

Ю.В. Мирошниченко, Р.А. Еникеева,
А.Б. Перфильев, Е.М. Кассу

Стандартизация кислорода медицинского в России и за рубежом

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

Резюме. Рассмотрены способы получения и подходы к стандартизации кислорода медицинского в России и за рубежом. Показано разнообразие его видов в зависимости от агрегатного состояния (газообразный или жидкий), объемной доли (от 90 до 99,5%) и от способов получения. Определено, что количество примесей, подлежащих контролю, зависит от способа получения медицинского кислорода. Проведен анализ основных методов его получения. Описаны схемы обеспечения лечебно-профилактических организаций медицинским кислородом: «от баллона», «от газификатора», «от концентратора». Выявлены их достоинства и недостатки. Отмечено, что с помощью наркозно-дыхательного аппарата кислород медицинский смешивается с другими медицинскими газами и образуется готовая дыхательная газовая смесь, т.е. осуществляется процесс экстремального изготовления лекарственного препарата, который требует регламентации. Приведен сравнительный анализ некоторых ведущих зарубежных фармакопей, описывающих требования к качеству медицинского кислорода. Выявлено, что в России качество этого газа регламентируется ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский. Технические условия» и ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия». Определено, что законодательно установлена необходимость лицензирования его производства, соблюдения правил надлежащей производственной практики и регистрации нормативной документации, которая должна основываться на общей фармакопейной статье, устанавливающей требования к медицинским газам. Выявлено, что в России стандарты качества на кислород медицинский устарели и не соответствуют современным требованиям. Обоснована целесообразность разработки фармакопейных статей «Кислород медицинский газообразный 99,5%», «Кислород медицинский жидкий 99,5%», «Кислород медицинский газообразный 93%» и их включение в Государственную фармакопею.

Ключевые слова: Государственная фармакопея, кислород медицинский, лекарственный препарат, медицинские газы, общая фармакопейная статья, низкотемпературная ректификация, короткоцикловая безнагревная адсорбция, газификатор, стандарты качества на кислород.

Введение. Во всех странах кислород медицинский (КМ) входит в группу важнейших лекарственных препаратов (ЛП) и широко применяется на всех уровнях здравоохранения и практически во всех лечебно-профилактических организациях (ЛПО), независимо от их коечной емкости, профиля и организационно-правовой формы – в больницах, госпиталях, клиниках и т.д. Особое значение КМ придается в военной медицине и медицине катастроф, где он незаменим при оказании медицинской помощи, особенно в экстренной и неотложной формах на поле боя (в очагах чрезвычайных ситуаций), а также в полевых медицинских организациях (формированиях).

Для безопасного и бесперебойного обеспечения КМ функциональных подразделений ЛПО решающее значение имеет правильный и рациональный выбор схемы (порядка) его доставки до конечного пользователя: «от баллона», «от газификатора» или «от концентратора». Каждая схема имеет соответствующее аппаратное оформление и принцип реализации. Показатели качества КМ (давление в первичной упаковке (баллоне), объемная доля кислорода, содержание примесей и др.) также имеют определенные различия. В отечественных ЛПО используются все перечисленные схемы. Однако до настоящего времени фармакопейные статьи (ФС) и другие нормативные документы, регламентирующие способы получения и показатели качества медицинских газов (МГ) во-

обще, и КМ в частности, отсутствуют и не включены в Государственную фармакопею (ГФ).

Цель исследования. Обосновать направления разработки ФС «КМ газообразный 99,5%», «КМ жидкий 99,5%» и «КМ газообразный 93%».

Материалы и методы. Теоретическую и методологическую основу исследований составили данные различных информационно-аналитических систем: Российской Федерации (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. Также использовались ГФ 10-го издания, ГОСТы, Европейская фармакопея 8-го издания (EP 8.0), Фармакопея США 38-го издания (USP 38-NF) и Фармакопея Японии 16-го издания (JP XVI) [6–8], Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении ЛС» (ФЗ-61) [9]. В ходе исследований применялись методы контент-анализа, латентно-семантического, исторического и структурно-логического анализа.

Результаты и их обсуждение. В отечественном здравоохранении наиболее распространенной является традиционная «баллонная» схема обеспечения потребителей сжатыми МГ. Вместе с тем, сейчас в РФ большинство ЛПО оснащены комплексными система-

ми газообеспечения, которые позволяют не только принимать от поставщика и хранить КМ в жидком виде, но и газифицировать его в специальных испарителях и через систему распределения по трубопроводам в газообразном состоянии доставлять в функциональные подразделения. Важно, что преобразование жидкого кислорода в газообразный представляет собой отдельную технологическую операцию, проводимую вне промышленного предприятия.

В медицинской практике МГ в концентрированном (или «чистом») виде, как правило, не применяются. Предпочтение отдается так называемым дыхательным газовым смесям (ДГС) с массовой долей КМ от 40 до 95%. Сами ДГС получают смешением необходимых МГ в наркозно-дыхательной аппаратуре непосредственно перед использованием. Необходимая концентрация компонентов в ДГС устанавливается медицинским персоналом в зависимости от характера выполняемых мероприятий по показаниям ротаметра. Исходя из этого, изготовление ДГС является, по сути, изготовлением ЛП, что является важным основанием не только для регламентации работы медицинского персонала ЛПО, но и деятельности предприятий, занимающихся производством КМ.

Применение КМ в медицинской практике на территории РФ регламентируется приказом Минздрава СССР от 28.09.1970 г. № 626 «О разрешении медицинского применения ЛС» (п. 43 «Кислород») [5]. До вступления в силу ФЗ-61 производство, поставка и контроль качества КМ осуществлялись по ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский. Технические условия» и ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия» [2, 3]. Однако в соответствии с требованиями ФЗ-84 от 27.12.2002 г. «О техническом регулировании» национальные (государственные) стандарты перестали быть обязательными для исполнения и «...применяются на добровольной основе равным образом и в равной мере независимо от страны и (или) места происхождения продукции...» [10]. В то же время ФЗ-61 устанавливает необходимость регистрации производителями обязательной для исполнения нормативной документации на ЛП [9]. Так как общая ФС «Газы медицинские» не включена в ГФ, то основой для создания нормативной документации на КМ стали устаревшие и необязательные для исполнения ГОСТы 6331-78 и 5583-78, рекомендуемые, в основном, химические методы испытаний. В то же время сейчас разработаны и внедрены в различные отрасли промышленности методы испытаний, позволяющие контролировать качество газа в автоматическом режиме с помощью современных аналитических систем.

В зарубежных монографиях на КМ представлены в основном такие методы контроля его качества, которые позволяют мониторить соответствующие параметры в режиме реального времени на протяжении всего процесса получения [4, 6, 7]. Так, в EP 8.0 (монография 0417) для определения примесей монооксида углерода, диоксида углерода и воды содержатся указания на использование соответствующих детекторных трубок. Для отечественной практики фармацевтического анализа

это относительно новый метод, имеющий не только ряд преимуществ – простота эксплуатации, портативность и экономичность, но и некоторые недостатки – определение содержания примесей предполагает высокую погрешность. В соответствии с EP 8.0 определение доли кислорода в газе определяется с помощью парамагнитного анализатора, а доли монооксида и диоксида углерода – инфракрасного анализатора [6]. Исходя из этого, за рубежом при получении МГ, в соответствии с принципами надлежащей производственной практики, контролируется 100% единиц продукции. В РФ основное внимание в нормативной документации по-прежнему обращается на организацию отбора проб и проведение контроля химическими методами, что сопряжено с существенными затратами времени и ресурсов, без обеспечения при этом «сплошного» контроля.

Сравнительный анализ требований к качеству КМ, установленных за рубежом (EP 8.0 [6], USP 38-NF [7] и JP XVI [8]) и в РФ (ГОСТ 5583-78 [2] и ГОСТ 6331-78 [3]), представлен в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о существенном различии требований к КМ в РФ и за рубежом. Так, за рубежом показатели качества не зависят от его агрегатного состояния (жидкий или газообразный), а характеристики жидкого КМ определяются по газовой фазе при испарении. Это отражено и в разделе «Хранение» монографии 0417 EP 8.0: «В качестве сжатого газа или жидкости в подходящих контейнерах, удовлетворяющих требованиям правового регулирования» [6]. В РФ КМ принято подразделять на жидкий и газообразный. Сравнительный анализ контролируемых показателей показывает, что контролю подлежат семь показателей качества для газообразного КМ и десять – для жидкого (в EP 8.0 устанавливается только четыре показателя, а в USP 38-NF – три). Целесообразность оценивать качество КМ по некоторым показателям не очевидна. Так, наиболее распространенный способ низкотемпературной ректификации (НР) его получения из воздуха на современном криогенном оборудовании предполагает полное отсутствие в готовом продукте таких примесей как ацетилен, масло, газообразные кислоты и основания и газы-окислители.

В мировой медицинской практике применяются ДГС с различной концентрацией КМ – от 22% (по данным MHRA) и до 99,5% (по данным ГРЛС). Такое разнообразие связано не только с особенностями применения, но и с различиями в способах получения. Промышленные предприятия, с которых обеспечиваются ЛПО, имеющие газификационные станции, получают КМ способом НР, при котором исходный воздух очищается от механических примесей, влаги и углекислоты, сжимается в компрессорах, охлаждается до сжижения, а затем при медленном повышении температуры разделяется на кислород и азот [1]. Полученный этим способом КМ имеет объемную долю не менее 99,5%. В связи с тем, что азот имеет меньшую температуру кипения он испаряется и отводится в окружающую среду, а кислород накапливается в жидком виде. Жидкий КМ упаковывается в специальные емкости (цилиндры, цистерны, баллоны

Параметры качества кислорода медицинского 99 –99,5%

Показатель	Нормативный документ				
	EP 8.0 (0417)	USP 38-NF (7782-44-7)	JP XVI	ГОСТ 5583-78	ГОСТ 6331-78
Объемная доля кислорода, %	Не менее 99,5	Не менее 99	Не менее 99	Не менее 99,5	Не менее 99,5
Диоксид углерода	Не более 300 ppm	Не более 0,03%	Не определяется	Не более 0,01%	Не более 3,0%
Моноксид углерода	Не более 5 ppm	Не более 0,001%	Не определяется	Должен выдерживать испытания с аммиачным раствором азотнокислого серебра	
Вода	Не более 67 ppm	Не определяется	Не определяется	Не более 0,009% водяных паров	Отсутствие капелек воды и твердых частиц при проведении испытания
Механические примеси	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Не определяется	
Содержание ацетилена	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Должен отсутствовать после проведения испытания
Содержание газообразных кислот и оснований	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Определяется по сравнению окраски растворов в склянках после проведения испытания	
Содержание озона и других газов-окислителей	Не определяется	Не определяется	Площадь пика азота не более чем в контрольном образце	Должны отсутствовать после проведения испытаний	
Содержание масла	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Должно отсутствовать после проведения испытания
Запах	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Должен отсутствовать после проведения испытания	

и др.) и доставляется до потребителя. Указанный способ получения КМ имеет ряд несомненных преимуществ (высокая объемная доля конечного продукта, развитая и устоявшаяся логистическая цепь, доступность).

Вместе с тем, реализация способа НР непосредственно в ЛПО сопряжена со значительными трудностями (сложность оборудования, необходимость наличия специально подготовленного персонала и др.). Более того, возможны ситуации, при которых доставка КМ потребителям может быть крайне затруднена или вообще невозможна. Например, в настоящее время отмечается зависимость всех медицинских подразделений соединений, воинских частей и военных госпиталей от газоснабжающих организаций, которые крайне неравномерно размещены на территории страны, а иногда отсутствуют в том или ином регионе. Особенно сложная ситуация с поставками КМ складывается в отдаленных гарнизонах, дислоцированных в Заполярье, Забайкалье, Дальнем Востоке и т.д. Помимо этого, анализ медицинского обеспечения раненых (пострадавших) в современных военных конфликтах и чрезвычайных ситуациях, а также результатов оперативно-стратегических учений («Восток-2010», «Центр-2011», «Юг-2012», «Запад-2013», «Восток-2014», «Центр-2015» и др.) свидетельствует о крайне низкой обеспеченности КМ. Исходя из этого, целесообразно получать КМ на месте использования альтернативными способами [11].

Технологическая схема обеспечения КМ «от концентратора» в РФ до настоящего времени массового распространения не получила. Она реализуется на

основе короткоциклового безнагревной адсорбции (КБА, или PSA – Pressure swing adsorption technology) с помощью концентраторов, предназначенных как для домашнего использования, так и для «полупромышленной» эксплуатации в медицинских и фармацевтических организациях [12, 13]. Очистка кислорода от примесей происходит на цеолитах после чего он накапливается в ресивере, из которого может непосредственно подаваться пациенту или закачиваться в баллоны. Способ КБА позволяет получать кислород с объемной долей около 93%. Очевидно, что концентрация возможных примесей, в отличие от кислорода, полученного способом НР выше. Использование полученного способом КБА кислорода в медицинских целях на сегодняшний день в РФ не легитимно, так как его качество на национальном уровне не регламентировано. Это обуславливает необходимость разработки ФС «КМ газообразный 93%», унифицированной с требованиями общепризнанных зарубежных фармакопей.

В таблице 2 представлены показатели качества КМ 93%, установленных в зарубежных фармакопеях.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют, что примеси оксидов азота, диоксида серы, воды в USP 38-NF не определяется, в отличие от EP 8.0. Анализ данных, представленных в таблицах 1 и 2, позволяет сделать вывод о том, что перечень контролируемых параметров, в том числе примесей для КМ, зависит от способа получения (НР или КБА). Немаловажно, что спектр показателей качества отличается в зарубежных фармакопеях.

Показатели качества КМ газообразного 93% в зарубежных фармакопеях

Показатель	Фармакопея	
	EP 8.0 (0417)	USP 38-NF (7782-44-7)
Объемная доля кислорода, %	90–96	90–96
Примесь диоксида углерода	максимум 300 ppm	не более 0,03%
Примесь монооксида углерода	максимум 5 ppm	не более 0,001%
Примесь оксидов азота	максимум 2 ppm суммарно	не определяется
Примесь диоксида серы	максимум 0,1 мг/м ³	не определяется
Примесь воды	пары воды максимум 67 ppm	не определяется
Запах	не определяется	не должен ощущаться

Закключение. Для отечественного здравоохранения улучшение обеспечения населения эффективными, качественными и безопасными ЛП является одной из приоритетных задач. Это в полной мере относится к МГ и, в первую очередь, к КМ. Для регламентации показателей его качества на национальном уровне необходима разработка общей ФС «Газы медицинской, а также ФС «КМ газообразный 99,5%», «КМ жидкий 99,5%» и «КМ газообразный 93%», унифицированных с требованиями мировых стандартов, и их включение в ГФ.

Литература

1. Глизенко, Д.Л. Кислород / Д.Л. Глизенко. – М.: Металлургия, 1967. – 668 с.
 2. ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия». – М.: Изд-во стандартов, 1978. – 16 с.
 3. ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский. Технические условия». – М.: Изд-во стандартов, 1978. – 13 с.
 4. Петров, С.В. Кислород медицинский. Сравнение подходов к оценке качества в Евросоюзе и в Российской Федерации / С.В. Петров // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 8. – С. 13–15.

5. Приказ Минздрава СССР от 28.09.1970 № 626 «О разрешении медицинского применения лекарственных средств». – М., 1970. – 2 с.
 6. Саканян, Е.И. Подходы к унификации национальных и зарубежных требований к качеству медицинских газов / Е.И. Саканян [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 162–165.
 7. Фармакопея Европейская 8.0. – Страсбург, 2013. – 3639 с.
 8. Фармакопея США 38 – Национальный Формуляр 33. – Роквилл, штат Мэриленд, США. – 2015. – 5089 с.
 9. Фармакопея Японская 16 – Касумегасеки, Шиода-ку. – Токио. – 2011. – 1199 с.
 10. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств». – М., – 56 с. В ред. от 13.07.2015.
 11. Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184 «О техническом регулировании». – М., – 46 с. В ред. от 23.06.2014.
 12. Умаров, С.З. Технико-экономическое обоснование применения инновационных технологий и современных технических средств для обеспечения военных лечебных учреждений медицинским кислородом // С.З. Умаров [и др.] // Нац. мед. каталог. – 2006. – № 1 (8). – С. 102–107.
 13. Ivanova, S. Producing Nitrogen via Pressure Swing Adsorption / S. Ivanova, R. Lewis // American institute of chemical engineers (AIChE). – 2014. – P. 24.
 14. Nelson, P.R. Oxygen from air by pressure swing adsorption / P.R. Nelson. – 1993. – P. 162.

Yu.V. Miroshnichenko, R.A. Enikeeva, A.B. Perfiliev, E.M. Kassu

Standardization of medical oxygen in Russia and abroad

Abstract. The preparation methods and approaches for the standardization of the medical oxygen have been considered in Russia and abroad. The diversity of its types depending on aggregation state (liquid or gaseous), volume fraction from 90 to 99,5% and its preparation methods were shown. It was determined that the amount of the impurities, to be monitored, is depending on the preparation method of the medicinal oxygen. An analysis has been done for the main preparation methods of the medical oxygen. The schemes about supplying the healthcare organization with the medical oxygen have been described «from a cylinder», «from a gasifier», «from a concentrator». Their advantages and disadvantages were revealed. It was noted that by means of anesthesia-respiratory devices the medical oxygen is mixed with other medical gases to prepare the finally respiratory gas mixture, i.e. the process is carried out by preparing the drug extemporaneously which requires regulation. A comparative analysis of some leading foreign pharmacopeias was shown, where the requirements to the quality of the medical oxygen were described. It was revealed that in Russia the quality of this gas is regulated by GOST 6331-78. «Medical and technical liquid oxygen. Technical conditions» and GOST 5583-78 «Medical and technical gaseous oxygen. Technical conditions». It was determined that its legislatively established the necessity to license its production, compliance with the Good Manufacture Practices and registration of the normative documentations, which should be based on general monograph, according to the requirements of the medical gases. It was revealed that in Russia the quality standards for the medical oxygen are out of date and does not suit the requirements. It was proved the expediency to develop monographs «Gaseous Medical oxygen 99,5%», «Liquid Medical Oxygen 99,5%», «Gaseous medical Oxygen 93%» and its inclusion into the National Pharmacopoeia .

Ключевые слова: State pharmacopoeia, oxygen, medical, medication, medical gases, the general pharmacopoeial article, low temperature distillation, pressure swing adsorption, gasifier, quality standards for oxygen.

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