

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ













Научная статья

УДК 543:544.3:546:172.5

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-95-112>

Методика измерений объемных долей газов методом газовой хроматографии в закиси азота медицинской: особенности оценки метрологических характеристик

М. П. Крашенинина¹  , Е. В. Галеева^{2,3} , И. А. Фомина² , И. Р. Арысланов² ,
О. С. Голынец¹ , Д. В. Сомов² , Р. Р. Галеев^{2,3} , А. Л. Хохлов³ 

¹ Уральский научно-исследовательский институт метрологии – филиал ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия
 krasheninina_m@uniim.ru

² ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия

Аннотация: Анализ Федерального информационного фонда показал отсутствие методик измерения объемных долей закиси азота, оксида и диоксида углерода, кислорода, азота, неконденсирующихся газов в закиси азота медицинской с применением портативных устройств. Закись азота имеет достаточно широкое применение в медицине, в связи чем настоящее исследование было нацелено на разработку и аттестацию методики измерений объемных долей закиси азота, оксида и диоксида углерода, кислорода, азота, неконденсирующихся газов методом газовой хроматографии в закиси азота медицинской. Аттестация методики измерений в соответствии с требованиями законодательства в области обеспечения единства измерений проведена путем организации квазимежлабораторного эксперимента, при этом использованы следующие подходы к получению результата измерений: метод построения градуировочной зависимости, метод внешнего стандарта, расчетный метод. Кроме того, в работе представлены алгоритм и результаты расчета неопределенности измерений объемных долей газов, выполненные с учетом положений ЕВРАХИМ / СИТАК, а также с учетом методических влияющих факторов, которые оценивались с помощью многофакторного эксперимента и его обработки методом регрессионного анализа.

Ключевые слова: аттестация методики измерений, закись азота медицинская, методика измерений, хроматография, расчет неопределенности результатов измерений










Ссылка при цитировании: Методика измерений объемных долей газов методом газовой хроматографии в закиси азота медицинской: особенности оценки метрологических характеристик / М. П. Крашенинина [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 5. С. 95–112. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-95-112>


Статья поступила в редакцию 02.05.2023; одобрена после рецензирования 20.10.2023; принята к публикации 25.12.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

Methodology for Measuring Volume Fractions of Gases Using Gas Chromatography in Medical Nitrous Oxide: Features of Assessing Metrological Characteristics

Maria P. Krasheninina¹  , Ekaterina V. Galeeva^{2,3} , Irina A. Fomina² , Ilshat R. Arslanov² , Olga S. Golynets¹ , Dmitriy V. Somov² , Roman R. Galeev^{2,3} , Alexandr L. Khohlov³ 

¹UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia
 krasheninina_m@uniim.ru

²Federal official body of Information and Methodological Center for examination, registration and analysis of medical treatment of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract: An analysis by the Federal Information Fund revealed the lack of methods for measuring the volume fractions of nitrous oxide, carbon oxide and dioxide, oxygen, nitrogen, and non-condensable gases in medical nitrous oxide using portable devices. Nitrous oxide is widely used in medicine, and therefore this research was committed to the development and certification of a method for measuring volume fractions of nitrous oxide, carbon oxide and dioxide, oxygen, nitrogen, and non-condensable gases using gas chromatography in medical nitrous oxide. Certification of the measurement method in accordance with legal requirements in the field of ensuring the uniformity of measurements was carried out by organizing a quasi-interlaboratory experiment; the following approaches were used to obtain the measurement result: the method for constructing a calibration dependence, the external standard method, and the calculation method.

In addition, the study presents an algorithm and results for calculating the uncertainty of measurements of volume fractions of gases, subject to the provisions of EURACHEM CITAC, as well methodologically influencing factors that were assessed using a multifactorial experiment and its processing by regression analysis.

Keywords: certification of measurement methods, medical nitrous oxide, measurement methods, chromatography, calculation of the uncertainty of measurement results

For citation: Krasheninina M. P., Galeeva E. V., Fomina I. A., Arslanov I. R., Golynets O. S., Somov D. V. et al. Methodology for measuring volume fractions of gases using gas chromatography in medical nitrous oxide: features of assessing metrological characteristics. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(5):95–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-95-112>

The article was submitted 02.05.2023; approved after reviewing 20.10.2023; accepted for publication 25.12.2023.

Введение

Для оказания медицинской помощи в качестве лекарственных средств имеют широкое применение медицинские газы, такие как кислород медицинский, закись азота, углекислый газ, азот, аргон и др. [1]. Закись азота медицинская, более известная в литературе как «веселящий газ», применяется на протяжении многих десятилетий в России и за рубежом в качестве

анестезирующего средства в медицине, а также в технических целях – в производстве и в пищевой промышленности [2]. Низкий коэффициент растворимости в крови (быстрое начало действия), невысокая стоимость и легкость в использовании сделали закись азота медицинскую наиболее часто используемым общим анестетиком в медицине [3]. Закись азота – это бесцветный газ с приятным запахом и сладковатым привкусом,

который тяжелее воздуха, растворим в воде, способен сжижаться при температуре ниже нуля и при обычной комнатной температуре [4]. Использование закиси азота приобрело рутинный порядок в современной анестезии, тем не менее в последние годы были даны рекомендации ограничить применение закиси азота медицинской из-за ее токсичности, возможного увеличения заболеваемости и смертности [5, 6].

Таким образом, именно качество и безопасность закиси азота медицинской как лекарственного средства являются решающими факторами, определяющими качество оказания медицинской помощи.

В соответствии с требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ¹, качество лекарственных средств оценивается по их соответствию требованиям фармакопейной статьи ОФС.1.4.1.0023.18 [7]. Однако разработчики (производители или изготовители) определяют показатели качества лекарственных средств с учетом показаний к медицинскому применению, особенностей технологического процесса, возможного состава родственных и технологических примесей, общей токсичности, а также требований Государственной фармакопеи РФ к данной лекарственной форме (требования общей ФС) и к конкретному лекарственному средству [8, 9].

Важно отметить, что в современном анализе лекарственных средств и фармацевтических субстанций ведущую роль играют методы хроматографии, сочетающие разделение и определение компонентов, что обеспечивает селективность, эффективность и универсальность при идентификации и оценке количественного содержания отдельных аналитов [10, 11].

Определение массовой доли закиси азота медицинской в химических соединениях проводят, как правило, методом недисперсионного ИК поглощения или газохроматографическим методом [12]. Однако, согласно действующему законодательству в области обеспечения единства измерений, а именно – № 102-ФЗ², а также с учетом Постановления Правительства РФ от 16 ноября 2020 г. № 1847³, мероприятия государственного контроля (надзора) должны осуществляться с применением аттестованных методик измерений.

¹ Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Федеральный закон от 26 июня 2008 года № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений».

³ Постановление Правительства РФ от 16 ноября 2020 г. № 1847 «Об утверждении перечня измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений».

Лаборатории ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора⁴ осуществляют контроль (надзор) за качеством медицинских газов разных производителей, частные фармакопейные статьи которых могут содержать разные методы получения результата измерений. При этом существует острая необходимость проведения испытаний непосредственно в медицинских учреждениях на базе передвижных лабораторий [13]. Поэтому для возможности осуществления контроля качества закиси азота медицинской всех производителей в России необходимо применять унифицированную аттестованную методику измерений объемных долей газов в закиси азота медицинской, для которой оценены показатели точности и другие метрологические характеристики.

Несмотря на столь широкое применение закиси азота медицинской, согласно сведениям из ФИФ ОЕИ⁵ по состоянию на 2022 г., в реестре представлена информация о семи аттестованных методиках измерений объемной доли закиси азота и его примесей в закиси азота газохроматографическим и фотометрическим методами. Проведенный анализ показал отсутствие сведений о методике измерений объемных долей закиси азота и его примесей в закиси азота медицинской, пригодной для использования в условиях передвижных лабораторий Росздравнадзора, поэтому обеспечение достоверности, объективности и сопоставимости результатов измерений объемных долей газов (основного действующего вещества и примесей) в закиси азота медицинской в медицинской лабораторной диагностике является актуальной задачей.

Цель настоящего исследования состояла в разработке и аттестации методики измерения объемных долей газов (основного действующего вещества и примесей) в закиси азота медицинской методом газовой хроматографии с применением портативных устройств. Исследование решало следующие задачи: а) выбор условий пробоподготовки; б) оптимизация нескольких вариантов получения результатов измерений методом построения многоточечной градуировочной зависимости, методом внешнего стандарта и расчетным методом; в) оценивание и подтверждение метрологических характеристик методики измерений.

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

⁵ ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений.

Материалы и методы

Объект исследований

Объектом исследований являлась поверочная газовая смесь ГСО 10532–2014, состав которой моделирует возможный состав азота закиси медицинской.

Оборудование и материалы

В работе использованы портативные газохроматографические комплексы на основе портативного газового хроматографа типа «ПИА» (ООО «НПФ МЭМС», г. Самара) с детектором по теплопроводности и термохимическим детектором (зарегистрировано в ФИФ ОЕИ 60785–15) (рис. 1). Метрологические характеристики хроматографов приведены в табл. 1.

Для измерения температуры использовали прибор комбинированный Testo 608-H1 (Testo Instruments Co. Ltd., Китай) с диапазоном измерений температуры от 0 до 55 °С, с абсолютной погрешностью измерений температуры $\pm 0,5$ °С. Для измерения давления использовали Барометр-анероид («Гидрометприбор», Россия) с диапазоном измерений от 79,5 кПа до 105 кПа и ценой деления 0,1 кПа.

Относительное среднеквадратическое отклонение выходного сигнала по времени удерживания, высоте и площади пика не превышает 2,0% для указанных детекторов газовых хроматографов.

Метод измерения

Аттестацию методики измерений проводили в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009, который распространяется на методики (методы) измерений, включая методики количественного химического анализа, и устанавливает общие положения и требования, относящиеся к разработке, аттестации, стандартизации, применению методик измерений и метрологическому надзору за ними [14].

Показатели точности методики измерений оценивали с учетом положений РМГ 61–2010.

Алгоритм расчета неопределенности результатов измерений объемных долей газов выполняли с учетом положений руководства ЕВРАХИМ / СИТАК [15] и с учетом положений ГОСТ 34100.3–2017 с целью подтверждения соответствия лабораторий требованиям ГОСТ ISO/IEC17025–2019.

Таблица 1. Метрологические характеристики газовых хроматографов типа «ПИА» (ООО «НПФ МЭМС», г. Самара)

Table 1. Metrological characteristics of gas chromatographs of the PIA type (LLC NPF MEMS, Samara)

Детектор	Уровень флуктуационных шумов нулевого сигнала, В, не более	Предел детектирования, г/см ³ , не более	Контрольное вещество
ДТП	$8 \cdot 10^{-5}$	$3,75 \cdot 10^{-9}$	Пропан
ДТХ	$3 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-11}$	Пропан

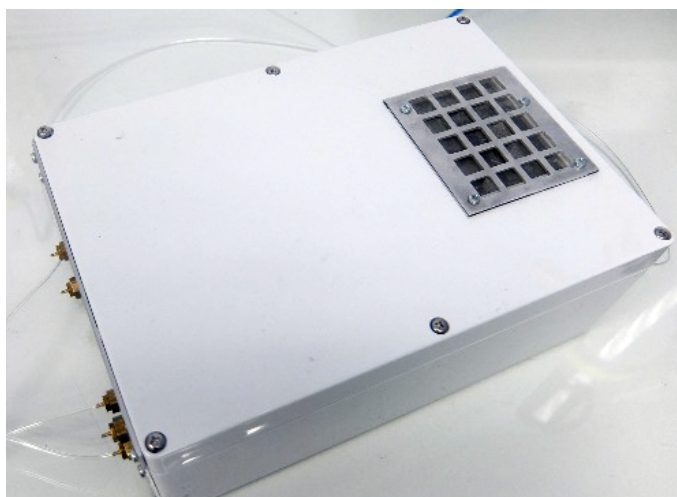


Рис. 1. Внешний вид портативного газохроматографического комплекса на основе хроматографа газового портативного «ПИА»

Fig. 1. Appearance of a portable gas chromatographic complex based on a portable gas chromatograph PIA

В основу методики измерений положен метод газовой хроматографии с учетом положений ОФС.1.2.1.2.0004.15 без предварительной подготовки в газоадсорбционном варианте хроматографии с последующей регистрацией компонентов детектором по теплопроводности (далее – ДТП) и термохимическим детектором (далее – ДТХ).

Хроматографическое разделение компонентов проводили с использованием трех модулей газового хроматографа с использованием микронасадочных хроматографических колонок планарного типа, представленных в табл. 2.

Из литературных данных и опыта аналитической хроматографии известно, что цеолиты NaX и CaA (молекулярные сита) показывают хорошую разделяющую способность в отношении пары кислород – азот, а углеродные молекулярные сита (Карбоксен) в отношении пар кислород – угарный газ и угарный газ – углекислота. При этом единственным чувствительным к постоянным газам, простым в эксплуатации, недорогим и портативным детектором является катарометр (ДТП). Выбор в пользу термохимического детектора (ТХД) в модуле Б обусловлен как низкой концентрацией аналита (около 5 ppm), так и его восстанавливающими свойствами.

Оценка показателей правильности методики измерений объемных долей закиси азота, оксида и диоксида углерода, кислорода, азота методом газовой

хроматографии в закиси азота медицинской проведена с помощью образцов для оценивания в соответствии с РМГ 61-2010. В качестве образцов для оценивания использовали стандартные образцы утвержденных типов ГСО 10532-2014. Стандартные образцы были подобраны с учетом рекомендаций ОФС.1.1.0012.15 и [16] таким образом, чтобы диапазон измерений методики был на 20% больше диапазона измерений, который заявлен в технической документации на закись азота медицинскую ОФС.1.4.1.0023.18. Диапазоны измерений методики, а также подобранные стандартные образцы приведены в табл. 3.

Показатели прецизионности оценены в Ярославском филиале ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора в ходе квазимежлабораторного эксперимента, проведение которого допускается пунктом 5.2.2 ГОСТ Р 5725–2.

Согласно п. 5.2.2 ГОСТ Р 5725–2-2002, под «лабораторией» подразумевается сочетание таких факторов, как оператор, оборудование и место выполнения измерений (испытаний). Таким образом, одно «место выполнения» испытания, или лаборатория в обобщенном значении этого слова, может представлять собой несколько «лабораторий» в том случае, если оно может предусматривать несколько операторов, каждый из которых располагает своим рабочим местом с комплектом оборудования и условиями, в которых должна выполняться работа.

Таблица 2. Модули измерений, использованные в методике
Table 2. Measurement modules used in the method

Модуль А O ₂ и N ₂	Модуль Б CO	Модуль В CO ₂ и (O ₂ и N ₂)
<ul style="list-style-type: none"> хроматографическая колонка сечением $1 \cdot 10^{-3} \times 1 \cdot 10^{-3}$ м, длиной 2 м, заполненная молекулярными ситами с зернением 80/100 меш; температурный режим термостата колонок – изотермический; рабочая температура термостата колонок 60–80 °С; тип газа-носителя – гелий ($\geq 99,99\%$); расход газа-носителя $1,7 \times 10^{-7}$ м³/с; тип детектора – ДТП; объем дозы $0,25 \times 10^{-3}$ л; время анализа 300 с. 	<ul style="list-style-type: none"> хроматографическая колонка сечением $1 \cdot 10^{-3} \times 1 \cdot 10^{-3}$ м, длиной 2 м, заполненная сорбентом Carboxen 1 000 с зернением 80/100 меш; температурный режим термостата колонок – изотермический; рабочая температура термостата колонок 70–90 °С; тип газа-носителя – сжатый воздух; расход газа-носителя $1,7 \times 10^{-7}$ м³/с; тип детектора – ТХД; объем дозы $0,25 \times 10^{-3}$ л; время анализа 300 с. 	<ul style="list-style-type: none"> хроматографическая колонка сечением $1 \cdot 10^{-3} \times 1 \cdot 10^{-3}$ м, длиной 1 м, заполненная сорбентом Carboxen 1 000 с зернением 80/100 меш; температурный режим термостата колонок – изотермический; рабочая температура термостата колонок 60–80 °С; тип газа-носителя – гелий ($\geq 99,99\%$); расход газа-носителя $1,7 \times 10^{-7}$ м³/с; тип детектора – ДТП; объем дозы $0,25 \times 10^{-3}$ л; время анализа 300 с.

Таблица 3. Диапазоны измерений методики, метрологические характеристики стандартных образцов утвержденных типов

Table 3. Measurement ranges of the method, metrological characteristics of certified reference materials

Стандартные образцы	Аттестованное значение объемной доли газов, погрешности аттестованных значений, %				
	Закись азота	Кислород	Оксид углерода	Диоксид углерода	Азот
	98-100	0,05-0,2	0,0003-0,0010	0,02-0,04	0,05-0,20
ГСО 10532-2014 Баллон № 17088	94,75 ± 0,19	0,1780 ± 0,0050	0,00097 ± 0,00008	0,0398 ± 0,0020	0,1780 ± 0,0050
ГСО 10532-2014 Баллон № 15178	97,71 ± 0,20	0,0950 ± 0,0050	0,00048 ± 0,00004	0,0304 ± 0,0015	0,0960 ± 0,0050
ГСО 10532-2014 Баллон № 15206	99,50 ± 0,05	0,0515 ± 0,0026	0,00039 ± 0,00003	0,0204 ± 0,0010	0,0524 ± 0,0026

Таким образом, в работе участвовали три оператора и три комплекта оборудования, у каждого оператора было организовано свое рабочее место.

Метод построения градуировочной зависимости (Метод А)

Уравнение измерений объемных долей газов при построении многоточечной градуировочной зависимости имеет вид

$$\Phi_{ji} = \frac{(S_{ji} - a_i)}{K_i} \cdot \frac{P_{ep}}{P_a} \cdot \frac{T_{ep}}{T_a} = \frac{(S_{ji} - a) \cdot z \cdot f}{K_i}, \quad (1)$$

где Φ_{ji} – результат измерений объемной доли i -го газа, %; S_{ji} – измеренное значение площади пика выходного сигнала для i -го газа, усл. ед.; a_i – свободный член градуировочной зависимости для i -го газа; K_i – угловой член градуировочной зависимости для i -го газа; $j = 1, \dots, 3$ – число параллельных результатов единичного анализа; z – поправочный коэффициент, учитывающий различия в атмосферном давлении при градуировке и при анализе:

$$z = \frac{P_{ep}}{P_a}, \quad (2)$$

где P_{ep} и P_a – атмосферное давление при градуировке и при анализе, кПа; f – поправочный коэффициент, учитывающий различия в температуре при градуировке и при анализе:

$$f = \frac{T_{ep}}{T_a}, \quad (3)$$

где T_{ep} и T_a – температура при градуировке и при анализе, К.

Исходя из анализа уравнения (1), при использовании метода построения градуировочной зависимости в первую очередь необходимо определить коэффициенты градуировочных зависимостей, а также оценить погрешность от построения градуировочных зависимостей.

Расчет погрешности градуировочных коэффициентов проводили методом наименьших квадратов в соответствии с алгоритмом, представленным ниже [17]. Расчет проводили в программе Excel с использованием функции «Регрессионный анализ». В качестве средств градуировки использованы ГСО 10532-2014.

Построение многоточечной линейной градуировочной зависимости сводят к оценке коэффициентов a и K в уравнении вида

$$S_i = a_i + K_i \Phi_i, \quad (4)$$

Коэффициенты a и K вычисляют для каждого газа по формулам:

$$K = \frac{\sum_i \{(\Phi_i - \bar{\Phi})(S_i - \bar{S})\}}{\sum_i (\Phi_i - \bar{\Phi})^2}, \quad (5)$$

$$a_i = \bar{S} - K\bar{\Phi}, \quad (6)$$

стандартное отклонение коэффициентов линейной регрессии

$$CKO_K = \sqrt{\frac{\sum (S_i - Kx_i - a)^2}{(n-2) \sum (\Phi_i - \bar{\Phi})^2}}, \quad (7)$$

$$CKO_a = \sqrt{\left(\frac{\sum (S_i - K\Phi_i - a)^2}{n-2}\right)} \cdot \left(\frac{1}{n} + \frac{\bar{\Phi}^2}{\sum (\Phi_i - \bar{\Phi})^2}\right), \quad (8)$$

стандартное отклонение CKO_Φ величины x по формуле

$$CKO_\Phi = \frac{1}{|K|} \sqrt{CKO_S^2 + CKO_a^2 + CKO_K^2 \Phi^2}. \quad (9)$$

Пример хроматограмм, использованных для построения градуировочной зависимости, полученных методом наложения, приведен на рис. 2 для кислорода и азота.

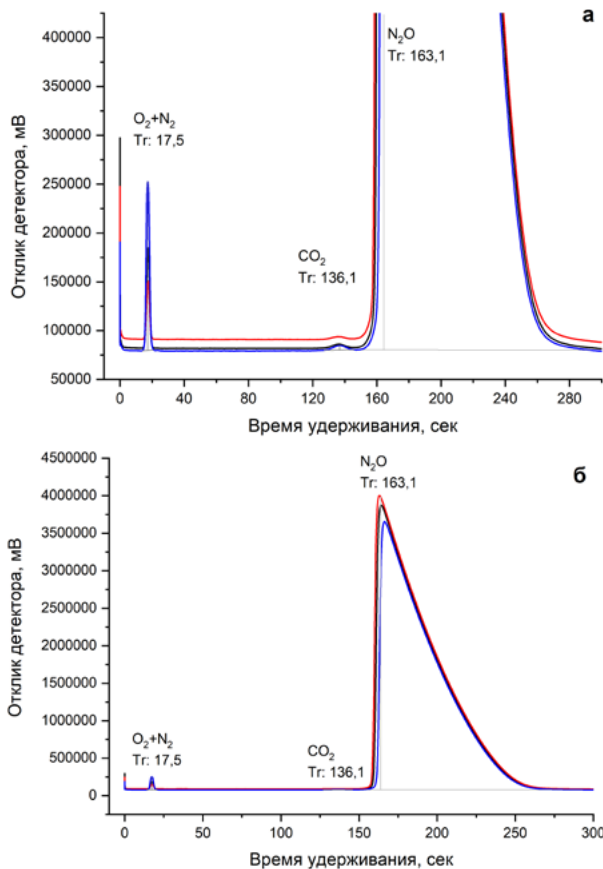


Рис. 2. Хроматограммы, использованные для калибровки, на примере азота и кислорода: а – увеличенный масштаб; б – реальный масштаб

Fig. 2. Chromatograms used for calibration using the example of nitrogen and oxygen: а – enlarged scale, б – real scale

Результаты полученных коэффициентов и градуировочные характеристики, полученные в одной из лабораторий

Ярославского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, приведены на рис. 3–8.

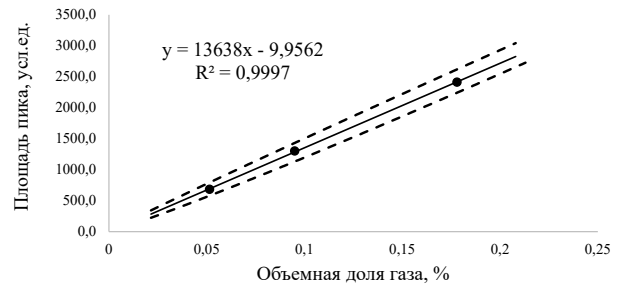


Рис. 3. Градуировочная зависимость для кислорода
Fig. 3. Calibration dependence of oxygen

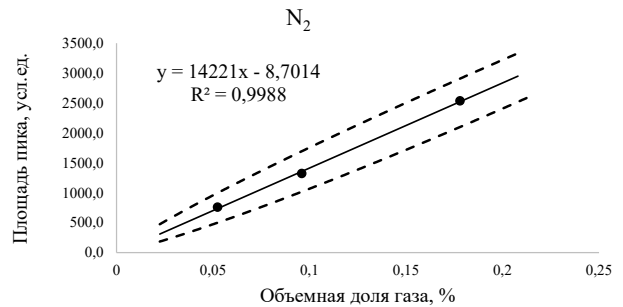


Рис. 4. Градуировочная зависимость для азота
Fig. 4. Calibration dependence of nitrogen

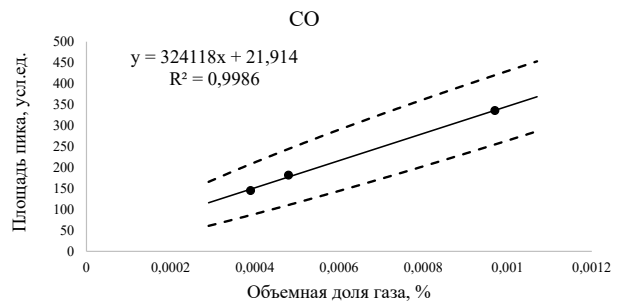


Рис. 5. Градуировочная зависимость для угарного газа
Fig. 5. Calibration dependence of carbon monoxide

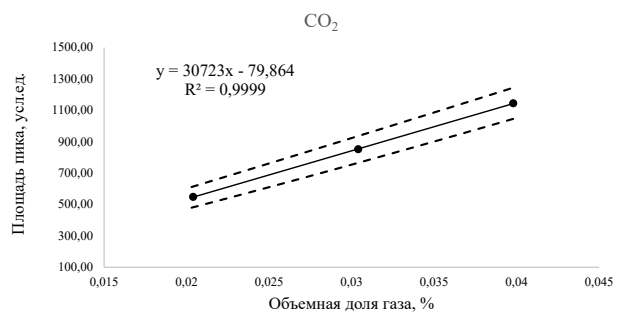


Рис. 6. Градуировочная зависимость для диоксида углерода
Fig. 6. Calibration dependence of carbon dioxide

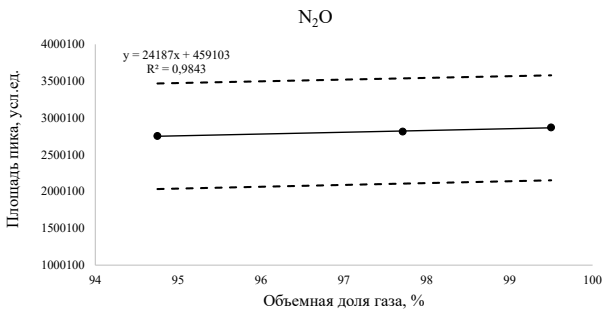


Рис. 7. Градуировочная зависимость для закиси азота
Fig. 7. Calibration dependence of nitrous oxide

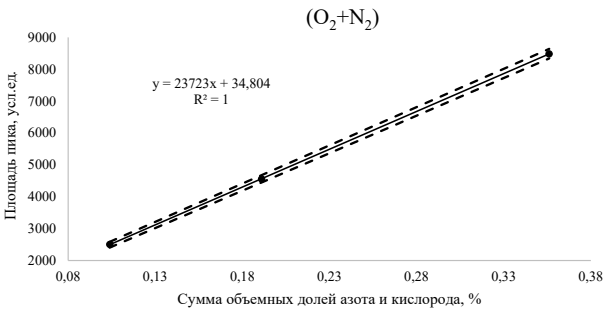


Рис. 8. Градуировочная зависимость для суммы объемных долей азота и кислорода
Fig. 8. Calibration dependence of the sum of the volume fractions of nitrogen and oxygen

Метод внешнего стандарта (Метод Б)

Уравнение измерений объемных долей газов при использовании метода внешнего стандарта имеет вид уравнения (10). В данном методе использован метод однократной градуировки с использованием ГСО 10532–2014.

$$\Phi_{ji} = \frac{\Phi_i^{GCO} \cdot S_{ji}}{S_i^{GCO}}, \quad (10)$$

где Φ_{ji} – результат единичного анализа объемной доли i -го газа, %; Φ_i^{GCO} – аттестованное значение объемной доли i -го газа в стандартном образце, %; S_{ji} – измеренное значение площади пика выходного сигнала для i -го газа в испытуемом образце, усл. ед.; S_i^{GCO} – измеренное значение площади пика выходного сигнала для i -го газа в стандартном образце, усл. ед.

Количественное определение содержания примесей методом внешнего стандарта предпочтительнее проводить с использованием стандартных образцов примесей с концентрациями, близкими к их ожидаемым концентрациям в испытуемом образце в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0001.15.

Расчет показателей точности проведен в соответствии с п. 5 РМГ 61–2010.

Расчетный метод (Метод В)

Расчетный метод применяется только для получения результата измерений объемной доли закиси азота в предположении отсутствия других видов примесей, кроме определяемых.

Уравнение измерений объемной доли закиси азота при использовании метода внешнего стандарта имеет вид

$$\bar{\Phi}_{N_2O} = 100 - \bar{\Phi}_{N_2} - \bar{\Phi}_{CO_2} - \bar{\Phi}_{CO} - \bar{\Phi}_{O_2}, \quad (11)$$

где $\bar{\Phi}_{N_2}$ – объемная доля азота, %; $\bar{\Phi}_{CO_2}$ – объемная доля диоксида углерода, %; $\bar{\Phi}_{CO}$ – объемная доля угарного газа, %; $\bar{\Phi}_{O_2}$ – объемная доля кислорода, %.

При использовании формулы (11), а именно – расчетного метода получения результата измерений объемной доли закиси азота, – могут быть использованы результаты измерений, полученные как для метода построения многоточечной градуировочной зависимости, так и для метода внешнего стандарта.

Расчет показателей точности для этого метода проведен по правилу сложения погрешностей, путем суммирования показателей точности, полученных для азота, кислорода, диоксида углерода и угарного газа по формуле

$$\Delta_{N_2O} = \sqrt{\Delta_{O_2}^2 + \Delta_{N_2}^2 + \Delta_{CO}^2 + \Delta_{CO_2}^2}. \quad (12)$$

Алгоритм расчета неопределенности результатов измерений для метода А

Расчет неопределенности результатов измерений проведен для метода построения многоточечной градуировочной зависимости (метод А) с учетом положений ЕВРАХИМ / СИТАК как для наиболее сложного из описываемых методов.

Уравнение измерений для объемной доли (Φ_{ji}) i -го газа имеет следующий вид:

$$\Phi_{ji} = \frac{(S_{ji} - a_i) \cdot P_{ep} \cdot T_{ep}}{K_i \cdot P_a \cdot T_a} = \frac{(S_{ji} - a) \cdot z \cdot f}{K}. \quad (13)$$

Стандартную неопределенность типа А, u_A , результатов измерений объемной доли газов (Φ_{ij}) i -го газа вычисляют по формуле (на основе экспериментальных данных)

$$u_A(\Phi_i) = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^j (\Phi_{ji} - \bar{\Phi}_i)^2}{j(j-1)}}. \quad (14)$$

Стандартную неопределенность типа B , u_B , измерений объемной доли (Φ_{ni}) i -го газа, исходя из анализа уравнения измерения, определяют композицией составляющих неопределенности, обусловленных неопределенностью определения площади пика – S_{ij} ; неопределенностью определения коэффициентов градуировочной зависимости – K , a ; неопределенностью измерений давления при градуировке и при анализа – P_{zp} , P_a ; неопределенностью измерений температуры – T_{zp} и T_a .

Другими источниками неопределенности, которые не входят в уравнение измерения, но оказывают влияние на результат измерений, являются расход газа носителя, объем аликвоты, температура термостата колонок.

Поскольку в ходе эксперимента одновременно измеряемыми величинами являются независимые друг от друга величины, то их оценки приняты некоррелированными.

Для оценки влияющих факторов, не входящих в уравнение измерений, методом множественной

линейной регрессии [18] ОФС.1.2.1.2.0001.15 с помощью «Пакета анализа» в Microsoft Excel строится модель вида

$$\bar{\Phi} - \bar{\Phi}_o = b_1 (\varphi - \varphi_0) + b_2 (V_{al} - V_{al0}) + b_3 (T_k - T_{k0}), \quad (15)$$

где b_1 , b_2 , b_3 – коэффициенты чувствительности для следующих факторов влияния соответственно: расход газа носителя, объем аликвоты, температура термостата колонок; $\bar{\Phi}$ – среднееарифметическое результатов измерений объемной доли газа в закиси азота медицинской при значениях факторов φ , V_{al} , T_k ; $\bar{\Phi}_o$ – среднееарифметическое результатов измерений объемной доли газа в закиси азота медицинской при оптимальных значениях факторов φ_0 , V_{al0} , T_{k0} .

Значения коэффициентов чувствительности и величины их неопределенностей установлены в ходе проведения многофакторного эксперимента. Пределы варьирования факторов и план многофакторного эксперимента приведены в табл. 4 и 5 соответственно.

Таблица 4. Пределы варьирования факторов многофакторного эксперимента

Table 4. Limits of variation of factors in a multifactorial experiment

Номер фактора влияния	Фактор влияния	X0	Величина варьирования, использованная при проведении эксперимента	X+	X-
1	Расход газа носителя, φ	10 см ³ /мин	2 см ³ /мин	12 см ³ /мин	8 см ³ /мин
2	Объем аликвоты, V_{al}	250 мм ³	50 мм ³	300 мм ³	250 мм ³
3	Температура термостата колонок, T_k	70 °C	10 °C	80 °C	60 °C

Таблица 5. План многофакторного эксперимента

Table 5. Multifactorial experimental design

№ опыта/номер фактора	1	2	3
	Расход газа носителя	Объем дозы	Температура термостата колонок
1	X+	X+	X+
2	X-	X-	X+
3	X+	X-	X+
4	X-	X+	X+
5	X+	X+	X-
6	X-	X-	X-
7	X+	X-	X-
8	X-	X+	X-

Стандартная неопределенность измерений объемной доли i -го газа, оцениваемая по типу В, u_B , рассчитывается по формуле

$$u_B(\Phi_i) = \left[\begin{aligned} & b_1^2 u_i^2(\varphi) + b_2^2 u_i^2(V_{al}) + \\ & + b_3^2 u_i^2(T_k) + \\ & + (\varphi - \varphi_0)^2 u_i^2(b_1) + \\ & + (V_{al} - V_{al0})^2 u_i^2(b_2) + \\ & + (T_k - T_{k0})^2 u_i^2(b_3) + \\ & + c_1^2 u^2(S_i) + c_2^2 u^2(K_i) + \\ & + c_3^2 u^2(P_{zp}) + c_4^2 u^2(P_a) + \\ & + c_5^2 u^2(T_{zp}) + c_6^2 u^2(T_a) + \\ & + c_7^2 u^2(a_i) \end{aligned} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (16)$$

где b_1, b_2, b_3 – коэффициенты чувствительности модели, оцененные с помощью «Пакета анализа» Microsoft Excel; $u(b_1), u(b_2), u(b_3)$ – стандартные неопределенности коэффициентов модели по типу А, оцененные с помощью «Пакета анализа» Microsoft Excel; $(\varphi - \varphi_0), (V_{al} - V_{al0}), (T_k - T_{k0})$ – допускаемые отклонения расхода газа носителя, объема аликвоты, температуры термостата колонок (оптимальные значения параметров $\varphi_0 = 10 \text{ мл/см}^3, V_{al0} = 250 \text{ мкл}, T_{k0} = 10 \text{ }^\circ\text{C}$ и допускаемые отклонения приведены в методике измерений); $u(\varphi)$ – суммарная стандартная неопределенность отклонения расхода газа носителя от оптимального расхода газа носителя; $u(V_{al})$ – суммарная стандартная неопределенность отклонения объема аликвоты от оптимального объема аликвоты; $u(T_k)$ – суммарная стандартная неопределенность отклонения температуры термостата колонок от оптимальной температуры термостата колонок; $u(S_i)$ – суммарная стандартная неопределенность измерений площади пика; $u(K_i)$ – суммарная стандартная неопределенность углового коэффициента градуировочной зависимости; $u(P_{zp})$ – суммарная стандартная неопределенность измерения давления при градуировке; $u(P_a)$ – суммарная стандартная неопределенность измерения давления при анализе; $u(T_{zp})$ – суммарная стандартная неопределенность измерений температуры при градуировке; $u(T_a)$ – суммарная стандартная неопределенность измерений температуры при анализе; $u(a)$ – суммарная стандартная неопределенность свободного члена градуировочной зависимости; $c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7$ – коэффициенты чувствительности, определяемые из уравнения измерения

объемной доли (Φ_i) i -го газа, определяются как частные производные формулы (13):

$$c_1 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial S_i} = \frac{P_{zp} \cdot T_{zp}}{K_i \cdot P_a \cdot T_a}, \quad (17)$$

$$c_2 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial K_i} = -\frac{\Phi_i}{K_i}, \quad (18)$$

$$c_3 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial P_{zp}} = \frac{(S_i - a_i) \cdot T_{zp}}{K_i \cdot P_a \cdot T_a}, \quad (19)$$

$$c_4 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial P_a} = -\frac{\Phi_i}{P_a}, \quad (20)$$

$$c_5 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial T_{zp}} = \frac{(S_i - a_i) \cdot P_{zp}}{K_i \cdot P_a \cdot T_a}, \quad (21)$$

$$c_6 = \frac{\partial \Phi_{ni}}{\partial T_a} = -\frac{\Phi_i}{T_a}, \quad (22)$$

$$c_7 = \frac{\partial \Phi_{ni}}{\partial a} = -\frac{P_{zp} \cdot T_{zp}}{K \cdot P_a \cdot T_a}. \quad (23)$$

Неопределенность определения площади пика

Неопределенность определения площади пика оценивают исходя из разброса результатов измерений, полученных при анализе в виде среднего квадратического отклонения.

Неопределенность коэффициентов градуировочной зависимости

Неопределенность коэффициентов градуировочной зависимости определяют методом регрессионного анализа по формулам (7) и (8).

Градуировочные зависимости приведены на рис. 3–8.

Неопределенность определения давления при градуировке и при анализе

Неопределенность определения давления оценивают исходя из свидетельства о поверке и описания типа на используемое средство измерений по формуле, предполагая равномерное распределение:

$$u(P_{zp}) = \frac{\Delta(P_{zp})}{\sqrt{3}}, \quad (24)$$

$$u(P_a) = \frac{\Delta(P_a)}{\sqrt{3}}. \quad (25)$$

Неопределенность определения температуры при градуировке и при анализе

Неопределенность определения температуры оценивают исходя из свидетельства о поверке и описания

типа на используемое средство измерений по формуле, предполагая равномерное распределение:

$$u(T_{zp}) = \frac{\Delta(T_{zp})}{\sqrt{3}}, \quad (26)$$

$$u(T_a) = \frac{\Delta(T_a)}{\sqrt{3}}. \quad (26)$$

Расчет суммарной стандартной неопределенности

Суммарную стандартную неопределенность результатов измерений объемной доли (Φ_i) i -го газа оценивают по формуле

$$u_C(\Phi_i) = \sqrt{u_A^2(\Phi_i) + u_B^2(\Phi_i)}. \quad (28)$$

Расширенную неопределенность результатов измерений объемной доли (Φ_{ni}) i -го газа оценивают по формуле

$$U(\Phi_i) = k \cdot u_C(\Phi_i), \quad (29)$$

где k – коэффициент охвата, равный 2 при вероятности $P = 0,95$ с учетом положений [15].

Для оценивания неопределенности необходимы данные для построения градуировочной зависимости, расчета углового коэффициента, свободного члена градуировочной зависимости и их стандартных неопределенностей. Необходимые данные приведены на рис. 3–8.

Результаты и обсуждение

Результаты измерений получены при реализации квазимежлабораторного эксперимента. Результаты измерений, полученные лабораториями, в соответствии с РМГ 61–2010 обрабатывались совместно. Пример представления результатов измерения при измерении объемной доли оксида углерода тремя «лабораториями» ГСО 10532–2014 с аттестованным значением оксида углерода 0,00039% приведен в табл. 6.

После обработки результатов измерений всеми «лабораториями» всех газов во всем диапазоне измерений получены следующие обобщенные метрологические характеристики методики измерений (табл. 7).

Пример расчета неопределенности результатов измерений на примере измерений объемной доли оксида углерода приведен в табл. 8.

Таблица 6. Результаты измерений, полученные «лабораториями» на примере измерений объемной доли оксида углерода

Table 6. Measurement results obtained by «laboratories» using the example of measurements of the volume fraction of carbon monoxide

Номер лаборатории	Аттестованное значение стандартного образца, %	Погрешность аттестованного значения, %	Номер серии результатов измерений	Давление P_a , кПа	Давление $P_{гр}$, кПа	Температура T_a , К	Температура $T_{гр}$, К	Площадь пика выходного сигнала, усл. ед.		
								j1	j2	j3
1	0,00039	0,00003	1	98,5	98,5	296,5	296,5	144,84	136,62	141,26
			2	98,5	98,5	296,5	296,5	153,96	139,17	154,10
			3	98,5	98,5	296,5	296,5	147,78	152,23	147,96
			4	100,7	98,5	296,5	296,5	142,78	139,97	141,74
			5	100,7	98,5	296,5	296,5	138,75	137,67	141,26
			6	100,7	98,5	296,5	296,5	137,25	136,29	141,63
			7	100	98,5	296,5	296,5	141,21	143,13	144,50
			8	100	98,5	296,5	296,5	154,18	146,84	136,78
			9	100	98,5	296,5	296,5	149,94	144,60	144,96
			10	100	98,5	296,5	296,5	164,99	145,93	143,04

Окончание табл. 6
End of Table 6

Номер лаборатории	Аттестованное значение стандартного образца, %	Погрешность аттестованного значения, %	Номер серии результатов измерений	Давление P _a , кПа	Давление P _{гр} , кПа	Температура T _a , К	Температура T _{гр} , К	Площадь пика выходного сигнала, усл. ед.		
								j1	j2	j3
2	0,00039	0,00003	1	100,6	100,4	297	296,8	85,10	83,21	87,26
			2	100,6	100,4	297	296,8	84,74	79,55	87,01
			3	100,6	100,4	297	296,8	84,28	86,01	88,69
			4	100,6	100,4	297	296,8	83,52	83,89	84,08
			5	100,6	100,4	297	296,8	85,51	83,46	84,88
			6	100,6	100,4	297	296,8	85,31	83,72	87,52
			7	100,4	100,4	296,8	296,8	90,44	92,37	91,45
			8	100,4	100,4	296,8	296,8	88,13	90,43	87,73
			9	100,4	100,4	296,7	296,8	79,91	86,80	86,19
			10	100,4	100,4	296,7	296,8	83,21	83,35	85,53
3	0,00039	0,00003	1	98,3	98,3	293,2	293,2	240,75	245,35	242,15
			2	98,3	98,3	293,2	293,2	231,03	241,87	229,19
			3	98,3	98,3	293,2	293,2	238,57	250,16	230,41
			4	98,3	98,3	293,2	293,2	238,19	244,66	257,37
			5	98,3	98,3	293,2	293,2	230,31	236,59	246,75
			6	98,3	98,3	293,2	293,2	229,08	252,12	245,05
			7	98,3	98,3	293,2	293,2	218,05	238,72	254,17
			8	98,3	98,3	293,2	293,2	239,34	217,68	214,45
			9	98,3	98,3	293,2	293,2	221,79	235,51	240,99
			10	98,3	98,3	293,2	293,2	227,87	220,87	235,44

Заключение

Установление и контроль метрологических характеристик измерений основного действующего вещества и примесей в закиси азота медицинской является актуальной задачей в силу широкого применения этого лекарственного средства в медицинской практике.

Для характеристики определения основного действующего вещества и примесей в закиси азота медицинской наиболее удобным средством метрологического

обеспечения сопоставимости и прослеживаемости результатов измерений применяют *высокоточные* методики измерений. Учитывая отсутствие методик измерения объемных долей закиси азота, оксида и диоксида углерода, кислорода, азота, неконденсирующихся газов в закиси азота медицинской с применением портивных устройств, авторы поставили цель разработать и апробировать методику измерений, основанную на методе газовой хроматографии.

Таблица 7. Метрологические характеристики методики измерений
Table 7. Metrological characteristics of the measurement method

Определяемый компонент	Диапазон измерений объемной доли газов, %	Метод	Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости), σ_{R0} , %	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости), σ_{R0} , %	Показатель правильности (границы относительной неисключенной систематической погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), δc , %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), δ , %
CO	0,0003 – 0,0010	А, Б	5,0	6,5	6,0	14
CO ₂	0,02 – 0,04	А, Б	3,0	4,0	4,5	9
O ₂	0,05 – 0,20	А, Б	3,0	4,0	4,5	9
N ₂	0,05 – 0,20	А, Б	3,0	4,0	4,5	9
N ₂ O	98,0 – 100,0	А, Б	2,0	3,0	1,5	6
N ₂ O	98,0 – 100,0	В	0,1	0,2	0,3	0,5
N ₂ +O ₂	0,02 – 0,04	А, Б	2,0	3,0	2,0	6

Таблица 8. Бюджет неопределенности результатов измерений оксида углерода методом газовой хроматографии с использованием градуировочной зависимости

Table 8. Uncertainty budget for carbon monoxide measurements using gas chromatography via a calibration curve

Источник	Оценка	Ед. изм.	u_i	Козф. чувств. c_i	Закон распр.	$c_i u_i$	$c_i^2 u_i^2$
Φ	0,00037	%	$5,01 \cdot 10^{-6}$	1	N	$5,0 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-11}$
S	144,51	усл.ед.	1,19	$3,1 \cdot 10^{-6}$	N	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-11}$
K	324117,69	-	1220,67	$-1,2 \cdot 10^{-9}$	N	$-1,4 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \cdot 10^{-12}$
P_{sp}	98,5	кПа	0,115	$3,8 \cdot 10^{-6}$	R	$4,4 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \cdot 10^{-13}$
P_a	98,5	кПа	0,115	$-3,8 \cdot 10^{-6}$	R	$-4,4 \cdot 10^{-7}$	$1,9 \cdot 10^{-13}$
T_{sp}	296,5	К	0,3	$1,3 \cdot 10^{-6}$	R	$3,7 \cdot 10^{-7}$	$1,4 \cdot 10^{-13}$
T_a	296,5	К	0,3	$-1,3 \cdot 10^{-6}$	R	$-3,6 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-13}$
a	21,91	-	8,16	$-3,1 \cdot 10^{-6}$	N	$-2,5 \cdot 10^{-5}$	$6,3 \cdot 10^{-10}$
φ	10	см ³ /мин	0,58	$-2,2 \cdot 10^{-6}$	N	$-1,3 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-12}$
V_{al}	250	мм ³	2,89	$-3,7 \cdot 10^{-7}$	N	$-1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^{-12}$
T_k	70	°С	1,2	$-9,4 \cdot 10^{-7}$	N	$-1,1 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^{-12}$
b_1	$-2,2 \cdot 10^{-6}$	см ³ /мин	$3,85 \cdot 10^{-6}$	0,58	N	$2,2 \cdot 10^{-6}$	$4,9 \cdot 10^{-12}$
b_2	$-3,7 \cdot 10^{-7}$	мкл	$3,08 \cdot 10^{-7}$	2,89	N	$8,9 \cdot 10^{-7}$	$7,9 \cdot 10^{-13}$
b_3	$-9,4 \cdot 10^{-7}$	°С	$7,70 \cdot 10^{-7}$	1,15	N	$8,9 \cdot 10^{-7}$	$7,9 \cdot 10^{-13}$

Окончание табл. 8
End of Table 8

Источник	Оценка	Ед. изм.	u_i	Козф. чувств. c_i	Закон распр.	$c_i u_i$	$c_i^2 u_i^2$
Стандартная неопределенность типа А, u_A , %						$5,01 \cdot 10^{-6}$	
Стандартная неопределенность типа В, u_B , %						$2,57 \cdot 10^{-5}$	
Суммарная стандартная неопределенность, u_C , %						$2,62 \cdot 10^{-5}$	
Расширенная неопределенность, U , %						$5,24 \cdot 10^{-5}$	
Относительная расширенная неопределенность, U_0 , %						14,0	

В ходе проведенного исследования определены оптимальные условия пробоподготовки, выполнены исследования метрологических характеристик методики измерений для получения результатов измерений путем организации квазимежлабораторного эксперимента, при этом использованы метод построения градуировочной зависимости, метод внешнего стандарта и расчетный метод для получения результата измерений. Разработанный алгоритм и результаты расчета неопределенности измерений объемных долей газов выполнен с учетом положений ЕВРАХИМ / СИТАК, а также с учетом методических влияющих факторов, которые оценивались с помощью многофакторного эксперимента и его обработки методом регрессионного анализа.

При аттестации разработанной методики измерений определены следующие метрологические характеристики: показатель повторяемости, показатель воспроизводимости, показатель правильности; показатель точности, стандартные неопределенности типа А и В, суммарная и расширенная неопределенности измерений.

Методика измерений объемных долей закиси азота, оксида и диоксида углерода, кислорода, азота, неконденсирующихся газов методом газовой хроматографии в закиси азота медицинской аттестована, зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений ФР.1.31.2023.45047.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в разработке методологических подходов к процедуре анализа качества закиси азота медицинской.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности применения разработанной методики для проведения государственного контроля качества закиси азота медицинской как в условиях стационарной лаборатории, так и на базе передвижной лаборатории.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора. Все измерения проводились с использованием оборудования ФГБУ «ИМЦЭВАОСМП» Росздравнадзора.

Acknowledgments: This research did not receive financial support in the form of a grant from any governmental, for-profit, or non-profit organizations. All measurements were carried out using the equipment of the Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products.

Вклад соавторов: Крашенинина М. П. – разработка замысла исследования, написание чернового варианта статьи, подготовка визуальных материалов, курирование исследовательской деятельности, проверка и редакция текста статьи; Галеева Е. В. – постановка проблемы, разработка концепции исследования, разработка методики, сбор и предоставление материалов для исследования, подготовка и редактирование текста статьи; Фомина И. А. – организация и проведение исследовательских работ, табличное и графическое представление результатов; Арысланов И. Р. – разработка методики, сбор и предоставление материалов для исследования, подготовка и редактирование текста статьи; Голынец О. С. – курирование исследовательской деятельности, проверка и редакция текста статьи; Сомов Д. А. – проверка и редакция текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ресурсное обеспечение исследования; Галеев Р. Р. – проверка и редакция текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ресурсное обеспечение исследования; Хохлов А. Л. – проверка и редакция текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ресурсное обеспечение исследования.

Contribution of the authors: Krasheninina M. P.– development of the research concept, writing a draft of the article, preparing visual materials, supervision of research activities, revision of the text; Galeeva E. V.– formulation of the problem, development of the research concept, development of methodology, collection and provision of materials for the study, preparation and revision of the text; Fomina I. A.– organization and conduct of research, tabular and graphical presentation of results; Arslanov I. R.– development of methodology, collection and provision of materials for research, preparation and revision of the text; Golynets O. S.– supervision of research activities, revision

of the text; Somov D. V.– revision of the text, approval of the final version of the article, resource support for the study; Galeev R. R.– revision of the text, approval of the final version of the article, resource support for the study; Khohlov A. L.– revision of the text, approval of the final version of the article, resource support for the study.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Higher versus lower fractions of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit / T. L. Klitgaard [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. №. 9. P. CD012631. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012631.pub3>
2. Becker D. E., Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics // *Anesth Prog*. 2008. Vol. 55, № 4. P. 124–130. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-55.4.124>
3. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia / R. Sun [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Vol.11. P. 117–123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008984.pub2>
4. Глинка Н. Л. Общая химия: учебное пособие. Л.: Химия, 1983. 704 с.
5. Есть ли место закиси азота в современной анестезиологии? / Д. Б. Борисов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. 2018. Т. 63, № 2. С. 96–102. <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-2-96-102>
6. Sood R., Parent T. Peripheral polyneuropathy and acute psychosis from chronic nitrous oxide poisoning: A case report with literature review // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, № 3. P. e28611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028611>
7. Ferrer M., Pelosi P. European respiratory monograph: Clinical handbook for respiratory professional. UK: Printed by Latimer Trend & Co. Ltd, 2012. 248 p.
8. Выявление номенклатуры газов для применения в медицинских целях и обоснование предложений по регулированию их обращения / Ю. В. Мирошниченко [и др.] // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 12. С. 46–54.
9. Саканян Е. И. Подходы к унификации национальных и зарубежных требований к качеству медицинских газов // *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2015. № 3. С. 162–165.
10. Лутцева А. И. Методические подходы к выбору методов установления подлинности лекарственных средств // *Ведомости НЦЭСМП*. 2017. Т. 7, № 2. С. 71–76.
11. Salamonsen L. A., Cole W. J., Salamonsen R. F. Simultaneous trace analysis of nitrous oxide and halothane in air // *British Journal of Anaesthesia*. 1978. Vol. 50, № 3. P. 221–227. <https://doi.org/10.1093/bja/50.3.221>
12. Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres / K. Sitarek [et al.] // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2000. Vol. 13, № 1. P. 61–66.
13. Сомов Д. В., Галеева Е. В., Фалалеева Т. С. Современный подход к организации контроля качества кислорода медицинского // *Вестник Росздравнадзора*. 2021. № 4. С. 38–45.
14. Сулаберидзе В. Ш., Неклюдова А. А. Гармонизация международных и национальных форм подтверждения соответствия методик измерений // *Вестник Тамбовского государственного технического университета*. 2022. Т. 28, № 4. С. 587–595. <https://doi.org/10.17277/vestnik.2022.04.pp.586-595>
15. Руководство ЕВРАХИМ / СИТАК CG4. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. 3-е изд. // Eurachem [Электронный ресурс]. URL: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1_RU.pdf. (дата обращения: 10.08.2023).
16. Валидация методик химического анализа: практический пример / М. Ю. Медведевских [и др.] // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2020. Т. 86, № 8. С. 72–79. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-8-72-79>
17. Hibbert D. B. The uncertainty of a result from a linear calibration // *The Analyst*. 2006. Vol. 131, № 12. P. 1273–1278. <https://doi.org/10.1039/b615398d>
18. Дёрффель К. Статистика в аналитической химии: пер. с нем. М.: Мир, 1994. 268 с.

REFERENCES

1. Klitgaard T. L., Schjørring O. L., Nielsen F. M., Meyhoff C. S., Perner A., Wetterslev J. et al. Higher versus lower fractions of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(9): CD012631. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012631.pub3>

2. Becker D. E., Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog.* 2008;55(4):124–130. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-55.4.124>
3. Sun R., Jia W. Q., Zhang P., Yang K., Tian J. H., Ma B. et al. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(11):117–123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008984.pub2>
4. Glinka N. L. General chemistry: textbook. Leningrad: Khimiya; 1983. 704 p. (In Russ.).
5. Borisov D. B., Dunts P. V., Zabolotskikh I. B. et al. Is there a place for nitrous oxide in modern anesthesiology? *Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2018;63(2):96–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-2-96-102>
6. Sood R., Parent T. Peripheral polyneuropathy and acute psychosis from chronic nitrous oxide poisoning: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(3):e28611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028611>
7. Ferrer M., Pelosi P. European respiratory monograph: Clinical handbook for respiratory professional. UK: Printed by Latimer Trend & Co. Ltd; 2012. 248 p.
8. Miroshnichenko Yu. V., Shchegolev A. V., Enikeeva R. A., Grachev I. N. Identification of the nomenclature of gases for medical use and justification of proposals for regulating their circulation. *Military Medical Journal.* 2018;339(12):46–54. (In Russ.).
9. Sakany E. I., Miroshnichenko Yu. V., Enikeeva R. A., Bicheneva K. A., Perfiliev A. B., Kassu E. M. Approach to unification requirements of national and international general monographs which present quality of medical gases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015;(3):162–165. (In Russ.).
10. Lutseva A. I., Bokovikova T. N., Yashkir V. A. Methodological approaches to the choice of identification test methods for medicines. *The bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products. Regulatory research and medicine evaluation.* 2017;7(2):71–76. (In Russ.).
11. Salamonsen L. A., Cole W. J., Salamonsen R. F. Simultaneous trace analysis of nitrous oxide and halothane in air. *British Journal of Anaesthesia.* 1978;50(3):221–227. <https://doi.org/10.1093/bja/50.3.221>
12. Sitarek K., Wesolowski W., Kucharska M., Celichowski G. Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.* 2000;13(1):61–66.
13. Somov D. V., Galeeva E. V., Falaleeva T. S. Modern approach to the organization of quality control of medical oxygen. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2021;(4):38–45. (In Russ.).
14. Sulaberidze V. Sh., Neklyudova A. A. Harmonization of international and national forms of confirmation of conformity of measurement techniques. *Transactions TSTU.* 2022;28(4):587–595. (In Russ.). <https://doi.org/10.17277/vestnik.2022.04.pp.586-595>
15. EURACHEM / CITAC Guide CG 4. Quantifying uncertainty in analytical measurement. (In Russ.). Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1_RU.pdf
16. Medvedevskikh M. Yu., Krasheninina M. P., Sergeeva A. S., Baranovskaya V. B. Validation of analytical methods: case study. *Industrial laboratory. Diagnostics of materials.* 2020;86(8):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-8-72-79>
17. Hibbert D. B. The uncertainty of a result from a linear calibration. *The Analyst.* 2006;131(12):1273–1278. <https://doi.org/10.1039/b615398d>
18. Doerffel K. Statistik in der analytischen chemie (Russ. ed.: L. N. Statistika v analiticheskoi khimii. Moscow: Mir, 1994. 268 p.). (In Russ.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ 8.563-2009 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений = State system for ensuring the uniformity of measurements. Procedures of measurements. М.: Стандартинформ, 2019. 16 с.

ГОСТ ISO/IEC17025-2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий = General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. М.: Стандартинформ, 2021. 28 с.

ГОСТ Р 5725-2-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений = Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. М.: Издательство стандартов, 2002. 44 с.

ГОСТ 34100.3-2017 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения = Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. М.: Стандартинформ, 2018. 108 с.

ГСО 10532-2014 Стандартный образец состава искусственной газовой смеси на основе инертных и постоянных газов (ИП-М-2) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/389650> (дата обращения: 08.08.2022).

Об обеспечении единства измерений: Федер. закон Рос. Федерации от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 июня 2008 г. (в ред. от 11.06.2021 № 170-ФЗ) // КонсультантПлюс [сайт]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/ (дата обращения: 08.08.2022).

Об утверждении перечня измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений: постановление Правительства Российской Федерации от 16 ноября 2020 г. № 1847 // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202011230047> (дата обращения: 08.08.2022).

ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание // Фармакопея.рф [сайт]. URL: <https://pharmacosropeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analiticheskikh-metodik/> (дата обращения: 08.08.2022).

ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание // Фармакопея.рф [сайт]. URL: <https://pharmacosropeia.ru/ofs-1-2-1-2-0001-15-hromatografiya/> (дата обращения: 08.08.2022).

ОФС.1.2.1.2.0004.15 Газовая хроматография: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание // Фармакопея.рф [сайт]. URL: <https://pharmacosropeia.ru/ofs-1-2-1-2-0004-15-gazovaya-hromatografiya/> (дата обращения: 08.08.2022).

ОФС.1.4.1.0023.18 Газы медицинские: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание // Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств [сайт]. URL: <https://pharmacosropeia.regmed.ru/pharmacosropeia/izdanie-14/1/1-4/1-4-1-gazy-meditsinskie/> (дата обращения: 08.08.2022).

РМГ 61–2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки = State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision measures of the procedures for quantitative chemical analysis. Methods of evaluation. М.: Стандартинформ, 2013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крашенинина Мария Павловна – канд. техн. наук, ученый хранитель ГЭТ 173, ученый хранитель ГВЭТ 208–1, старший научный сотрудник лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: krasheninina_m@uniim.ru
Researcher ID B-8302–2019
<https://orcid.org/0000-0003-3691-1124>

Галеева Екатерина Владимировна –руководитель группы РАМАН-спектроскопии и перспективных разработок ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора
109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

e-mail: ikatenavl@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4588-675X>

Фомина Ирина Александровна – ведущий специалист группы РАМАН-спектроскопии и перспективных разработок ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1
<https://orcid.org/0009-0007-2879-9378>

Арысланов Ильшат Ринатович – ведущий специалист группы РАМАН-спектроскопии и перспективных разработок ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1
<https://orcid.org/0000-0003-3631-3087>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maria P. Krasheninina – Cand. Sci. (Eng.), Assistant Scientific Custodian of the GET 173, Scientific Custodian of the GVET 208–1, Researcher of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: krasheninina_m@uniim.ru
Researcher ID B-8302–2019
<https://orcid.org/0000-0003-3691-1124>

Ekatерina V. Galeeva – Head of the Group of Raman Spectroscopy and Perspective Developments, Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products

4, bld. 1, Slavyanskaya Square, Moscow, 109012, Russia
e-mail: ikatenavl@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4588-675X>

Irina A. Fomina – Leading Specialist of the Group of Raman Spectroscopy and Perspective Developments, Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products

4, bld. 1, Slavyanskaya Square, Moscow, 109012, Russia
<https://orcid.org/0009-0007-2879-9378>

Ilishat R. Arslanov – Leading Specialist of the Group of Raman Spectroscopy and Perspective Developments, Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products

4, bld. 1, Slavyanskaya Square, Moscow, 109012, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-3631-3087>

Гольнец Ольга Станиславовна – ученый хранитель ГВЭТ 176–1, и. о. заведующего лабораторией метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, д. 4
e-mail: golynets_olga@uniim.ru
Researcher ID ABD-7662–2021
<https://orcid.org/0000-0002-6975-7744>

Сомов Дмитрий Владимирович – канд. фарм. наук, врио генерального директора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

e-mail: somovdv@fgu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9667-1014>

Галеев Роман Рашитович – директор Ярославского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

150066, Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, здание 4
e-mail: galeev.roman.r@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7189-2235>

Хохлов Александр Леонидович – профессор, академик РАН, д-р мед. наук, ректор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
<https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Olga S. Golynets – Scientific Custodian of the GVET 176–1, Acting Head of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya St., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: golynets_olga@uniim.ru
Researcher ID ABD-7662–2021
<https://orcid.org/0000-0002-6975-7744>

Dmitriy V. Somov – Cand. Sci. (Pharm.), Acting General Director, Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products

4, bld. 1, Slavyanskaya Square, Moscow, 109012, Russian Federation

e-mail: somovdv@fgu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9667-1014>

Roman R. Galeev – Director, Yaroslavl branch of the Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products

4 pervaya Tehnologicheskaya st., Yaroslavl, 150066, Russia

e-mail: galeev.roman.r@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7189-2235>

Alexandr L. Khohlov – Professor, RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Rector, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Str. 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>