

扫描电子显微镜在覆膜胶塞覆膜厚度测试中的应用

杨明真, 刘海洪, 马东风, 李向阳

(郑州翱翔医药科技股份有限公司, 河南 郑州 450001)

摘要:采用扫描电子显微镜(SEM)对注射用无菌粉末用覆聚乙烯-四氟乙烯(ETFE)膜溴化丁基橡胶塞的覆膜厚度进行测试,考察不同部位的膜层厚度及覆膜均匀性。结果表明:ETFE膜膜层致密,与胶塞基体结合良好,利用SEM的标尺可直观读出膜层厚度;覆膜胶塞不同部位的膜层厚度均大于30 μm ,且覆膜均匀性较好。SEM可以准确测试覆膜胶塞不同部位的膜层厚度,并客观反映覆膜均匀性。

关键词:覆膜胶塞;膜层厚度;覆膜均匀性;扫描电子显微镜

中图分类号:O766⁺.1;TQ336.6;TQ333.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1000-890X(2018)00-0000-04

目前医学领域中用于药物密封的胶塞主要是卤化丁基胶塞,尽管其内在洁净度、化学稳定性、气密性和生物性能优异,但是受胶塞中复杂组分以及原材料浓度梯度等影响,胶塞在与敏感药物接触时,可能会与药物相互作用而产生相容性问题^[1]。覆膜胶塞因其表面覆有一层具有一定附着力和柔韧性的惰性屏蔽膜,杜绝了胶塞与药物的直接接触,胶塞中的活性物质被惰性膜材阻隔,在药物密封过程中不会污染药物^[2]。陶慧颖^[3]对注射用磷霉素钠稳定性的考察及李茜^[4]对注射用硫酸卷曲霉素相容性的研究结果也证明了这一点。为了有效地保证覆膜膜层的阻隔性,覆膜厚度及均匀性检测是覆膜胶塞质量控制的重点,在产品注册或与药品关联申报时也需要提供覆膜厚度及均匀性数据。

目前关于覆膜胶塞覆膜厚度及均匀性检测方法的报道很少。扫描电子显微镜(SEM)主要是利用电子束在样品表面进行逐点扫描,并利用二次电子信号成像来观察样品的表面形态^[5]。SEM因操作简单、分辨率高、视野广及景深长等优点而得到广泛应用,例如在聚合物涂层、粘合剂、薄膜领域中用于聚合物膜的结构及粘合状态的观察等^[6]。目前SEM已经作为辅助观察技术用于药包材玻璃瓶镀膜领域的研究^[7]。本工作采用SEM对

注射用无菌粉末用覆聚乙烯-四氟乙烯(ETFE)膜溴化丁基橡胶塞的覆膜厚度进行测试,考察不同部位覆膜厚度及覆膜均匀性。

1 实验

1.1 材料与仪器

注射用无菌粉末用覆ETFE膜溴化丁基胶塞,规格为20-B2aF,批号分别为YP0906061, YP0906062, YP0906063, 郑州翱翔医药科技股份有限公司产品。

Magellan 400型场发射SEM,美国FEI公司产品。测试条件为:电压 10 kV,放大倍数 500。

1.2 样品制备与测试

每批覆膜胶塞各取10个,按照覆膜胶塞覆膜厚度和均匀性试验示意图(见图1)中标示的切割位置,采用激光光束或机械方式切割样品,切割后膜与橡胶的粘合界面应光滑规整。

将切割后的样品粘贴在SEM的圆形底座上,切割面朝上并喷金处理。待测样品如图2所示。

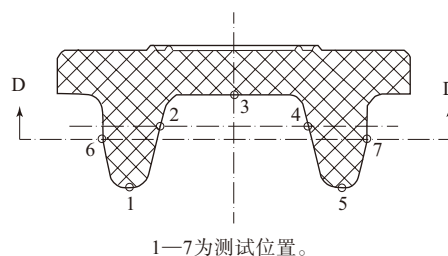


图1 覆膜胶塞覆膜厚度及均匀性试验测试位置示意

作者简介:杨明真(1989—),女,河南卫辉人,郑州翱翔医药科技股份有限公司工程师,硕士,主要从事药用橡胶塞的研发。

E-mail:454577036@qq.com



图2 待测覆膜胶塞样品

将待测覆膜胶塞样品放入SEM样品台,调节对比度、亮度使样品显示出来,放大倍数使膜层显示清晰。按照图1中标示的7个测试位置,对其覆膜厚度进行测定并拍照。

2 结果与讨论

2.1 SEM照片

批号为YP0906062的覆膜胶塞断面的SEM照片如图3所示。

从图3可以看出:ETFE膜与胶塞基体结合良好,两者之间没有缝隙;与橡胶的气孔相比,ETFE膜层相当致密,能阻隔胶料中活性物质与药物的接触;利用标尺可以直观地读出覆膜厚度并观察测试点附近覆膜厚度的变化情况,测试点1—7附近的覆膜厚度变化不大,胶塞覆膜相对较均匀。

2.2 胶塞覆膜厚度

连续3个批号覆膜胶塞的覆膜厚度测试结果

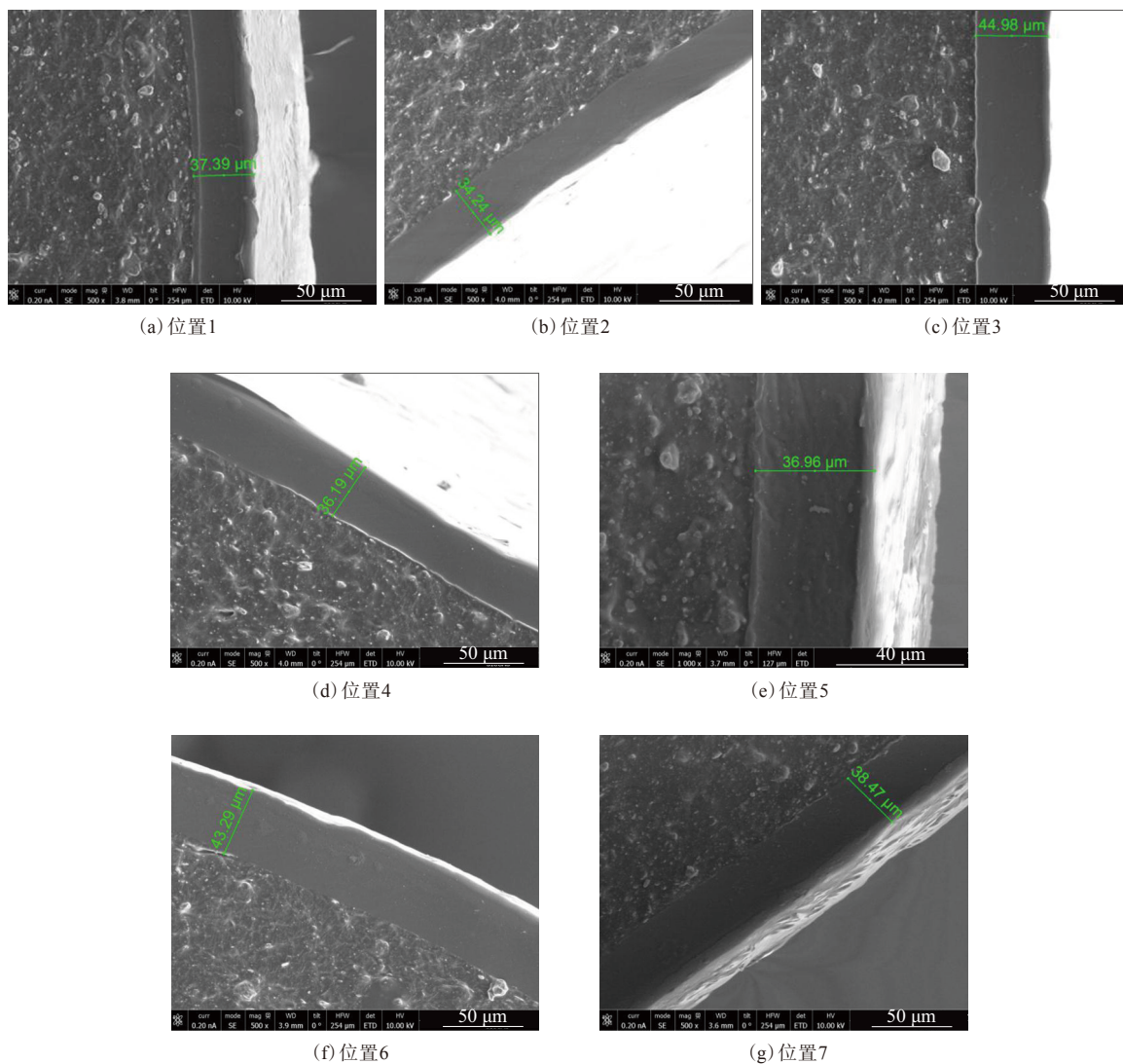


图3 批号YP0906062覆膜胶塞不同测试位置的SEM照片

如表1所示。

从表1可以看出:连续3批覆膜胶塞的所有样品在不同测试位置的覆膜厚度均大于30 μm ,可保证其阻隔性;不同批号胶塞在相同部位的覆膜厚度非常接近,测试位置1—7处的覆膜厚度分别约为38,37,44,37,38,40,40 μm ;同一个胶塞对称位置(即结构完全相同的位置,如位置1和5,位置2和4,位置6和7)的覆膜厚度基本一致;所有厚度公差小于各测试点厚度平均值的20%,覆膜均匀性较好。

为了减小仪器测定的偶然误差带来的影响,本工作中增加了样本数量(每批10个)及样品测试

表1 3批覆膜胶塞不同测试点的覆膜厚度 μm

样 品	测试位置						
	1	2	3	4	5	6	7
第1批							
样品1	37.9	35.2	42.8	40.2	37.1	45.5	41.0
样品2	38.5	41.5	42.3	35.9	37.5	44.7	37.2
样品3	40.2	38.8	43.0	33.6	35.5	40.1	40.3
样品4	42.5	38.5	46.4	39.5	37.3	43.2	42.8
样品5	39.3	37.6	43.8	38.0	38.5	41.3	36.3
样品6	33.7	37.2	45.2	35.4	37.0	43.8	39.8
样品7	40.2	37.4	42.7	36.8	41.0	39.9	40.6
样品8	35.2	33.5	46.3	35.9	35.6	39.1	35.4
样品9	37.7	35.5	46.0	35.1	35.7	39.3	43.4
样品10	37.5	39.3	42.3	37.3	39.2	42.9	35.6
第2批							
样品1	37.4	34.2	45.0	36.2	37.0	43.3	38.5
样品2	38.7	34.7	43.8	38.0	36.2	38.3	35.3
样品3	40.7	36.5	41.3	38.6	42.5	38.6	36.6
样品4	44.9	38.8	47.8	35.6	43.2	42.7	45.8
样品5	34.9	38.2	48.1	34.1	37.2	42.4	42.6
样品6	37.6	37.4	43.8	39.4	37.8	40.5	41.9
样品7	37.2	38.3	47.0	39.2	38.4	38.0	42.2
样品8	35.5	35.2	43.1	35.6	37.6	38.8	40.8
样品9	35.0	35.4	40.9	34.2	39.0	38.8	42.0
样品10	36.6	38.4	45.3	35.7	38.7	40.2	40.9
第3批							
样品1	36.0	38.0	45.3	35.7	35.8	38.5	38.2
样品2	38.6	36.3	42.8	37.4	36.4	37.1	36.9
样品3	37.4	34.9	48.4	36.1	37.0	38.9	40.2
样品4	39.4	38.4	43.9	38.5	36.2	38.2	38.5
样品5	35.2	35.3	45.0	37.4	38.2	38.9	39.3
样品6	39.1	37.8	46.0	35.7	37.9	40.4	39.2
样品7	38.4	39.0	44.9	37.3	36.7	39.9	38.8
样品8	37.3	37.2	44.8	37.8	38.7	38.6	40.6
样品9	39.2	35.7	43.3	36.4	37.8	39.3	40.3
样品10	37.6	37.0	44.8	38.6	38.3	41.6	41.3

点数量(每个样品测7个点),加大了对覆膜均匀性的考察力度;考虑到不同批次覆膜胶塞覆膜厚度的差异,选择连续生产的3批覆膜胶塞进行测试,考察了实际生产中覆膜工艺的稳定性;每个胶塞选择不同位置的7个点测试,考察了同一个胶塞不同部位之间的覆膜厚度差异。因此,采用SEM可以准确测试覆膜胶塞的覆膜厚度,测试结果可以客观地反映覆膜胶塞的覆膜均匀性。

3 结论

(1)覆ETFE膜溴化丁基橡胶塞的膜层与胶塞基体结合良好,没有缝隙。

(2)ETFE膜层致密,利用SEM标尺可直观读出覆膜厚度。

(3)所有样品在不同测试位置的覆膜厚度均大于30 μm ,可保证其阻隔性。

(4)不同批号胶塞在相同部位的覆膜厚度非常接近,同一个胶塞上对称位置的覆膜厚度基本一致。

(5)所有厚度公差小于各测试点厚度平均值的20%,覆膜均匀性较好。

(6)采用不同批号足够数量的样品,并且不同部位的测试点数量增加,SEM测试结果能客观地反映覆膜胶塞的覆膜均匀性。

参考文献:

- [1] 刘海洪. 丁基胶塞的膜技术现状与发展趋势[J]. 世界橡胶工业, 2008,35(5):34-36.
- [2] 缪一鸣,隋玲玲. 药用复膜丁基胶塞产品技术特征及其适用性[J]. 中国包装,2002,22(6):97-98.
- [3] 陶慧颖,王滨涛. 注射用磷霉素钠应用注射用局部覆聚四氟乙烯膜卤化丁基橡胶塞(氯化)稳定性考察研究[J]. 中国新技术新产品, 2011(4):22-22.
- [4] 李茜,刘英,杨淑先. 注射用硫酸卷曲霉素与包材的相容性考察[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(8):603-606.
- [5] 陈妍竹,胡文忠,刘程惠,等. 扫描电镜在果蔬保藏中的应用[J]. 食品与发酵工业,2016(10):293-298.
- [6] 高家武. 高分子材料近代测试技术[M]. 北京:北京航空航天大学出版社,1994.
- [7] 范能全,周爱梅,范勇,等. 利用扫描电镜检测硅化镀膜注射剂玻璃瓶覆膜厚度方法的探讨[J]. 中国药师,2017,20(7):1319-1320.

收稿日期:2018-03-13

Film Thickness Measurement of Coated Rubber Closure by SEM

YANG Mingzhen, LIU Haihong, MA Dongfeng, LI Xiangyang

(Zhengzhou Aoxiang Pharmaceutical Packing Co., Ltd, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: The film thickness of polythene tetrafluoroethylene (ETFE) film coated brominated butyl rubber closure used for sealing sterile powder for injection was tested by scanning electron microscope (SEM), and the film thickness and film uniformity in different parts of rubber closure were investigated. The results showed that the ETFE film was compact, and well covered with the rubber closure matrix. The film thickness could be visually readout by using the scale of SEM. Film thickness at all testing positions were greater than 30 μm , and the film uniformity was good. In conclusion, film thickness in different parts of film coated rubber closure could be measured accurately by SEM, and it could objectively reflect the film uniformity.

Key words: film coated rubber closure; film thickness; film uniformity; scanning electron microscope