

## EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION

IM/aga

Working document, with no legally binding status, intended exclusively for the addressees and their associates, under the responsibility of the addressees (listed opposite). Level 4

PA/PH/Exp. 9G/T (07) 21 COM

# BILINGUE

Strasbourg, March 2010

GROUP 9G

(MEDICINAL GASES / GAZ MEDICINAUX)

**Oxygen (93 per cent)**

Oxygène à 93 pour cent

Monograph N°: 2455

Ce document sera présenté pour adoption du contenu technique et rédactionnel. Tout commentaire sur le texte doit être soumis par écrit au Président du groupe auteur avec une copie au Président de la Commission et au Secrétariat. This monograph will be submitted to the Commission for adoption of content and drafting. If comments are to be made on the text, they should be submitted in writing to the Chairman of the author-group with a copy to the Chairman of the Commission and to the Secretariat.

### Distribution

#### For action:

COM European Pharmacopoeia Commission

#### For information :

9G Medicinal Gases  
ANP National Pharmacopoeia Authorities  
PRES Praesidium

---

1 NOTE ON THE MONOGRAPH

2 **Definition.** Oxygen 93 per cent produced by oxygen concentrators is a different product  
3 from other medicinal gases and indeed from other medicines. The equipment itself is a  
4 medical device but the product obtained is a medicine which does not have a marketing  
5 authorisation and is not packaged and authorised in its final container. GMP will not  
6 be applicable.  
7

8 *The benefits of PSA oxygen (oxygen 93 per cent) is to allow production and supply*  
9 *of oxygen at sites where access for cylinder and liquid oxygen supply is difficult or*  
10 *impossible. PSA concentrators are in use in a number of fields particularly by the*  
11 *military (field hospitals). The quality of the gas is very much dependent upon the*  
12 *performance of the equipment that produces it.*

13 *A pharmacopoeial standard is needed to control the quality of the product and the*  
14 *monograph for oxygen 93 per cent is intended to cover this somewhat unique situation.*  
15 *The current monograph on medicinal air was used as a basis for the elaboration since the*  
16 *gas produced resembles more closely the constituents of air rather than oxygen 99.5%.*  
17

18 *Argon is the other most abundant constituent but is not considered an impurity in*  
19 *oxygen 93 per cent since it is a natural constituent of air. Clinical data for argon has*  
20 *been reviewed to confirm this.*

21 **Production.** Oxygen 93 per cent is currently produced in single-stage concentrators by  
22 adsorption purification of ambient air using zeolites and the monograph has been  
23 drafted based on the use of this technology. Should other technologies be used in the  
24 future, revision of the monograph would be needed to properly cover the quality of  
25 the gas produced.  
26

27 *There are two different sets of testing requirements for oxygen 93 per cent:*

- 28 – *Tests under PRODUCTION are qualification tests to be performed by the*  
29 *manufacturers after installation to confirm the design and performance of the*  
30 *concentrator is satisfactory and to reconfirm the performance of the equipment*  
31 *when necessary. It is recognised that it is impractical for the user to perform the*  
32 *tests in the production section.*  
33  
34 – *The tests in the section TESTS are to be conducted by the user and are simpler tests*  
35 *using easily available test equipment that take into account the situation in which the*  
36 *equipment is used. They are deliberately different from the production tests because*  
37 *they serve a different purpose, i.e. confirm satisfactory gas quality on a day to day*  
38 *basis. The gas must comply with these tests during use.*

39 **Storage.** ISO standards for oxygen concentrators provide for the gas generation source,  
40 together with secondary storage facilities to allow for the maintenance of back-up  
41 supplies when the concentrator cannot be used.

42 *The storage statement is intended to cover the unique circumstances of the production*  
43 *and use of oxygen 93 per cent and ensure appropriate controls are applied to its storage*  
44 *and use.*  
45  
46  
47

**OXYGEN (93 PER CENT)**

## Oxygenium 93 per centum

O<sub>2</sub> M<sub>r</sub> 32.00

## DEFINITION

*Content:* 90.0 per cent V/V to 96.0 per cent V/V of O<sub>2</sub>, the remainder mainly consisting of argon and nitrogen.

This monograph applies to oxygen (93 per cent) intended for medicinal use. It does not apply to gas produced using individual concentrators for domiciliary use.

## PRODUCTION

Oxygen (93 per cent) is produced in single-stage concentrators by adsorption purification of ambient air using zeolites. During production, the oxygen content is continuously monitored by means of a paramagnetic analyser (2.5.27). Following the design and installation of the concentrator, and after any modification or significant intervention, the gas produced complies with the following requirements.

**Carbon dioxide:** maximum 300 ppm V/V, determined using an infrared analyser (2.5.24).

*Gas to be examined.* The substance to be examined. It must be filtered to avoid stray light phenomena.

*Reference gas (a).* Oxygen R.

*Reference gas (b).* A mixture of 7 per cent V/V of nitrogen R1 and 93 per cent V/V of oxygen R containing 300 ppm V/V of carbon dioxide R1.

Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure the content of carbon dioxide in the gas to be examined.

**Carbon monoxide:** maximum 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser (2.5.25).

*Gas to be examined.* The substance to be examined. It must be filtered to avoid stray light phenomena.

*Reference gas (a).* Oxygen R.

*Reference gas (b).* A mixture containing 5 ppm V/V of carbon monoxide R in nitrogen R1.

Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure the content of carbon monoxide in the gas to be examined.

**Nitrogen monoxide and nitrogen dioxide:** maximum 2 ppm V/V in total, determined using a chemiluminescence analyser (2.5.26).

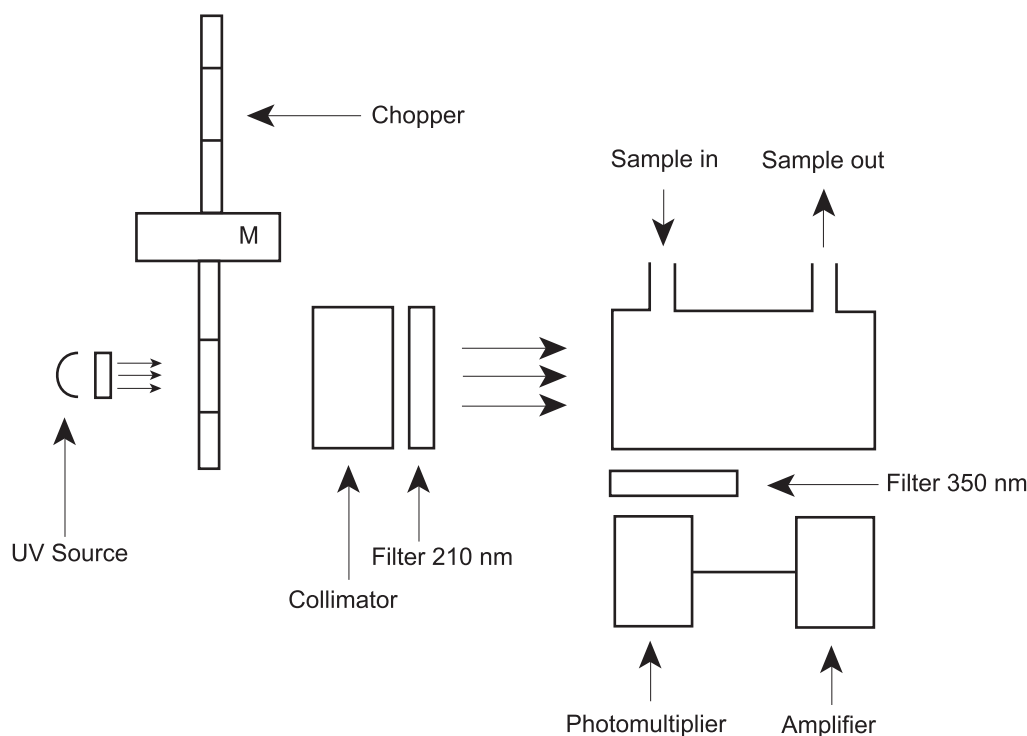
*Gas to be examined.* The substance to be examined.

*Reference gas (a).* A mixture of 21 per cent V/V of oxygen R and 79 per cent V/V of nitrogen R1, containing less than 0.05 ppm V/V of nitrogen monoxide and nitrogen dioxide.

*Reference gas (b).* A mixture of 2 ppm V/V of nitrogen dioxide R in nitrogen R1.

1 Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure  
 2 the content of nitrogen monoxide and nitrogen dioxide in the gas to be examined.

3 **Sulphur dioxide:** maximum 1 ppm *V/V*, determined using an ultraviolet fluorescence  
 4 analyser (Figure 2455.-1).



25 Figure 2455.-1. – *Ultraviolet fluorescence analyser*

26 The apparatus consists of the following:

- 27 – a system generating ultraviolet radiation with a wavelength of 210 nm, made up of an  
 28 ultraviolet lamp, a collimator, and a selective filter; the beam is blocked periodically by  
 29 a chopper rotating at high speeds;
- 30 – a reaction chamber, through which flows the gas to be examined;
- 31 – a system that detects radiation emitted at a wavelength of 350 nm, made up of a  
 32 selective filter, a photomultiplier tube and an amplifier.

33 *Gas to be examined.* The substance to be examined. It must be filtered.

34 *Reference gas (a).* A mixture of 7 per cent *V/V* of *nitrogen R1* and 93 per cent *V/V* of  
 35 *oxygen R*.

36 *Reference gas (b).* A mixture of 7 per cent *V/V* of *nitrogen R1* and 93 per cent *V/V* of  
 37 *oxygen R* containing 0.5 ppm *V/V* to 2 ppm *V/V* of *sulphur dioxide R1*.

38 Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure  
 39 the content of sulphur dioxide in the gas to be examined.

40 **Oil:** maximum 0.1 mg/m<sup>3</sup>, determined using an oil detector tube (2.1.6).

41 **Water:** maximum 67 ppm *V/V*, determined using an electrolytic hygrometer (2.5.28).

42 **Assay.** Determine the concentration of oxygen using a paramagnetic analyser (2.5.27).

43 CHARACTERS

44 Colourless gas.

1 IDENTIFICATION

2 It complies with the limits of the assay.  
3

4 TESTS

5 **Carbon dioxide:** maximum 300 ppm V/V, determined using a carbon dioxide detector  
6 tube (2.1.6).  
7

8 **Carbon monoxide:** maximum 5 ppm V/V, determined using a carbon monoxide detector  
9 tube (2.1.6).

10 **Nitrogen monoxide and nitrogen dioxide:** maximum 2 ppm V/V in total, determined  
11 using a nitrogen monoxide and nitrogen dioxide detector tube (2.1.6).  
12

13 **Sulphur dioxide:** maximum 1 ppm V/V, determined using a sulphur dioxide detector  
14 tube (2.1.6).

15 **Oil:** maximum 0.1 mg/m<sup>3</sup>, determined using an oil detector tube (2.1.6).  
16

17 **Water vapour:** maximum 67 ppm V/V, determined using a water vapour detector tube  
18 (2.1.6).

19 ASSAY

20 Determine the content of oxygen using a paramagnetic analyser (2.5.27).  
21

22 STORAGE

23 Oxygen 93 per cent obtained from an oxygen concentrator is normally used on the site  
24 where it is produced. It is fed directly into a medicinal gas pipeline or administration  
25 system. When authorised by the Competent Authority, it may be stored in suitable  
26 containers complying with the legal regulations. Oils and grease are not to be used unless  
27 they are oxygen-compatible.  
28

29 IMPURITIES

30 A. carbon dioxide,  
31

32 B. carbon monoxide,  
33

34 C. sulphur dioxide,  
35

36 D. nitrogen monoxide and nitrogen dioxide,  
37

38 E. oil,  
39

40 F. water.  
41  
42  
43  
44

45 **Reagents**

46 **Nitrogen dioxide.** NO<sub>2</sub>. (M<sub>r</sub> 46.01). XXXXXXXX. [10102-44-0].  
47 *Content:* minimum 98.0 per cent V/V.

---

---

1 NOTE RELATIVE À LA MONOGRAPHIE

2 **Définition.** *L'oxygène à 93 pour cent obtenu au moyen de concentrateurs d'oxygène*  
3 *est un produit différent des autres gaz médicaux, et de façon générale des autres*  
4 *médicaments. L'équipement lui-même est un dispositif médical, mais le produit obtenu*  
5 *est un médicament qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché et n'est*  
6 *pas conditionné et autorisé dans son récipient final. Les BPF ne seront pas applicables.*  
7

8 *L'avantage de l'oxygène à 93 pour cent (obtenu par la technologie dite PSA, pour*  
9 *Pressure Swing Adsorption) est d'être compatible avec la production et la dispensation*  
10 *d'oxygène sur des sites d'accès difficile, voire impossible, pour la livraison de bouteilles*  
11 *d'oxygène liquide. Les concentrateurs PSA sont ainsi utilisés dans un certain nombre*  
12 *de situations, notamment dans les hôpitaux de campagne militaires. La qualité du gaz*  
13 *dépend largement des performances de l'équipement utilisé pour le produire.*

14 *Une norme de pharmacopée était nécessaire pour assurer le contrôle du gaz produit,*  
15 *et la monographie Oxygène 93 pour cent répond à cette situation très particulière.*  
16 *La monographie Air médicinal a servi de base pour l'élaboration de cette nouvelle*  
17 *monographie, car le gaz produit se rapproche davantage des constituants de l'air que de*  
18 *l'oxygène à 99,5%.*  
19

20 *Dans l'oxygène 93 pour cent, l'argon est l'autre constituant le plus abondant mais n'est*  
21 *pas considéré comme une impureté car c'est un constituant naturellement présent dans*  
22 *l'air. Les données cliniques disponibles pour l'argon confirment ce point.*

23 **Production.** *L'oxygène à 93 pour cent est à l'heure actuelle produit au moyen de*  
24 *concentrateurs simple étage, qui utilisent un procédé de purification de l'air ambiant*  
25 *par adsorption sur zéolite. La monographie a été rédigée sur la base de l'usage de*  
26 *cette technologie. Si d'autres technologies devaient émerger dans le futur, il faudrait*  
27 *procéder à la révision de la monographie afin qu'elle couvre convenablement la qualité*  
28 *des gaz produits.*  
29

30 *Les essais à effectuer pour le contrôle de l'oxygène à 93% sont de deux ordres :*

- 31 – *les essais figurant sous PRODUCTION sont des essais de qualification que doit*  
32 *réaliser le fabricant de l'équipement, après l'installation, pour confirmer que*  
33 *la conception et les performances du concentrateur sont satisfaisantes et pour*  
34 *reconfirmer les performances de l'équipement chaque fois que nécessaire. Il est*  
35 *clair que la réalisation par l'utilisateur des essais de la section PRODUCTION est*  
36 *difficilement praticable.*  
37
- 38 – *Les essais décrits dans la section ESSAI relèvent eux de l'utilisateur ; ils sont*  
39 *relativement simples, font appel à des instruments facilement disponibles, et tiennent*  
40 *compte de la situation dans laquelle est utilisé l'équipement. Le fait qu'ils diffèrent*  
41 *des essais figurant sous PRODUCTION est délibéré, puisqu'ils visent un objectif*  
42 *différent, qui est de confirmer au quotidien la qualité du gaz produit ; celui-ci doit*  
43 *donc obligatoirement satisfaire à ces essais lors de son utilisation.*

44 **Conservation.** *Les normes ISO s'appliquant aux concentrateurs d'oxygène couvrent la*  
45 *source générant le gaz ainsi que les dispositifs de stockage secondaire qui permettent*  
46 *de constituer des réserves de gaz pouvant être utilisées lorsque l'équipement n'est pas*  
47 *disponible.*

1 *La section Etiquetage vise à couvrir ces circonstances particulières de la production*  
2 *et de l'usage de l'oxygène à 93 pour cent et garantit que des contrôles appropriés sont*  
3 *effectués en vue de son stockage et son utilisation.*

XXXX:2455

## OXYGÈNE À 93 POUR CENT

### Oxygenium 93 per centum

10 O<sub>2</sub> M<sub>r</sub> 32,00

#### DÉFINITION

13 *Teneur* : 90,0 pour cent V/V à 96,0 pour cent V/V d'O<sub>2</sub>, le reste étant principalement  
14 constitué d'argon et d'azote.

16 Cette monographie s'applique à l'oxygène à 93 pour cent pour usage médicinal. Elle ne  
17 s'applique pas au gaz produit à l'aide de concentrateurs individuels à domicile.

#### PRODUCTION

19 L'oxygène à 93 pour cent est produit dans des concentrateurs simple étage par un procédé  
20 de purification de l'air ambiant par adsorption sur zéolites. En cours de production, la  
21 teneur en oxygène est vérifiée en continu au moyen d'un analyseur paramagnétique  
22 (2.5.27). Suite à l'installation du concentrateur et après toute modification ou intervention  
23 majeure, le gaz produit satisfait aux exigences suivantes.

25 **Dioxyde de carbone** : au maximum 300 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur  
26 infrarouge (2.5.24).

27 *Gaz à examiner.* La substance à examiner. Filtrez pour éviter les phénomènes optiques  
28 parasites.

29 *Gaz témoin (a).* Oxygène R.

30 *Gaz témoin (b).* Un mélange de 7 pour cent V/V d'azote R1 et de 93 pour cent V/V  
31 d'oxygène R contenant 300 ppm V/V de dioxyde de carbone R1.

33 Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez  
34 la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

35 **Monoxyde de carbone** : au maximum 5 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur  
36 infrarouge (2.5.25).

37 *Gaz à examiner.* La substance à examiner. Filtrez pour éviter les phénomènes optiques  
38 parasites.

39 *Gaz témoin (a).* Oxygène R.

40 *Gaz témoin (b).* Un mélange contenant 5 ppm V/V de monoxyde de carbone R dans  
41 l'azote R1.

43 Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la  
44 teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

45 **Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote** : au maximum 2 ppm V/V pour la somme des  
46 teneurs, déterminé à l'aide d'un analyseur à chimiluminescence (2.5.26).

47 *Gaz à examiner.* La substance à examiner.

1 Gaz témoin (a). Un mélange de 21 pour cent V/V d'oxygène R et de 79 pour cent V/V  
2 d'azote R1 contenant moins de 0,05 ppm V/V de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote.

3 Gaz témoin (b). Un mélange contenant 2 ppm V/V de dioxyde d'azote R dans l'azote R1.

4 Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité de l'appareil à l'aide des gaz témoins (a) et (b).  
5 Mesurez les teneurs en monoxyde d'azote et en dioxyde d'azote dans le gaz à examiner.

6 **Dioxyde de soufre** : au maximum 1 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un analyseur à  
7 fluorescence ultraviolette (figure 2455.-1).

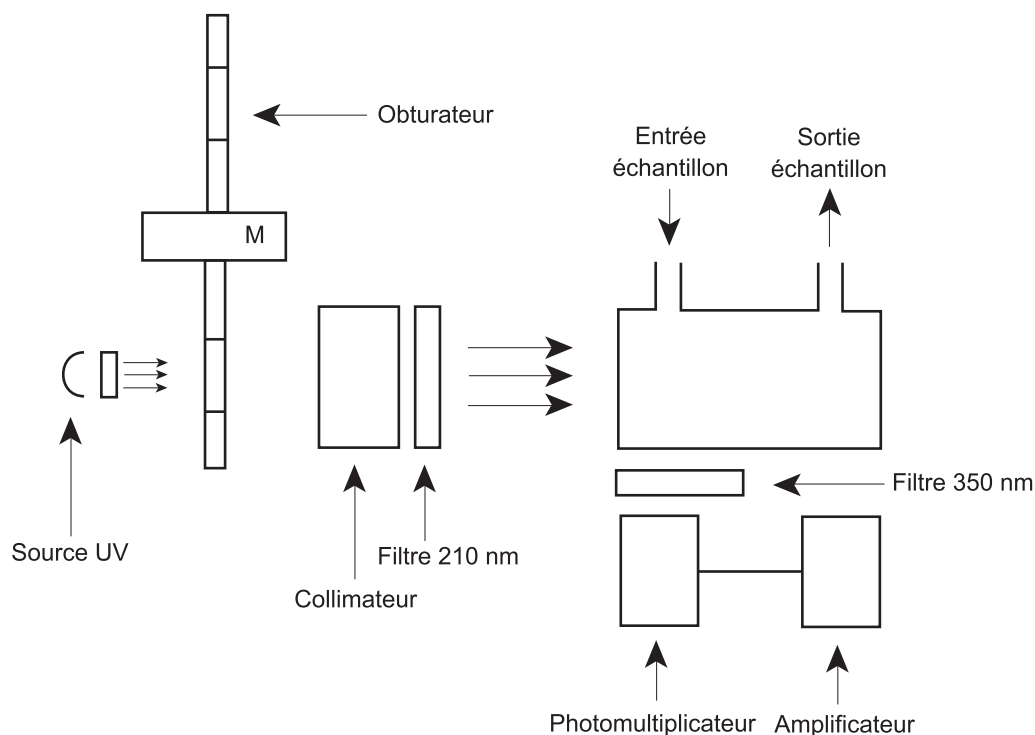


Figure 2455.-1. – Analyseur à fluorescence ultraviolette

L'appareil comporte :

- un système de génération du rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 210 nm, comprenant une lampe ultraviolette, un collimateur et un filtre sélectif ; le faisceau lumineux est interrompu périodiquement par un obturateur tournant à grande vitesse ;
- une chambre de réaction, dans laquelle circule le gaz à examiner ;
- un système de détection du rayonnement émis à la longueur d'onde de 350 nm, constitué par un filtre sélectif, un photomultiplicateur et un amplificateur.

Gaz à examiner. Filtrez la substance à examiner.

Gaz témoin (a). Un mélange de 7 pour cent V/V d'azote R1 et de 93 pour cent V/V d'oxygène R.

Gaz témoin (b). Un mélange de 7 pour cent V/V d'azote R1 et de 93 pour cent V/V d'oxygène R contenant de 0,5 ppm V/V à 2 ppm V/V de dioxyde de soufre R1.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de soufre dans le gaz à examiner.

**Huile** : au maximum 0,1 mg/m<sup>3</sup>, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (2.1.6).

**Eau** : au maximum 67 ppm V/V, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (2.5.28).



1 **Dosage.** Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).

2  
3 **CARACTÈRES**

4 Gaz incolore.

5  
6 **IDENTIFICATION**

7 L'oxygène à 93 pour cent satisfait aux limites du dosage.

8  
9 **ESSAI**

10 **Dioxyde de carbone** : au maximum 300 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de  
11 dioxyde de carbone (2.1.6).

12 **Monoxyde de carbone** : au maximum 5 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur  
13 de monoxyde de carbone (2.1.6).

14 **Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote** : au maximum 2 ppm V/V pour la somme des  
15 teneurs, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote  
16 (2.1.6).

17  
18 **Dioxyde de soufre** : au maximum 1 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de  
19 dioxyde de soufre (2.1.6).

20 **Huile** : au maximum 0,1 mg/m<sup>3</sup>, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (2.1.6).

21 **Vapeur d'eau** : au maximum 67 ppm V/V, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur  
22 d'eau (2.1.6).

23  
24 **DOSAGE**

25 Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (2.5.27).

26  
27 **CONSERVATION**

28 L'oxygène à 93 pour cent obtenu avec un concentrateur d'oxygène est normalement utilisé  
29 sur le site où il est produit. Il alimente directement une canalisation pour gaz médicinal ou  
30 un système d'administration. Dans les cas autorisés par l'Autorité Compétente, l'oxygène  
31 à 93 pour cent peut être conservé en récipients appropriés conformes aux prescriptions  
32 légales. N'utilisez des huiles ou des graisses que si elles sont compatibles avec l'oxygène.

33  
34 **IMPURETÉS**

35 A. dioxyde de carbone,

36 B. monoxyde de carbone,

37 C. dioxyde de soufre,

38 D. monoxyde d'azote et dioxyde d'azote,

39 E. huile,

40 F. eau.

41  
42  
43  
44  
45 **Réactifs**

46 **Azote (dioxyde d')**. NO<sub>2</sub>. (M<sub>r</sub> 46,01). XXXXXXX. [10102-44-0].

47 *Teneur* : au minimum 98,0 pour cent V/V.

---