

## TECHNICKÝ ROZVOJ A ZLEPŠOVATELSTVÍ

615.391:615.493/679.574.125.1/

### OBALY Z PLASTICKÝCH HMOT PRO INFÚZNÍ ROZTOKY — STAV ŘEŠENÍ PROBLÉMU V ČSSR

Plk. RNDr. PhMr. Milan JELÍNEK, MNO—HT/ZS

V ČSSR bylo v roce 1967 vyrobeno v civilním sektoru asi 1,5 miliónu litrů infúzních roztoků.

Z toho

- v zařízeních lékařenské služby cca 825 000 litrů,
- ve výrobnách inf. roztoků o. p. Zdravotnické zásobování cca 473 000 litrů,
- ve farmaceutickém průmyslu cca 200 000 litrů.

Uvedené množství roztoků bylo adjustováno v cca 3,8 miliónech lahví NTS.

Šlo v podstatě o chudý sortiment levných základních druhů roztoků elektrolytů a cukrů:

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| sol. glucosi 5%            | 34,0 % |
| sol. NaCl isoton.          | 28,0 % |
| sol. glucosi 10%           | 12,5 % |
| sol. NaCl 1/2              | 6,0 %  |
| aqua pro inj.              | 4,0 %  |
| Dextran + Rheodextran sol. | 1,8 %  |
| sol. Darrow                | 1,5 %  |
| sol. Hartmann              | 1,0 %  |
| sol. glucosi 20%           | 0,8 %  |
| sol. Ringer                | 0,5 %  |
| ostatní                    | 9,9 %  |

Spotřeba infúzních roztoků roste ročně o cca 12,5 %.

Je nepopíratelným faktem, že farmaceutický průmysl má daleko lepší předpoklady pro zajištění standardní vysoké jakosti roztoků, než poměrně primitivně vybavená „malovýroba“ v nemocničních lékárnách. Vzdor tomu se však farmaceutický průmysl podílí na celkové produkci infúzních roztoků pouze z cca 13 %, kdežto lékárny nemocnic a poliklinik z cca 55 %.

Jednou z hlavních příčin tohoto stavu jsou nepochybně cenové relace mezi výrobkem továrním a nemocničním. Vzhledem ke konstrukci cen v průmyslu přestaly být továrně vyráběné jednoduché infúzní roztoky schopné konkurence. A to především v souvislosti se zvýšením cen lahví NTS. Po tomto zvýšení překročily výrobní náklady levnějších druhů roztoků velkoobchodní cenu. Tak např. z úplných vlastních nákladů podniku na výrobu 400 ml roztoku glukózy činí cena láhve se zátkou a uzávěrem a náklady na její čištění cca 60 %.

To není problém pouze československý. V některých zemích se s ním však vypořádali již před lety, a to v podstatě náhradou skleněných lahví obaly z plastických hmot, což umožnilo mj. zvýšit produktivitu práce a podstatně snížit výrobní náklady. Ani snížení nákladů za přepravu není zanedbatelné. Váha obalu z plastic-

ké hmoty je zlomkem váhy obalu skleněného. V této souvislosti připomínám namátkou švýcarskou firmu Laboratoires Vifor S. A. Genf, západoněmeckou firmu B. Braun, Melsungen a VEB Berlin-Chemie, NDR.

Problém přechodu z klasických skleněných obalů na obaly z plastické hmoty je poměrně velmi složitý, komplexní a nákladný.

Vyžaduje mj. řešit tyto dílčí problémy, které navzájem souvisí a ovlivňují se:

- druh, tvar a způsob výroby obalů,
- druh plastické hmoty,
- způsob sterilizace hotových výrobků,
- vhodné strojní zařízení pro výrobu obalů, rozplňování roztoků, uzavírání obalů a sterilizaci,
- kontrola hotových výrobků,
- zařízení pro aplikaci roztoků z plastických obalů.

Stručně k naznačeným problémům:

V podstatě je možno volit ze dvou druhů obalů: vak svařovaný z fólie nebo obal vyfukovaný z roztaveného granulátu. U vyfukovaných obalů je možno volit buď tvar válcovitý (ampule) nebo čtyřbokého hranolu. Současně s volbou tvaru je třeba řešit i uzavěr obalu. Zvolený druh obalu do jisté míry ovlivňuje i volbu výrobní technologie a druhu plastické hmoty.

Výběr vhodné plastické hmoty je ovlivněn mj. faktem, že výrobci ručí za vlastnosti suroviny, neručí však za vlastnosti obalu z této suroviny zhotoveného. Je proto nutné vlastnosti a vhodnost zvolených plastických hmot ověřit v provozu zpracovatele, a to na výrobcích zhotovených na zvoleném strojním zařízení a v interakci s náplní.

Vlastnosti zvolené plastické hmoty a do značné míry i zvolený tvar obalu předurčují i způsob sterilizace hotového výrobku. Všeobecně se pro sterilizaci infúzních roztoků preferuje přetlaková sterilizace, přičemž teplota nesmí přesáhnout určitou výši. Hlavní problém sterilizace roztoků v obalech z plastické hmoty spočívá v rozdílu mezi tlakem uvnitř obalu a tlakem v prostoru sterilizátoru. Tento rozdíl způsobuje u obalů s relativně velmi tenkými stěnami (do cca 0,8 mm) deformace, příp. protržení. Svou roli zde hraje navíc větší či menší odolnost plastické hmoty vůči vyšším teplotám. Při diskontinuální sterilizaci se proto používá tzv. protitlakových autoklávů s programovaným nastavováním teploty.

Volba strojního zařízení vyplývá mj. z volby druhu a tvaru obalu, druhu plastické hmoty, požadované výrobní kapacity, finančních možností atd. Nabídka na světovém trhu je dostatečná a je možno si vybrat.

Závažným problémem je kontrola čirosti hotových výrobků, neboť klasický způsob optické kontroly je většinou nepoužitelný vzhledem k nižší transparentnosti obalů z plastických hmot.

Konečně je třeba vyvinout infúzní soupravy, kterými by bylo možno roztoky z těchto nových

obalů aplikovat. Pro jejich konstrukci je směrodatný mj. zvolený způsob uzavěru obalu.

Snahu řešit tyto problémy i v ČSSR je možno vysledovat již v polovině šedesátých let, kdy např. v r. 1966 byla vyžádána ministerstvem zdravotnictví nabídka na dodání výrobní linky ze zahraničí. Bylo nabídnuto zařízení (včetně „know-how“) o kapacitě cca 5 miliónů vaků za rok. Cena výrobní linky činila tehdy necelých 390 000 US \$. Vaky měly být vyráběny ze speciální dovožené směsi PVC, cena 850 \$ za tunu.

Cílevědomé a po organizační i finanční stránce ministerstvem zdravotnictví zabezpečované úsilí řešit tyto problémy se datuje zhruba od poloviny roku 1967. Dílčí otázky jsou zkoumány především ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB) a ve Výzkumném ústavu antibiotik a biotransformací (VÚAB); řešení se účastní i pracovníci generálního ředitelství SPOFA a jednotlivých podniků tohoto sdružení.

Cílem prací je vyřešit výrobu infúzních roztoků v obalech z plastických hmot, vybudovat pracoviště s poloproduční výrobní linkou a získat zkušenosti a podklady pro případné zavedení velkovýroby. Aby problémy byly vyřešeny co nejdříve a co nejlevněji, bylo rozhodnuto využít v maximální možné míře příslušných zahraničních zkušeností.

Stručně je možno říci, že v průběhu let 1967 až 1969 byly získány informace o trendech v této oblasti ve světovém měřítku formou obsáhlých literárních rešerší a seminářů za účasti předních zahraničních výrobců, laboratorně byly vyzkoušeny vzorky plastických hmot přicházejících v úvahu, byly založeny dlouhodobé stabilitní testy vybraných infúzních roztoků v obalech z plastických hmot, získány podklady pro nákup vhodného strojního zařízení a zařízení pro poloproduční výrobu bylo zakoupeno. V první polovině roku 1970 byla poloproduční výrobní linka vybudována.

Řešení problémů bylo ovlivněno

- praktickými zkušenostmi s dováženými infúzními roztoky v obalech z plastické hmoty,
- stavem domácí surovinové základny.

Do ČSSR se dovážejí v určitém množství již několik let roztoky vyráběné firmou B. Braun. Bylo proto přirozené, že se Braunův typ obalu stal inspirací při rozhodování o druhu, tvaru a způsobu výroby obalu a o druhu plastické hmoty. Braunovy obaly vyhovují svému účelu kvalitou i tvarem. Udává se, že v těchto obalech jsou skladovatelné čisté roztoky elektrolytů, polyvinylpyrolidonu a za teploty do 25 °C i roztoky dextranu po dobu až 5 roků. Vyrábějí se ze směsi vysokotlakého a nízkotlakého polyetylenu. Tento druh je však výrobcem (B.A.S.F.) dodáván výhradně firmě Braun.

Testy provedenými ve VÚFB byly literární údaje o chemické a biologické nezávadnosti Braunových obalů plně potvrzeny, rovněž co do interakce s vybranými druhy infúzních roztoků (v intervalech 6 a 12 měsíců).

V ČSSR je zavedena výroba vysokotlakého po-

lyetylénu, který se velmi dobře osvědčil jako surovina pro obaly nenamáhané v žádné fázi výrobního procesu na teploty vyšší než 80 °C. Z tohoto důvodu však není tento druh vhodný pro uvažované použití, neboť při sterilizaci infúzních roztoků přesahuje teplota 100 °C. Vyšším teplotám vzdorující nízkotlaký polyetylén však nebude podle vyjádření výrobce zaveden do výroby v ČSSR před rokem 1980. (V úvahu dále připadající polypropylen má se v ČSSR vyrábět údajně až po r. 1975.) Z toho vyplývá dočasná závislost tuzemské výroby infúzních roztoků v těchto obalech na dovozu suroviny ze zahraničí.

Použití suroviny ke speciálním účelům, tj. v tomto případě pro výrobu obalů pro infúzní roztoky, je rizikem zpracovatele suroviny. Je proto nucen ve vlastní režii provést se zvolenou surovinou potřebné zkoušky a testy. Jen ve 4 západoevropských zemích (NSR, Itálie, Francie, V. Británie) existuje 21 hlavních výrobců polyetylénu. O bohatosti výrobního sortimentu svědčí např. fakt, že firma B.A.S.F. pod obchodním názvem Lupolen uvádí ve svém seznamu 47 různých přesně specifikovaných druhů polyetylénu. Vzhledem k tomu bylo třeba se při výběru vhodné suroviny opřít o doporučení výrobců, nevybírat tedy vhodnou hmotu např. screeningem a provést potřebné zkoušky, které by ověřily vhodnost hmoty pro toto specifické použití.

Na základě doporučení expertů firmy B.A.S.F. byl z jejího sortimentu objednán Lupolen 3020 D; je směsí vysokotlakého a nízkotlakého polyetylénu střední hustoty (0,927–0,930), tavného indexu 0,1–0,3 s přibližně 75% transparentí. Snáší tepelnou sterilizaci při 108 °–110 °C. Cena podobných speciálních směsí polyetylénu se pohybuje kolem 1000 \$ za 1 tunu, na výrobu jednoho obalu se spotřebuje cca 40 g suroviny.

Lahvičky z této suroviny byly ve VÚFB podrobeny chemickým, organoleptickým a biologickým testům. Bylo zjištěno, že materiál po této stránce vyhovuje zamýšlenému použití. Ostatní vlastnosti (např. zpracovatelnost, transparentce, propustnost pro vodní páru, mechanické vlastnosti) bude možno hodnotit až na vzorcích obalů zhotovených na příslušném strojním zařízení.

Volba strojního zařízení pro výrobu, plnění a uzavírání obalů, jakož i pro sterilizaci hotových výrobků byla motivována jednak uvažovanou kapacitou poloproduktu výrobní linky, jednak možností využít příslušné zkušenosti zahraničních výrobců infúzních roztoků.

Zámyslem bylo vybudovat výrobní linku sice nikoli velkovýrobního charakteru, ale ještě natolik kapacitní, aby umožnila získat reálnou představu o velkovýrobní technologii. Kromě ověřování technologických problémů a vlastní výroby se uvažovalo o využití linky i pro zkušební výrobu dalších druhů obalů pro farmaceutický průmysl. Byl proto zakoupen tvarovací a plnicí stroj Bottle-pack typ 301 od švýcarské firmy Rommelag. Stroj v jednom pracovním cyklu zhotoví 2 láhve, současně je naplní roztokem

a uzavře. Zpracovávány mohou být různé druhy termoplastických hmot, např. vysokotlaký i nízkotlaký polyetylén, polypropylen, polystyrol, polykarbonát atd. Hodinový výkon stroje činí podle údajů výrobce více než 500 lahví s náplní 400 ml roztoku. K výběru tohoto typu stroje přispěla mj. skutečnost, že je používán jak v NSR, tak i v NDR k obdobnému účelu. Je třeba poznamenat, že výrobci plastických hmot nemají jednotný názor na toto zařízení. Teprve praxe ukáže jeho parametry, zejména co do poruchovosti, ovladatelnosti a náročnosti na kvalifikaci obsluhy, resp. náročnosti na zpracovávaný materiál.

Výběr vhodného přetlakového sterilizátoru podmiňovaly podobné důvody. Z různých nabídek byl vybrán nejmenší typ autoklávu švédské firmy Getingverke (PAR-AR 650-9). Pracovníci VÚFB a VÚAB měli možnost zhlédnout tento autokláv v NDR (VEB Berlin-Chemie) a ve Švédsku. Byla zvažována i nabídka rakouské firmy Duschek. Stroje této firmy pracují s vodní náplní jako ohřívacím a chladicím médiem, kdežto autokláv Getingverke pracuje ve fázi ohřevu se směsí přetlakového vzduchu a páry. Vzhledem ke spotřebě energií a intenzitě přestupu tepla se zdá být švédský autokláv dokonalejší, nehledě k tomu, že byl levnější. Jedna náplň autoklávu činí cca 300 lahví s náplní 400 ml roztoku. Uživatelé autoklávu Getingverke v NDR upozornili na fakt, že někdy při sterilizaci dochází k deformaci obalů z plastické hmoty. Proto byl pracovníky VÚAB u výrobce nárokován autokláv ve speciálním provedení, s tzv. klouzavým programem automatiky. To znamená, že automatická regulace parametrů není stavěna jednorúčelově na konkrétně definovaný typ plastické hmoty, nýbrž je adaptovatelná v poměrně širším rozsahu (podle druhu zpracovávané suroviny).

Volba tvaru obalu byla podmíněna do jisté míry zvoleným druhem plastické hmoty a zkušenostmi s dováženými výrobky. Řešitelé se rozhodli pro obal ve tvaru ampule. Tato forma obalu je jednak dlouhodobě ověřená v praxi a známá i v ČSSR, je vhodná pro snadné nalepení páskové signatury a pro manipulaci při aplikaci roztoků. Vzhledem k tuzemským zvyklostem se předpokládá plnit ampuli 430 ml roztokem, z toho cca 30 ml zbude po aplikaci v obalu. Je však možné bez změny formy plnit tuto ampuli 530 ml roztoku. Případná změna tvaru nebo velikosti obalu je poměrně nákladná a nesnadná záležitost. Cena formy činí cca 3500 \$, dodací lhůta je asi 6 měsíců. Výroba forem v tuzemsku zatím nepřipadá v úvahu mj. pro chronický nedostatek kapacity nástrojárny a vysokou cenu (vyšší cena než za formu zhotovenou v zahraničí, počítá-li se 1 US \$ = 30 Kčs). Životnost formy se odhaduje na více než 2 roky provozu.

V souvislosti s řešením problémů technologie výroby byla věnována i pozornost otázkám kontroly čírosti infúzních roztoků v obalech z plastické hmoty. Pracovníci VÚFB vycházeli ze zásady, že by čírost roztoků měla být objektivní metodou kontrolována v průběhu vlastního vý-

robního procesu, konečná kontrola by měla být zaměřena jen na podchycení nahodilé kontaminace většími částicemi, které lze bezpečně diagnostikovat i za snížené průzračnosti obalu. Jako hlavní možné zdroje kontaminace byly zatím uvažovány pouze filtry. Teprve po instalaci výrobní linky je možno prověřit vliv tvarovacího a plnicího zařízení a rozvodů. Experimentálně bylo ověřeno, že nejvhodnější bude vodivostní stanovení plovoucích částic Coulterovou metodou.

Opět bylo potvrzeno, že vnitřní čistota uzavřených obalů z plastické hmoty bez jakéhokoli čištění je řádově vyšší než čistota stěn skleněných lahví vymytých dostupnými metodami. Primární čistota vnitřních stěn lahví z plastické hmoty je tak vysoká, že umožňuje plnění a přechovávání standardních roztoků pro měření v těchto obalech.

S výrobcem infúzních souprav byla rovněž projednána modifikace dosavadního typu (podle zahraničních vzorů) tak, aby byl použitelný pro aplikaci infúzních roztoků adjustovaných v „samosmrštitelných“ obalech z plastické hmoty.

Závěrem je možno shrnout:

Výzkumná pracoviště v ČSSR se zabývají cílevědomě již několik roků řešením technologie výroby obalů z plastických hmot pro infúzní roztoky. Laboratorně byly dílčí problémy řešeny v letech 1967–1969. Práce byly zaměřeny především na získání podkladů pro volbu vhodné suroviny a vhodného strojního zařízení pro poloprovozní výrobu. Aby nová náročná technologie mohla být zvládnuta v co nejkratší době a

s vynaložením účelného minima sil a prostředků, využívali řešitelé zahraničních zkušeností. V první polovině r. 1970 byla vybudována poloprovozní výrobní linka, na níž budou prakticky ověřovány výsledky laboratorních prací a získávány zkušenosti pro případnou velkovýrobu. Kapacita této linky však umožní, aby určité množství infúzních roztoků v obalech z plastické hmoty bylo dodáváno na trh — patrně již v roce 1971. V této době však nebudou ještě známy výsledky výzkumu celé problematiky infúzních roztoků. Proto zaváděcí sortiment takto adjustovaných roztoků bude poměrně chudý a bude se v podstatě omezovat na ty druhy přípravků, které co do obalu i obsahu mají obdobu u zahraničních výrobců (např. roztoky glukózy, sorbitu, mannitu a fyziologický roztok).

### Souhrn

Většinu infúzních roztoků vyrábějí v ČSSR zařízení lékárenské služby, která na rozdíl od farmaceutického průmyslu nemají z objektivních důvodů dostatečné předpoklady pro zajištění standardní vysoké jakosti roztoků.

Výrobky farmaceutického průmyslu však nejsou po zvýšení cen skleněných obalů po cenové stránce s výrobky lékárenské služby schopny konkurence.

Čs. farmaceutický průmysl proto hodlá nahradit především u levných druhů infúzních roztoků skleněné lahve obaly z plastické hmoty.

Několikaleté výzkumné práce, při nichž bylo využíváno zahraničních zkušeností, dospěly v r. 1970 do stadia poloprovozní výroby.

Od roku 1971 bude na trh dodáván základní sortiment infúzních roztoků adjustovaných v obalech z polyetylenu.

**ZN č.**

**Název ZN:**

**Autoři:**

**Stručný popis:**

**34 HT/ZS/68**

**PŘIDAVNÉ ZAŘÍZENÍ K SOUSTRUHU VOLMAN S/28 NA ZHOTOVOVÁNÍ KULOVÝCH VÝROBKŮ**

o. p. M. Hošek, Výzkumné a zkušební středisko 160, Hostivice

Užití ZN je dáno jeho názvem. Zařízení umožňuje vyrábět kulové strojní součásti do maximálního průměru 60 mm.

**Odměna v místě podání 800 Kčs.**

**Informace:** Výzkumné a zkušební středisko 160, Hostivice

**ZN č.**

**Název ZN:**

**Autoři:**

**Stručný popis:**

**39 HT/ZS/68**

**ZAŘÍZENÍ NA DÓZOVANOU NÁMAHU PŘI KATETRIZACI SRDCE**

plk. dr. B. Zeman, o. p. J. Moravec, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Jde o zařízení umožňující dózovanou námahu (cvičení horních končetin s vykalibrovanými činkami po určité dráze, do určité vzdálenosti a v určitém čase) tak, aby bylo dosaženo postačující námahy, která vyvolá hemodynamické změny, jež mají za následek příslušné změny tlakových hodnot a změny kvantity krevních plynů.

**Odměna v místě podání 800 Kčs.**

**Informace:** I. interní odd. Ústřední vojenské nemocnice, Praha