокамеры и т.д. Наиболее часто медицинские газы назначаются в качестве ингаляционных анальгетиков, препаратов для наркоза, дыхательных стимуляторов. В настоящее время эта ЛФ используется также в инновационных методах лечения. При использовании метода газовой эндартерэктомии углекислый газ вводится в толщу стенки крупного сосуда и ускоряет процесс отделения внутрисосудистых отложений при ангиопластике [1]. Однако, внутрисосудистый путь введения медицинских газов не является традиционным и сейчас не включен в инструкции по применению.

Медицинские газы также используются для обеспечения надлежащего функционирования медицинской техники и фармацевтического оборудования. Так, стабильность показателей качества инъекционных

препаратов и медицинских изделий на протяжении всего срока годности обеспечивается за счет замены воздуха в первичной упаковке на газ (кислород, азот, углекислый газ и др.); направленный ток газа в процессе получения мягких желатиновых капсул приводит к их отделению друг от друга [6]. При ангиопластике расширение сосудов с помощью баллонного контейнера, наполняемого газом, приводит к восстановлению кровотока в суженном просвете сосуда; при эндоскопическом исследовании пищевода и кишечника подача газа улучшает визуализацию работы камеры и расширяет просвет полостей; использование воздушного пистолета с очищенным воздухом общепринятая практика в стоматологии и т.д. Подача очищенного воздуха при работе медицинского оборудования распространенная опция. К чистоте медицинского воздуха предъявляются повышенные требования (вместе с тем, на сегодняшний день его качество в отечественной фармацевтической практике не регламентировано).

В мире постоянно проводятся многочисленные исследования, направленные на внедрение новых медицинских газов, содержащих инертные вещества для лечения и реабилитации больных. За рубежом качество инновационных газов (ксенон, аргон или гелий) регламентировано соответствующими монографиями фармакопей [7, 8]. В РФ пока используются лишь ксенон, как средство для ингаляционного наркоза, миорелаксант, анальгетик. Его анестетическое действие выражено сильнее, чем у традиционно применяемой для этих целей закиси азота.

Из всего ассортимента медицинских газов, разрешенных к медицинскому применению в РФ, отдельная ФС имеется лишь на закись азота. Качество, производство и поставка других медицинских газов регламентируется соответствующими ГОСТами, требования которых были положены в основу ФС предприятия (ФСП) и/или НД предприятий, осуществляющих их производство.

В зарубежных фармакопеях представлены общие монографии на методы определения некоторых примесей в газах с помощью современного аналитического оборудования. Так в Европейской фармакопее

общая монография 2.5.27 «oxygen in gases» посвящена определению доли кислорода в газах с помощью парамагнитного анализатора, монооксид и диоксид азота согласно статье 2.5.26 (nitrogen monooxide, nitrogen dioxidy in gases) детерминируются хемилюминисцентным, а монооксид и диоксид углерода – инфракрасным анализаторами (статья 2.5.25 – carbon monooxide in gases, 2.5.24 – carbon dioxide) [7]. В Фармакопее США представлены общие монографии на методы количественного определения газов (статья 415 – medical gases assay), методы определения примесей в газах медицинских (статья 413 – impurities testes in medicinal gases) с помощью методов газовой хроматографии, парамагнитного анализа и с использованием детекторных (индикаторных) трубок [8]. Также в отдельных монографиях Европейской фармакопеи на различные медицинские газы содержатся рекомендации по применению детекторных (индикаторных) трубок для определения уровня примесей. В частности, в статье 0417 «Кислород» (Oxygen) с объемной долей 99,5% для определения примесей монооксида углерода, диоксида углерода и воды даются указания на использование соответствующих детекторных трубок. Для отечественной практики фармацевтического анализа это достаточно новая методика, которая имеет ряд очевидных преимуществ, таких как простота, портативность и экономичность. Однако, определение содержания примесей данной методикой предполагает высокую погрешность.

В рамках унификации национальных и международных монографий, необходимо расширить арсенал методик определения подлинности, количественного определения и определения содержания примесей в отечественной ОФС «Газы медицинские» с учетом опыта ведущих зарубежных фармакопей.

Общие монографии на газы медицинские в ведущих зарубежных фармакопеях отсутствуют. В Фармакопее США представлена лишь информация о медицинских газах общего характера: назначение, способ применения, специальные указания по упаковке. Вместе с тем, частные монографии на отдельные медицинские газы включены во многие фармакопей мира [10] (табл. 2).

Таблица 2

Наличие монографий на препараты в лекарственной форме газы медицинские в зарубежных фармакопеях

Лекарственное средство	Название монографии	
	EP 8.0	USP 38
Кислород медицинский 99,5%	Кислород	Кислород (99%)
Кислород медицинский 93%	Кислород 93%	Кислород 93%
Закись азота	Закись азота	Закись азота
Азот	Азот	Азот 99%, Азот 97%
Диоксид углерода	Диоксид углерода	Диоксид углерода
Медицинский воздух	Воздух медицинский	Медицинский воздух
Синтетический медицинский воздух	Воздух синтетический медицинский	Медицинский воздух (Medical Air is a natural or synthetic mixture of gases consisting largely of nitrogen and oxygen)
Гелий	Гелий	Гелий
Монооксид азота	Монооксид азота	отсутствует
Аргон	Аргон	отсутствует

В РФ медицинские газы, стандартизированные по основным показателям качества доставляются в медицинскую организацию в виде сжатых или сжиженных газов (кислород медицинский 99,5%, закись азота 98% и др.). Готовая дыхательная газовая смесь формируется в наркозно-дыхательном аппарате. В соответствии с принятой терминологией медицинский газ до подачи в наркозный аппарат является фармацевтической субстанцией, т.к. она «предназначена для производства, изготовления ЛП и определяет их эффективность» [9]. ЛП, т.е. готовая газовая смесь изготавливается путем смешения соответствующих медицинских газов непосредственно перед применением. Необходимая концентрация компонентов газовой смеси устанавливается медицинским персоналом в зависимости от характера и длительности вмешательства по показаниям ротаметра. Исходя из этого, специфика изготовления газовых смесей экстенпорально требует детального изучения с точки зрения стандартизации и унификации в соответствии с международными нормами.

Технология получения определяет и концентрацию активного вещества, а также уровень идентифицируемых примесей, поэтому краткое описание основных способов получения того или иного медицинского газа должна быть представлены в виде краткого описания в соответствующей ФС на субстанцию или ЛП. Медицинский кислород, как наиболее востребованный из медицинских газов, как правило, получают методами, обеспечивающими высокий выход субстанции. Так, кислород, полученный криогенным методом, имеет объемную долю не менее 99%, а кислород, полученный из воздуха в концентрации близкой к 93%, получают методом короткоциклового безнагревной адсорбции (КБА) непосредственно на месте применения [2, 8, 9]. Также на месте можно изготавливать ЛП ксенона, используя для этих целей адсорбционный метод [2]. Кроме того, для получения ксенона может быть использован альтернативный метод – выделение из ксеноно-криптоновой смеси способом фракционированной дистилляции. Закись

азота получают путем нагрева аммиака, который при этом разлагается на закись азота и воду. Углекислый газ получают, главным образом, как побочный продукт спиртового брожения.

Из представленных данных следует, что расширение ассортимента медицинских газов, появление новых способов их применения, а также современных технологий получения и доставки пациенту, необходимость совершенствования методов и методик оценки качества, свидетельствуют о необходимости разработки и введения в практику отечественного здравоохранения ОФС «Газы медицинские».

Закключение. Представляется целесообразным создание ОФС «Газы медицинские», требования которой должны быть унифицированы с требованиями соответствующих монографий ведущих мировых фармакопей, и введение ее в практику фармакопейного анализа в РФ.

Литература

1. Акчурин, Р.С. Актуальные вопросы коронарной хирургии / Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 86 с.
2. Глизменко, Д.Л. Кислород / Д.Л. Глизманенко. – М.: Металлургия, 1967. – 668 с.
3. Государственная Фармакопея СССР. – Вып. 1, 2. МЗ СССР, 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 732 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1986. – 1080 с.
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII издания. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – Ч. 1. – М.: 2008. – 704 с.
6. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – Т. 1 – М.: БИНОМ, 2012. – 328 с.
7. Фармакопея Европейская 8.0. – Страсбург, 2013. – 3639 с.
8. Фармакопея США 38 – Национальный Формуляр. – Роквилл, штат Мэриленд, США. – 2015. – 5089 с.
9. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». – М.: в ред. от 08.03.2015. – 56 с.
10. European industrial gases association / Comparison of European, US and Japanese Pharmacopoeias monographs for medicinal gases. – MGC Doc 152/11/E. – 2011. – 13 p.

E.I. Sakanyan, Yu.V. Miroshnichenko, R.A. Enikeeva, K.A. Bicheneva, A.B. Perfiliev, E.M. Kassu

Approach to unification requirements of national and international general monographs which present quality of medical gases

Abstract. According to requirements of the federal law – 61 «On circulation of drugs», drug regulations must be based on requirements of the same drug monograph and on general monograph on the dosage form, which drug presents. For this reason an essential issue is to create a general monograph on the dosage form "Medical gases". Unified drug quality requirements for this dosage form should be reflected in general monograph «Medical gases» in the Russian Federation and overseas.

We have studied medical gas drugs in circulation in foreign countries and the Russian Federation pharmaceutical market. Revealed the following innovations: new gas compositions and gas mixtures, methods of application in medicine and pharmaceutical manufacture, technologies of production directly near to patient. Noticed the complexity to differentiate the concepts «pharmaceutical substance» and «drug product» regarded to this dosage form. A comparable analysis of general and single monographs in the world leading Pharmacopoeias and methods to control their quality has been done. It was founded that the content of the domestic quality standards for this type of drug need to be reviewed and harmonized with similar monographs in overseas leading pharmacopoeias. We proved the expediency of developing a general monograph «Medical gases» and the expediency of its further inclusion into the state pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: medical gases, the State Pharmacopoeia, quality, medical oxygen, the dosage form, drug, general pharmacopoeia articles, pharmacopoeia articles, unification.

Контактный телефон: +7-812-329-7152; e-mail: miryv61@gmail.com