

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

## Ретроспективный анализ отечественных фармакопейных статей на кислород медицинский

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

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ отечественных фармакопейных статей и других нормативных документов на кислород медицинский. Обоснована необходимость их дальнейшего совершенствования. Изучено содержание фармакопейных статей по критериям: название, номер, брутто-формула, молекулярная масса, рубрикация, сведения о методе получения, идентификация примесей, методика количественного определения уровня объемной концентрации полученного кислорода, сведения об упаковке и режиме хранения. Установлено, что кислород медицинский массово стал применяться в конце XVIII в., а фармакопейная статья на него появилась в отечественной военной фармакопее лишь в 1896 г. Большинство последующих изданий Государственных фармакопей содержат статью на этот медицинский газ. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик 9-го издания стала последней, в которой регламентируется качество кислорода медицинского. Авторами выявлено хронологическое совпадение между становлением отечественной системы стандартизации и переводом фармакопейного кислорода медицинского в кислород по ГОСТ. Установлена взаимосвязь параметров качества медицинского газа и технологии его получения, которая последовательно эволюционировала – от несложного химического метода до достаточно сложного и широко распространенного на сегодняшний день – метода низкотемпературной (криогенной) ректификации. Приведены сведения о внедрении более совершенной технологии получения кислорода медицинского – короткоциклового безнагревной адсорбции. Полученный с ее помощью медицинский газ имеет отличные от кислорода медицинского, полученного методом низкотемпературной ректификации, показатели качества. Указана целесообразность не только совершенствования фармакопейных статей на медицинские газы, полученные по технологии низкотемпературной ректификации – «Кислород медицинский газообразный 99,5%», «Кислород медицинский жидкий 99,5%», но и разработки на «Кислород медицинский газообразный 93%», полученный методом короткоциклового безнагревной адсорбции, и их дальнейшего включения в Государственную фармакопею.

**Ключевые слова:** газы медицинские, Государственная фармакопея, кислород медицинский, лекарственная форма, лекарственное средство, монография, фармакопейная статья.

**Введение.** Высшим политическим руководством Российской Федерации (РФ) перед отечественной промышленностью поставлена задача наладить выпуск современной и качественной продукции для здравоохранения, в том числе и лекарственных средств (ЛС). Специфика использования ЛС обусловлена тем, что их выбор, как правило, делается не пациентом, а медицинским работником, как правило, врачом. При этом ни у врача, ни у пациента нет ресурсов для объективной оценки качества ЛС. Такие возможности есть лишь у специалистов, занятых в сфере обеспечения и контроля качества ЛС [17].

Механизмы обеспечения и методы контроля качества ЛС должны учитывать особенности регулирования фармацевтической отрасли [17]. Исходя из этого в РФ создана система государственной регламентации качества ЛС, важнейшим элементом которой является Государственная фармакопея (ГФ), в которой содержатся требования как к готовым лекарственным препаратам (ЛП), так и к фармацевтическим субстанциям.

На сегодняшний день в РФ действуют ГФ XIII издания. При этом отечественные фармакопии в своём развитии претерпевали существенные изменения не только в структуре, но и в содержании фармакопей-

ных статей (ФС) на одно и то же ЛС. Ретроспективные исследования в этой области фармации являются значимыми для разработчиков современных ЛС [16].

**Цель исследования.** Провести ретроспективный анализ отечественных ФС и других нормативных документов на кислород медицинский (КМ) и обосновать необходимость их дальнейшего совершенствования.

**Материалы и методы.** Теоретическую и методологическую основу исследований составили издания отечественных гражданских (государственных) и военных фармакопей, а также научные труды российских и иностранных авторов в области получения, стандартизации и контроля качества КМ. В ходе исследований применялись латентно-семантический, исторический, структурно-логический и контент-анализы.

**Результаты и их обсуждение.** Среди медицинских газов КМ является наиболее значимым и достаточно давно используется в практике. Содержание ФС на этот медицинский газ претерпело изменения, обусловленные появлением новых методов его получения, сведений о свойствах, эффективности и безопасности, а также в связи со спецификой регуляторной политики государства в тот или иной период времени.

Несмотря на то, что кислород был внедрен в медицинскую практику в конце XVIII в. французским врачом Ф. Шоссье для оживления новорожденных, родившихся в асфиксии [25], первая в России ФС на КМ появляется во втором издании отечественной военной фармакопеи в 1896 г. (рис. 1). Обращает на себя внимание отсутствие во введении брутто-формулы и молекулярной массы кислорода. Технологическая составляющая данной ФС соответствует уровню научных знаний того времени. В ней приведен малопроизводительный химический и технологически несовершенный метод получения. Из 100 г хлората калия (бертолетовой соли) получали около 25 л газа путем его нагревания в присутствии катализатора (пероксида марганца). Реакцию предписывалось проводить в железном баллоне, который должен был быть соединен с помощью газоотводной трубки с промежуточной емкостью – т.н. «склянкой Вульфа», заполненной раствором гидроксидом калия (едким калием) [18–21].

Пропускание получаемого газа через раствор калия гидроксида представляет собой, по сути, стадию очистки. Вместе с тем в ФС не дается прямых указаний на наличие возможных примесей. Полученный таким образом кислород, согласно данной ФС, накапливают в каучуковом мешке или газометре.

Во втором издании Российской военной фармакопеи (1896 г.) уже описывается внешний вид газа, а также приведены показатели его растворимости в воде при «обыкновенном» давлении и температуре. В качестве доказательств подлинности предписывалось внесение тлеющей лучины в атмосферу газа, а также введение оксида азота (появление красно-бурого окрашивания). Важно, что показатель «количественное определение» отсутствовал, соответственно

определение объемной концентрации полученного кислорода не предполагалось [18].

В ГФ 7-го издания (1930 г.) содержится ФС № 398 «Oxygenium», которая несколько уточняет представленную выше редакцию. Так, появляются формула и молекулярная масса атома, а не молекулы кислорода, а также даются указания на сжиженное состояние газа, полученного в заводских условиях. Появляются сведения об упаковке – «в особых стальных цилиндрах (баллонах или бомбах)». Помимо этого, в ФС есть сведения о свойстве кислорода поддерживать горение, которое лежит в основе реакции подлинности, при этом сам газ не горюч. С исторической точки зрения, важно, что уже на данном этапе закладываются основы современных методов определения чистоты КМ. Так, регламентируется содержание примесей диоксида и монооксида углерода, хлористых солей, кислот и оснований. Введенный впервые показатель объемной концентрации кислорода «не менее 95%» устанавливался по степени поглощения газа щелочным раствором пирогаллола. В дополненном 7-м издании ГФ (1937 г.) содержится монография № 405 на КМ, которая уточняет формулу, молекулярную массу, а также методику определения примеси монооксида углерода [3–5].

В ГФ 8-го издания (1952 г.) ФС на КМ, как и на другие ЛС, появляется рубрикация: «Свойства», «Испытания на подлинность», «Испытания на чистоту», «Количественное определение» и «Хранение». Приведена детализация свойства растворимости кислорода не только в воде, но и в «95°» спирте. К числу идентифицируемых примесей добавлены газообразные кислоты и основания, а также озон и другие газы-окислители. Важно, что изменились требования и к объемной концентрации кислорода – «не менее

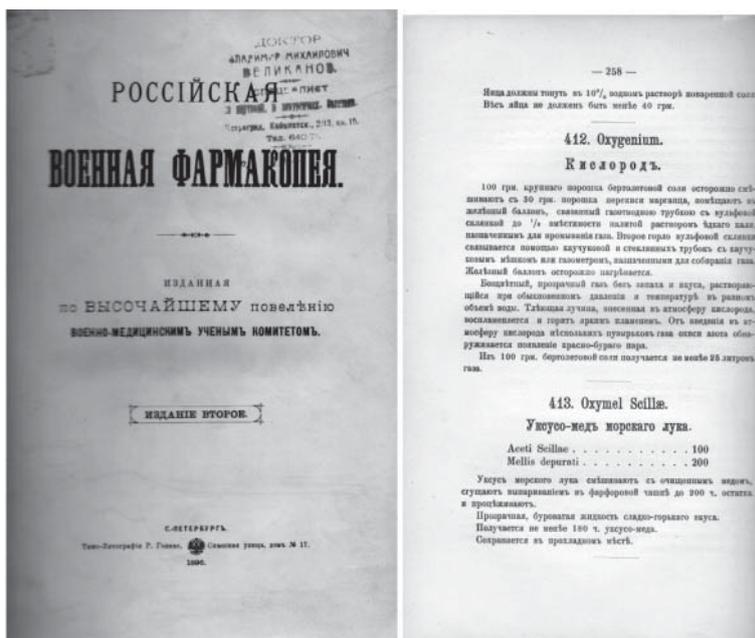


Рис. 1. Фармакопейная статья на кислород медицинский (Российская военная фармакопея, 1896 г.)

98%» [6]. На основании того, что информация о методе получения газа в данной ФС отсутствует, а примесный состав и концентрация изменены, можно предположить, что КМ, анализируемый по данной ФС, должен был получаться иным, отличным от химического методом. Данное предположение подтверждается историческими сведениями о начале широкомасштабного применения криогенной технологии в промышленности. Еще в мае 1895 г. Карл фон Линде провел в своей лаборатории в Мюнхене опыт, в результате которого была предложена технология непрерывного процесса сжижения воздуха, основанного на охлаждении с использованием эффекта Джоуля – Томсона, а также принципе противоточного теплообмена. Это стало прорывом в развитии технологии криогенного разделения воздуха. В 1902 г. была запущена первая в мире криогенная воздухоразделительная установка (ВРУ). Отечественная промышленность обязана академику П.Л. Капице созданием ВРУ оригинальной конструкции в 1939 г. Установка была предназначена для получения газообразного кислорода и работала по циклу низкого давления ( $P=0,6-0,7$  МПа). Снижение давления достигалось путем применения в цикле турбодетандера, а также увеличением на порядок по сравнению с циклом Линде (от 3000 м воздуха в час и выше) потребляемого воздуха [2, 14, 23, 24].

В ГФ 9-м издании (1961 г.) рубрикация, описательная часть и примесный состав остаются неизменными, однако значительно совершенствуется методика количественного определения. Так, даются указания на использование т.н. «прибора Гемпеля», цилиндрическая часть которого должна заполняться медной спиральной проволокой (дается и схематическое изображение прибора), и в раздел «Примечание» выносятся сведения о методиках приготовления спиральной проволоки и аммиачного поглотительного раствора [7].

Развитие стандартизации во всех отраслях советской промышленности привело к созданию в 1954 г. Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР. В 1971 г. этот Комитет был преобразован в Государственный Комитет Стандартов Совета Министров СССР (Госстандарт СССР), в 1991 г. – в Госстандарт РФ. Активная работа этого ведомства привела к принятию в 1968 г. ряда новых нормативных документов, в том числе и на КМ – ГОСТ 6331-68 «Кислород жидкий технический и медицинский», ГОСТ 5583-68 «Кислород газообразный технический и медицинский» (рис. 2). В 1978 г. ГОСТы переиздаются и на сегодняшний день составляют нормативную базу, регламентирующую качество КМ в РФ [12, 13].

В последующие издания ГФ ФС на КМ не входила [8–11]. Это свидетельствует о том, что на определенном историческом этапе классический подход к регулированию обеспечения качества КМ путем создания и актуализации ФС был изменен. Так, по сути, непрофильные ведомства осуществляли разработку и пересмотр нормативных документов на газы, в том числе на КМ. При этом фармакопейный комитет Министерства здравоохранения РФ в этом не участвовал.

На сегодняшний день как в мировую, так и отечественную практику внедряется более совершенная технология получения КМ – короткоцикловая безнагревная адсорбция (КБА). В отличие от получения КМ низкотемпературной ректификацией (НР) КБА технология позволяет создавать мобильные установки и размещать их в местах потребления (время выхода таких установок на рабочий режим не превышает 10–15 мин). В зависимости от технологии получения различается и объемная концентрация кислорода. Как известно, с помощью НР возможно достичь объемной концентрации кислорода порядка 99,5%, а КБА – около 93%. При этом примесный состав получаемого



Рис. 2. Титульные листы ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский», ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский»

газа также различается [1]. Это обуславливает целесообразность совершенствования нормативной документации, регламентирующей качество КМ [15, 22].

**Заключение.** Установлено, что в зависимости от технологии получения КМ изменялись и требования к его качеству. Существующая нормативно-правовая база, регламентирующая качество КМ, не отвечает современным требованиям по ряду причин, в том числе исторического характера. Следовательно, необходимо не только совершенствовать ФС на медицинские газы, полученные по криогенной технологии, – «Кислород медицинский газообразный 99,5%», «Кислород медицинский жидкий 99,5%», но и разрабатывать ФС на «Кислород медицинский газообразный 93%», полученный технологией КБА.

### Литература

1. Акулов, А.К. Производство кислорода 95 и 99% из воздуха методом короткоциклового безнагревной адсорбции / А.К. Акулов // Нефть и газ. – М.: Сфера. – 2014, № 4 (42). – С. 38–42.
2. Глизменко, Д.Л. Кислород / Д.Л. Глизменко. – М.: Металлургия, 1967. – 668 с.
3. Государственная фармакопея. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1925. – С. 374 – 375.
4. Государственная фармакопея. – 7-е изд. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1930. – С. 583–585.
5. Государственная фармакопея. – 7-е изд. испр. доп. тираж. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1937. – С. 348–349.
6. Государственная фармакопея СССР. – 8-е изд. – М.: Медицина, 1946. – С. 361–362.
7. Государственная фармакопея СССР. – 9-изд. – М.: МЕДГИЗ, 1961. – 914 с.
8. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1986. – 1080 с.
9. Государственная фармакопея СССР. – Вып. 1, 2. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 732 с.
10. Государственная фармакопея РФ. – XII изд., 1 ч. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.
11. Государственная фармакопея РФ. – XIII изд. – М.: ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
12. ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия». – М: Издательство стандартов, 1978. – 16 с.
13. ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский. Технические условия». – М.: Издательство стандартов, 1978. – 13 с.
14. Зефирова, О.Н. Введение в историю химической науки (периоды, факты, фрагменты) / О.Н. Зефирова, Т. В. Богатова. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова. – 2000. – 23 с.
15. Мирошниченко, Ю.В. Стандартизация кислорода медицинского в России и за рубежом / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 203–206.
16. Мирошниченко, Ю.В. История создания российских военных фармакопей / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Фармация. – 2016. – № 5. – С. 14–17.
17. Мирошниченко, Ю.В. Экономика качества в фармацевтической отрасли – некоторые вопросы теории и практики Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2007. – № 2 (18). – С. 115–119.
18. Российская военная фармакопея. – 2-изд. – СПб.: Типо-Литография Р. Голике, 1896. – 476 с.
19. Российская военная фармакопея. – 3-е изд. – СПб.: Типография Императрицы Екатерины Великой, 1913. – 650 с.
20. Российская фармакопея. – 3-изд. – СПб.: Типография К.Л. Риккера, 1880. – 546 с.
21. Российская фармакопея. – 5-е изд. – СПб.: Типография К.Л. Риккера, 1902. – 601 с.
22. 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.
23. Smith, A.R. A review of air separation technologies and their integration with energy conservation processes / A.R. Smith, J. Klosek // Fuel Processing technology. – 2001. – № 70. – P. 115–134.
24. William, J. Grant Medical Gases. Their Properties and Uses / J. William // Buckinghamshire, England. – 1978. – P. 83–93.
25. Stofft, H. New born's apparent death (1781–1806) through Francois Chaussier's Work / H. Stofft // Hist Sci Med. – 1997. – № 31. P. 341–349.

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

### A retrospective analysis of medical oxygen articles in national pharmacopoeias

**Abstract.** A retrospective analysis of the medical oxygen articles in national pharmacopoeias and other regulatory documents has been done. The necessity of their further improvement has been proven. The content of articles according to following criteria: name, number, gross formula, molecular weight, headings, details about the producing method, impurities identifying, method of concentration measurement for the oxygen produced, information about the packaging and storage mode has been studied. It was found that the Medical oxygen began to be popularly applied in the XIX century, and the first article on it appeared in the Russian military Pharmacopoeia just in 1896. Most of the subsequent editions of the State Pharmacopoeias contain an article on this medical gas. The 9th edition of Soviet Socialist Republics State Pharmacopoeia was the last edition where the quality of medical oxygen was regulated. The authors identified a chronological coincidence between the formation of the national standardization system and transference from being pharmacopoeia medical oxygen into oxygen in accordance with GOST. The correlation between the quality parameters of this medical gas and its production technologies has been established, which was consistently developed from simple chemical method, to a sufficiently complex and widespread today called cryogenic rectification method. The involvement of more advanced technology for producing medical oxygen pressure swing adsorption has been shown. Medical gas which is obtained by this method has different quality requirements comparing with oxygen produced by cryogenic method. An expediency of improving articles on medical gases produced by cryogenic technology on «Medical oxygen gas 99,5%», «Medical oxygen Liquid 99,5%» has been listed, as well as developing articles on «Medical oxygen gas 93%», produced by pressure swing adsorption and their following inclusion in the State Pharmacopoeia.

**Key words:** medical gases, State Pharmacopoeia, medical oxygen, dosage form, drug monograph, article.

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