

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.12.2020 № 2465

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18443/01/01

Заявник, країна: **Товариство з обмеженою відповідальністю**
«Техногаз-С», Україна

Виробник, країна: **Товариство з обмеженою відповідальністю**
«Техногаз-С», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Oxygen liquid medical

Кисень медичний рідкий

Рідина (субстанція) у криогенних ізотермічних ємностях
для виробництва газоподібних лікарських форм

методи контролю якості
лікарського засобу
відпов. дають матеріалам
реєстраційного дозволу

Склад: об'ємна частка кисню не менше 99,5 %, об'єм діоксиду вуглецю не більше 3,0 см³ на 1 дм³ кисню медичного рідкого (0,3 %) при температурі 20 °С та тиску 101,3 кПа.

Специфікація.

Назва показника	Допустимі межі	Метод контролю
1. Опис	Прозора, блакитного кольору рідина, що має температуру $-183\text{ }^{\circ}\text{C}$ при нормальному атмосферному тиску. Щільність рідкого кисню $1,14\text{ кг/дм}^3$.	Візуальний
2. Ідентифікація	Лучина, що тліє, будучи внесена у посудину з киснем, спалахує і горить яскравим полум'ям.	Візуальний
3. Кількісне визначення		
3.1. Об'ємна частка кисню	Не менше 99,5 %	П. 3 МКЯ, специфікація виробника
4. Визначення домішок:		
4.1. Вміст ацетилену	Відсутність ацетилену	П. 4.1 МКЯ, специфікація виробника
4.2. Вміст діоксиду вуглецю	Не більше $3,0\text{ см}^3$ в 1 дм^3 рідкого кисню, при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ та $101,3\text{ кПа}$ (760 мм рт. ст.)	П. 4.2 МКЯ, специфікація виробника
4.3. Вміст мастил	Відсутність мастил	П. 4.3 МКЯ, специфікація виробника
4.4. Вміст оксиду вуглецю	Повинен витримувати випробування	П. 4.4 МКЯ, специфікація виробника
4.5. Вміст газоподібних кислот і основ	Повинен витримувати випробування	П. 4.5 МКЯ, специфікація виробника
4.6. Вміст озону та інших газів-окислювачів	Повинен витримувати випробування	П. 4.6 МКЯ, специфікація виробника
4.7. Вміст механічних домішок та вологи	Повинен витримувати випробування	П. 4.7 МКЯ, специфікація виробника
4.8. Запах	Відсутність запаху	П. 4.8 МКЯ, специфікація виробника

Методи контролю якості лікарського засобу відповідають матеріалам реєстраційного досьє

Методи контролю

1. Опис. Прозора, блакитного кольору рідина, що має температуру мінус 183 °С при нормальному атмосферному тиску та щільність 1,14 кг/дм³.

2. Ідентифікація. Лучина, що тліє, будучи внесена у посудину з киснем, спалахує і горить яскравим полум'ям.

3. Кількісне визначення. Для проведення аналізу 250 см³ рідкого кисню вливають в колбу приладу для відбору проби (див. рис. 1), встановлену в ящик із скловатою, охолодженою рідким киснем. Колбу закривають корком з двома відвідними трубками. При відкритому зажимі 4 (див. рис. 1) приєднують до довгої трубки змійовиковий випарник, занурений у посудину з водою, нагрітою до плюс 50-60 °С. Прикриваючи зажим, регулюють швидкість проходження рідкого кисню у випарник. Через 1-2 хвилини приєднують вільний кінець випарника до приладу для аналізу і відбирають в бюретку приладу газоподібний кисень в кількості, що перевищує 100 см³. При цьому рівень рідини в бюретці повинен опуститись нижче нульової поділки. Після проби кран бюретки закривають.

Для приведення об'єму в бюретці до атмосферного тиску встановлюють рівень аміачного розчину хлористого амонію у зрівнювальній склянці навпроти нульової поділки бюретки. Перетискають гумову трубку 10 (див. рис. 2) і швидким поворотом крану винускають з бюретки надлишок газу в атмосферу. Далі поворотом крану з'єднують бюретку з піпеткою і, піднімаючи зрівнювальну склянку, видавлюють весь кисень з бюретки в циліндричну частину піпетки. Після заповнення розчином капілярної трубки піпетки кран закривають.

Для кращого поглинання кисню прилад обережно струшують. Через 2-3 хвилини поглинання кисню зазвичай закінчується. Поворотом крану сполучають бюретку з піпеткою і, повільно опускаючи зрівнювальну склянку, переводять в бюретку непоглинутий залишок проби. Як тільки аміачний розчин почне поступати в бюретку, кран закривають. Газ в бюретці приводять до атмосферного тиску, встановлюючи на одній висоті рівні рідини в бюретці і в зрівнювальній склянці. Об'єм залишкових газів у бюретці заміряють через 1-2 хвилини, очікуючи, доки рідина стече зі стінок бюретки. Поглинання кисню повторюють. Аналіз закінчують, якщо після повторного поглинання змінення об'єму залишкових газів не перевищує 0,05 см³.

Ділення, що відповідає рівню рідини в бюретці, показує об'ємну долю кисню (X) у відсотках в кисні, що аналізується.

За результат аналізу приймають середнє арифметичне двох паралельних визначень, абсолютна розбіжність між якими не перевищує допустиму розбіжність, яка дорівнює 0,05 %.

Аміачний розчин в піпетці замінюють після проведення 20-30 аналізів.

Методи контролю якості
лікарського засобу
відповідають матеріалам
реєстраційного доосьє

4. Визначення домішок.

4.1. Визначення вмісту ацетилену. Аналіз проводять конденсаційно-колориметричним методом із застосуванням спеціального приладу (див. рис. 3). Випарник – плоскодонну колбу (див. рис. 3а) ставлять у ящик зі скловатою, попередньо охолодженою рідким киснем. Циліндричний випарник (див. рис. 3б) обертають склотканиною і також охолоджують рідким киснем або рідким азотом.

До випарника вливають 250 см^3 рідкого кисню і щільно закривають випарник гумовим корком з двома відвідними трубками. Коротку відвідну трубку приєднують до змієвикового конденсатора, а довгу трубку з приєднаною до неї гумовою трубкою закривають зажимом. Конденсатор занурюють в посудину Дьюара з рідким киснем. Для охолодження змієвика використовують рідкий кисень, що лишився після відбору проби.

Пробу рідкого кисню випаровують протягом 1,5-2 годин. Ацетилен, що був у пробі рідкого кисню, випаровується і, надходячи до конденсатора, виморожується. Конденсатор повинен бути повністю занурений у рідкий кисень.

Для видалення залишків кисню випарник і конденсатор продувають 8-10 хвилин повільним током азоту (1-2 бульбашки в секунду). Азот вводять через довгу трубку випарника при відкритому зажимі.

Приєднують до конденсатора в тоці азоту послідовно 2 поглинальних посудини, в кожну з яких попередньо вливають 10 мл поглинаючого розчину. Друга посудина є контрольною.

Не припиняючи току азоту, виймають конденсатор з посудини Дьюара і відігривають конденсатор до кімнатної температури. Швидкість потоку газу у поглинальні посудини не повинна перевищувати 1-2 бульбашки за секунду.

Ацетилен, що випарився, разом з азотом поступає у поглинаючий розчин, забарвлюючи його у червонувато-фіолетовий колір, характерний для колоїдного розчину ацетиленистої міді. Розчин у контрольній посудині не повинен забарвлюватись; при забарвленні зменшити швидкість потоку газу в поглинаючі розчини.

Розчин з поглинаючої посудини виливають в пробірку для колориметрування, виготовлену з безбарвного скла, яка має ті ж розміри, що й пробірки колориметричної шкали.

Порівнюючи зразковий розчин з поглинаючим підбирають близький за інтенсивністю забарвлення. Визначають кількість розчиненого ацетилену (див. рис. 4). При забарвленні розчину в контрольній пробірці в ньому також визначають об'єм ацетилену за колориметричною шкалою і сумують з попереднім значенням.

Для визначення об'єму ацетилену (X_1) в см^3 на 1 дм^3 рідкого кисню результат аналізу перемножують на коефіцієнт рівний $1000 : 250 = 4$, де 250 – об'єм проби рідкого кисню, см^3 .

Кисень відповідає вимогам, якщо поглинальний розчин залишився

Методи контролю якості
лікарського засобу
відповідають матеріалам
реєстраційного досьє

безбарвним і відповідає нульовому зразковому розчину, що свідчить про відсутність ацетилену в пробі, що бралась на аналіз.

4.2. Визначення об'єму діоксиду вуглецю. Прилад для визначення об'єму діоксиду вуглецю (див. рис. 5) складається зі скляного випарника або колби П-2-500-34 ТС, змійовикового конденсатора (див. рис. 6), посудини Дьюара скляної місткістю 500 см³ і абсорбера (див. рис. 7) або склянки для промивання газів типу СН-1-100 або СН-2-100.

До короткої трубки випарника приєднують змійовиковий конденсатор. По довгій трубці у випарник вводять газоподібний азот і продувають прилад протягом 5-10 хв. Далі, не припиняючи току азоту, охолоджують випарник рідким киснем, а конденсатор занурюють в посудину Дьюара з рідким киснем. Охолоджену систему продувають протягом 5-10 хв. Після вливають у випарник 250 см³ рідкого кисню, що аналізується. Щільно закривають випарник і зажим на довгій трубці.

Пробу рідкого кисню випаровують протягом 1,5-2 годин. При цьому конденсатор повинен бути повністю занурений в рідкий кисень. Діоксид вуглецю з проби рідкого кисню випаровується, а потім виморожується в конденсаторі.

Після випаровування всієї рідини конденсатор відігривають до кімнатної температури, і, відкривши зажим, продувають установку слабким потоком азоту протягом 4-5 хвилин. Далі не припиняючи потоку азоту, приєднують до конденсатора абсорбер, в який попередньо заливають 20 см³ розчину гідрату окису барію.

Не припиняючи току азоту повільно виймають конденсатор з посудини Дьюара, відігривають його до кімнатної температури і додатково продувають установку азотом 5-10 хв.

Об'єм діоксиду вуглецю (X_2) в см³ на 1 дм³ рідкого кисню вираховують за формулою:

$$X_2 = 0,12 (V - V_1) \times 4,$$

де:

V – об'єм соляної кислоти, витраченої на титрування контрольної проби, см³;

V_1 – об'єм соляної кислоти, витраченої на титрування залишку гідрату окису барію в абсорбері, см³;

0,12 – об'єм діоксиду вуглецю, еквівалентний 1 см³ розчину гідрату окису барію концентрації $c = (1/2\text{Ba}(\text{OH})_2) = 0,01$ моль/дм³, см³.

4 – коефіцієнт перерахунку результатів аналізу на 1 дм³ рідкого кисню, рівний 1000:250.

4.3. Визначення вмісту мастил. В суху знежирену колбу вливають 1 дм³ кисню. Повільно випаровують кисень і відігривають колбу до кімнатної температури. Вливають в колбу послідовно 2 см³ етилового ефіру та 2 см³ оцтової кислоти Р. Змивають мастило з дна та стінок колби ефіром і

виливають отриманий розчин в пробірку для аналізу. До розчину в пробірці доливають 5 см³ води дистильованої Р.

При наявності мастила в розчині утворюється емульсія. Через 5 хвилин порівнюють на темному фоні розчин в пробірці для аналізу зі зразковими розчинами і підбирають розчин рівної мутності.

Масова концентрація мастила (Х₃) в мг на 1 дм³ рідкого кисню відповідає вмісту мастила у вибраному зразковому розчині.

Кисень вважають таким, що пройшов випробування, якщо розчин в пробірці залишається прозорим і відповідає нульовому зразковому розчину, що свідчить про відсутність мастила в пробі, що аналізувалася.

4.4. Визначення вмісту оксиду вуглецю. Відбирають в охолоджений пробовідбірник (див. рис. 8) близько 7-8 см³ рідкого кисню. До пробовідбірника приєднують зрівнювальну склянку з натрію хлориду насиченим розчином Р (див. рис. 8). Закривши зажим, випаровують пробу рідкого кисню в газометр, наповнений натрію хлориду насиченим розчином Р. Після випаровування проби зажимами відкривають і витискують за допомогою вирівнювальної склянки залишок газу з пробовідбірника в газометр натрію хлориду насиченим розчином Р.

Через 30 хвилин з газометра відбирають кисень для проведення аналізу. Для витиснення залишків газів замість натрію хлориду насиченого розчину Р можна використати чистий газоподібний азот. Пробовідбірник продувають азотом в кількості не більше 100 см³.

Аналіз проводять у склянці для промивки газів, вливши в неї поглинаючий розчин. Об'єм кисню, пропущеного через поглинаючий розчин, вимірюють газометром.

2000 см³ кисню пропускають протягом 30-35 хвилин через склянку з 100 см³ слабонагрітого аміачного розчину азотнокислого срібла.

Кисень вважається таким, що відповідає вимогам, якщо розчин залишається безбарвним і прозорим, що свідчить про відсутність оксиду вуглецю в пробі, що аналізується.

4.5. Визначення вмісту газоподібних кислот та основ.

Апаратура:

- пробовідбірник рідкого кисню (див. рис. 9);
- посудина Дьюара скляна неосріблена місткістю 0,5 см³ (див. рис. 10);
- посудина Дьюара скляна місткістю 0,5 см³;
- склянка-газометр;
- вирівнююча склянка;
- піпетка з поділками місткістю 1 см³;
- склянка для промивання газів місткістю не більше 100 см³;
- прилад для відбору та зберігання проб газу місткістю 3 дм³;
- циліндр вимірювальний місткістю 100 см³;
- ваги лабораторні загального призначення 2-го класу точності з межею зважування 200 г;

Методи контролю якості
лікарського засобу
відповідають матеріалам
реєстраційного досьє

- секундомір механічний.

Реактиви:

- вода, вільна від вуглецю діоксиду, Р;
- кислота хлористоводнева Р;
- натрію хлориду насичений розчин Р;
- метиловий червоний (індикатор), спиртовий розчин з масовою часткою 0,2 %, готують розчиненням 0,2 г метилового червоного в 100 см³ спирту етилового 60 %;
- спирт етиловий 60 %.

В три пронумеровані склянки для промивання газів налити по 100 см³ дистильованої води Р і додати до кожної з них по 3-4 краплі розчину метилового червоного.

В склянку 2 ввести 0,2 см³, а в склянку 3 ввести 0,4 см³ розчину хлористоводневої кислоти (0,01 % розчин). Через розчин у склянці 2 пропустити 2000 см³ кисню протягом 30-35 хвилин. Зрівняти забарвлення розчину в склянці 2 із забарвленням розчину в склянці 1 та 3.

Кисень відповідає вимогам за вмістом газоподібних основ, якщо забарвлення розчину в склянці 2 зберігає рожевий колір на відміну від розчину в склянці 1, забарвленого в жовтий колір, і відповідає вимогам за вмістом газоподібних кислот, якщо рожеве забарвлення в склянці 2 буде слабшим, ніж у склянці 3.

Порогова чутливість методу 0,001 г/моль газоподібної кислоти або газоподібної основи у 1 м³ кисню.

4.6. Визначення вмісту озону та інших газів окислювачів.

Апаратура:

- пробовідбірник рідкого кисню (див. рис. 9);
- посудина Дьюара скляна непосріблена місткістю 0,5 см³ (див. рис. 10);
- посудина Дьюара скляна місткістю 0,5 см³;
- склянка-газометр;
- вирівнююча склянка;
- піпетка з поділками місткістю 1 см³;
- склянка для промивання газів місткістю не більше 100 см³;
- прилад для відбору та зберігання проб газу місткістю 3 дм³;
- циліндр вимірювальний місткістю 100 см³;
- ваги лабораторні загального призначення 2-го класу точності з межею зважування 200 г;
- секундомір механічний.

Реактиви:

- вода дистильована Р;
- натрію хлориду насичений розчин Р;
- калію йодид Р;
- крохмаль розчинний Р;
- змішаний розчин крохмалю та калію йодиду, який готують наступним чином: 0,5 г калію йодиду Р розчиняють при нагріванні у 95 см³ води Р, 0,5 г крохмалю розчинного Р розміщують у 5 см³ холодної води Р;

суміш повільно вливають при перемішуванні у киплячий розчин калію йодиду та кип'ятять 2–3 хв;

- оцтова кислота Р.

2000 см³ кисню протягом 30-35 хвилин пропускають крізь склянку для промивки газів, в яку налиті 100 см³ свіжого розчину крохмалю та калію йодиду і додана одна крапля оцтової кислоти Р.

Кисень вважається відповідним вимогам, якщо розчин залишається безбарвним, що свідчить про відсутність озону та газів-окислювачів в пробі, що аналізується.

4.7. Визначення вмісту механічних домішок і вологи. Аналіз проводять в пробі кисню, відібраної для визначення наявності масла. Після випаровування 1000 см³ рідкого кисню відігривають колбу до кімнатної температури і проводять огляд внутрішньої поверхні колби. На поверхні колби не повинно бути твердих частинок і крапель вологи.

4.8. Визначення запаху. Запах визначають органолептично.

Кисень медичний рідкий відповідає вимогам, якщо після випаровування проби кисню, відібраної для визначення масла, в колбі не буде запаху.

Упаковка. У криогенні ізотермічні ємності.

Маркування. Маркування кисню медичного рідкого відбувається відповідно до вимог ГОСТ 26460-85 «Продукты разделения воздуха. Газы. Криопродукты. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение».

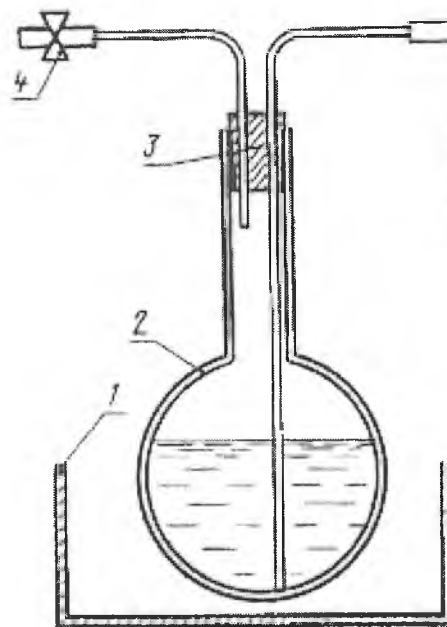
Умови зберігання. Зберігати у місці, захищеному від прямих сонячних променів, при температурі не вище 50 °С. Не допускати контакту з відкритим полум'ям і джерелами теплоти. Не допускати контакту з оліями. Не кидати.

Термін придатності. 1,5 року.

Примітка. Реактиви, титрувальні розчини та індикатори, наведені в даних МКЯ, описані у відповідних розділах ДФУ.

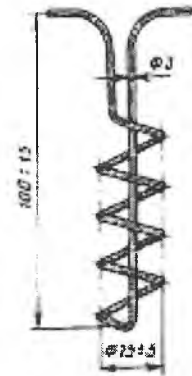
Методи контролю якості
лікарського засобу
відповідають матеріалам
реєстраційного дос'є

Установка для отбора жидкого кислорода



Змеевиковый испаритель

В прибор для анализа

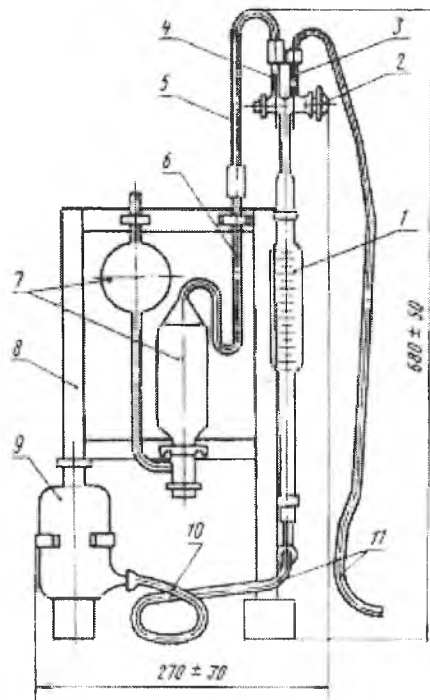


1 — ящик со шпиковой ватой, 2 — колба стеклянная К-2 500—34 ГС ; 3 — пробки с двумя отводными трубками; 4 — зажим; 5 — змеевиковый испаритель; 6 — сосуд с водой

Труба МЗ-М-3×0,5 длиной 500 мм

Рис. 1.

Измерительный аппарат для анализа кислорода типа АК-М1



1 — бюретка; 2 — двухходовой кран; 3, 4 — отростки крана; 5, 6 — капиллярные стеклянные трубки; 7 — поглотительная вставка с капиллярной трубкой; 8 — штатив; 9 — уравнивающая склянка; 10, 11 — резиновые трубки

Рис. 2.

Методи контролю якості лікарського засобу відповідають матеріалам реєстраційного досьє

Пробоотборники — испарители жидкого кислорода

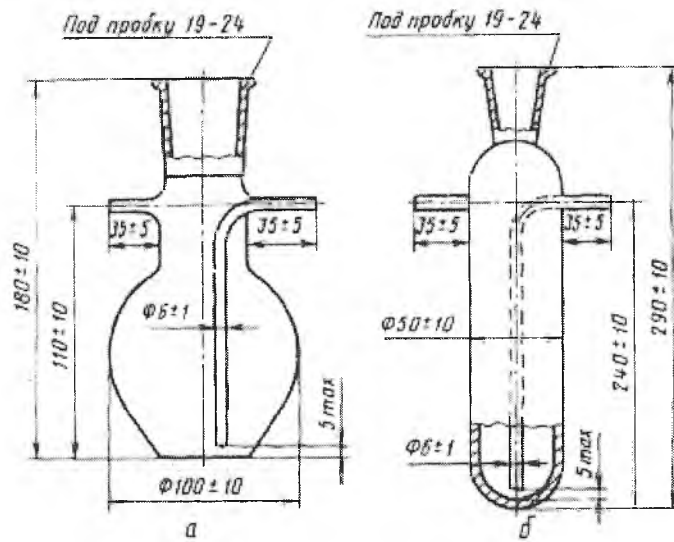


Рис. 3.

Характеристика образцового раствора	Номер образцового раствора									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Объем раствора № 1, см ³	0	0,40	0,98	1,55	2,15	2,80	4,20	5,70	7,95	
Объем раствора № 2, см ³	0	0,25	0,44	0,68	0,88	1,06	1,40	1,70	2,05	
Объем воды, см ³	10	9,35	8,55	7,77	6,97	6,14	4,40	2,60	0	
Окраска соответствует объему ацетилена в см ³ при 20 °С и 101,3 кПа (760 мм рт. ст.) в 10 см ³ поглотительного раствора	0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,12	

Рис. 4.

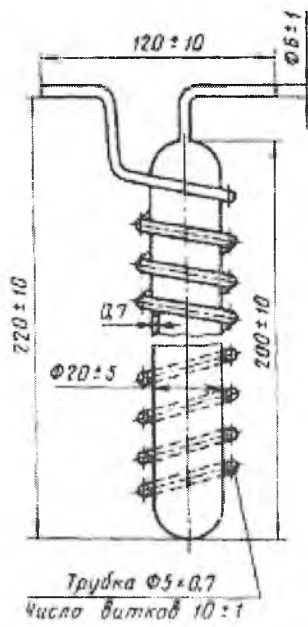
Установка для определения двуокиси углерода



Рис. 5.

Методи контролю якості лікарського засобу відповідають матеріалам реєстраційного досьє

Змеевиковый конденсатор



Стекло молибденовое ЗС-5

Рис. 6.

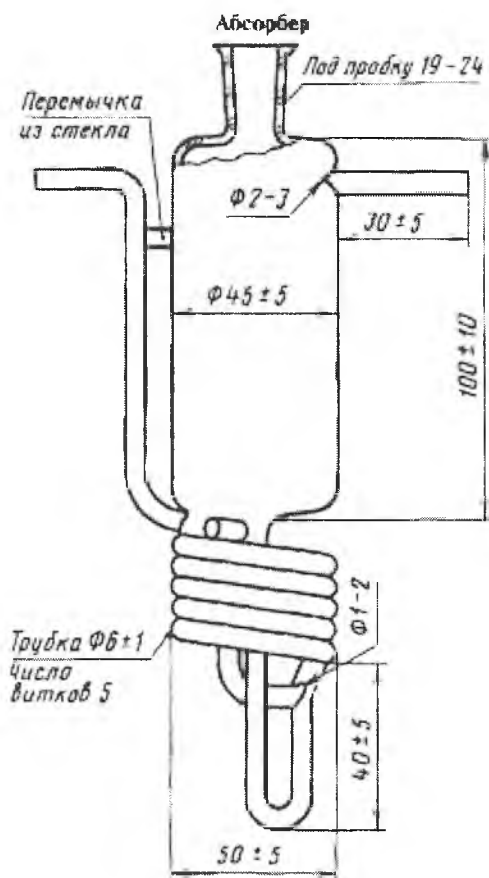
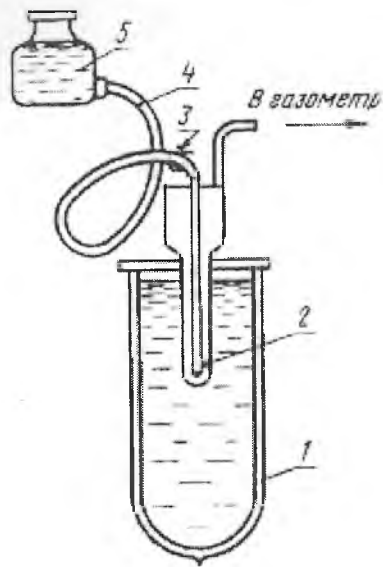


Рис. 7.

Методи контролю якості лікарського засобу відповідають матеріалам реєстраційного досьє

Установка для испарения пробы
жидкого кислорода



1 — сосуд Дьюара; 2 — пробоборник; 3 — пазыме; 4 — резиновая трубка; 5 — уравнительная склянка

Рис. 8.

Пробоборник жидкого кислорода

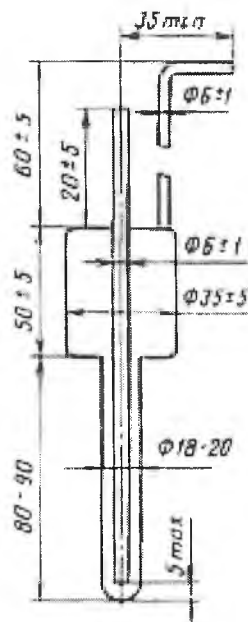
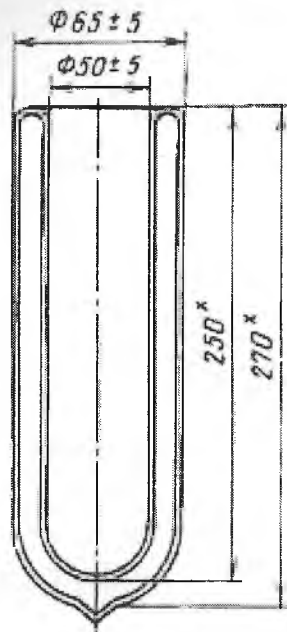


Рис. 9.

Методи контролю якості
лікарського засобу
відповідають матеріалам
реєстраційного досьє

Сосуд Дьюара стеклянный непосредственный



* Размер для справок

Рис. 10.

Копія вірна

Повноважний представник

The image shows a handwritten signature in black ink over a circular official stamp. The stamp contains the text: "Україна" (Ukraine) at the top, "Державний Фармакопеальний Центр" (State Pharmacopoeial Center) in the middle, and "Київ" (Kyiv) at the bottom.

Г.В.Свидзінська

Методи контролю якості лікарського засобу відповідають матеріалам реєстраційного досьє