

Disciplina de organizare farmaceutică (cond.: șef de lucrări I. Formanek) a I.M.F. și Oficiul farmaceutic regional, Serviciul de organizare și control (cond.: farmacist principal Ö. Nagy) din Tg.-Mureș

## DATE REFERITOARE LA CONTROLUL FIZICO-CHIMIC AL DOPURILOR DE CAUCIUC PENTRU FLACOANELE DE PERFUZII

I. Formanek, Ö. Nagy, L. Fülöp

În industria farmaceutică și în farmacii închiderea flacoanelor conținând injecții și perfuzii este asigurată exclusiv prin aplicarea dopurilor de cauciuc.

Dacă problema calității sticlelor și tehnica închiderii lor este complet rezolvată, în privința calității dopurilor de cauciuc există încă destule probleme nerezolvate, care pentru stabilitatea soluțiilor nu sînt neglijabile (3).

Colectivul de muncă al secției sterile subunitatea Farmaciei nr. 101 din Tg.-Mureș, a observat unele fenomene negative în legătură cu aplicarea dopurilor de cauciuc, care ne-au determinat să examinăm comportarea dopurilor.

Calitatea cauciucului folosit la închiderea flacoanelor cu medicamente este tot atît de importantă ca și calitatea sticlei. Cauciucul nu este un compus simplu și omogen, ci un amestec de diferiți compuși organici și anorganici, corespunzînd cerințelor scopului (3). Cauciucul la fel ca și sticla poate ceda sau să preia diferite substanțe din preparatele farmaceutice. De aceea este de înțeles, că între materialul cauciucului și substanțele soluțiilor injectabile pot surveni incompatibilități (1, 3, 4, 9).

Pentru determinarea calității dopurilor de cauciuc este necesar să cunoaștem bine compoziția cauciucului, deoarece aceștia au un rol decisiv în stabilitatea preparatelor.

Materialul cauciucului, ca să fie corespunzător scopurilor farmaceutice, trebuie să fie selectat încă în stare crudă.

Nu corespunde cauciucul conservat prin fum (smoked). În schimb se poate folosi Kræpp-cauciucul conservat în aer (air dried. 8). Dintre cauciucurile sintetice întrebuițate, corespund cloroprenul prin marea sa rezistență față de ulyuri și razele de lumină, cauciucul de silicon prin stabilitatea sa față de temperatură, precum și copolimerii butadien-stiren, isobutilen-isopren și butadien acrilonitril.

Dopul fabricat din cauciuc natural sau sintetic, reprezintă întotdeauna un factor de instabilitate față de medicamentul depozitat.

Ingredientele (vulcanizatorii, acceleratorii, întăritorii) folosite în procesul tehnologic al fabricării cauciucului de multe ori intră în reacție cu soluția medicamentoasă, în dauna stabilității medicamentului.

Sulfur, folosit pentru vulcanizarea dopurilor de cauciuc nu intră în soluția medicamentoasă dacă solventul este apă, dar cu solventii organici, sulfur ușor legat în cauciuc este dizolvat de aceștia. Acceleratorii procesului de vulcanizare (difenilguanidina, difeniltioarbamida, hexametilentetramina, tetrameilitiuram, sulfur, mercaptobenzotiazolul) de multe ori se descompun, producând astfel impurificarea soluției.

Se folosesc și antiîmbătrînitori pentru împiedicarea oxidării cauciucului, de ex.: fenol, naftilamină, fenoli alchilați, dioxidifenil etc.

Pentru îmbunătățirea proprietăților cauciucului, ca duritatea, rigiditatea, stabilitatea față de uzură, rezistența la rupere, se folosesc excipienți. Aceștia au un rol însemnat, micșorînd permeabilitatea gazelor și a apei.

O parte din excipienți, așa zisi „excipienți activi“ ca negru de fum, carbonat de magneziu, oxid de zinc intră în reacție cu lanțurile de hidrocarburi, de aceea aceștia se mai numesc și „întăritori“. În acest scop se folosește și „fumul „lb“, adică gelurile de siliciu și aluminiu.

O altă grupă de excipienți este reprezentată prin materiale de umplut. Dintre acestea o parte îmbunătățesc plasticitatea amestecului fabricat, iar o altă parte întăresc duritatea și rezistența la tăiere a cauciucului. Astfel de materiale sînt: creta, caclina, talcul, barita, oxidul de titan etc.

Pentru îmbunătățirea prelucrării amestecului crud și pentru determinarea durității finale a materialului vulcanizat, se folosesc emolienți. Parafina lichidă, acizii grași, uleiul de brad și fracțiunile huilei au un rol însemnat în aplicarea ingredientelor. Față de acestea, esterii de ex. dibutilfthalat, triacetatul de glicerina pe lângă proprietăți emoliente, îmbunătățesc și elasticitatea amestecului (peptizație).

Pentru colorarea amestecului de cauciuc, în general se adaugă materiale anorganice, astfel la produsele albe oxid de zinc, oxid de titan, la produsele negre negru de fum, la produsele roșii oxid de fier, sulfură de stibiu, dar se folosesc și pigmenți organici.

În cursul procesului de fabricație, pentru înlăturarea pericolului lipiri, cauciucul crud în mularaj, — în afară de ingredientele obișnuite — se folosește stearatul de zinc sau talcul. Folosiți în exces, aceștia se adsorb pe suprafața dopurilor de cauciuc, producînd impurificarea soluțiilor.

În deciderea aplicabilității cauciucului, poziția farmaceutică impune, ca acesta să corespundă pe deplin tuturor cerințelor chimice și fizice. De aceea, față de produsele de cauciuc folosite în scopul închiderii soluțiilor parenterale, se stabilesc următoarele cerințe (3):

1. gradul purității materiilor prime să fie mare, iar conținutul ingredientelor m'c;
2. rezistența chimică mare;
3. stabilitate termică ridicată, să nu se schimbe în autoclav la temperatura de 120° C și în unele cazuri nici la 200° C;
4. mare elasticitate și capacitate de închidere;
5. capacitate de rezistență față de procesul de îmbătrînire (oxidare).

#### *Partea experimentală*

##### *1. Curățirea dopurilor de cauciuc*

Eliminarea prealabilă a ingredientelor și produșilor de descompunere proveniți din procesul tehnologic al fabricării cauciucului este necesară, ceea ce se poate rezolva prin anumite metode prealabile. Sînt necesare deoarece în soluții închise, unele produse de descompunere ale ingredientelor cauciucului, provoacă schimbări dăunătoare. Metoda cea mai adecvată este spălarea dopurilor de cauciuc și apoi autoclavarea lor.

Obiectul cercetării l-a constituit dopul de cauciuc, produs în uzina „Tehnica Nouă” din București. Normele calitative ale dopurilor sînt prevăzute în standardul de stat (Dopuri de cauciuc pentru flacoane de sînge și plasmă: STAS E 5442—56).

Pentru obținerea celei mai bune metode de spălare am folosit 6 substanțe chimice, timp de 15 sau 30 de minute la diferite temperaturi.

Este de menționat faptul că, curățirea suprafeței cauciucului dă rezultate bune prin introducerea procedeeilor mecanice. O spălare simplă sau o fierbere, nu este suficientă. Spălarea dopurilor de cauciuc în cantități mai mari este recomandabil să se efectueze cu ajutorul unei tobe rotative, în care pe lângă spălare intervine și acțiunea frecării. Pentru înlocuirea tobei rotative se poate folosi cu succes mașina casnică de spălat. Modul de folosire a lichidelor de spălat este reprezentat în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Substanța de spălat	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
	Lauril-sulfat de sodiu	Tween 80	Alba-Lux	Hidroxiid de sodiu	Carbonat de sodiu calcinat	Acid-acetic glac.
Concentrația soluției %	0,5	0,3	1	0,25	2	3
Temperatura C°	80—90	80—90	80—90	100	100	100
Durata tratării în minute	30	30	30	15	15	15

După aplicarea lichidului de spălat, urmează clătirea dopurilor de mai multe ori cu apă de conductă și apoi cu apă distilată. După aceasta urmează autoclavarea dopurilor la temperatura de 120° C. timp de 30 de minute și pe urmă clătirea lor repetată în apă distilată. Procedeeul autoclavării și clătirii în apă distilată se repetă încă o dată în același mod, după care urmează uscarea în etuvă la temperatură de 100° C.

## II. Metode de control

După mai mulți autori (1, 3, 4, 5, 9) cercetarea calității dopurilor de cauciuc se poate rezolva prin control fizic, chimic și biologic. Întrucît STAS-ul amintit core-punde cerințelor fizice și biologice, obiectul cercetării noastre s-a îndreptat spre rezolvarea metodei de control chimic.

Stabilirea metodei de control chimic depinde de schimbările ce se pot petrece între soluția injectabilă și dopul de cauciuc. Pot surveni următoarele schimbări (3):

1. soluția primește gust și miros de cauciuc;
2. formează opalescență, eventual un precipitat sau colorație;
3. pH-ul de obicei se deplasează spre valori alcaline, în urma prezenței aminelor sau a altor substanțe organice cu conținut de N—, care dau reacția grupei aminice și a amoniacului. După unii autori (13) toleranța pH-lui în cazul cauciucului cu compoziția gresită, poate să atingă uneori chiar și valoarea de 3,35;
4. apariția ionilor metalelor grele (Zn++) din materialele cuprinse și a pigmenților anorganici;
5. apariția substanțelor reducătoare, dacă ingredientele conțin grupe SH— sau OH—; după literatura de specialitate, există o corelație între substanțele reducătoare și substanțele pirogene (3).

### Descrierea metodei

Se iau dopuri de cauciuc a căror suprafață totală să fie 100 cm<sup>2</sup> (1 dop are o suprafață de 49,3 cm<sup>2</sup>) în prealabil pregătite după indicațiile de mai sus. Se introduc într-un flacon de laborator neutru bine spălat, se adaugă 100 ml apă proaspăt distilată, al cărei pH a fost stabilit cu precizie de 0,1 cu ajutorul unui pH-metru electric (pH = 6,0) și se autoclavează 30 de minute la temperatura de 120° C. După autoclavare apa se pune într-un balon, cotat de 100 ml, se completează la semn cu apă distilată și se efectuează următoarele probe:

1. Apa autoclavată nu trebuie să aibă gust și miros. Un miros ușor de cauciuc nu se ia în considerare.

2. Apa autoclavată trebuie să fie limpede, transparentă, fără precipitate comparînd-o cu etalonul de turbureală (F. R. VIII) în nefelometru Pui-frich.

3. Determinarea pH-lui se face imediat după autoclavare cu pH-metru electric. Toleranța pH-lui nu poate să fie mai mare de 1 U.

3/a. Determinarea amoniacului. La 5 ml de apă autoclavată se adaugă 5 ml NaOH n. apoi 1 ml reactiv Nessler; comparînd-o cu o probă martor, nu trebuie să fie colorată.

4. Metale grele. 5 ml apă autoclavată, dacă este necesar se neutralizează. I se adaugă 0,5 g NH<sub>4</sub>Cl, 2 picături NH<sub>4</sub>OH(R) și după filtrare se completează la 10 ml. La aceasta se adaugă o picătură soluție de Na<sub>2</sub>S și se agită. Soluția eventual poate fi slab opalescentă, dar nu se colorează.

5. Substanțe reductoare. 25 ml apă autoclavată (egal cu suprafața dopului 25 cm<sup>2</sup>), 25 ml KMnO<sub>4</sub> 0,01 n și 1 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10% se fierbe timp de 3 minute cu precauție, după aceasta soluția se răcește. I se adaugă 0,50 g KI și 10 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%. Iodul eliberat se titrează cu o soluție de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,1 n. În prezența indicatorului de amidon. 25 ml apă autoclavată poate să consume cel mult 2,5 ml KMnO<sub>4</sub> 0,1 n.

Rezultatele cercetărilor se pot vedea în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Caracteristicile apei autoclavate	Materiale de spălat					
	Lauril- sulfat de sodiu 0,5%	Tw-en 80 0,3%	Alba- Lux 1%	Hidroxid de sodiu 0,25%	Carbonat de sodiu calcinat 2%	Acid acetic glac. 3%
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
1. Examen organo- leptic:	gust și miros de cauciuc					
2. Examinare nefelo- metrică (Pulfrich)	0,88	1,45	1,00	1,07	1,16	1,47
3. pH (inițial 6,0)	7,8	8,0	6,8	6,5	6,7	6,5
3/a. Amoniac	+	+	+	+	+	+
4. Metale grele	—	—	—	—	—	—
5. Substanțe reducă- toare (consumul KMnO <sub>4</sub> 0,1 n în ml)	3,6	5,3	3,4	2,0	2,7	2,2

Din tabelul cu rezultatele cercetărilor reiese, că dopurile de cauciuc, supuse celor 6 metode de pregătire, față de probele examinării, în unele cazuri dau rezultate uniforme, în altele diferite.

Rezultatele coincid în cazul probelor organoleptice și nefelometrice întrucât gustul, mirosul și opalescența au aceleași valori.

Reacția metalelor grele în fiecare caz este negativă, iar reacția amoniacului fără excepție dă rezultate pozitive.

Se poate constata, că metodele de curățire, influențează în mod diferit pH apei autoclavate. Rezultatele cele mai bune s-au obținut, dacă s-au spălat dopurile timp de 15 sau 30 de minute, folosind soluția de spălare NaOH 0,25%, carbonat de sodiu 2%, acid acetic 3% și Alba-Lux 1%. În aceste cazuri schimbarea pH- n-a depășit 1 U. Dimpotrivă folosind soluții de lauril-sulfat de sodiu și Tween 80, pH apei autoclavate prezintă o derivație de 1,5 adică 2,0 U.

Se poate constata relația strinsă care există între pH și conținutul substanței reducătoare, mai bine zis a consumului de  $KMnO_4$  0,1 n. Apa autoclavată alcalină consumă permanganat de potasiu în cantități mai mari.

În literatura de specialitate găsim indicații despre clătirea dopurilor de cauciuc în prealabil curățite cu acid clorhidric diluat. În cursul experiențelor ne-am convins că metoda aceasta este greșită, deoarece după tratare cu acid clorhidric diluat, conținutul de substanțe reducătoare ale dopului de cauciuc crește, atingând valoarea inițială a dopului necurățit.

În concluzie se poate constata, că dintre metodele de pregătire ale dopurilor de cauciuc, cea mai convenabilă este procedeul de hidroxid de sodiu, carbonat de sodiu și acid acetic, cu toate că apa autoclavată a acestor dopuri pregătite dă reacție pozitivă cu reactivul Nessler.

Pe lângă standardul de stat amintit (STAS E 5442—56), este recomandabilă emiterea unui standard de stat pentru fabricarea dopurilor de cauciuc a sticlelor pentru perfuzii, cu deosebită atenție la întocmirea capitoului control chimic.

### Concluzii

Pentru obținerea celor mai bune metode de pregătire a dopurilor de cauciuc indigen, folosite pentru închiderea flacoanelor cu soluție pentru perfuzii, am folosit 6 metode. Din rezultatul examinării apei autoclavate se poate constata, că metoda de curățire cea mai adecvată este aceea cu hidroxid de sodiu, carbonat de sodiu, acid acetic și Alba-Lux, deoarece față de cerințele privind pH și conținutul de substanțe reducătoare, acestea sînt cele mai corespunzătoare.

Constatănd că dopurile existente nu corespund probelor organoleptice și impurităților de amoniac, ar fi de dorit să se întocmească pe lângă STAS-ul amintit și un STAS al fabricării dopurilor de cauciuc pentru flacoane de perfuzii și injecții, care să țină seama și de aceste deziderate.

Sosit la redacție: 6 iunie 1967.

### Bibliografie

1. PANDULA E., TAKÁCS G.: Ipari Gyógyszerészet. Medicina (1961); 2. BENE E. și colab.: Szappanok és mosószerek. Műszaki (1957); 3. SPERGELY B., TAKÁCS NAGY G.: Injekciók aszeptikus készítése. Medicina (1963); 4. MEYER H., PAAPE W.: Die Pharm. (1960), 15, 419; 5. MEYER H., PAAPE W., RACHNER M.: Die Pharm. (1962), 17, 109; 6. BEIERSDORF R.: Pharmaz. ind. (1963), 25, 388; 7. BEIERSDORF R.: Pharmaz. ind. (1963), 25, 649; 8. AUBER L., ANTAL J.: A műanyagok gyógyászati felhasználása. Medicina (1962); 9. NURIDSANY I., TAKÁCS G., VINCZE A.: Gyógysz. (1959), 365, 3; 10. RUOSS: Pharm. Acta Helv. (1956), 25, 31; 11. KESSLER: Pharm. Acta Helv. (1953), 30, 93; 12. SCHMIDT I.: Die Pharm. (1960), 431, 15; 13. STEIGER K.: Pharm. Acta Helv. (1956), 66, 169; 210; 14. Ph. Brit. (1958), 326; 15. P. A. VAN DAMME: Pharm. Acta Helv. (1966), 315, 41.