

医用丁基橡胶瓶塞生产工艺及 技术现状和发展趋势

王 飞 刘海洪 司俊杰

(郑州市嵩山企业集团翱翔医药包装有限公司 郑州 452483)

摘要:本文主要介绍丁基胶塞生产工艺及技术现状和发展趋势。

关键词:丁基胶塞;生产工艺;技术现状;发展趋势

丁基橡胶瓶塞是药品内包装的更新换代产品。它以优异的化学稳定性、气密性,低萃取性和良好的生物性能为药物质量提供了更可靠的保证。

1 生产工艺

目前丁基胶塞的生产工艺主要有两种:

1.1 模压工艺

目前国内大部分厂家采用模压工艺。法国 Stelmi 公司和日本大协也采用该工艺。

配合→炼胶(密炼、开炼)→热炼出片或挤出压片→裁片、称重→硫化→冲切→预清洗→清洗→内包→外包。

1.2 注射工艺

美国西氏公司、比利时好威特公司均采用该工艺。

配合→炼胶出条→硫化→冲切→预清洗→清洗→内包→外包。

对于模压而言,由于胶料导热性差,胶层内部温度上升较慢,内外层胶温差较大,当外层胶进入最佳硫化阶段 C 时,内层胶才起步硫化,处于欠硫阶段 B。当内层胶达到最佳硫化阶段时,外层胶却已过硫。因此,内外层胶温差越大,对产品质量影响越大,采用低温硫化,可使内外层胶升温曲线靠拢,但要大大延长硫化时间,从而效率低。而注射硫化本身提供了内外层胶温均匀一致的条件,从而赋予了高温硫化的可能。

在生产中,丁基橡胶药用瓶塞的质量在很大程度上取决于硫化成型的质量,而硫化机(不管是平板成型硫化还是注射成型硫化机)则是关键而又重要的设备。由于丁基橡胶具有气密性好、热流动性差等特点,要求硫化机具有在较短时间内,让模具在真空状态下反复闭合及打开,使气体不断被抽出,同时,为了使熔融状态下的丁基橡胶在模腔中流动,且胶塞的冠部厚度均匀一致,硫化机必须具备较高的压力,迫使胶料在成型时流动。硫化机的热板还需具有较高的均匀一致的温度,以及在恒定温度下稳定的硫化时间。

我们公司使用的 DESMA400 和 560 吨位的注射硫化机就具备了如上优势,在合适的配方硫化体系下,通常在 195℃ 左右生产,产品气泡少,合格率高,生产效率高,尺寸较稳定。而国内其它胶塞厂普遍使用的平板硫化机,则由于设备和配方体系(通常用树脂硫化)的原因,通常在 170~180℃ 下,200~300 吨位,4~8min 下生产,生产效率较低。所以目前注射硫化机已是丁基胶塞加工发展一个趋势。

清洗后丁基胶塞的成品微粒控制,对胶塞的质量也至关重要。我公司所用的德国 Huber 清洗机具有强力冲击、自清洗、离心甩干等专利功能,且清洗时间短,清洗产生的胶丝胶屑少,硅油较准确、均匀等特点,从而保证了成品胶塞较好的洁净度。当然,从微粒和可掉异物的产生上看,加强生产环境控制,提高员工质量意识,从规章制度

上进行约束则至关重要。

2 国内技术现状

国内已通过国药包字的胶塞厂有 20 多家,都是瞄准了丁基胶塞的潜在市场。但是,在产品的档次、稳定性、个性化上还需下功夫。由于目前市场不规范,低成本、低档次的产品混迹于市,造成了恶性竞争,所以,国家药品监督管理局如何因势利导,培育良好的市场环境则很关键。据中国医药包装协会考察团对西欧药包材生产企业的考察来看,西欧胶塞生产企业的劳动强度、生产设备未必优于国内药包材生产企业,但他们对胶塞的配方(胶塞的成本比国内高)、胶塞的清洗、微粒的控制都很有特色,硅化程度可根据客户要求检测硅油量。这些都是我们还需下功夫的地方。

3 医用瓶塞发展趋势

1. 对产品质量严格的要求,注重批次稳定性,对可见和不可见微粒控制更严,符合 YBB 标准。

2. 超洁净瓶塞,保证药品相容性的低萃取。

A. 对橡胶和主要原材料的选择。由于配方中各种原材料存在浓度梯度关系,使用过程中,药物被瓶塞吸附、吸收之后,便开始渗透和提取,从而污染或破坏药物,降低药效,特别是酸性或碱性较强的溶剂药物,均可能破坏胶塞。所以,在生产中控制好析出物,选择高纯度、性能稳定的原材料很重要,还要注意各原材料的“溶度参数”,根据“相似相溶”原理,可减少胶塞中各种成份的迁移,提高与药物的相容性。现 EXXON 公司正在开发 EXXPRO 胶,不含环氧大油(ESBO),无异二烯低聚物,不含抗氧剂,极大提高相容性。

B. 涂膜或覆膜瓶塞

涂膜瓶塞现已成为行业内的开发热点。国外的西氏、好威特、日本的大协已有产品出现,国内仍处于研究开发阶段。涂膜瓶塞对改善瓶塞对药物的相溶性较好,尤其是大输液瓶塞。大输液瓶塞经过高温灭菌冷却至常温时,常有挂珠现象,主要是胶塞内部的不溶于药剂的油性物质迁移出来造成的。我厂生产的大输液瓶塞主要调整了配方,减少或不用易迁移的物质来改善相溶性,涂膜瓶塞也已有样品。主要镀膜技术有两种途径,一是直接在胶塞表面涂膜,膜材为不完全氟化的聚

乙烯材料,以有机溶媒溶化后涂敷。二是胶塞表面活化处理,再与接枝材料进行化学接枝反应,其中接枝单体与前体胶塞以共介键连接,以达到表面惰性化处理。选择合适的涂膜途径和优异的膜材则是至关重要的。

C. 免洗胶塞(待灭菌)

免洗胶塞在国内一些药厂已提出要求试用。普通胶塞在药厂使用前,需要清洗灭菌过程是:胶塞经过符合药典标准的纯水清洗后,再用符合药典标准的注射水清洗、硅化和烘干,然后在 100 级洁净环境中冷却包装,其中包装袋用特别的袋子(由蒂维克 TYVEK 制成,它具有耐高温灭菌,可使用在高强度、高撕裂的情况下),直接放进蒸汽柜内灭菌柜内灭菌、干燥。免洗胶塞需控制热源、细菌负荷和微粒指数。我公司根据市场需求,已开发出可满足客户要求的免洗胶塞。

3. 产品尺寸的稳定性,适于高速包装线。这次 SDA 制订的 YBB 标准中,没有明确尺寸的标准,但国标(GB)中对尺寸有标准,各种尺寸逐步以 ISO 为准,同时要求我们在模具加工精度和产品设计方面多下功夫。

4. 瓶塞满足各种理化性能要求,具有较少的落屑。针刺落屑现已成为众多药厂关注的焦点之一,针头结构是影响针刺落屑的主要因素之一,另外配方组成中应选用良好的增塑剂,让胶料的定伸应力较低,可减少针刺落屑。

5. 第 5 和 6 代抗菌素——新抗菌素药与现有包装材料的反应性,是目前的一个热点;基因工程产品还无法用现有的包装材料包装。

4 结论

根据国家药监局“国药管注[2000]462 号”文件规定,注射用青霉素钠盐、青霉素锌盐、氨苄青霉素、硫链霉素等抗生素和输液制剂,口服液生物制品,血液等产品于 2004 年底前一律停止使用普通天然胶塞,全部改为丁基胶塞,所以丁基胶塞生产厂家已看准了这个巨大的市场份额。随着 WTO 的加入,国外大型胶塞厂如西氏、好威特、Stelmi 等已进军国内市场。未来丁基胶塞的竞争将主要体现在产品质量、产品价格和产品成本上。

参考文献:略