

## MONITOROVÁNÍ ÚROVNĚ ETHYLENOXIDU V PROSTŘEDCÍCH ZDRAVOTNICKÉ TECHNIKY

IVAN BUBEN<sup>a</sup>, NADĚŽDA NOVOTNÁ<sup>a</sup>, ROMANA  
SVITÁKOVÁ<sup>b</sup> a VĚRA MELICHERČÍKOVÁ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, e-mail: bubeni@sukl.cz, <sup>b</sup>Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, e-mail: svitak@imc.cas.cz, <sup>c</sup>Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

Došlo dne 10.XII.1998

Klíčová slova: ethylenoxid, plynová chromatografie, monitorování

### 1. Úvod

Možnosti sterilizovat různé materiály ethylenoxidem je využíváno zejména v poslední době velmi často. Sterilizují se jak farmaceutické suroviny, tak polymerní prostředky zdravotnické techniky (PZT). Vzhledem k toxicitě ethylenoxidu (EO) i produktů jeho přeměny (ethylenglykol, 2-chlorethanol, dioxan) je zapotřebí velice pečlivě vypracovat a validovat celý sterilizační a odvětrávací proces, včetně zjišťování reziduí zmíněných látek. Nevýhodou ethylenoxidu je totiž jeho velká perzistence v materiálu, přestože jde o plynnou látku.

Nejvhodnější metodou pro stanovení reziduí EO je plynová chromatografie. K analýzám byly zprvu používány náplňové kolony, nejčastěji plněné polymerními sorbenty typu Porapak Q nebo R (cit.<sup>12</sup>), popřípadě Chromosorbu 102 (cit.<sup>35</sup>) ale i kapalnými fázemi na vhodných nosičích, jako Flexol 8N8 (cit.<sup>6</sup>), využívaná dosud i v EN ČSN ISO 10993-7 (cit.<sup>5</sup>). V této nové normě jsou uvedeny i další kapalná fáze na nosičích, podobně jako v ANSI/AAMI (cit.<sup>7</sup>).

I v lékopisných člancích Ph. Eur 3. ed<sup>7</sup> a ČL 97 (cit.<sup>8</sup>), zabývajících se stanovením reziduí EO v polymerním materiálu je používána náplňová kolona (fáze triskyanoethoxypropan). Kapilární kolony začaly být využívány k analýze EO již od poloviny 80. let<sup>9,10</sup>. V Evropském lékopise se poprvé objevilo využití kapilární kolony s polydimethylsiloxanovou fází na stanovení EO ve farmaceutických surovinách v letošním roce<sup>11</sup>. V lékopisných člancích jsou uvedeny i požadavky na maximální povolené koncentrace EO v transfuzních soupravách a injekčních stříkačkách na jedno použití (10  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ), zatímco v normách jsou uvedeny pouze maximální povolené dávky.

V prvním stadiu, současně s registračním řízením nových PZT byly ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) kontrolovány výrobky nově přicházející na trh. V těchto materiálech byly často nalezeny koncentrace EO mnohonásobně převyšující povolené limity.

Po těchto zkušenostech i s renomovanými výrobci PZT byla obrácena pozornost SÚKL a Státního zdravotního ústavu (SZU) na zdravotnická zařízení, která využívají sterilizaci ethylenoxidem. Již z orientačních měření vzorků, odebraných

přímo v těchto zařízeních bylo jasné, že náhodný odběr nepostačí, zejména z těchto důvodů:

1. určení materiálu, z něhož je konkrétní PZT vyroben, je obtížné, často i nemožné,
2. většinou není k dispozici dostatečné množství materiálu stejného druhu pro srovnávací měření,
3. prakticky nikdy není známa celá sterilizační historie daného materiálu (např. počet a termíny předcházejících sterilizací).

Dostatečné množství dobře definovaného materiálu nám bylo poskytnuto dvěma významnými výrobci PZT (Gama v ČR a B. Braun v SRN). Byl získán materiál jednak sterilizovaný, jednak nesterilizovaný, který pak mohl být cíleně sterilizován. Cíl práce se tak posunul od pouhé kontroly úrovně sterilizoven ke sledování faktorů, které ovlivňují koncentraci EO v polymerním materiálu. Na základě získaných výsledků je možno doporučit:

1. vhodnost jednotlivých materiálů pro opakovanou sterilizaci,
2. co nejjednodušší analytický postup pro stanovení reziduí EO,
3. minimální vhodné intervaly pro kontrolu činnosti sterilizoven.

### 2. Experimentální část

#### 2.1. Chemikálie a materiály

Ethylenoxid čistý, Fluka (min. 99,8 %); aceton pro chromatografii, Merck (min. 99,7 %); N,N-dimethylacetamid (DMA), pro syntézu, Merck (min. 99 %); zásobní roztok ethylenoxidu: 5,00  $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  ethylenoxidu v acetonu.

#### 2.2. Přístroje

Plynový chromatograf Chrom 5, Laboratorní přístroje Praha s FID detektorem a integrátorem SP 4270 s paměťovým modulem; plynový chromatograf PE 8500, Perkin Elmer s FID detektorem a automatickým head space injektorem HS-40; plynový chromatograf Autosystem Perkin-Elmer s FID detektorem a automatickým injektorem; třepačka VD Lověna, typ 40D; rotační třepačka PSR 03, Labio; peristaltické čerpadlo dvoukanálové PPH 02, Labio; termostatovací zařízení HP 01 - glycerinová lázeň, Labio.

#### 2.3. Podmínky plynové chromatografické analýzy

A - Kolona DB-1, 30 m/0,32 mm, film 1  $\mu\text{m}$ , teplotní program: 50 °C (2,7 min) - 140 °C (20 °C $\cdot\text{min}^{-1}$ ), 1,7 min 140 °C, teplota nástřiku 150 °C, detektoru (FID) 220 °C, průtok nosného plynu ( $\text{N}_2$ ): 1,5  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  (55 kPa), split 1 : 10.

Head space dávkovač HS-40: nosný plyn - dusík, vstupní tlak do dávkovače HS-40: 70 kPa, před kolonou: 55 kPa, doba tlakování vzorku 1 min, doba nástřiku 0,04 min

A1 - teplota termostatu 90 °C, jehly 100 °C, spojovací kapiláry 110 °C, doba termostatování minimálně 3 h (vzorek bez rozpouštědla),

A2 - teplota termostatu 70 °C, vstříkovací jehly 80 °C, spojovací kapiláry 90 °C, doba termostatování 16 h (vzorek s DMA)

A3 - teplota termostatu 60 °C, jehly 70 °C, spojovací kapiláry

- 80 °C, doba termostatování 20 min (vodný výluh - 24 h při 37 °C)
- B - Kolona DB-5, 60 m/0,53 mm, film 1,5 μm, teplotní program: 55 °C (4 min) - 200 °C (25 °C.min<sup>-1</sup>), 0,5 min 200 °C, teplota nástřiku 200 °C, detektoru (FID) 250 °C, průtok nosného plynu N<sub>2</sub> = 6 ml.min<sup>-1</sup>, nástřik 0,5 μl autosamplerem (vodný výluh 24 h při 37 °C).
- C - Kolona GS-Q, 30 m/0,53 mm, teploty: kolony 140 °C, nástřiku a detektoru 220 °C, průtok nosného plynu N<sub>2</sub> = 3 ml.min<sup>-1</sup>, nástřik par nad termostatovaným vzorkem 0,5 ml plynotěsnou stíkačkou,
- C1 - teplota termostatu 90 °C, doba termostatování minimálně 3 h (vzorek bez rozpouštědla),
- C2 - teplota termostatu 60 °C, doba termostatování 20 min (vodný výluh 24 h při 37 °C).
- D - Kolona Porapak QS, 2,5 m/3 mm, teplotakolony 150 °C, nástřiku a detektoru 170 °C, průtok nosného plynu N<sub>2</sub> = 40 ml.min<sup>-1</sup>, nástřik par nad termostatovaným vzorkem 0,5 ml plynotěsnou stíkačkou. Teplota termostatu 90 °C, doba termostatování minimálně 3 h.

## 2.4. Příprava vzorků k analýze

### 2.4.1. Extrakce simulující použití:

- PZT byly po zvážení zahřívány 24 h na teplotu 37 °C:
- a - naplněné vodou a připojené k peristaltickému čerpadlu, umožňujícímu průtok vody rychlostí cca 100 ml.min<sup>-1</sup>,
  - b - naplněné vodou a třepané,
  - c - vložené buď celé nebo jejich reprezentativní části do vzduchotěsně uzavřené nádoby obsahující vhodné množství vody (cca 5 ml.g<sup>-1</sup>) a třepané,
  - d - naplněné vodou nebo vložené do vody bez třepání.

### 2.4.2. Úplná extrakce

#### 2.4.2.1. Bez rozpouštědla

Do vzorkovničky pro head space analýzu bylo naváženo zpravidla 0,200-1,00 g vzorku nebo jeho reprezentativních částí, rozkrájených na kousky o délce hrany cca 2-5 mm a zahříváno na 90 °C po dobu minimálně 3 h:

- a - v termostatu a odebíráno k nástřiku cca 0,20-0,50 ml plynné fáze nad vzorkem,
- b - v automatickém injektoru, s parametry nastavenými na hodnoty uvedené výše.

#### 2.4.2.2. S výševroucím rozpouštědlem

Příprava vzorku jako v bodě 2.4.2.1. ale s přidávkou vhodného množství dimethylacetamidu (cca 2-5 ml.g<sup>-1</sup> vzorku). Vzorek byl zahříván na 70 °C po dobu 16 h:

- a - v termostatu a odebíráno k nástřiku cca 0,20-0,50 ml plynné fáze nad vzorkem,
- b - v automatickém injektoru, s parametry nastavenými na hodnoty uvedené výše.

## 2.5. Příprava porovnávacích roztoků

Porovnávací roztoky byly připravovány nástřikem vhodného množství zásobního roztoku ethylenoxidu (zpravidla 1-

5 μl) do vzduchotěsně uzavřené head-space vzorkovničky prázdné nebo obsahující stejné množství vody, popř. DMA jako vzorky a termostatované za stejných podmínek jako extrahovaný materiál.

## 2.6. Odvětrávání sterilizovaného materiálu

2.6.1. Odvětrávání u starších typů sterilizátorů pouze v době větrané místnosti při laboratorní teplotě minimálně 7 dní (typ GST-21, GE-1700).

2.6.2. U novějších typů kromě toho nejprve odvětrávání přímo ve sterilizátoru při teplotě okolo 50 °C (několik evakuacních cyklů) a dále v areátoru při obdobné teplotě v proudu vzduchu, zpravidla 12 h (GE-2000, výrobci GAMA a B. Braun).

2.6.3. Při proměňování desorpčních křivek bylo odvětrávání prováděno přímo v laboratoři.

## 3. Výsledky a diskuse

Před každým měřením je vhodné vědět, k jakým účelům je měřený PZT nebo jeho část používána. Podle trvání kontaktu PZT s pacientem jsou prostředky děleny do 3. kategorií. Skutečný, celkový obsah EO v analyzovaném materiálu je zapotřebí znát jen u PZT 3. kategorie, kdy kontakt převyšuje 30 dní (stálý kontakt). U prostředků 1. kategorie, kde kontakt nepřevyšuje 24 hodin (omezená expozice) a 2. kategorie, kde se kontakt pohybuje mezi 24 h a 30 dny (prodloužená expozice) je dávana přednost podmínkám extrakce, simulujícím použití. Úplná extrakce je prováděna buď termickou desorcí bez rozpouštědla nebo v přítomnosti výševroucího rozpouštědla<sup>7,8</sup> DMA, nebo dimethylformamidu, jak je uvedeno v bodě 2.4.2. Extrakce simulující použití je většinou prováděna jako vodný výluh při 37 °C, jak je uvedeno v bodě 2.4.1.

V hlavní studii bylo celkem proměřeno 18 polymerů v PZT firmy B. Braun a 5 polymerů v PZT firmy Gama. V materiálech, tvořících prostředky firmy B. Braun byla sledována přítomnost produktů přeměny EO - 2-chlorethanolu, ethylen-glykolu a dioxanu (obr. 1), ale ani jeden z nich nebyl nalezen.

Protože byla potvrzena známá skutečnost, že tvrdší polymery méně ochotně absorbují, ale i desorbují EO, ve srovnání s měkkými polymery (obr. 2), byla nejrozsáhlejší, závěrečná studie provedena na přípravku Introcan (B. Braun), skládajícího se z měkkého teflonu (PFEP) a tvrdšího kopolymeru akrylonitril-butadien-styren (ABS). Větší část byla cíleně sterilizována ve Fakultní nemocnici Motol (tabulka I). U jedné šarže, sterilizované přímo u výrobce byla provedena i částečná srovnávací studie současným měřením v laboratoři SÚKL a firmy B. Braun (tabulka II).

V další části je diskutován způsob ovlivnění výsledků měření jednotlivými faktory, jak vyplývá převážně z tabulek I a II.

### 3.1. Způsob přípravy vzorku

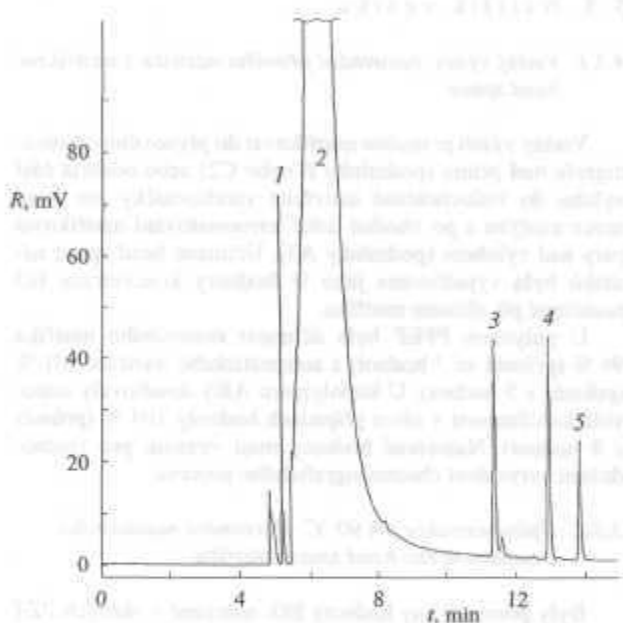
#### 3.1.1. Vzorek rozkrájený - nerozkrájený

Byl zjišťován průměrný poměr koncentrací EO v rozkrájeném a nerozkrájeném materiálu. Při úplné extrakci zahřátím 3 h na 90 °C byla u polymeru PFEP hodnota tohoto poměru

Tabulka I

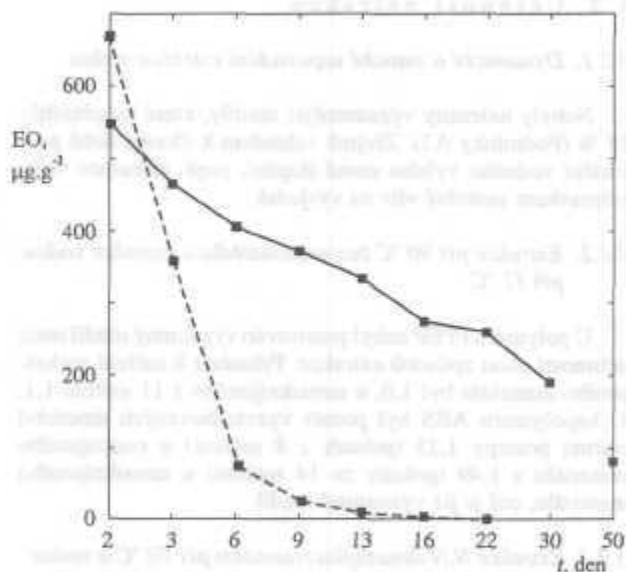
Porovnání hodnot  $\mu\text{g EO/g}$  přípravku Introcan při různých způsobech extrakce a nástřiku; sterilizováno ve Fakultní nemocnici Motol

Dnů po sterilizaci	Počet sterilizací	Způsob extrakce						
		HS 90 °C, 3h		voda, 37 °C, 24 h				
		vcelku head space	rozkrájený head space	vcelku		rozkrájený		
				roztok	head space	roztok	head space	
<i>Materiál PFEP</i>								
1	1	26	35	30	30	36	34	
7	1	9	8	9	—	12	—	
1	2	40	80	57	45 <sup>a</sup>	61	55 <sup>a</sup>	
				52	45 <sup>a,b</sup>			
7	2	7	9	7	8 <sup>a</sup>	8	10 <sup>a</sup>	
1	3	68	82	90	84	82	78	
7	3	7	10	—	15	—	12	
1	4	84	78	—	65	—	69	
7	4	10	4	3	6	3	6	
<i>Materiál ABS</i>								
1	1	131	199	111	109	169	166	
7	1	97	122	62	—	103	—	
1	2	187	279	124	—	214	—	
				126 <sup>a,b</sup>				
7	2	87	137	68	72 <sup>a</sup>	101	108 <sup>a</sup>	
1	3	394	476	295	314	376	406	
7	3	192	207	—	110	—	179	
1	4	353	396	—	235	—	337	
7	4	186	254	102	105 <sup>a</sup>	198	201 <sup>a</sup>	



Obr. 1. Plynově chromatografická analýza vodného roztoku ethylenoxidu a produktů jeho přeměny (podmínky B), 1 - 0,016 % ethylenoxid, 2 - aceton, 3 - 0,016 % 2-chlorethanol, 4 - 0,008 % ethylenglykol, 5 - 0,008 % dioxan

<sup>a</sup> Manuální nástřik, <sup>b</sup> třepáno při 37 °C (ostatní výluhy se statickým uspořádáním)



Obr. 2. Křivky zanikání EO v různých materiálech infuzní soupravy; — trn (tvrdý PVC), - - - hadička (měkký PVC)

Tabulka II

Provnání hodnot  $\mu\text{g}$  EO/g přípravku Introcan při různých způsobech extrakce a nástřiku; sterilizováno v Melsungen

Dnů po sterilizaci	Počet sterilizací	Způsob extrakce					
		HS 90 °C, 3h		voda, 37 °C, 24 h			
		vcelku head space	rozkrájený head space	vcelku		rozkrájený	
				roztok	head space	roztok	head space
<i>Materiál PFEP</i>							
0 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	–	–	–	106 <sup>a</sup>	–	–
5	1	22	22	17	17 <sup>b</sup>	15	16 <sup>b</sup>
7	1	9	10	8	11	8	9
11	1	6	6	4	5 <sup>a</sup>	3	4 <sup>b</sup>
		4	5		5 <sup>b</sup>		
<i>Materiál ABS</i>							
5	1	64	70	51	44 <sup>b</sup>	65	65 <sup>b</sup>
7	1	36	47	35	35	46	51
		38 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>				
11	1	45	40	25	22 <sup>b</sup>	31	35 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Měřeno v Melsungen; <sup>b</sup> manuální head space nástřik

1,23 (průměr ze 6 měření, podmínky A1) u vodného výluhu dokonce pouze 1,1 (průměr z 8 měření, podmínky A3, B, C2). U kopolymeru ABS dosahovaly odpovídající poměry hodnot 1,34, resp. 1,58 (v obou případech průměr z 8 měření).

Z těchto výsledků plyne, že rozkrájení vzorku má pozorovatelný vliv na extrahovatelnost tvrdého polymerního materiálu, zejména v případě vodného výluhu.

### 3.2. Účinnost extrakce

#### 3.2.1. Dynamické a statické uspořádání extrakce vodou

Nebyly nalezeny významnější rozdíly, které by přesáhly 15 % (Podmínky A3). Zřejmě vzhledem k dlouhé době provádění vodného výluhu nemá třepání, popř. cirkulace vody přípravkem znatelný vliv na výsledek.

#### 3.2.2. Extrakce při 90 °C bez rozpouštědla a extrakce vodou při 37 °C

U polymeru PFEP nebyl pozorován významný rozdíl mezi účinností obou způsobů extrakce. Průměr z 8 měření rozkrájeného materiálu byl 1,0, u nerozkrájeného z 11 měření 1,1. U kopolymeru ABS byl poměr vyextrahovaných množství oběma postupy 1,23 (průměr z 8 měření) u rozkrájeného materiálu a 1,49 (průměr ze 14 měření) u nerozkrájeného materiálu, což je již významný rozdíl.

#### 3.2.3. Extrakce N,N-dimethylacetamidem při 70 °C a vodou při 37 °C

Byly navažovány poměrně části jednotlivých polymerů dle jejich hmotnostního zastoupení v infuzní soupravě firmy

GAMA. Koncentrace EO, naměřené při extrakci N,N-dimethylacetamidem (podmínky A2) zpravidla příliš nepřevyšují dvojnásobek koncentrací nalezených při extrakci vodou (podmínky B). Byly získány pouze 4 hodnoty. Pro spolehlivé zhodnocení by bylo zapotřebí více měření.

### 3.3. Nástřik vzorku

#### 3.3.1. Vodný výluh: porovnání přímého nástřiku s nástřikem head space

Vodný výluh je možno nástřikovat do plynového chromatografu buď přímo (podmínky B nebo C2) nebo odebrat část výluhu do vzduchotěsně uzavřené vzorkovničky pro head space analýzu a po vhodné době termostatování nástřikovat páry nad výluhem (podmínky A3). Účinnost head-space nástřiku byla vyjadřována jako % hodnoty koncentrace EO naměřené při přímém nástřiku.

U polymeru PFEP byla účinnost manuálního nástřiku 96 % (průměr ze 7 hodnot) a automatického nástřiku 101 % (průměr z 5 hodnot). U kopolymeru ABS dosahovaly odpovídající účinnosti v obou případech hodnoty 104 % (průměr z 9 hodnot). Naměřené hodnoty mají význam pro zjednodušení i zrychlení chromatografického procesu.

#### 3.3.2. Úplná extrakce při 90 °C: Porovnání manuálního a automatického head space nástřiku

Byly porovnávány hodnoty EO, nalezené v různých PZT firmy B. Braun a ELLA CS (tabulka III). Účinnost manuálního nástřiku (podmínky C1) se většinou pohybovala mezi 83 a 127 % ve srovnání s automatickým nástřikem (podmínky A1). U vyšších hodnot (nad 300 ppm) byla tato účinnost až

180 %. S přihlédnutím k faktu, že se jedná zejména o orientační hodnoty, zhruba o 1 řád převyšující povolené limity, lze z měření učinit závěr, že i v tomto případě manuální nástřik postačuje.

### 3.4. Reprodukovatelnost sterilizačního procesu

Vzhledem k tomu, že stanovení reziduí EO je limitní zkouškou, lze i k reprodukovatelnosti hodnot, naměřených u jednotlivých šarží přistupovat méně kriticky. V tabulce IV jsou uvedeny hodnoty reziduí EO pro 3 šarže 8 různých přípravků firmy GAMA (podmínky B). Přestože rozdíly mezi nalezenými hodnotami jsou značné, s výjimkou 1 šarže dialyzační soupravy všechny splňují požadavek maximálního obsahu  $10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  EO.

### 3.5. Správná interpretace naměřených výsledků

Mají-li výsledky měření reziduí EO co nejvíce vypovídat o rozsahu jeho škodlivého účinku na organismus, je třeba kriticky zvážit, které části PZT a v jaké míře přicházejí do styku s médiem, dávkovaným pacientovi (např. infuzní nebo injekční roztok), jeho krví (dialyzační souprava) nebo tkáněmi (ostatní PZT). Situace je jednoduchá u extrakcí simulujících použití v případě, že přípravek lze snadno naplnit nebo omývat vodou.

U objemnějších PZT nebo tam, kde nepostačí vodný výluh je zapotřebí nejprve eliminovat ty části, které nepřicházejí do

Tabulka III

Porovnání hodnot reziduí EO v PZT, změřených automatickým a manuálním nástřikem par nad vzorkem termostatovaným 3 h na  $90^\circ\text{C}$

Prostředek (materiál) <sup>a</sup>	Dnů po sterilizaci	EO [ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ], HS $90^\circ\text{C}$ , 3 h	
		injektor HS-40 <sup>b</sup>	manuální nástřik <sup>c</sup>
INTRADYN HVI F6	22		
-koncovka (POLYCAR)		30	25
- konektor (PVC)		25	16
-tělo (PUR)		18	16
MINI SPIKE PLUS	0		
-čepička (PP)		118	129
-hrot (ABS)		129	164
VASOCAN BRAUNULE	0		
-koncovka jehly (MMABS)		324	574
- příchytka (ABS)		272	158
NUTRIEL	9		
- hadička tvrdá (PVC)		29	25
- hadička měkká		3	5
- spojka (PVC)		994	1809
- trn (ABS)		200	226

<sup>a</sup> Zkratky polymerů: ABS - akrylonitril-butadien-styren; POLYCAR - polykarbonát; PP - polypropylen; PUR - polyuretan; PVC - polyvinylchlorid; <sup>b</sup> měřeno za podmínek A1; <sup>c</sup> měřeno za podmínek C1

přímého ani zprostředkovaného kontaktu s pacientem (držadla, koncovky, písky stříkaček zakončené těsnící koncovkou aj.). Extrakci je pak lépe podrobit reprezentativní části PZT, zastoupené ve vzorku v poměru kontaktních ploch nežli v poměru hmotností. Takovýto způsob umožňuje i norma EN ČSN ISO 10 993-12.

Například přípravek STERIFIX firmy B. Braun se skládá z PVC hadičky (nalezeno  $1 \text{ ppm}$  EO) a z pouzdra filtru z tvrdého kopolymeru MBS (nalezeno  $41 \text{ ppm}$  EO). Při výpočtu obsahu EO na základě hmotnostního poměru obou polymerů (1 : 5) se dosáhne hodnoty  $34 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , zatímco při výpočtu na základě poměru ploch (1 : 1,56) pouze  $25 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ .

### 3.6. Vliv opakované sterilizace na obsah reziduí EO

Vzhledem k ekonomickým potížím většiny našich zdravotnických zařízení je dosud opakovaná sterilizace PZT a jejich částí velmi rozšířená. Zatímco na reziduích EO v materiálu PFEP v Introcanu se opakovaná sterilizace prakticky neprojevuje, kopolymer ABS není pro opakovanou sterilizaci příliš vhodným materiálem, protože po čtyřech sterilizacích, opakovaných po 1 týdnu bylo v materiálu 7 dní odvětrávaném nalezeno dvojnásobné množství EO nežli po 1. sterilizaci - viz tabulka I.

### 3.7. Volba podmínek plynové chromatografické analýzy

Volba podmínek plynové chromatografické analýzy závisí jednak na způsobu použití analyzovaného PZT jednak na druhu materiálu, ze kterého je vyroben. Před každou skupinou analýz, zejména při přechodu od jednoho typu PZT ke druhému, je bezpodmínečně nutné provést test způsobilosti systému. Nároky na limitní hodnoty reziduí EO v PZT 3. kategorie jsou přísnější, bude tedy nutné při jejich analýze zvolit systém s větší citlivostí a separační účinností (např. A nebo B) než při jejich stanovení v PZT 1. a 2. kategorie (systém C nebo D).

Tabulka IV

Rozdíly v hodnotách zbytkového ethylenoxidu u jednotlivých šarží vybraných PZT před jejich uvolňováním do spotřeby

Přípravek	Koncentrace EO [ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ] <sup>a</sup>		
	I	II	III
Cévy: - CP-01	<0,5	0,6	<0,5
- CV-01	0,5	<0,5	-
- CN-01	6,5	2,4	1,9
Infuzní nástavce: INM-01	3,3	4,8	4,5
INM-02	7,7	4,0	7,0
Infuzní souprava: IS-103	1,6	2,6	2,7
	2,1	4,7	5,7
Transfuzní souprava: TS-203	4,0	7,4	4,3
Hadička spojovací: HS-1,8x450LL	4,2	3,5	7,9
Dialyzační souprava: DIS 06-16	8,8	10,3	9,2

<sup>a</sup> Povoleno max.  $10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , měřeno za podmínek B

Signál na zapisovači, odpovídající nejnižší, detegovateľné koncentracii EO (detekční limit), je pětinasobkem šumu zapisovače<sup>11</sup>. U systémů A-D se pohybuje mezi 0,5-1  $\mu\text{g EO}\cdot\text{g}^{-1}$ .

Separáční účinnost systému se zpravidla hodnotí výpočtem rozlišení mezi píky ethylenoxidu a acetaldehydu (R), které by mělo nabývat hodnoty minimálně<sup>11</sup> 2,0, protože acetaldehyd je nejčastější možnou interfererující složkou. Tento požadavek splňují sice jen systémy A (R = 2) a B (R = 5), ale pro jednoduchá stanovení, je možno použít i systémy C a D, kde rozlišení se pohybuje okolo 1,0. Krom toho PLOT kolona GS-Q jako jediná z mnoha srovnávaných kolon umožňuje separaci methanolu, acetaldehydu a ethylenoxidu.

Všechny sledované systémy vykazují v rozsahu měřených koncentrací velmi dobrou linearitu (korelační koeficient R je minimálně 0,995).

*Tento projekt byl řešen s finanční podporou GA MZ ČR (č. g. 4011-2).*

## LITERATURA

1. Spitz H. D., Weinberger J.: J. Pharm. Sci. 60, 271 (1971).
2. Romano S. J., Renner J. A., Leitner P. M.: Anal. Chem. 45, 2327 (1973).
3. ANSI/AAMI ST29-1988: *Recommended practice for determining residual ethylene oxide in medical devices.*
4. EN ISO 10993-7: 1995: Biological evaluation of medical devices. Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
5. ČSN EN ISO 10993-7: 1998: Biologické hodnocení prostředků zdravotnické techniky - Část 7: Rezidua při sterilizaci ethylenoxidem.
6. O'Leary R. K., Watkins W. D., Guess W. L.: J. Pharm. Sci. 58, 1007 (1969).
7. *European Pharmacopoea* str. 179, 181. Council of Europe, Strasbourg 1997.
8. *Český lékopis 1997*, str. 383, 386. Grada, Praha 1997.
9. Anonym: *Chrompack News* 14, 3 (1987).
10. TEGEWA: *Fresenius Z. Anal. Chem.* 333, 26 (1989).
11. *European Pharmacopoea, Eur.*, 3. Ed. Suppl. Council of Europe, Strasbourg 1999.

**I. Buben<sup>a</sup>, N. Novotná<sup>a</sup>, R. Svitáková<sup>b</sup>, and V. Melicherčíková<sup>c</sup>** (<sup>a</sup>State Institute for Drug Control, <sup>b</sup>Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, <sup>c</sup>National Institute of Public Health, Prague): **Monitoring of the Ethylene Oxide Level in Medical Devices**

Practical results following from measurements of ethylene oxide residues in polymeric sanitary materials are discussed. The obtained data are affected by the following factors: sample preparation, efficiency of the extraction procedure, the way of injecting the sample, conditions of chromatographic analysis and the interpretation of the obtained results. Further factors depend chiefly on the way of sterilization and on ventilation of the respective materials. The results point unambiguously to a different behaviour of hard polymeric materials in sterilization and to enhanced requirements concerning their ventilation. This must be considered in their repeated sterilization. On the other hand, soft materials cannot be easily ventilated or analyzed.

## VYUŽITIE IČ SPEKTROSKOPIE NA SLEDOVANIE PRIEBEHU VYTVRDZOVANIA AKRYLÁTOVÝCH UV-LAKOV

VIERA JANČOVIČOVÁ, MILAN MIKULA,  
MICHAL ČEPPAN a JURAJ KINDERNAY

*Katedra polygrafie a aplikovanej fotochemie, Chemickotechnologická fakulta, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: vjancov@chelin.chtf.stuba.sk*

Došlo dňa 26.I.1999

**Kľúčové slová:** fotochemické vytvrdzovanie, UV laky, akryláty, IČ spektroskopía

## Úvod

UV-laky a nátery sa využívajú v polygrafii, v elektronike, v priemysle papiera, dreva, plastov, optických vlákien a v iných odvetviach<sup>1</sup>. Ich využitie má rastúci trend, čo súvisí s ekologickými aj ekonomickými aspektami. Medzi ich najväčšie výhody patrí vysoká rýchlosť ich vytvrdzenia, veľká povrchová pevnosť, oduvzdornosť, odolnosť voči rozpúšťadlám a vysoký lesk. Keďže neobsahujú rozpúšťadlá a obsah sušiny je 100 %, počas vytvrdzovania sa do ovzdušia neodparujú škodlivé látky<sup>2</sup>. Ich nevýhodou je vyššia cena a rýchle starnutie laku v tekutom stave a s tým spojená krátka doba skladovateľnosti (väčšinou 6-12 mesiacov).

Keďže nedostatočne vytvrdený UV-lak sa lepí, zapácha a má nízku pevnosť a odolnosť a prídlhá expozícia môže viesť k zhoršeniu kvality a vzhľadu laku, ako aj k nárastu nákladov, je potrebné optimalizovať podmienky vytvrdzovania tak, aby sa získal lak požadovanej kvality. Preto je potrebné sledovať priebeh vytvrdzovania a stanoviť potrebnú dobu expozície. Na sledovanie priebehu vytvrdzovania existuje viac metód<sup>1,3-10</sup>, nie všetky však poskytujú komplexnú informáciu. Niektoré informujú len o stupni povrchového vytvrdzenia (lepivosť, práškový test), iné síce zohľadňujú aj objemové vytvrdzenie, ale neposkytujú dostatočné kvantitatívne údaje o priebehu vytvrdzovania (test škrabaním, tvrdosť podľa Herberta). Preto bolo vyvinutých viac analytických techník, ktoré kvantifikujú priebeh polymerizácie (DSC (cit.<sup>7,9</sup>), gravimetria<sup>10</sup>, IČ (cit.<sup>3,6</sup>), NMR). Sledovanie priebehu fotochemického vytvrdzovania lakov je náročné aj z toho dôvodu, že sa často jedná o proces veľmi rýchly. Jednou z metód, ktorá sa pomerne často využíva na sledovanie tohto procesu je infračervená spektroskopía, pomocou ktorej možno sledovať úbytok funkčných skupín, ktoré sa počas expozície menia v monoméri (akrylátové alebo vinyléterové dvojité vazby, epoxidové skupiny) alebo v iniciátore (karbonylové skupiny). Jej výhodou je kvantitatívna a spolahlivá informácia o rozsahu vytvrdzenia, neumožňuje však oddelenie postpolymerizačnej reakcie, ktorá prebieha v čase medzi koncom expozície a meraním. Tento problém rieši RTIR (infračervená spektroskopía sledovaná v reálnom čase)<sup>11</sup>. Táto metóda nie je obecné dostupná. Keďže postpolymerizačná reakcia je dôležitá hlavne u katiónových systé-