

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

(22) Prihlášené 14 04 81
(21) (PV 2803-81)

(40) Zverejnené 13 01 84

(45) Vydané 15 11 86

230855
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁵
G 01 N 33/44

(75)

Autor vynálezu

GREISINGEROVÁ EVA RNDr. PhMr., BRATISLAVA

(54) Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve

1

2

Vynález rieši spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve v roztoku glukózy o koncentrácii 5 % až 40 % hmot./obj.

Podstata vynálezu je vyznačená tým, že sa v roztoku glukózy o koncentrácii 5 % až 40 % hmot./obj. po uvedení zátky do styku s týmto roztokom po dobu 30 minút pri teplote 120 °C pri tlaku 0,101 325 MPa a najmenej 24 hodín po vychladnutí stanovuje sa vzhľad roztoku, vzhľad zátky, aktuálna acidita, vodivosť, cudzie organické znečisteniny spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, bariem, boritany, hliník, horčík, ťažké kovy dvoma spôsobmi, titán, vápnik, stroncium, zinok, železo, chloridy, fosforečnany, sírany, sírniky, kyslé sírniky, thiosí- rany a kvantitatívne stanovenie glukózy.

Vynález rieši spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve v roztoku glukózy o koncentrácii 5 % až 40 % hmot./obj.

Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve na modelových roztokoch podľa ČSN 62 1156 — Zkoušení pryže zdravotne nezávadné sa ukázalo, ako nevyhovujúce a vzdialené od praxe. Je potrebné priblížiť skúšanie na modelové roztoky, ktoré charakterizujú časť širokej palety infúzných roztokov a sú v podstate základné roztoky jednoduché, aby sa dalo z nich usúdiť na vysokú kvalitu samotného roztoku, ako aj obalového materiálu, včetně gumovej zátky. ČsL3 v monografii pre roztok glukózy požaduje sledovanie vzhľadu roztoku, skúšky na totožnosť glukózy, u skúšky na čistotu meranie aktuálnej acidity elektrometrickým meraním, sledovanie farby roztoku v rozlíšení podľa koncentrácie roztoku a stanovenie obsahu glukózy. ON 86 4423 s účinnosťou od 1. 1. 1966 pre infúzny roztok glukózy taktiež nepožaduje skúšky na čistotu. Na základe experimentálnych výsledkov bolo dokázané, že je možné vykonať skúšky na možné migrujúce súčasti a sú uvedené v popise prevedenia.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že odstráni nedostatočné stanovenie nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve tým, že sa gumové zátky uvedú do styku s roztokom glukózy o koncentrácii 5 % a 40 % hmot./obj. po dobu 30 minút pri teplote 120 °C, pri tlaku 0,101 325 MPa a najmenej 24 hodín po vychladnutí sa stanovuje vzhľad roztoku, vzhľad zátky, aktuálna acidita, vodivosť, cudzie organické znečisteniny spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz prítomnosti glukózy, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, bariem, boritany, hliník, horčík, ťažké kovy dvoma spôsobmi, titan, vápnik, stroncium, zinok, železo, chloridy, fosforečnany, sírany, sírniky, kyslé sírniky, thiosírany a kvantitatívne stanovenia glukózy.

Rozšírením spôsobu stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve o modelový roztok glukózy o koncentrácii 5 % až 40 % hmot./obj. sa urýchlí o poznanie kvality gumových zátok pre priame použitie pri výrobe infúzných roztokov s obsahom glukózy a tým, že sa stanoví vodivosť, dokázané sú ióny arzenu, bariu, boritanov, hliníka, horčíka, ťažkých kovov dvoma spôsobmi, titanu, vápnika, stroncia, zinku, železa, chloridov, fosforečnanov, síranov, sírníkov, kyslých sírníkov, thiosíranov, cudzích organických znečistením meraním spektrálnej absorpčnej krivky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm sa potvrdí možnosť použitia gumových zátok pre okruh infúzných roztokov obsahujúcich cukry — výživné roztoky alebo sa sleduje možná interakcia zátky s vyrobeným liečivom tohoto typu, možnosť sledovania migrujúcich látok do roztoku o potvrdenie kvality

infúzneho roztoku smerom na kvalitu zátky.

Príklad prevedenia

Infúzny roztok glukózy sa pripraví zo substancie vyhovujúcej požiadavkám pre prípravu infúzných roztokov, rozpustením v apyrogennej vode na injekciu, vyhovujúcej požiadavkám platného liekopisu t. č. ČsL3 zaužívanou technológiou pre prípravu infúzných roztokov, tak, že potrebné navážené množstvo glukózy sa rozpustí v 1/3 požadovaného množstva rozpúšťadla — vriacej vody. Po vychladnutí na 20 °C sa doplní vodou na injekciu na požadovaný objem a ďalej sa roztok upraví zaužívanou technológiou pre prípravu infúzných roztokov.

Infúzne fľaše obsahu 500 ml sa dobre umyjú, technológia umývania fliaš sa prispôsobí programu automatickej práčky.

Fľaše sa namočia na 24 hodín v odmasťovacom roztoku fosforečnanu sodného Na_3PO_4 (30 g/L) a chloraminu BS (5 g/L) za účelom odmastenia a dezinfekcie. Po tejto dobe sa fľaše dobre popreplachujú v tekúcej vode asi 1,5 minúty a ďalšie 1,5 minúty sa preplachuje v horúcej vode 80 °C, fľaše sa prepláchnu neutralizačným roztokom kyseliny vitronovej (20 g/L), prepláchnu sa teplou vodou 1,5 minúty studenou pitnou vodou 1,5 minúty a apyrogennou vodou tak, že na 1 fľašu sa spotrebuje 100 ml vody. Po dôkladnom umytí sa fľaše sterilizujú 120 minút pri teplote 180 °C horúcim vzduchom, po ukončení sterilizácie sa fľaše naplnia pripraveným roztokom množstvom 400 ml roztoku glukózy a zazátkuje sa dobre umytými zátkami. Technológia umývania zátok sa upraví tak, že sa gumové zátky dôkladne poumývajú pod tekúcou vodou za účelom odstránenia povrchových častíc a hrubých úlomkov. Namočia sa do saponátového odmasťovača Dubaryl (alebo iného vhodného pre tento účel) (5 g/L), potom sa na zátky naleje destilovaná voda liatim na zátky 4X, destilovanou vodou 2X, potom sa nazát ky naleje destilovaná voda a zátky sa varia 10 minút, voda sa sleje a zátky sa prepláchnu 3X v apyrogennej vode. Na zátky sa naleje apyrogenná voda a zátky sa sterilizujú 30 minút pri 120 °C. Po vychladnutí sa apyrogenná voda zo zátok sleje a zátky sú pripravené na zátkovanie fliaš.

Fľaše po naplnení a zazátkovaní sa sterilizujú pri 120 °C 30 minút dolu hrdlom. Súčasne za rovnakých podmienok sa pripraví slepá vzorka, ako porovnávací vzorka v skle.

Po sterilizácii sa roztoky nechajú vychladnúť a po 24 hodinách sa vykonajú skúšky.

Za rovnakých technologických podmienok sa môže pripraviť aj roztok koncentrovanej tak, že sa sterilizujú 3 zátky ponorené do skúšaného vzorku glukózy. Súčasne sa pripraví porovnávací roztok bez zátky, za rovnakých podmienok, ako so zátkami. Skúšanie roztoku glukózy je nasledovné:

1. Vzhľad roztoku — sleduje sa zmena čírosti, farby, pachu a mechanických nečistôt proti porovnávaciemu roztoku.
2. Vzhľad zátky — sleduje sa zmena zátky po sterilizácii, skúša sa prepichovacia schopnosť, fragmentácia, lepidlosť, tesnosť po vpichu a pod.
3. Aktuálna acidita — meria sa pH roztoku elektrometricky na vhodnom pH metri. Sleduje sa rozdiel nameraných hodnôt v skúšanom roztoku a porovnávacom roztoku.
4. Vodivosť — sa meria na vhodnom konduktometri. Nameraná hodnota nesmie byť vyššia v skúšanom roztoku, ako v porovnávacom roztoku.
5. Cudzie organické znečisteniny — meria sa spektrálna absorpčná krivka vo vlnovom rozsahu 220—360 nm po 10 nm. Sleduje sa posun absorbančie vzorky a porovnávacieho roztoku.

Skúšky totožnosti

6. Glukóza — 5,0 ml skúšaného roztoku sa povarí s rovnakým objemom Fehlingovho reagensu, vylučuje sa oranžovo červená práškovitá zrazenina (redukuje sacharidy)

Príprava Fehlingovho reagensu

- I. 7 g síranu meďnatého sa rozpustí vo vode a doplní sa s ňou do 100 ml.
- II. 35 g vínanu draselno-sodného a 10 g hydroxidu draselného sa rozpustí vo vode a doplní sa s ňou do 100 ml. Pred upotrebením sa zmiešajú rovnaké objemy oboch roztokov.

Skúšky na čistotu

7. Arzén — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne: Do baňky prístroja na stanovenie arzénu sa napipetuje 20,0 ml skúšaného roztoku, pridá sa 0,5 ml dymavej kyseliny chlorovodíkovej, prostej arzénu, 2,0 ml roztoku jodidu draselného (150 g/L) a 0,5 ml roztoku chloridu cínatého (400 gramov/L koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, prostej arzénu). Zmes sa dôkladne premieša a nechá sa stať 15 minút, aby sa slúčeniny arzeničné, pokiaľ sú prítomné, zredukovali na arzenité. Medzitým sa do sklenenej trubice spájajúcej obe časti prístroja vloží vata napustená roztokom octanu olovnatého (100 g/L) pre zachytenie sírovodíka a do absorpčnej skúmavky sa odmerajú 3,0 mililitrou pyridínového

roztoku diethylamidodithiouhličitanu strieborného. Potom sa do prístroja opatrne vnesie 3,0 grámov granulovaného zinku, prostej arzénu a baňka sa ihneď uzavrie pripojením na prístroj, unikajúci vodík sa nechá prechádzať absorpčnou skúmavkou po dobu 60 minút. Ak sa oslabí priebeh vývoja vodíka, pridá sa do nálevky prístroja ďalší podiel dymavej kyseliny chlorovodíkovej, prostej arzénu, alebo malé množstvo chloridu cínatého, ktorým sa zinok aktivuje. Rovnako sa vykoná skúška s porovnávacím roztokom. Pyridínový roztok diethylamidodithiouhličitanu strieborného sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie v skúšanom roztoku, ako v porovnávacom roztoku.

Príprava pyridínového roztoku diethylamidodithiouhličitanu strieborného.

0,5 g diethylamidodithiouhličitanu strieborného $(C_2H_5)_2NCS$. SAg sa rozpustí v čerstvo predestilovanom pyridíne na 100 ml roztoku a prefiltruje sa do suchej tmavej fľaše so zabrusenou zátkou. Roztok je stály asi 2 týždne.

8. Barium, stroncium — skúška prevzatá podľa ČSN 62 1156 — Zkoušení pryže zdravotne nezávadné vo vodnom výluhu nasledovne:

K 0,5 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,20 ml roztoku zriedenej kyseliny sírovej (500 g/L). Do 2 hodín sa nesmie skúšaná vzorka zmeniť viac, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

9. Boritany — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok v zdravotníctve nasledovne:

K 0,5 ml skúšaného roztoku sa pridá 1,0 ml roztoku zriedenej kyseliny chlorovodíkovej (10 g/L), týmto roztokom sa pokvapká kurkumový papierik. Rovnako sa pripraví porovnávací roztok. Kurkumový papierik pokvapkaný s roztokom vzorky sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako papierik pokvapkaný porovnávacím roztokom za rovnakých podmienok.

10. Hliník — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok v zdravotníctve nasledovne:

K 0,5 ml skúšanej vzorky sa pridá 0,2 mililitrov octanu amónneho (10 g/L) a 0,2 ml roztoku aluminonu — amónna soľ kyseliny aurintrikarbonovej, alebo tetraoxiflavínol (1,0 g/L), a pridá sa

0,5 ml nasýteného roztoku uhličitanu amónneho (dá sa stanoviť lug). Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

11. Ťažké kovy — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 spôsobom I. a II. nasledovne:

Spôsob I. — K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,5 g chloridu amónneho a po jeho rozpustení 1 kvapka zriedeného roztoku amoniaku (100 g/L), 3 kvapky sírnika sodného a premieša sa. Do 2 minút po pridaní sírnika sodného sa skúšaný roztok nesmie zafarbiť peroxidu vodíka. Skúšaný roztok za rovnakých podmienok.

Spôsob II. K ďalším 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 1,0 ml roztoku zriedenej kyseliny octovej (60 ml/L), 2,0 ml sírovodíkovej vody a premieša sa.

Do 5 minút po pridaní sírovodíkovej vody sa nesmie skúšaný roztok sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

13. Titan — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok v zdravotníctve nasledovne:

5,0 ml skúšaného roztoku sa okyslí 2,0 ml zriedeného roztoku kyseliny sírovej (100 g/L) a pridá sa 5,0 ml roztoku peroxidu vodíka. Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

(Pozitívna reakcia môže dokázať 0,01 miligramov titanu, reakciu ruší Cr a Fe)

14. Vápnik a stroncium — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá roztok zriedeného hydroxidu amónneho do zásaditej reakcie, 2,0 ml roztoku šfavelanu amónneho a dôkladne sa premieša.

Do 15 minút po pridaní šfavelanu amónneho sa nesmie skúšaný roztok zakaliť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

15. Zinok — skúša sa podľa Compendium medicamentorum pre vodný výluh nasledovne:

10,0 ml skúšaného roztoku sa nesmie po pridaní 10 kvapiek roztoku kyanoželeznatanu draselného (50 g/L) za-

kalit intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

16. Železo — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok v zdravotníctve nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá niekoľko kryštálov persíranu draselného $K_2S_2O_8$, niekoľko kvapiek zriedeného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a zahreje sa. Po pridaní roztoku rhodanidu sodného NaCNS sa roztok nesmie sfarbiť intenzívnejšie červene, ako porovnávací vzorka za rovnakých podmienok.

17. Chloridy — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne:

10,0 ml skúšaného roztoku sa okyslí 1,0 ml zriedeného roztoku kyseliny sírovej, pridajú sa 3 kvapky roztoku dusičnanu strieborného $c(AgNO_3) = 0,1$ mol/L, dôkladne sa pretrepe.

Do 5 minút skúšaný roztok nesmie opalizovať intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

18. Fosforečnany — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok v zdravotníctve nasledovne:

Do 25 ml Erlenmayerovej baňky na kovový cín se odpipetuje 10,0 ml skúšaného roztoku, pridá sa niekoľko kryštálov chloridu sodného a 5 kvapiek roztoku molybdenanu amónneho v kyseline sírovej. Skúšaná vzorka sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie modro, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

Príprava roztoku molybdenanu amónneho v kyseline sírovej

2,0 g molybdenanu amónneho sa rozpustí v 20 ml vody a neľaje sa na 60 ml roztoku zriedenej kyseliny sírovej (500 g/L).

19. Sírany — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,5 ml roztoku zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, pridá sa 1,0 ml roztoku chloridu barnatého (100 g/L) a dôkladne sa 1/2 minúty pretrepáva.

Do 15 minút po pretrepaní sa nesmie skúšaný roztok zakaliť viac ako porovnávací vzorka.

20. Sírniky, kyslé sírniky — skúša sa podľa ČSN 62 1156 — Chemické zkoušení pryže zdravotne nezávadné vo vodnom výluhu nasledovne:

5,0 ml skúšaného roztoku po pridaní roztoku octanu olovnatého (10 g/L) sa nesmie sfarbiť tmavšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

21. Thiosířany — skúša sa podľa ČSN 62 1156 — Chemické zkušeni pryže zdravotne nezávadné vo vodnom výluhu nasledovne:

K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá niekoľko kvapiek roztoku dusičnanu strieborného $c(\text{AgNO}_3) = 0,1$ mol/L. Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

Kvantitatívne stanovenie

22. Stanovenie obsahu glukózy — Odmeria sa množstvo odpovedajúce asi 2,0 až 3,0 g glukózy do odmernej baňky na 50 ml, pridá sa 1 kvapka zriedeného roztoku amoniaku, doplní sa destilovanou vodou po značku a premieša sa. Po 20 minútach sa zmeria optická otáčivosť 200 mm silnej vrstvy tohoto roztoku. Obsah bezvodej glukózy sa vypočíta podľa vzorca:

$$x = \frac{\alpha \cdot 1000}{[\alpha]_{D20^\circ} \cdot l}$$

v ktorej

α = nameraný uhol otočenia roviny polarizovaného svetla

$[\alpha]_{D20^\circ}$ = špecifická optická otáčivosť 100 percent glukózy (+52,74°)

l dĺžka polarizovanej trubice v dm.

Pri sledovaní nových gumárenských zmesí, alebo zmene pomocných látok pri výrobe zátok používaných v zdravotníctve je potrebné sledovať, či sa používajú také súčasti pomocných látok, ktoré v uvedenom návrhu skúšané nie sú a treba skúšanie doplniť aj o sledovanie vyluhovateľnosti týchto látok.

Pre urýchlenie informácie o stárnutí gumových zátok môže sa vykonať skúšanie aj spôsobom podľa Compendium medicamentorum vyluhovanie v hmotnostnom pomere 8 g gumovej zátky a 100 ml roztoku glukózy.

Možnosť skúšania infúzneho roztoku glukózy pre potvrdenie kvality a vylúčenie nežiadúceho vplyvu gumovej zátky na hotový prípravok.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve, vyznačený tým, že sa v roztoku glukózy o koncentrácii 5 % až 40 percent hmot./obj. po uvedení zátky do styku s týmto roztokom po dobu 30 minút pri teplote 120 °C a tlaku 0,101 325 MPa stanovuje vzhľad roztoku, vzhľad zátky, aktuálna acidita, vodivosť, cudzie organické znečisteniny spektrofotometricky vo vlnovom

rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz prítomnosti glukózy, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, barium, boritany, hliník, horčík, ťažké kovy dvoma spôsobmi, titan, vápnik, stroncium, zinok, železo, chloridy, fosforečnany, sírany, sírniky, kyslé sírniky, thiosířany a kvantitatívne stanovenie glukózy.