

输液用环桐酞涂料胶塞的研究

浙江医学研究院药物研究所 胡长鸿 马闰珍

几十年来我国输液包装一般均采用天然胶塞, 为了避免胶塞与药液直接接触, 目前多用进口聚酯薄膜衬垫, 但操作繁琐, 工艺落后, 与国外多用合成胶塞或涂料胶塞先进水平相比, 差距较大。我们试图革除薄膜, 曾将胶塞对输液质量影响的测试方法进行系统探索。并对合成丁腈胶塞进行研究, 同时亦对国产环桐酞涂料胶塞作对比测试, 结果丁腈胶塞理化性能虽佳, 但发现丁腈胶塞在加速试验中, 其浓缩水浸液有溶血现象。而环桐酞涂料胶塞经初步对比测试, 理化性能与聚酯衬垫相仿, 为较有希望的涂料胶塞^[1]。该涂料系由天津化工研究院涂料室研制并与解放军230医院协作^[2-4], 由该院制备并浸涂, 经十余年临床试用, 据报导输液质量良好^[4-8]。鉴于国外亦多采用涂料胶塞^[8-9]但涂膜材料保密。本文将国产环桐酞涂料胶塞的理化性能及毒性等进一步测试研究, 使国产环桐酞涂料胶塞在工业生产上推广使用以提高我国输液生产水平。

实验与结果

供试材料

环桐酞涂料胶塞: 系白色翻边天然胶塞, 内侧顶端接触药液部分浸涂环桐酞涂料, 呈棕色, 由解放军230医院提供。该涂料原由天津化工研究院与解放军230医院协作研制, 后由该院自制应用。系以漆酚为原料与环氧氯丙烷制成环漆, 再与桐油及苯二甲酸酐反应的生成物(简称环桐酞)。以甲苯为稀释剂浸于胶塞, 经125℃烘干而得, 新近浸涂者

涂层附着力及弹性均良好。

仪 器

TA-II型库尔特计数器(英国 Coulter 公司); DDS-11型电导仪(国产); WFX-2型原子吸收分光光度计(国产); UV-210型紫外分光光度计(日本岛津); 25型酸度计(国产)。

试验方法

选用经予测电导基本稳定一致的空白输液瓶, 分别用天然胶塞(经酸碱处理后, 用蒸馏水煮沸一小时), 环桐酞涂料胶塞(用蒸馏水煮沸半小时), 塞入装有通过微孔滤膜 0.65μ 过滤蒸馏水100ml的输液瓶上, 其中天然胶塞以聚酯薄膜衬垫者, 薄膜均照生产方法洗涤处理。为便于对比, 使结果更加明显, 一般均采用加速试验。而将输液瓶倒置, 以15磅(121℃)6小时恒温热压处理; 个别采用模拟生产条件试验者, 则将输液瓶顺置, 以10磅(115℃)半小时恒温热压处理。均以其浸出液作为检品进行测试。

(一) 不溶性微粒测定

胶塞水浸液中不溶性微粒, 为影响输液质量的主要因素。因而近年国外多以微粒测试作为胶塞质量的评定。英、美药典亦均用作输液质量检验指标之一。其来源在于输液热压处理中胶塞与水接触而带入不溶性杂质或由进入水浸液的可溶性无机及有机杂质作用生成细微颗粒。经以天然胶塞(不衬垫或以聚酯衬垫)与环桐酞涂料胶塞三者对比测试如表1。

表1 供试胶塞水浸液微粒测定

	加 速 试 验		模 拟 生 产 试 验	
	微粒·10 ² /ml, 2.0—4.0μ	$\bar{x} \pm SD$, n=3 5.0—32.0μ	微粒·10 ² /ml, 2.0—4.0μ	$\bar{x} \pm SD$, n=3 5.0—32.0μ
天然胶塞(不衬垫)	45.98 (±14.23)	17.65 (±6.74)	22.50 (±8.87)	2.18 (±0.93)
天然胶塞(聚酯衬垫)	26.09 (±15.28)	6.46 (±5.94)	4.72 (±4.31)	0.63 (±0.68)
环酮酞涂料胶塞	18.92 (±12.87)	2.92 (±0.76)	2.30 (±1.30)	0.34 (±0.31)
空白盐水对照	1.30	0.16	1.30	0.16

测试结果经显著性测定,在加速试验中,对机体危害较大的5—32μ微粒数。环酮酞涂料胶塞与聚酯衬垫胶塞无显著性差异, $(P>0.05)$,而两者与天然胶塞(不衬垫)则均有显著性差异 $(P<0.05)$,而在模拟生产试验中2~4μ微粒数经显著性测定,结果亦与上同。表明环酮酞涂料胶塞在热压处理后,其水浸液微粒数远较天然胶塞(不衬)减

少,而殆与聚酯衬垫相同。

(二) 可溶性无机杂质测定

胶塞水浸液中可带入无机离子杂质,我们在胶塞对输液质量影响研究中。经用薄层检测主含无机金属离子钙与锌^[1]。因而对供试胶塞以加速试验的水浸液分别进行电导率(空白蒸馏水为 $2.20\mu\Omega^{-1}$)及钙、锌离子溶出量测定如表2。

表2 供试胶塞水浸液电导率及钙、锌溶出量测定

	电导率 ($\mu\Omega^{-1}cm^{-1}$)	Ca ⁺⁺ (μg/ml)	Zn ⁺⁺ (μg/ml)
	$\bar{x} \pm SD$, n=3	$\bar{x} \pm SD$, n=3	$\bar{x} \pm SD$, n=3
天然胶塞(不衬垫)	33.16 (±0.28)	2.72 (±0.26)	0.52 (±0.12)
天然胶塞(聚酯衬垫)	8.50 (±1.50)	0.82 (±0.43)	0.05 (±0.02)
环酮酞涂料胶塞	14.0 (±1.00)	0.46 (±0.09)	0.16 (±0.01)

结果无论电导率及钙、锌离子溶出量,环酮酞涂料胶塞均远较天然胶塞(不衬垫)为低,而与聚酯衬垫胶塞相接近,表明环酮酞涂料与聚酯衬垫同样有较好的隔膜作用,而此项可溶性无机杂质的减少,对输液贮存稳定性具有良好作用。

(三) 可溶性有机杂质促进剂—M测定

胶塞水浸液中可溶性有机杂质,曾以紫外扫描检测,结果胶塞配方中促进剂—M(β-硫基苯吡嗪唑)可在胶塞水浸液中溶出。由于它在水浸液中可与钙、锌等离子作用生成不溶性微粒,对输液质量有较大影响,经以供试胶塞采用加速试验法对其水浸液在入 $312 \pm 1nm$ 进行测试,并以促进剂—M(CP)作对照制备标准曲线,测定如表3。

表3 供试胶塞水浸液促进剂—M溶出量测定

	促进剂—M(μg/ml)
	$\bar{x} \pm SD$, n=6
天然胶塞(不衬垫)	4.98 (±0.53)
天然胶塞(聚酯衬垫)	0.98 (±0.44)
环酮酞涂料胶塞	1.21 (±0.09)

结果环酮酞涂料胶塞促进剂—M溶出量远较天然胶塞(不衬垫)为低,而与聚酯衬垫相接近。

(四) 胶塞水浸液pH测定

输液药典规定pH测定,为探索环酮酞等胶塞水浸液的pH值,经将供试胶塞以加速试验法分别测定pH值如表4。

表4 供试胶塞水浸液pH测定

	pH值 $\pm$ SD, n=3
天然胶塞(不衬垫)	7.13 ($\pm$ 0.15)
天然胶塞(聚酯衬垫)	6.96 ($\pm$ 0.12)
环桐酞涂料胶塞	6.83 ($\pm$ 0.06)

结果各供试胶塞水浸液pH值相差均不大,均可符合全国大输液会议(1978)提出胶塞水浸液pH值范围为6.5~7.5的规定。

(五) 环桐酞涂料胶塞毒性及溶血试验

环桐酞漆膜的毒性试验,曾由卫生部药品生物制品检定所以其经热压处理的浓缩水浸液,通过小白鼠急性毒性,离体组织反应和猫及家兔输液实验以及溶血作用等观察,认为与空白对照基本一致。^[11]解放军230医院先后在临床应用十多年,亦未发现过不良反应^[12]。我们为了慎重起见,对环桐酞涂料甲苯稀释液给小鼠口服,测得得 $LD_{50}=6.59 \pm 1.105\text{ml/kg}$ ($P=0.95$),而涂料应用于胶塞,浸涂后系经高温烘干,因而采用环桐酞涂料胶塞,经加速试验后取其水浸液浓缩1000倍,以氯化钠配成等渗,给健康小鼠(18~23g)20只,分别静注0.5ml及1.0ml,观察72小时,未见异常反应,与天然胶塞对照无甚区别。经用以上浓缩水浸液进行溶血试验,结果均属阴性,表明环桐酞涂料胶塞应用安全。

小 结

1. 从环桐酞涂料胶塞水浸液微粒测定和可溶性无机钙、锌离子以及有机杂质促进剂-M溶出量等分析结果看,均与不衬垫天然胶塞有显著差异($P<0.05$),而与目前我国生产应用的聚酯薄膜衬垫胶塞相仿,两者无显著差异($P>0.05$),表明具有良好的隔

膜作用,可期革除薄膜衬垫,改进我国长期以来输液生产的落后面貌。

2. 环桐酞涂料胶塞水浸液经毒性和溶血试验,并经解放军230医院十余年临床应用,证明使用安全。原天津化工研究院涂料室及230医院对环桐酞漆膜附着力、弹性及耐老化等初步试验,认为性能良好^[2,6]。只是储存性能有待改进。漆膜原材料均属国产,从经济效益看,在改进为工业化生产后,当不亚于进口聚酯薄膜手工衬垫。

3. 鉴于环桐酞色泽较深(棕色),曾试涂于黑色丁字形天然胶塞,原棕色即不显而涂层光亮悦目,更较理想。但目前涂料均系小量试制,缺乏成品规格,同时采用手工浸涂,工艺有欠标准,涂层常有气孔现象,均有待改进,并进行机械化涂敷。建议医药工业部门予以重视,组织涂料生产和改进浸涂工艺,引用于输液包装,使我国输液生产赶上国际先进水平。

致谢:承解放军230医院提供测试用环桐酞涂料胶塞;本院仪器分析室测定紫外谱;本所药理一室作生物学测试。

参 考 文 献

- [1] 胡长鸿等:中国医院药学杂志, 5(3): 3, 1985
- [2] 王受谦等:医院用橡皮塞漆试制小结,化工技术资料,涂料专业分册, 3(6)5, 1963
- [3] 曾维聪等:二环氧丙基漆醚的研究,涂料技术报导,创刊号, 74, 1959
- [4] 周本昌:药学通报, (2): 85, 1959
- [5] 周本昌:同上, (9): 35, 1963
- [6] 周本昌、史玉芬:环桐酞涂料胶塞的进一步研究,中国药学会工业药剂(注射剂)学术讨论论文汇编资料1983年11月
- [7] Bloom C: Pharm J, 192:639, 1964
- [8] Lachmam L et al: J Pharm Sci, 53:211, 1964
- [9] 卫生部药品生物制品检定所:环桐酞的毒性试验报告(内部资料), 1965, 12