

橡胶瓶塞导致药液浑浊的原因及解决措施

李 璟

(北京市橡胶制品设计研究院, 北京 100075)

摘要: 探讨橡胶瓶塞导致输液药品浑浊的原因及解决措施。原因主要有: 橡胶瓶塞提取液的 pH 值、蒸发残渣量和高锰酸钾消耗量大, 橡胶瓶塞游离硫、金属离子和重金属离子含量大, 橡胶瓶塞的密封性能差和针刺落屑量大。解决措施主要是选用惰性和耐酸性的主体材料和填料, 确定适合的硫黄和含硫化合物用量, 保证原材料纯净度, 严格控制硫化工艺, 提高橡胶瓶塞尺寸精度、耐热性、弹性和撕裂强度。

关键词: 橡胶瓶塞; 医用橡胶制品; 药液浑浊; 输液药品

中图分类号: TQ336.6; R944.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-890X(2002)09-0538-02

在医用输液药品的生产、贮存和使用中, 药液浑浊是一个很严重的问题。病体使用浑浊药液后, 轻则发热, 重则死亡, 因此解决药液浑浊问题十分迫切。本课题以氯化钠药液为例, 探讨了橡胶瓶塞导致药液浑浊的原因及解决措施。

1 原因分析

(1) 橡胶瓶塞提取液的 pH 值大

橡胶瓶塞提取液的 pH 值一般为 7~8, 而《中华人民共和国药典》规定, 医用氯化钠溶液的 pH 值为 4.5~7.0, 因此碱性橡胶瓶塞与酸性氯化钠与之间存在着发生酸碱中和反应以及酸碱中和反应促使橡胶瓶塞中的物质向药液迁移的可能性。中和反应生成的盐和橡胶瓶塞的迁移物质如果不能溶于或仅微溶于药液, 药液就会出现浑浊现象。

(2) 橡胶瓶塞提取液的蒸发残渣量大

模拟制药过程中的高温消毒工艺制取橡胶瓶塞提取液, 对提取液进行蒸发试验发现, 任何橡胶瓶塞提取液都有蒸发残渣, 蒸发残渣量反映了制药过程中橡胶瓶塞迁移到药液中的物质质量。当药液中迁移的橡胶瓶塞物质质量过大时, 药液会出现浑浊现象。

(3) 橡胶瓶塞提取液的高锰酸钾消耗量大

橡胶瓶塞原材料的化学性质越活泼, 其提取

液的高锰酸钾消耗量越大, 橡胶瓶塞与药液之间发生化学反应的可能性也越大。

(4) 橡胶瓶塞中的游离硫含量大

由于橡胶瓶塞一般采用硫黄和含硫化合物作硫化剂, 而其过硫和欠硫都会导致结合硫分解、游离硫含量增大的问题, 因此橡胶瓶塞不同程度地含有游离硫。

游离硫可以在酸性溶液中与氢离子反应, 生成毒性硫化氢。溶入硫化氢的药液呈白色浑浊状, 会抑制病体的中枢神经, 形成缺氧症。同时, 硫化氢还可能与药液中的金属氧化物反应, 生成不溶性盐, 导致药液浑浊。

游离硫与氯化钠溶液中的钠离子反应, 生成具有强烈刺激作用的硫化钠。硫化钠有可能引起病体粘膜发炎、坏死及其它病变。

游离硫经过一系列化学反应形成的硫酸根离子可能与药液中的微量金属离子和重金属离子发生反应, 生成不溶性盐, 造成药液浑浊。

(5) 橡胶瓶塞中的金属离子和重金属离子含量大

橡胶瓶塞原材料所含有的少量金属(如钙、锌和钡等)离子和微量重金属离子在酸性氯化钠溶液中进行反应, 会生成不溶或难溶于药液的盐, 致使药液浑浊。其中, 重金属盐还会与病体血液中的蛋白质反应生成变性蛋白。变性蛋白不仅出现凝固、沉淀现象, 而且产生游离酸, 破坏病体的酸碱平衡。

(6)橡胶瓶塞的密封性能差及针刺落屑量大。橡胶瓶塞弹性差及与药瓶瓶口配合不平时,橡胶瓶塞的密封性能会大大下降,从而造成药液与外界接触,导致药液污染并产生霉菌,霉菌滋生到一定量便会形成絮状物,导致药液浑浊。

在使用药液时,橡胶瓶塞出现的针刺落屑问题虽不足以使药液浑浊,但极易影响输液质量,甚至发生药液输送栓塞。

当然,除橡胶瓶塞外,用于制造输液药品的氯化钠、葡萄糖等原材料纯度,输液药瓶尺寸和杂质含量,水纯度以及灭菌工艺等也是导致药液浑浊的重要因素,不容忽视。

2 解决措施

(1)按 GB 9890—88 标准[《医用输液橡胶瓶塞》(翻边型)]规定,橡胶瓶塞提取液的 pH 变化值应不大于 1.0。对橡胶瓶塞提取液 pH 值影响最大的是胶料中碳酸钙的游离碱含量。橡胶瓶塞生产厂家必须尽量选用游离碱含量小的碳酸钙,主要是重质碳酸钙作填充剂,这对减小橡胶瓶塞提取液的 pH 值具有非常显著的作用。

(2)减小橡胶瓶塞提取液蒸发残渣量的主要措施是提高橡胶瓶塞的耐热性能和严格控制橡胶瓶塞的硫化程度。

(3)橡胶瓶塞原材料应选用化学惰性和生理惰性高的材料,如主体材料宜选择结构稳定的 IIR, CR 和 BIIR, 填料应选择惰性补强填充剂等,从根本上减少橡胶瓶塞与药液之间发生化学反应的可能性。

(4)减小橡胶瓶塞游离硫含量的关键在于配方设计和工艺管理。配方设计时,原材料的选择应以满足胶料交联键键能高为准则,并尽量使硫磺和含硫化合物的用量正好达到胶料交联要求,以避免硫磺或含硫化合物用量过大及交联结构不稳定形成游离硫。当然,采用无硫硫化体系是避

免游离硫产生的最有效措施。生产过程中,由于过硫或欠硫都会使橡胶瓶塞的游离硫含量增大,因此应严格控制硫化工艺,确保产品实现正硫化。另外,在硫化工序中增设游离硫含量测试也可避免游离硫含量过大的问题。

(5)减小橡胶瓶塞金属离子和重金属离子含量的主要措施是选用适合的原材料并尽可能将其杂质含量控制到最小。

(6)橡胶瓶塞的密封性能主要靠严格控制模具尺寸和胶料含胶率来保证。解决橡胶瓶塞针刺落屑问题的关键在于提高胶料物理性能,特别是撕裂强度,鉴于此, NR 比 IIR 更适合用作橡胶瓶塞主体材料。

3 几点建议

根据试验、生产和应用情况,对提高医用橡胶瓶塞质量提出几点建议。

(1)在橡胶瓶塞的设计和生产中严格执行 GB 9890—88 标准。

(2)加强对橡胶瓶塞生产企业的生产许可证管理。

(3)大力提高国产 IIR 的生产能力和质量水平。

(4)橡胶瓶塞胶料应尽量选用惰性和耐酸性填料作补强填充剂。

(5)橡胶瓶塞胶料应尽量少用或不用相对分子质量小、易迁移的配合剂。

4 结语

药液浑浊与橡胶瓶塞的原材料、配方、硫化工艺等因素密切相关,因此在橡胶瓶塞生产中应重点抓好原材料选取、配方设计和生产工艺管理工作,以有效避免橡胶瓶塞引起的药液浑浊变质,保证病人用药安全。

收稿日期: 2002-03-07

欢迎订阅 2003 年《橡胶工业》《轮胎工业》杂志