



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

230859

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 14 04 81

(21) (PV 2809-81)

(40) Zverejnené 13 01 84

(45) Vydané 15 11 86

(51) Int. Cl.³

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 chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % hmot./obj.

Podstata vynálezu je vyznačená tým, že sa v roztoku chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % 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 vzhľad roztoku, vzhľad zátky, aktuálna acidita, vodivosť, cudzie organické látky spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, dôkaz na arzén, barium, boritany, hliník, horčík, ťažké kovy dvoma spôsobmi, titan, vápnik, stroncium, železo, zinok, soli amónne, amíny, fosforečnany, sírany, sírniky, kyslé sírniky, thiosírany a kvantitatívne stanovenie chloridu sodného.

Vynález rieši spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve v roztoku chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % 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 izotonický roztok chloridu sodného požaduje sledovanie vzhľadu roztoku, skúšky na totožnosť sodíka a chloridov, u skúšky čistoty meranie aktuálnej acidity elektrometrickým meraním a stanovenie obsahu chloridu sodného argentometrickou titráciou za potenciometrické indikácie. ON 86 4421 s účinnosťou od 1. 1. 1966 pre izotonický roztok chloridu sodného taktiež nepožaduje skúšky na čistotu.

Na základe experimentálnych výsledkov bolo dokázané, že je možné vykonávať skúšky na možné migrujúce súčasti a sú uvedené v popise prevedenia.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že odstráni nedostatkové skúšanie zátok pre použitie v zdravotníctve o spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve, vyznačený tým, že sa v roztoku chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % hmot./obj. po uvedení zátky do styku s týmto roztokom po dobu 30 minút pri teplote 120 °C a tlaku 0,101 325 MPa a najmenej 24 hodín po vychladnutí sa skúšanie podľa ČsL3 doplní o stanovenie vzhľadu zátky, meranie vodivosti, cudzích organických látok spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz skúšky na čistotu na ionty arzenu, bária, boritanov, hliníka, horčíka, ťažkých kovov dvoma spôsobmi, titanu, vápnika, zinku, železa, solí amónnych a amínov, fosforečnanov, síranov, sírníkov, kyslých sírníkov a thiosíranov.

Rozšírením spôsobu stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve o modelový roztok chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % hmot./obj., po uvedení zátky do styku s týmto roztokom po dobu 30 minút, pri teplote 120 °C a tlaku 0,101 325 MPa sa priblíži stanovenie v praxi pre priame použitie pri výrobe infúzných roztokov s obsahom chloridu sodného a tým, že sa sleduje vzhľad zátky, meranie vodivosti, cudzích organických látok spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz na čistotu na ionty arzenu, bária, boritanov, hliníka, horčíka, ťažkých kovov dvoma spôsobmi, titanu, vápnika, železa, zinku, solí amónnych a amínov, fosforečnanov, síranov, sírníkov,

kyslých sírníkov, thiosíranov sa potvrdzuje možnosť použitia gumových zátok pre okruh roztokov chloridu sodného, alebo sa sleduje možná interakcia zátky s vyrobeným infúznym roztokom tohoto typu, možnosť sledovania migrujúcich látok do roztoku a potvrdzenie kvality infúzneho roztoku smerom na kvalitu gumovej zátky.

Príklad prevedenia

Roztok chloridu sodného sa pripraví zo substance vyhovujúce požiadavke pre prípravu infúzných roztokov. Rozpustí sa v apyrogennej vode na injekciu vyhovujúcej požiadavkam platného liekopisu t. č. ČsL3 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 chloramínu BS (5g/L) za účelom odmastenia a dezinfekcie. Po tejto dobe sa fľaše dobre propreplachujú 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 citrónovej (20g/L), prepláchnu sa teplou vodou 1,5 minúty studenou pitnou vodou 1,5 minúty a apyrogenou 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 chloridu sodného 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) (5g/L), potom sa dobre prepláchnu pitnou vodou, naliatim na zátky 4X, destilovanou vodou 2X; potom sa na zátky naleje destilovaná voda a zátky sa varia 10 minút, voda sa zleje a prepláchnu sa 3X v apyrogennej vode. Na zátky sa naleje apyrogená voda a zátky sa sterilizujú 30 minút pri 120 °C. Po vychladnutí sa apyrogená voda zo zátok zleje 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 koncentrovaný tak, že sa sterilizujú 3 zátky ponorené do skúšaného roztoku chloridu sodného v

hmotnostnom pomere 8 g zátky na 100 ml roztoku chloridu sodného. Súčasne sa pripraví porovnávací roztok bez zátky, za rovnakých podmienok, ako so zátkou. Skúšanie roztoku chloridu sodného 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, lepivosť, tesnosť po vpichu a pod.

3. Akutálna 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 až 360 nm, po 10 nm.

Sleduje sa posun absorbancie vzorky a porovnávacieho roztoku.

Skúšky totožnosti

6. Sodík — K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridajú 2,0 ml roztoku uhličitanu draselného (100 g/L), roztok musí ostať číry. Ak sa pridajú 4,0 ml roztoku hexahydroxoantimoničnanu draselného a znovu sa zahreje, vylučuje sa po chvíli biela kryštalická zrazenina. Vylučovanie zrazeniny sa podporí trením sklenenou tyčinkou (Na^+).

Príprava roztoku hexahydroxoantimoničnanu draselného

2 g hexahydroxoantimoničnanu draselného sa rozpustí v 95 ml vriacej vody. Roztok sa rýchlo ochladí, pridá sa 50 ml roztoku hydroxidu draselného (50 g/L), 5,0 ml roztoku hydroxidu c (NaOH) = 0,1 mol/L a roztok sa nechá v kľude 24 hodín. Potom sa tekutina sfiltruje a filtrát sa doplní do 150 ml vodou.

Skúška citlivosti: K 10 ml skúmadla sa pridá 7 ml roztoku chloridu sodného c (NaCl) = 0,1 mol/L, premieša sa, do 15 minút sa musí vylúčiť biela, jemne kryštalická zrazenina. Pripravuje sa v čas potreby.

7. Chloridy — K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 5,0 ml vody, 1,0 ml zriedeného roztoku kyseliny sírovej a 3 kvapky roztoku dusičnanu strieborného c (AgNO_3) = 0,1 mol/L. Vylučuje sa biela kryštalická zrazenina, ľahko rozpustná v zriedenom a-

moniaku, nerozpustná v koncentrovanej kyseline dusičnej (Cl^-).

Skúšky čistoty

8. Arzén — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state do ČSL4 nasledovne:

Do baňky prístroja na stanovenie arzénu sa napipetuje 20,0 ml skúšaného roztoku, pridá sa 5,0 ml dýmavej kyseliny chlorovodíkovej, prostej arzénu, 2,0 ml roztoku jodidu draselného (150 g/L) a 0,5 ml roztoku chloridu cínatého (400 g/L), koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej prostej arzénu. Zmes sa dôkladne premieša a nechá sa stáť 15 minút, aby sa slúčeniny arzeničné, pokiaľ sú prítomné, zredukovali na arzenité. Medzitým sa do sklenenej trubičky, spájajúcej obe časti prístroja, vloží vata napustená roztokom octanu olovnatého (100 g/L), pre zachytenie sírovodíka a do absorpčnej skúmavky sa odmerajú 3,0 ml pyridínového roztoku diethylamidodithiouhličitanu strieborného. Potom sa do prístroja opatrne vnesie 3,0 g granulovaného zinku, prostého arzénu a baňka sa ihneď uzavre pripojením na prístroj, unikajúci vodík sa nechá prechádzať absorpčnou skúmavkou po dobu 60 minút. Ak sa oslabí priebeh vývoja vodíka, pridá sa do nálepky prístroja ďalší podiel dýmavej 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 farbiť intenzívnejšie v skúšanom roztoku, ako v porovnávacom roztoku.

Príprava pyridínového roztoku diethylamidodithiouhličitanu strieborného

0,5 g diethylamidodithiouhličitanu strieborného (C_5H_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.

9. Barium a stroncium — skúška prevzatá z ČSN 62 1156 — Chemické zkoušení pryže zdravotne nezávadné vo vodnom výluhu nasledovne:

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

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

K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 1,0 mililitra zriedenej kyseliny chlorovodíkovej (10 g/L), týmto roztokom sa pokvapká kurkumový papierik. Rovnako sa pripraví porovnávací roztok.

Kurkumový papierik sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie so vzorkou, ako papierik pokvapkaný s porovnávacím roztokom.

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

K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,20 mililitra roztoku octanu amónneho (10 g/L) a 0,20 ml roztoku aluminonu — amónna soľ kyseliny aurintrikarbonovej, alebo tetraoxyflavinol (1,0 g/L) a pridá sa 0,5 ml nasýteného roztoku uhličitanu amónneho (dá sa stanoviť 1 μ g). Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok, pripravený za rovnakých podmienok.

12. Horčík, vápnik — skúša sa podľa všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá zriedený roztok amoniaku do zásaditej reakcie, 2,0 ml roztoku chloridu amónneho (100 g/L), 5,0 ml roztoku hydrogenfosforečnanu sodného (50 g/L) a dôkladne sa premieša.

Do 15 minút po pridaní roztoku hydrogenfosforečnanu sodného sa nesmie roztok zakaliť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok, ako skúšaný roztok.

13. 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 0,50 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 intenzívnejšie, ako porovnávací 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.

14. Titan — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok používaných 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 (30 ml/L). Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

(Pozitívna reakcia môže dokázať 0,01 mg Ti, reakciu ruší Cr a Fe.)

15. Vápnik a stroncium — skúša sa po-

dľa návrhu všeobecnej state pre ČsL4 nasledovne:

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

Do 15 minút po pridaní šťavelanu amónneho sa nesmie skúšaný roztok zakaliť 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 kryštalkov 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 roztok za rovnakých podmienok.

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

10,0 ml skúšaného roztoku sa nesmie po pridaní 10 kvapiek roztoku kyanoželeznatodu draselného (50 g/L) zakaliť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

19. Soli amónne a amíny — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state ČsL4 nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,50 mililitra Nessler-Winklerovho reagensu, skúmavka sa dôkladne pretrepe.

Po 5 minútach sa skúšaný roztok nesmie sfarbiť intenzívnejšie žlté, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

Príprava Nessler-Winklerovho reagensu

1,0 g jodidu ortuťnatého a 5,0 g bromidu draselného sa rozpustí v 10 ml vody, pridá sa 20 ml roztoku hydroxidu sodného (120 g/L) a doplní sa voľou na 100 ml. Po 24 hodinách sa sfiltruje, používa sa číry bezfarebný roztok. Uchováva sa chránený pred svetlom.

20. Fosforečnany — skúša sa podľa metódy upravenej pre spôsob skúšania gumových zátok nasledovne:

Do 25 ml Erlenmayerovej banky na kovový cín sa 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 molybdenanu amónneho v kyseline sírovej

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

21. Sírany — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state do ČSL4 nasledovne:

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,5 mililitra zriedeného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, pridá sa 1,0 ml roztoku chloridu barnatého (100 g/L) a dôkladne sa ½ minúty pretrepáva.

Do 15 minút po pretrepaní sa nesmie skúšaný roztok zakaliť viac, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

22. Sírniky, kyslé sírniky — skúša sa podľa ČSN 62 1156 — Chemické zkoušení pryže zdravotne nezávadné — pre vodný výluh — nasledovne:

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

23. Thiosírany — skúša sa podľa ČSN 62 1156 — Chemické zkoušení pryže zdravotne nezávadné nasledovne:

K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá niekoľko kvapiek roztoku dusičnanu strieborného c (AgNO_3) = 0,1 mol/L. Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

Kvantitatívne stanovenie

24. Chlorid sodný — K 5,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 25 ml zriedeného roztoku kyseliny sírovej, za stáleho miešania sa tŕhuje z mikroburety roztokom dusičnanu strieborného c (AgNO_3) = 0,1 mol/L za potenciometrickej indikácie na striebornú a nasýtenú kalomelovú elektródu.

1,0 ml roztoku dusičnanu strieborného c (AgNO_3) = 0,1 mol/L odpovedá 0,005844 gramu NaCl.

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 aj spôsob podľa Compendium medicamentorum vyluhovanie v hmotnostnom pomere 8 g gumovej zátky a 100 ml roztoku chloridu sodného.

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

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve vyznačený tým, že v roztoku chloridu sodného o koncentrácii 0,9 % a 10,0 % 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 sa stanovuje vzhľad roztoku, vzhľad zátky, akútálna acidita, vodivosť, cudzie or-

ganické látky spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, dôkaz totožnosti sodíka a chloridov, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, bariem, boritany, hliník, horčík, ťažké kovy dvoma spôsobmi, titan, vápnik, stroncium, železo, zinok, soli amónne, amíny, fosforečnany, sírany, sírniky, kyslé sírniky, thiosírany a kvantitatívne stanovenie chloridu sodného.