

丁基橡胶药用瓶塞与天然橡胶 药用瓶塞比较

程继刚 李吉生 史云集

(湖北华强化工厂 443003)

由于药用瓶塞是药物封装中最主要、最直接的污染源,因此开发生物安全性好,化学稳定性、气密性和洁净度高,以及耐热老化性能优良的药用瓶塞是医药包装行业努力的方向。

瓶塞的性能主要取决于胶种自身的性能,其次是配合剂的性能。天然橡胶是药用瓶塞传统的生胶,但自 1943 年丁基橡胶工业化生产以后,丁基橡胶就很快取代了天然橡胶生产药用瓶塞,如日本 1957 年开始生产丁基橡胶药用瓶塞,到 1965 年就实现了药用瓶塞丁基化,欧美各经济发达国家也均于 70 年代初实现了药用瓶塞丁基化。我国多年来一直采用天然橡胶瓶塞,直到 1992 年才开始批量生产丁基橡胶药用瓶塞,因此药用瓶塞丁基化在我国还是一个新课题。本文通过丁基橡胶药用瓶塞与天然橡胶药用瓶塞的比较,简要介绍了丁基橡胶药用瓶塞的特点。

1 生物安全性

1.1 胶种

由于天然橡胶在加工成胶过程中,有部分生物蛋白质(约 6.5%)残留下来,因此易出现霉菌滋生现象。人工加速生霉试验表明:在相同条件下,天然橡胶只培养 7 天就会出现极为严重的生霉现象,而丁基橡胶培养 21 天也未见霉菌滋生。因此可以说,天然橡胶不仅可能含有更多的细菌,而且其本体较丁基橡胶更适合霉菌生长。

1.2 硫化体系

天然橡胶药用瓶塞的硫化体系一直由硫

黄和秋兰姆、噻唑类等促进剂组成。由于这些配合剂有可能使皮肤过敏,造成器官畸形和致癌等缺陷,因而这些配合剂在天然橡胶药用瓶塞中的使用受到医学专家们的反对。丁基橡胶药用瓶塞可不用硫黄和促进剂硫化体系,因而避免了对人体的危害和影响。

可见,无论是从胶种本身,还是从配合剂来看,丁基橡胶药用瓶塞比天然橡胶药用瓶塞对人体的毒性、副作用和对药物的污染性更小,从而具有更好的生物安全性。

2 化学稳定性

由于丁基橡胶分子链上的不饱和双键(不饱和度为 0.5%—3%)仅为天然橡胶的 1/50,因此丁基橡胶较天然橡胶具有更高的化学稳定性,即丁基橡胶药用瓶塞比天然橡胶药用瓶塞对药物及环境具有更高的稳定性,能更好地保证药效。

3 气密性和吸水性

在药物贮存过程中,气体和水蒸汽的渗入极为有害,它是造成药物发霉变质的重要原因,因此高的气密性和低的吸水性是药物对瓶塞的基本要求。

3.1 吸水性

在橡胶的生产和加工过程中,不可避免地会残留一些杂质,如天然橡胶含有亲水性蛋白质、树脂和灰分等,丁基橡胶含有灰分等,同时在胶料的配合过程中还要加入多种配合剂,因此橡胶吸水不可避免。但丁基橡胶自身的亲水杂质少、结构致密,因而吸水性

低,通常仅为天然橡胶的 $1/4-1/3$ 。

3.2 气密性

由于丁基橡胶具有支链多、分子链柔顺性小和堆积度高等特点,因此表现出较天然橡胶更优异的气密性,见表1。

表1 丁基橡胶与天然橡胶气透系数对比

气体	丁基橡胶	天然橡胶
氮气	0.2	6.1
氧气	1.0	17.7
氢气	5.5	37.4
二氧化碳	3.9	99.6
水蒸汽	7	100

注:试验条件(除水蒸汽为 39°C 外) 25°C ; 气透系数单位为 $10^{-3} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$ 。

可见,丁基橡胶药用瓶塞比天然橡胶药用瓶塞的气密性高,吸水性低,它可为瓶装药物提供更高的安全保障。

4 洁净度和抽提性

残存于橡胶中的杂质和加入的配合剂,在瓶塞与药物接触过程中,会迁移到瓶塞表面或被药物抽提出来,从而污染或破坏药物,降低药效。

在天然橡胶中非橡胶烃成分约为 7.2% (均为可能对药物造成污染的毒性物质),而丁基橡胶中非橡胶烃的成分仅为 0.9% ,是天然橡胶的 $1/8$,并且丁基橡胶的配方组分较少,因此,丁基橡胶的抽提性较天然橡胶低得多。另外的试验还表明,丁基橡胶的洁净度较天然橡胶高 10 倍左右。

表2为丁基橡胶药用瓶塞与天然橡胶药用瓶塞的紫外吸光度和电导率的对比试验结

果。紫外吸光度是考察有机物(官能团)含量的,其控制指标为 0.2 ;电导率考察金属离子(无机物)含量。从表2看出,天然橡胶药用瓶塞中可抽提的有机物是丁基橡胶药用瓶塞的 11 倍,可抽提的金属离子是丁基橡胶药用瓶塞的 4.3 倍。

表2 丁基橡胶药用瓶塞与天然橡胶药用瓶塞紫外吸光度和电导率的对比试验结果

橡胶	紫外吸光度 (220—350nm)	电导率, $10^{-4} \cdot \Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$
天然橡胶	0.22	11.5
丁基橡胶	0.02	2.7

可见,丁基橡胶药用瓶塞与天然橡胶药用瓶塞相比,抽提性低,洁净度高。

5 耐热老化性

药用瓶塞在药厂要经过高温灭菌处理(可能反复处理),因此必须具备良好的耐热老化性。

丁基橡胶药用瓶塞选用适当的配方,使用温度可达 205°C ;天然橡胶药用瓶塞的硫化温度和使用温度不宜超过 160°C ,否则会出现严重的老化现象。

6 结语

丁基橡胶药用瓶塞比天然橡胶药用瓶塞具有更好的生物安全性,更高的化学稳定性、气密性和洁净度,更低的吸水性和抽提性,以及优良的耐热老化性,因而对药物污染更小,用药更安全,更适合高温灭菌工艺要求,所以药用瓶塞丁基化是发展的必然。

收稿日期 1995-05-24