

不同氧化锌在药用CIIR胶塞中应用的等同性研究

王点点,王月月,徐建明,朱银华*,华一敏

(江苏华兰药用新材料股份有限公司,江苏 江阴 214443)

摘要: 研究使用2个厂家氧化锌的药用氯化丁基橡胶(CIIR)胶塞各项性能的等同性。结果表明:2种氧化锌的分散性好,且表面元素组成及各元素分布规律一致;2种氧化锌填充CIIR胶料的硫化特性相当,物理性能可视为等同且均符合技术要求;采用2种氧化锌制备的药用CIIR胶塞的理化性能均符合YBB00052005—2015要求且有化学等价的提取物谱;2种氧化锌应用于药用CIIR胶塞中的质量属性等同,胶塞的适用性均可接受。

关键词: 氧化锌;药用胶塞;氯化丁基橡胶;替代;等同性;元素;理化性能

中图分类号: TQ333.6;TQ330.38⁺5

文章编号: 2095-5448(2022)12-0595-04

文献标志码: A

DOI: 10.12137/j.issn.2095-5448.2022.12.0595



OSID开放科学标识码
(扫码与作者交流)

氧化锌是一种白色或微带黄色的粉末,作为活化剂加入橡胶^[1],能提高胶料的物理性能^[2],使橡胶制品具有良好的耐磨、抗撕裂性能以及弹性,因此其被广泛应用于橡胶产业^[3-6]。

氧化锌在医药用橡胶制品生产中也已成为不可或缺的材料^[7],主要作为硫化活化剂在药用氯化丁基橡胶胶塞中广泛应用。目前药用氯化丁基橡胶(CIIR)胶塞中氧化锌应用的研究较少^[8-10]。

本工作研究2个厂家生产的氧化锌应用于药用CIIR胶塞中各项性能的差异,以便考察不同氧化锌在药用CIIR胶塞中应用后的质量属性是否等同,以期对药用CIIR胶塞生产企业的产品性能持续改进提供一定的借鉴,对药用胶塞的原材料变更替换提供参考依据,降低氧化锌原材料供应链的风险。中国医药包装协会近期发布了相关文件《上市药品包装变更等同性/可替代性及相容性研究指南(T/CNPPA 3019—2022)》,系统地阐述了医药包装材料变更等同性研究的方法,这也是医药包装材料的研究热点。

作者简介: 王点点(1988—),女,江苏江阴人,江苏华兰药用新材料股份有限公司工程师,硕士,主要从事医药用弹性体密封件的研究。

E-mail: wangdd@hlnpm.com

1 实验

1.1 主要原材料

CIIR,牌号Exxon Chlorobutyl 1066,埃克森美孚(中国)投资有限公司产品;氧化锌1[#],兴化市海达锌品有限公司产品;氧化锌2[#],Grillo-Zinkoxid公司产品。

1.2 配方

CIIR 100,煅烧高岭土 66,硫化剂 4,钛白粉 3,氧化锌(变品种) 2.7,炭黑 0.3。

1[#]配方采用氧化锌1[#],2[#]配方采用氧化锌2[#]。

1.3 主要设备和仪器

LN-1.5型密炼机和LN-160型开炼机,利拿机械(东莞)实业有限公司产品;P-V-50-PCD型硫化机,磐石油压工业(安徽)有限公司产品;UR-2010SD型无转子硫化仪和UT-2080型拉力试验机,优肯科技股份有限公司产品;ZWF-110X30型水浴恒温振荡器,上海智城分析仪器制造有限公司产品;Mastersizer 3000型激光粒度仪,英国Malvern Panalytical公司产品;iCAP RQ型电感耦合等离子体质谱仪,赛默飞世尔科技公司产品;Phenom XL G2型台式扫描电子显微镜(SEM)[含X射线能量色散谱(EDS)仪],复纳科学仪器(上海)有限公司产品。

1.4 试样制备

胶料的制备:生胶和小料(氧化锌除外)在密炼机中混炼均匀后排胶,在开炼机上捣胶2.5 min,下片,挂架冷却后,在开炼机上进行返炼并加入硫化剂和氧化锌,薄通3次,将辊距调整至0.5 mm,打三角包2次,混炼均匀后下片,停放24 h后备用。

试样在平板硫化机上硫化,硫化条件为 $185^{\circ}\text{C}/20\text{ MPa}\times(t_{90}+2\text{ min})$ 。

药用胶塞的制备:按照工艺要求,通过混炼、预成型、硫化、冲边、清洗等工序制得药用CIIR胶塞。

1.5 性能测试

1.5.1 氧化锌的粒径分布

称取0.2 g(精确至0.000 1 g)氧化锌置于50 mL烧杯中,量取10 mL纯化水,再使用磁力搅拌器在 $200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 转速下搅拌5 min,采用一次性滴管吸取搅拌后的中间层溶液作为分散质,慢慢滴入已加入400 mL纯化水(作为分散介质)的分散器中,至遮光度约为15%后,样品溶液由分散系统的离心泵输送至主机中的测量池,用激光粒度仪测试粒径分布。

1.5.2 氧化锌的形貌表征及元素组成

将干燥的氧化锌样品均匀粘在样品台导电胶上,同时使用压缩空气吹扫样品台,将粘贴不牢的样品去除,将制备好的样品台放置于样品杯中,进行SEM和EDS测试。

1.5.3 胶料的硫化特性

采用无转子硫化仪按照GB/T 16584—1996测试,测试条件为 $185^{\circ}\text{C}\times 6\text{ min}$ 。

1.5.4 硫化胶的物理性能

邵尔A型硬度按照GB/T 531.1—2008进行测试;拉伸性能按照GB/T 528—2009进行测试;压缩永久变形按照GB/T 7759.1—2015进行测试。

1.5.5 胶塞的理化性能

药用CIIR胶塞的理化性能按照YBB00052005—2015《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》进行测试。

1.5.6 胶塞可提取物测定

将药用CIIR胶塞剪碎,称取10 g(精确至0.000 1 g)浸泡于装有50 mL纯化水的聚四氟乙烯瓶中,密

封后置于水浴恒温振荡器中,在 70°C 下提取24 h,提取后的溶液经体积分数为2%的硝酸稀释后,由电感耦合等离子体质谱仪测定提取元素。

2 结果与讨论

2.1 粒径分布

采用激光粒度仪通过分布在不同角度上的检测器测定衍射光的位置和强度信息,然后根据米氏理论计算出各粒子的粒径分布,可得到粒径大小和粒径分布曲线等^[11-14]。两种氧化锌的粒径分布结果如表1所示,其中 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 分别指累积粒度分布为10%、50%和90%时对应的粒径,其代表了小于该粒径的粒子占比为10%、50%和90%。

表1 氧化锌的粒径分布

项 目	氧化锌1 [#]				氧化锌2 [#]				μm
	第1次	第2次	第3次	均值	第1次	第2次	第3次	均值	
D_{10}	3.09	3.16	2.89	3.05	2.73	2.67	2.54	2.65	
D_{50}	7.04	7.22	6.86	7.04	6.37	6.11	6.58	6.35	
D_{90}	18.2	18.6	17.4	18.1	17.8	18.4	16.9	17.7	

从表1可以看出:氧化锌1[#]和2[#]的粒径分布略有差异,这是不同厂家的生产工艺差异造成的;两种氧化锌的粒径分布均匀,且氧化锌1[#]和2[#]重复测定3次的相对标准偏差均小于5%,质量较为稳定。

2.2 形貌表征及元素组成

本工作分别对氧化锌1[#]和2[#]进行SEM表面形貌分析和EDS表面元素成分分析。

氧化锌1[#]和2[#]的SEM照片如图1所示。从图1可以看出,两种产品均表面清洁、无异物,且分散状态良好。

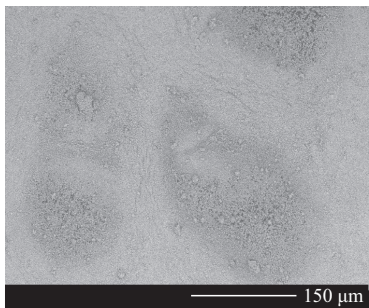
氧化锌1[#]和2[#]的元素组成及其占比(质量分数)如表2所示。

从表2可以看出,两种氧化锌的元素组成相同,且氧化锌1[#]和2[#]的各元素占比差异小。

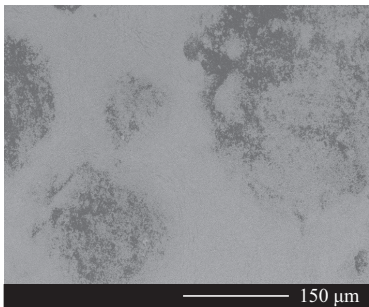
2.3 硫化特性和物理性能

采用氧化锌1[#]和2[#]的胶料的硫化特性和物理性能如表3所示(表中设定的指标参考目前批量生产的同配方药用CIIR胶塞数据)。

从表3可以看出:1[#]和2[#]配方胶料的流动性和交联密度基本一致, t_{s2} 和 t_{90} 相近,胶料的硫化速度相当;1[#]和2[#]配方胶料的硬度、拉伸强度、拉伸伸长率和压缩永久变形等各项性能数值接近且均在设



(a) 氧化锌1[#]



(b) 氧化锌2[#]

图1 氧化锌的SEM照片(放大倍数为1 000)

样 品	元素质量分数			%
	C	O	Zn	
氧化锌1 [#]	11.10	26.90	62.00	
氧化锌2 [#]	9.01	26.13	64.86	

项 目	1 [#] 配方	2 [#] 配方	指标
硫化仪数据			
$F_L/(dN \cdot m)$	3.68	3.43	3~5
$F_{max}/(dN \cdot m)$	14.64	15.23	10~16
t_{s2}/min	1.92	1.86	1~3
t_{90}/min	4.27	4.35	3~5
硫化胶性能			
邵尔A型硬度/度	57	58	55~60
100%定伸应力/MPa	4.54	4.88	3~5
300%定伸应力/MPa	9.84	9.86	8~10
拉伸强度/MPa	10.89	10.95	9~12
拉断伸长率/%	320	319	300~350
压缩永久变形/%	24	23	20~25

定的指标范围内,即1[#]和2[#]配方胶料的物理性能可视为等同。

2.4 药用CIIR胶塞的理化性能

采用1[#]和2[#]配方胶料生产的药用CIIR胶塞分别记为胶塞1[#]和2[#],其理化性能如表4所示。

从表4可以看出,胶塞1[#]和2[#]的理化性能均符

表4 药用CIIR胶塞的理化性能

项 目	胶塞1 [#]	胶塞2 [#]	指标
灰分质量分数/%	39	39	≤50
不溶性微粒(≥10 μm)			
数量/(粒·mL ⁻¹)	17	16	≤60
不溶性微粒(≥25 μm)			
数量/(粒·mL ⁻¹)	0	0	≤6
澄清度	<0.5号	<0.5号	≤2号浊度液
颜色	无色	无色	≤5号黄绿色标准液
pH值变化	0.2	0.2	≤1.0
吸光度 ¹⁾	0.04	0.03	≤0.2
不挥发物 ²⁾ /mg	0.3	0.3	≤4.0
易氧化物 ³⁾ /mL	0.2	0.2	≤7.0
重金属含量	<1×10 ⁻⁶	<1×10 ⁻⁶	≤1×10 ⁻⁶
铵离子含量/%	<0.000 2	<0.000 2	≤0.000 2
锌离子含量/%	<0.000 3	<0.000 3	≤0.000 3
电导率/(μS·cm ⁻¹)	3.8	4.1	≤40.0

注:1)波长范围为220~360 nm;2)供试液与空白液的不挥发物质量的差值;3)供试液与空白液消耗的滴定液体积的差值。

合标准,且胶塞1[#]和2[#]的各项理化性能指标均接近,说明使用不同厂家的氧化锌生产的胶塞1[#]和2[#]的理化性能等同。

2.5 药用CIIR胶塞的可提取物

研究不同氧化锌对药用CIIR胶塞的可提取物的影响,对胶塞1[#]和2[#]进行元素提取试验,结果如图2所示。

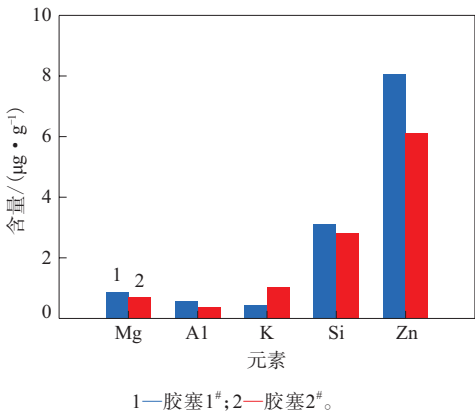


图2 CIIR胶塞中的元素提取结果

从图2可以看出:在胶塞1[#]和2[#]中均检测出Mg,Al,K,Si,Zn元素,其他元素均低于检出限;比较胶塞1[#]和2[#]中的各元素检测结果,未出现新增元素,且各元素含量差值在±2 μg·g⁻¹内,元素溶出水平无显著增加,表明采用不同厂家氧化锌的胶塞1[#]和2[#]具有化学等同的提取物谱^[15]。

3 结论

(1) 根据激光粒度仪和SEM分析可得,氧化锌1[#]和2[#]的粒径分布均匀,分散状态好,且表面元素组成相同,各元素分布规律一致。

(2) 1[#]和2[#]配方胶料的硫化特性相当,物理性能可视为等同,且均符合设定的技术要求。

(3) 胶塞1[#]和2[#]的理化性能等同,且符合标准要求。

(4) 胶塞1[#]和2[#]提取试验未出现新增元素且各元素含量差值在 $\pm 2 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 内,采用不同厂家氧化锌的2种CIIR胶塞具有化学等同的提取物谱。

通过各项性能测试,氧化锌1[#]和2[#]应用于药用CIIR胶塞中的质量属性等同,即采用氧化锌1[#]和2[#]的2种CIIR胶塞都符合质量要求,适用性均可接受。

参考文献:

- [1] HEIDEMAN G, DATTA R N, NOORDERMEER J W M, et al. Influence of zinc oxide during different stages of sulfur vulcanization: Elucidated by model compound studies[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2005, 95 (6): 1388-1404.
- [2] 郭馨阳,赵贵英,谷立宁,等. 活性氧化锌和传统氧化锌对天然橡胶胶料性能的影响[J]. 橡塑技术与装备, 2021, 47 (13): 49-51.
- [3] 龙飞飞,吴洪阳,王宗环,等. 橡胶硫化活性剂氧化锌在胎侧配方中的应用研究[J]. 齐鲁石油化工, 2021, 49 (2): 94-98.
- [4] 徐燕,郝伟刚,张鹏. 氧化锌与活性氧化锌对汽车发动机悬置胶料及成品性能的影响[J]. 橡胶科技, 2018, 16 (4): 33-35.
- [5] 孙帆,吴明生. 复合氧化锌对天然橡胶硫化特性和力学性能的影响[J]. 青岛科技大学学报(自然科学版), 2022, 43 (1): 71-76.
- [6] 翟俊学,袁兆奎,李想,等. 湿法氧化锌种类和用量对天然橡胶性能的影响[J]. 轮胎工业, 2020, 40 (1): 34-40.
- [7] 边慧光,张萌,韩德上,等. 偶联剂Si69-纳米氧化锌改性棕榈纤维对天然橡胶复合材料性能的影响[J]. 橡胶工业, 2021, 68 (2): 109-113.
- [8] 王建明,王丽,杨美,等. 氧化锌对丁腈橡胶耐磨性能的影响[J]. 沈阳大学学报(自然科学版), 2019, 31 (6): 448-453.
- [9] 王忠,王铎,李中选. 氯丁橡胶/丁基橡胶的成形工艺研究[J]. 陕西理工学院学报(自然科学版), 2013 (4): 1-4.
- [10] 丁国芳,樊华,石耀刚,等. 高性能氯化丁基橡胶复合阻尼材料的制备技术及力学阻尼性能研究[J]. 材料导报, 2015, 29 (8): 57-61.
- [11] 李群,陈水林. 草酸锌热分解条件对氧化锌粒径的影响[J]. 精细化工, 2004, 21 (1): 5-7, 15.
- [12] 薛玫,刘奋照. 反应条件对微米级氧化锌粉体粒径的影响[J]. 山东化工, 2015, 44 (6): 50-52.
- [13] 胡宗智,顾彦,赵小蓉. FTIR-OMNI采样器在HIIR药用胶塞分析中的应用[C]. 湖北省化学化工学会环境化学化工专业委员会2009年学术年会论文集. 宜昌:湖北省化学化工学会, 2009: 42-43.
- [14] WONG W K. Impact of elastomer extractables in pharmaceutical stoppers and seals material supplier perspectives[J]. Rubber World: The Technical Service Magazine for the Rubber Industry, 2009, 240 (3): 20-29.
- [15] 王文刚,吴艳,暴钦,等. 新型载药容器中添加剂的提取试验研究[J]. 解放军药学报, 2016, 32 (3): 215-218, 242.

收稿日期: 2022-07-28

Equivalence Study of Application of Different Zinc Oxides in Pharmaceutical CIIR Stoppers

WANG Diandian, WANG Yueyue, XU Jianming, ZHU Yinhua, HUA Yimin

(Jiangsu Hualan New Pharmaceutical Material Co., Ltd., Jiangyin 214443, China)

Abstract: The equivalence of various properties of pharmaceutical chlorobutyl rubber (CIIR) stoppers using zinc oxides from two manufacturers was studied. The results showed that these two kinds of zinc oxides had good dispersibility, and the composition and distribution of elements on the surface were consistent. The vulcanization characteristics of the two zinc oxide filled compounds were equivalent, and the physical properties were deemed equivalent and met the technical requirements. The physical and chemical properties of the two CIIR stoppers prepared with two zinc oxides respectively, met the YBB00052005—2015 standard and had chemically equivalent extract spectra. The quality attributes of the two zinc oxides were equivalent in pharmaceutical CIIR stoppers, and their applicability was acceptable.

Key words: zinc oxide; pharmaceutical rubber stopper; CIIR; substitution; equivalence; element; physical and chemical property