

# 硅氧烷硫化体系对药用氯化丁基橡胶塞性能的影响

代高峰<sup>1,2</sup>, 黄环宇<sup>1</sup>, 刘民英<sup>2</sup>, 赵清香<sup>2</sup>, 梁明伟<sup>1</sup>

(1. 郑州翱翔医药科技股份有限公司, 河南 登封 452483; 2. 郑州大学, 河南 郑州 450001)

**摘要:** 研究硅氧烷硫化体系对药用氯化丁基橡胶(CIIR)胶塞性能的影响。结果表明: 随着硅氧烷用量的增大, CIIR胶料的硫化程度总体增大; 当硅氧烷用量为2份时, CIIR胶塞提取液的澄清度最小; 以硅氧烷硫化的CIIR胶塞与头孢菌素的相容性较好, 可以达到覆膜CIIR胶塞和进口CIIR胶塞的水平。

**关键词:** 硫化体系; 硅氧烷; 氯化丁基橡胶; 胶塞; 相容性

**中图分类号:** TQ330.38<sup>+</sup>5; TQ333.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-890X(2016)01-0022-05

药用丁基橡胶(IIR)胶塞由于具有较好的气密性、耐热性、耐酸碱性、化学惰性和较高的内在洁净度等特点<sup>[1-3]</sup>, 很快取代了天然橡胶(NR)胶塞用于医药包装领域。国外早在20世纪六七十年代就实现了药用胶塞的丁基化, 我国也于21世纪初完成了药用胶塞的丁基化<sup>[4-5]</sup>。如今世界上90%以上的药用胶塞是以IIR为基材生产的。因此, 药用胶塞的丁基化已成为全球性不可逆转的趋势。

我国使用药用IIR胶塞已有10余年的历史, 所生产的药用IIR胶塞能够满足普通药品的包装需求, 但还不能满足一些敏感药剂, 如头孢粉针制剂、酸碱性强制剂等相容性的要求。据报道, IIR胶塞与头孢菌素的相容性较差是造成头孢曲松钠等头孢类产品在有效期内澄清度不合格的主因<sup>[6]</sup>。国家药监部门对此高度重视, 下发了《关于进一步加强使用丁基胶塞的头孢类注射剂监督管理的通知》, 中国医药包装协会也下发了关于督促加强药用IIR胶塞质量管理的文件。IIR胶塞与药物相容性差是由从IIR胶塞中迁移到药品中的可提取物与浸出物造成的。因此有必要开发特殊的无锌无硫的硫化体系, 以便从根本上避免和减少药用IIR胶塞中的可提取物与浸出物, 特别是影响药品相容性的可提取物与浸出物, 这也是医药和药品包装材料行业研究的热点和前沿课题。

本工作采用以 $\gamma$ -氨基乙基-氨基丙基-三乙氧基硅

烷为硫化剂的无锌无硫硫化体系制备氯化丁基橡胶(CIIR)胶塞, 研究硅氧烷硫化体系的硫化机理及其对CIIR胶料硫化特性、CIIR胶塞提取液澄清度以及CIIR胶塞与头孢类药品相容性的影响。

## 1 实验

### 1.1 主要原材料

CIIR, 牌号Exxon Chlorobutyl 1066, 埃克森美孚化工公司产品;  $\gamma$ -氨基乙基-氨基丙基-三乙氧基硅烷, 南京裕德恒精细化工有限公司产品; 头孢曲松钠和注射用头孢替安, 福南京海晨药业股份有限公司产品; 普通CIIR胶塞和覆聚四氟乙烯膜CIIR胶塞, 规格为20-B, 郑州翱翔医药科技股份有限公司产品; 进口CIIR胶塞, 美国西氏公司产品。

### 1.2 主要设备和仪器

S(X)K-160A型开炼机, 上海橡胶机械厂产品; TCY-V-22-2-S-PCD型模压成型机, 东毓油压机械股份有限公司产品; UR2010-SD型无转子硫化仪, 中国台湾优肯科技股份有限公司产品; GT-7001-F2-PC型微电脑拉力机, 中国台湾高铁科技股份有限公司产品; WQF-510A型傅里叶转换红外光谱仪, 北京瑞利分析仪器有限公司产品; SHH-250SD型药品稳定性试验箱, 重庆永生实验仪器厂产品。

### 1.3 试样制备

#### 1.3.1 CIIR胶塞

基本配方: CIIR 100, 炭黑 0.3, 煅烧高岭

**作者简介:** 代高峰(1974—), 男, 河南商水人, 郑州翱翔医药科技股份有限公司工程师, 郑州大学在职硕士研究生, 主要从事药用丁基橡胶塞配方设计及其与药品相容性研究。

土 80, 钛白粉 4, 活性剂 3, 硫化剂 变量。

CIIR胶塞的制备: 按照配方要求称取配合料在开炼机上进行混炼, 用无转子硫化仪测定胶料的 $t_{90}$ , 根据 $t_{90}$ 在模压成型机上进行硫化, 然后除边清洗包装备用。

### 1.3.2 CIIR胶塞提取液

取质量约为20 g的CIIR胶塞若干个, 放在烧杯中, 加入10倍于CIIR胶塞质量的纯化水浸没, 煮沸5 min, 然后放冷, 用纯化水冲洗, 每次用10倍于CIIR胶塞质量的纯化水, 共冲洗5次。移置于500 mL锥形瓶中, 加10倍于CIIR胶塞质量的纯化水, 置高压灭菌器中, 在30~50 min内升温至 $(121 \pm 2)$  °C, 保持60 min, 于20~30 min内冷却至室温, 移出, 即得供试品提取溶液; 并同时制备空白对照溶液。供试品提取溶液和空白对照溶液均需放置24 h后才能观察试验液的澄清度。

## 1.4 性能测试

### 1.4.1 硅氧烷的交联结构

采用傅里叶转换红外光谱仪(ATR法)进行测试分析, 在 $4\ 000 \sim 500\ \text{cm}^{-1}$ 范围内扫描, 扫描次数为32, 分辨率为 $4\ \text{cm}^{-1}$ , 得到CIIR和用硅氧烷硫化的CIIR胶塞的衰减全反射红外光谱。

### 1.4.2 硫化特性

采用无转子硫化仪测试, 测试条件为: 温度 $185\ ^\circ\text{C}$ , 时间 15 min。

### 1.4.3 CIIR胶塞提取液的澄清度

采用YB-II型澄明度检测仪观察CIIR胶塞提取液的澄清度, 并与标准澄清液进行对比。

### 1.4.4 CIIR胶塞与药品的相容性

药瓶为洁净的玻璃瓶, 并与CIIR胶塞相匹配; 药粉为生产厂家直接提供的抗生素, 每瓶装量为0.5 g; 药瓶放置在温度为 $60\ ^\circ\text{C}$ 的药品恒温稳定性试验箱中; 药瓶倒立(使药粉与胶塞充分接触)置于恒温箱中, 时间为10 d; 取出并冷却至室温, 且每瓶注入5 mL纯水; 用标准澄清液与药液相进行对比。

## 2 结果与讨论

### 2.1 硅氧烷硫化CIIR的机理

CIIR和用硅氧烷硫化的CIIR胶塞的红外光谱如图1所示。

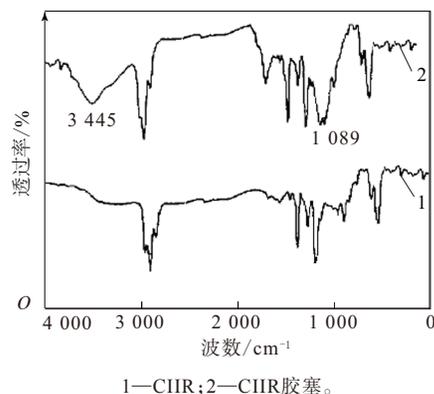


图1 CIIR和CIIR胶塞的红外光谱

从图1可见, 与CIIR相比, CIIR胶塞在 $3\ 445\ \text{cm}^{-1}$ 处有一宽谱带,  $1\ 089\ \text{cm}^{-1}$ 处有一吸收峰。 $3\ 445\ \text{cm}^{-1}$ 处的宽谱带与—NH—的伸缩振动有关, 也可能与氢键键合的—Si—OH有关;  $1\ 089\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰与—Si—O—Si—有关<sup>[6]</sup>。这说明硅氧烷硫化的CIIR胶塞存在着—NH—和—Si—O—Si—结构。由此可见, 硅氧烷硫化CIIR的机理是硅氧烷中氨基(—NH<sub>2</sub>)与CIIR中氯原子发生烷基化反应, 硅氧键[—Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]发生水解缩合反应, 从而形成碳氮和硅氧交联键。

硅氧烷硫化CIIR的机理如图2所示。

### 2.2 硅氧烷用量对CIIR胶料硫化特性的影响

由于硫和氧化锌对CIIR胶塞质量有不良影响<sup>[7-9]</sup>, 因此采用以硅氧烷为硫化剂的无锌无硫的硅氧烷硫化体系能从根本上避免和减少CIIR胶塞中的可提取物与浸出物。

硫化剂用量对CIIR胶料硫化特性的影响如表1所示。

从表1可以看出: 随着硫化剂用量的增大, 胶料的硫化程度明显增大, 硫化速度加快,  $t_{50}$ 和 $t_{90}$ 缩短; 当硫化剂用量为1.5和2份时, 硫化程度几乎不变; 当硫化剂用量为2.5份以上时其硫化程度又逐渐增大。这一点与聚合物材料的应力屈服现象类似, 但机理完全不同。

这种现象的机理可能是: 作为硫化剂的硅氧烷可以视为一种烷基化剂, 能够通过烷基化反应与CIIR中的氯原子作用, 从而交联CIIR。另一方面, 硅氧烷也可以作为偶联剂与无机物高岭土反应<sup>[10]</sup>。因此当硅氧烷用量较小时就不可能生成最多的交联键, 当硫化剂达到一定用量时, CIIR中的

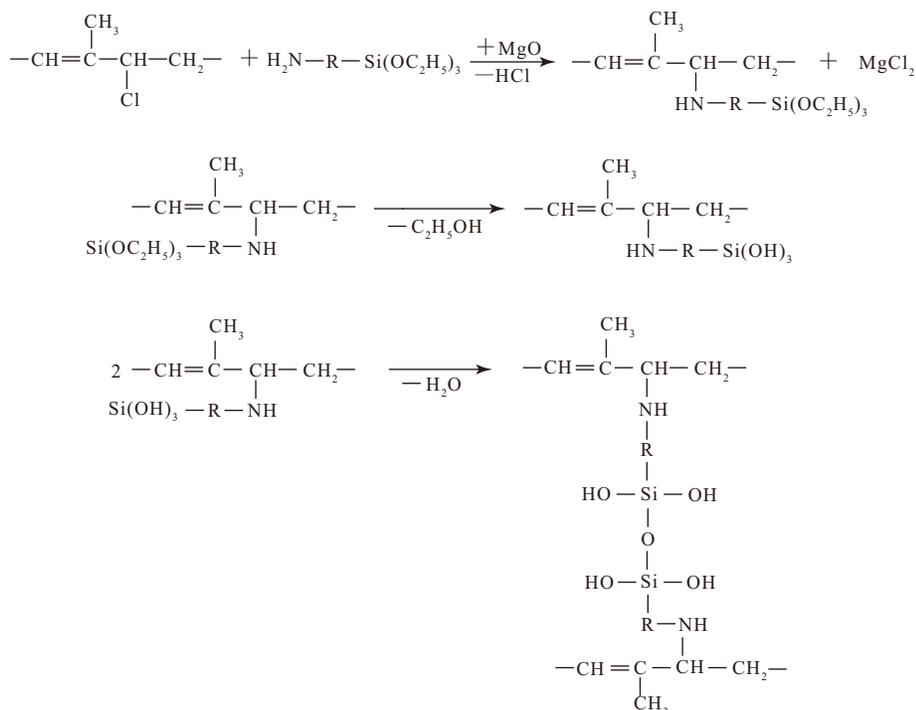


图2 硅氧烷硫化CIIR的机理

表1 硫化剂用量对CIIR胶料硫化特性的影响

项 目	硫化剂用量/份							
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4
$M_L / (\text{dN} \cdot \text{m})$	1.74	1.99	1.93	1.47	1.55	1.47	1.48	1.38
$M_H / (\text{dN} \cdot \text{m})$	7.10	8.51	9.06	9.36	9.28	10.06	10.26	10.72
$M_H - M_L / (\text{dN} \cdot \text{m})$	5.36	6.52	7.17	7.89	7.73	8.59	8.78	9.34
$t_{s2} / \text{min}$	3.40	2.80	2.62	2.42	2.37	2.25	2.28	2.18
$t_{s5} / \text{min}$	11.85	7.42	6.42	5.40	5.33	4.68	4.85	4.55
$t_{90} / \text{min}$	10.72	10.67	10.75	10.42	10.22	10.23	10.70	10.90

氯原子已反应完毕,交联密度也“暂时”达到最大,此时的硫化程度几乎不变。再增大硫化剂的用量,则过量的硫化剂与无机物高岭土反应而使模量增加,此时硫化程度明显增大。这也从另一方面证明了硅氧烷硫化CIIR的机理是烷基化反应和水解缩合反应。

但是,如果硅氧烷用量太大,硅氧烷中可能只有一个氨基参与交联反应,这样也会增加CIIR胶塞中的可提取物与浸出物。这种推断也可通过测定CIIR胶塞提取液的澄清度得到证实。因此恰当地控制硅氧烷的用量是采用此硫化体系硫化CIIR的关键。

### 2.3 硫化剂用量对CIIR胶塞提取液澄清度的影响

CIIR胶塞在生产过程中必须加入多种化学助剂,而且还需要经过高温硫化过程,因而不可避免

地会在胶塞内残存一些未被化学键合的反应剩余物以及一些不参与反应的物质、热分解产物和硫化生成物,这些物质大多数是有机物。在高温灭菌(一般灭菌条件为121 °C灭菌30或60 min)时,这些物质也是CIIR胶塞中可提取物与浸出物的一种或几种,其不可避免地会迁移到胶塞表面。这些有机物不溶于水,从而使萃取液浑浊。因此可以通过测定CIIR胶塞高温萃取液的澄清度(也称浊度)来评价CIIR胶塞配方的合理性。

硫化剂用量对CIIR胶塞提取液澄清度的影响如图3所示。

从图3可以看出,随着硫化剂用量的增大,CIIR胶塞提取液的浊度先由大变小,然后再由小变大。当硫化剂用量为2份时,CIIR胶塞提取液的浊度最小(小于0.5级);当硫化剂用量为1.5份时,

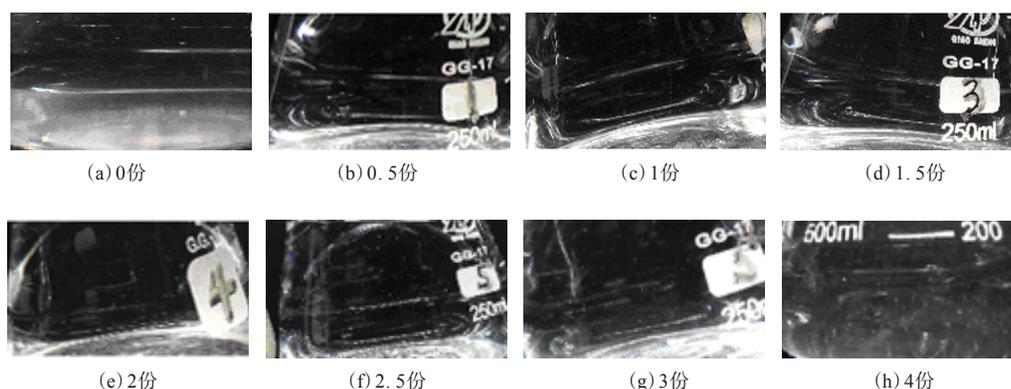


图3 硫化剂用量对CIIR胶塞提取液澄清度的影响

CIIR胶塞提取液的浊度较小(小于0.5级);不加硫化剂时,CIIR胶塞提取液的浊度最大(大于2级);当硫化剂用量为3和4份时,CIIR胶塞提取液的浊度基本相当,且均较大(大于1级并小于2级)。

通过上述CIIR胶塞提取液澄清度的对比可以发现,硅氧烷存在一个最佳用量,多用、少用或不用均会使CIIR胶塞提取液的浊度变大;硅氧烷可明显减小CIIR胶塞提取液的浊度,这也证实了过量的硅氧烷也会增加CIIR胶塞中的可提取物与浸出物。

#### 2.4 硅氧烷硫化的CIIR胶塞对药品相容性的影响

注射用头孢替安和头孢曲松钠分别为第2代和第3代头孢菌素类抗生素,国内CIIR胶塞能满足注射用头孢曲松钠相容性的要求,但是还不能满足注射用头孢替安相容性的要求,其所用的CIIR胶塞都是覆膜CIIR胶塞或进口CIIR胶塞,因此用这两个药品来评价硅氧烷硫化的CIIR胶塞质量。药品与CIIR胶塞的高温加速相容性试验条件和结果如表2所示<sup>[11]</sup>。

从表2可以看出,硅氧烷硫化的CIIR胶塞能

够满足注射用头孢替安和头孢曲松钠相容性的要求,优于普通CIIR胶塞,与覆膜CIIR胶塞和进口CIIR胶塞相当。因此用硅氧烷硫化的CIIR胶塞可以替代价格昂贵、工艺复杂的覆膜CIIR胶塞和进口CIIR胶塞。

### 3 结论

(1) 硅氧烷硫化体系是CIIR有效的无锌无硫化体系。

(2) 采用硅氧烷硫化CIIR时有一个最佳用量,当硅氧烷用量为2份时,CIIR胶塞中的可提取物与浸出物最少,胶塞提取液的浊度最小。

(3) 用硅氧烷硫化的CIIR胶塞能够满足注射用头孢替安和头孢曲松钠相容性的要求,达到了覆膜CIIR胶塞和进口CIIR胶塞的水平,可以替代价格昂贵、工艺复杂的覆膜CIIR胶塞和进口CIIR胶塞使用。

### 参考文献:

- [1] Avis K, Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms—Parenteral Medications[M]. New York: Marcell Dekker, 1986: 155-215.
- [2] 梁星宇. 丁基橡胶应用技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 11-14.
- [3] Wong W K. Impact of Elastomer Extractables in Pharmaceutical Stoppers and Seals[J]. Rubber World, 2009, 240(3): 20-29.
- [4] 胡宇驰, 周建平. 丁基瓶塞的特点、问题及使用注意事项[J]. 首都医药, 2006, 13(2): 23-26.
- [5] 胡昌勤. 头孢类产品注射剂不良反应居高不下——包材相容性成为关注焦点[N]. 中国医药报, 2008-04-17(5).
- [6] Rodriguez-Fernandez O S, Gilbert M. Aminosilane Grafting of Plasticized Poly(vinyl chloride). II: Grafting and Crosslinking Reactions[J]. Journal of Applied Polymer Science, 1997, 66(11): 2121-

表2 硅氧烷硫化CIIR胶塞对头孢菌素相容性的影响

CIIR胶塞	药粉	澄清度/级	
		5 d	10 d
硅氧烷硫化CIIR胶塞	注射用头孢曲松钠	<0.5	<0.5
	注射用头孢替安	<0.5	<0.5
普通CIIR胶塞	注射用头孢曲松钠	<0.5	<1
	注射用头孢替安	<2	<3
覆膜CIIR胶塞	注射用头孢曲松钠	<0.5	<0.5
	注射用头孢替安	<0.5	<0.5
进口CIIR胶塞	注射用头孢曲松钠	<0.5	<0.5
	注射用头孢替安	<0.5	<0.5

注: 试验条件为温度 60℃, 相对湿度 75%, 倒置。

- 2128.
- [7] Castner J, Williams N, Bresnick M. Leachables Found in Parenteral Drug Products[J]. American Pharmaceutical Reviews, 2004, 7(2): 70, 72-75.
- [8] Rosenberg A S, Worobec A S. A Risk-based Approach to Immunogenicity Concerns of Therapeutic Protein Products. Part 2: Considering Host-specific and Product-specific Factors Impacting Immunogenicity[J]. BioPharm Int., 2004(1): 34-40.
- [9] 程继刚. 丁基橡胶塞的设计要点[J]. 橡胶工业, 1995, 42(11): 670-671.
- [10] 姜其斌, 贾德民, 严志云, 等. 偶联剂Si69对NR/BR/NBR共混硫化胶性能的影响[J]. 合成橡胶工业, 2003, 26(5): 292-295.
- [11] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[M]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 附录199-201.

收稿日期: 2015-07-11

## Effect of Siloxane Curing System on Properties of Medical CIIR Stopper

DAI Gaofeng<sup>1,2</sup>, HUANG Huanyu<sup>1</sup>, LIU Minying<sup>2</sup>, ZHAO Qingxiang<sup>2</sup>, LIANG Mingwei<sup>1</sup>

(1. Zhengzhou Aoxiang Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Dengfeng 452483, China; 2. Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** The effect of siloxane curing system on the properties of medical CIIR stopper was investigated. The results showed that, as the addition level of siloxane increased, the curing degree of CIIR compound tended to increase. When the addition level of siloxane was 2 phr, the turbidity of CIIR stopper extraction was at the highest level. The CIIR stopper cured by siloxane had better compatibility with cephalosporin, which reached the level of coated CIIR stopper and imported CIIR stopper.

**Key words:** curing system; siloxane; CIIR; stopper; compatibility

### 轮胎内需2016年有望微复苏

中图分类号: TQ336.1 文献标志码: D

在车辆购置税减半、二手车消费市场潜力开始释放等利好因素拉动下, 2016年国内轮胎市场有望迎来弱复苏。这是从2015年12月7日结束的江苏兴达2016年商务年会暨汽车轮胎与骨架材料新技术中外论坛上传出的信息。

“2015年汽车消费数据确实不乐观, 但1.6L及以下排量乘用车, 从2015年10月1日到2016年12月31日购置税减半, 其效果已经在2015年10月份数据上得到了印证。虽然难以再现2009年的效果, 但国内车市2016年应该是个大年份。”全国工商联汽车经销商商会副秘书长王冀在会上给出了如此判断。

除了政策刺激新车消费可能拉动原配胎市场外, 二手车消费潜力释放, 将给国内替换胎市场带来利好。“一般而言, 新车销量增长和二手车交易量增长之间存在3~5年的时间差。而汽车在使用4~8年后, 将给国产替换胎消费带来较大机遇。”王冀说, “我国二手车与新车的销售比值不到

20%, 而美国和日本早已高达200%~300%。电子商务企业‘侵入’二手车市场后, ‘烧钱’模式将有助于推动二手车消费。”

但卡车销量, 尤其是重型卡车销量很可能保持继续下滑态势, 将连累全钢子午线轮胎市场。这一方面与经济总体发展直接相关, 另一方面与经济转型升级有关, 譬如运输方式的改变, 1000 km以上距离运输现在多用甩挂运输, 而不再采用卡车。

中国橡胶工业协会轮胎分会秘书长史一锋表示: “政策刺激效应衰减比较快, 具体能拉动汽车消费多长时间, 还需要观察。”

据中国橡胶工业协会轮胎分会对40家主要轮胎企业统计, 2015年1—10月, 销售额1143.6亿元, 同比下降15.17%; 出口交货值408.1亿元, 同比下降17.18%; 利润48.1亿元, 同比下降35.44%; 库存143.6亿元, 同比下降4.42%; 亏损面22.5%。据推算, 2015年全钢子午线轮胎平均开工率约65%, 半钢子午线轮胎开工率约67%。

(摘自《中国化工报》, 2015-12-08)