



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

230857
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
G 01 N 33/44

(22) Prihlášené 14 04 81
(21) (PV 2805-81)

(40) Zverejnené 13 01 84

(45) Vydané 15 11 86

(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 hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % až 8,4 % hmot./obj.

Podstata vynálezu je vyznačená tým, že sa v roztoku hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % až 8,2 % 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 znečisteniny spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykonajú sa skúšky dôkazu sodíka, hydrouhličitanu, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, boritany, hliník, ťažké kovy, titan, zinok, železo, chloridy, fosforečnany, sírany, thiokyanatany, kvantitatívne stanovenie hydrouhličitanu sodného.

Vynález rieši spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve v roztoku hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % až 8,4 % hmot./obj.

Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve na modelových roztokoch podľa ČSN 62 1156 — Chemické 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, jednoduché, aby sa z nich dalo ušúdiť na vysokú kvalitu samotného roztoku, ako aj obalového materiálu včetně gumovej zátky. Doplnok ČsL3 v monografii pre roztok hydrouhličitanu sodného požaduje iba sledovanie vzhľadu roztoku, skúšky na dôkaz totožnosti sodíka a hydrouhličitanu, skúšky na čistotu sledujú čírosť a farbu roztoku, aktuálnu aciditu a stanovenie obsahu hydrouhličitanu sodného.

Na základe experimentálnych výsledkov bolo dokázané, že u roztoku hydrouhličitanu sodného je možné vykonať skúšky na možné migrujúce súčasti pochádzajúce z gumovej zátky a ich spôsob skúšania je uvedený v popise prevedenia.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že sa odstráni nedostatočný spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve tým, že sa gumové zátky uvedú do styku s roztokom hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % až 8,4 % 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, meranie vodivosti, cudzích organických znečistenín meraním spektrálnej absorpčnej krivky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz na ióny arzenu, boritanov, hliníka, titanu, zinku, železa, ťažkých kovov, chloridov, fosforečnanov, chloridov, síranov, thiokyanatanov.

Rozšírením spôsobu stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve o modelový roztok hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % a 8,4 % hmot./obj. sa urýchlil a poznanie kvality gumových zátok pre priame použitie pri výrobe infúzných roztokov s obsahom hydrouhličitanu sodného a tým, že sa sleduje vzhľad zátky, meria sa vodivosť, sledujú sa cudzie organické znečisteniny, meraním spektrálnej absorpčnej krivky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykoná sa dôkaz arzenu, boritanov, hliníka, titanu, zinku, železa, ťažkých kovov chloridov, fosforečnanov, síranov, thiokyanatanov sa potvrdzuje možnosť použitia gumových zátok pre okruh roztokov s obsahom hydrouhličitanu sodného, alebo sa sleduje možná interakcia zátky s vyrobeným infúznym roztokom tohoto typu, možnosť sledovania migrujúcich látok do roztoku a potvrdenie kvality infúzneho roztoku smerom na kvalitu zátky.

Príklad prevedenia

Infúzny roztok hydrouhličitanu sodného sa pripraví zo substancie a vody na injekciu vyhovujúcej požiadavkám pre prípravu infúzných roztokov. Podľa platného doplnku k ČsL3 sa pripravujú v dvoch koncentraciách 42 g/L a 84 g/L nasledovne:

Hydrouhličitan sodný sa za studena rozpustí vo vode na injekciu, roztok sa prefiltruje, nasýti sa kyslíčnikom uhličitým a ihneď sa filtruje vhodným filtrom, sterilným bakteriologickým pri miernom pretlaku, alebo podtlaku. Získaný filtrát sa asepticky naplní do infúzných fliaš obsahu 500 ml, dobre umytých. 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 (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 citrónovej (20 g/L), prepláchnu sa teplou vodou 1,5 minúty, studenou pitnou vodou 1,5 minúty, 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 hydrouhličitanu sodného v množstve 400 ml a zazátkuje sa dobre umytými zátkami. Technológia umývania zátok sa upraví tak, že sa gumové zátky dôkladne poumývajú pod tekúcou vodou za účelom odstránení povrchových častíc a hrubých úlomkov. Namočia sa do saponátového odmasťovača Dubaryl (alebo iného vhodného pre tento účel) (5 gramov/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 sleje a zátky sa prepláchnu 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 sleje a zátky sú pripravené na zazátkovanie fliaš. Fľaše po naplnení a zazátkovaní sa sterilizujú pri teplote 120 °C 30 minút dolu hrdlom. Súčasne za rovnakých podmienok sa pripraví porovnávací roztok v skle.

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

Za rovnakých technologických podmienok sa môže pripraviť aj roztok koncentrovanej tak, že sa sterilizujú 3 zátky ponorené do skúšaného roztoku chloridu sodného v hmotnostnom pomere 8 g zátky na 100 ml roztoku hydrouhličitanu sodného. Súčasne sa pripraví porovnávací roztok bez zátky, za rovnakých podmienok, ako so zátkou. Skúšanie roztoku hydrouhličitanu sodného je nasledovné:

1. Vzhľad roztoku — sleduje sa zmena vzhľadu roztoku, čírosť, farba, pach, mechanické nečistoty proti porovnávaciemu roztoku.

2. Vzhľad zátky — sleduje sa zmena zátky po sterilizácii, skúša sa prepichovacia schopnosť, fragmentácia, lepkosť, tesnosť po vpichu apod.

3. Aktuálna acidita — meria sa pH roztoku elektrometricky. Sleduje sa rozdiel nameraných hodnôt vo vzorke 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 absorpcie proti porovnávaciemu roztoku.

Skúšky totožnosti

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

Príprava roztoku hexahydroantimoničnanu draselného

2 g hexahydroantimoničnanu 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 sodného $c(\text{NaOH})=0,1$ 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 10,0 ml skúmadla sa pridá 7 ml roztoku chloridu sodného $c(\text{NaCl})=0,1$ mol/L, premieša sa, do 15 min. sa musí vylúčiť biela jemne kryštalická zrazenina. Pripravuje sa v čas potreby.

7. Hydrouhličitanu — K 0,5 ml roztoku sa pridá niekoľko kvapiek zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, roztok šumí, pritom sa uvoľňuje kyslíčnik uhličitý.

Skúšky na čistotu

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 0,5 ml dymavej kyseliny chlorovodí-

kovej, 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 prístroje 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 nálevky prístroja ďalší podiel dymavej kyseliny chlorovodíkovej, prostej arzénu, alebo malé množstvo roztoku 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 $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{NCS}$. SAg sa rozpustí v čerstvo predestilovanom pyridíne na 100 ml roztoku a prefiltruje sa do suchej tmavej fľaše so zabrúsenou zátkou. Roztok je stály 2 týždne.

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 mililitra roztoku zriedenej kyseliny chlorovodíkovej (10 g/L) po kvapkách, aby roztok vyšumel, týmto roztokom sa pokvapká kurkumový papierik. Za rovnakých podmienok sa pripraví porovnávací roztok. Kurkumový papierik sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávacím roztokom pokvapkaný kurkumový papierik.

10. 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 sodného (10 g/L) a 0,20 ml roztoku aluminonu — amónna soľ kyseliny aurintrikarbonovej, alebo tetraflavínol (1,0 g/L) a pridá sa 0,5 ml nasýteného roztoku uhličitanu amónneho (dá sa stanoviť 1 μg). Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

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

K 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridá 0,50 gramov chloridu amónneho a po jeho rozpustení sa pridá 1 kvapka 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 pripravený za rovnakých podmienok.

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

5,0 ml skúšaného roztoku sa okyslí roztokom zriedenej kyseliny sírovej (100 ml/L) opatrne po kvapkách a pridá sa opatrne roztok peroxidu vodíka (30 ml/L). Skúšaný roztok sa nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

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

13. Zinok — skúša sa podľa Compendium medicamentorum nasledovne:

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

14. 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, opatrne, aby pomaly vyšumela a zahreje sa. Po pridaní roztoku rhodanidu sodného sa roztok nesmie sfarbiť intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

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

10,0 ml skúšaného roztoku sa opatrne okyslí zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, pridajú sa 3 kvapky roztoku dusičnanu strieborného $c(AgNO_3)=0,1$ mol/L, dôkladne sa pretrepe. Po 5 minútach skúšaný roztok nesmie opalizovať intenzívnejšie, ako porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

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

Do 25 ml Erlenmeyerovej 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. Skúšaný roztok 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).

17. Sírany — skúša sa podľa návrhu všeobecnej state pre 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 1/2 minúty pretrepáva.

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

18. Thiokyanatany — skúša sa podľa monografie článku doplnku k ČsL3 Solutio natrii hydrogencarbonici nasledovne:

5,0 ml roztoku sa slabo a opatrne okyslí koncentrovanou kyselinou dusičnou, pridajú sa 2 kvapky roztoku chloridu železitého, zriedi sa vodou na 10,0 ml. Roztok nesmie byť sfarbený intenzívnejšie, než porovnávací roztok za rovnakých podmienok.

Kvantitatívne stanovenie

19. Hydrouhličitan sodný — stanoví sa podľa doplnku k ČsL3 monografia Solutio natrii hydrogencarbonici nasledovne:

K 20,0 ml skúšaného roztoku koncentrácie 42 g/L, alebo koncentrácie 84 g/L 10,0 ml skúšaného roztoku sa pridajú 2 kvapky roztoku metylčervene a titruje sa roztokom kyseliny chlorovodíkovej $c(HCl)=0,1$ mol/L. Ztitrovaný roztok sa krátko povarí a ak sa sfarbí žlte po ochladnutí sa dotitruje.

1 ml roztoku kyseliny chlorovodíkovej $c(HCl)=0,1$ mol/L odpovedá 0,08401 g $NaHCO_3$.

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

Pre urýchlenie informácie o stárnutí gumových zátok môže sa využiť spôsob skúša-

nia, aj v koncentrovanejších roztokoch výluhov zátok v hmotnostnom pomere 8 g zátok na 100 ml infúzneho roztoku hydrouhličitanu sodného.

Možnosť skúšania infúzných roztokov s obsahom hydrouhličitanu sodného pre potvrdenie ich kvality a vylúčenie nežiadúceho vplyvu na hotový prípravok.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob stanovenia nezávadnosti gumových zátok v zdravotníctve, vyznačený tým, že sa v roztoku hydrouhličitanu sodného o koncentrácii 4,2 % až 8,4 % hmot./obj. po uvedení zátky do styku s týmto roztokom po dobu 30 minút pri teplote 120 °C, pri tlaku 0,101 325 MPa stanovuje vzhľad roztoku, vzhľad zátky, akútálna acidita, vodivosť, cud-

zie organické znečisteniny spektrofotometricky vo vlnovom rozsahu 220 až 360 nm, vykonajú sa skúšky dôkazu sodíka, hydrouhličitanu, vykoná sa skúška na čistotu na arzén, boritany, hliník, ťažké kovy, titan, zinok, železo, chloridy, fosforečnany, sírany, thiokyanatany a kvantitatívne stanovenie hydrouhličitanu sodného.