

丁基橡胶输液瓶塞的处理方法研究

翟西峰, 杨娴, 罗国平 (西安医学院, 西安 710021)

摘要:目的 考察丁基胶塞经过不同方法处理后对药液中不溶性微粒的影响。方法 采用滤过纯化水冲洗法、超声波清洗法、水煮法、酸碱处理法四种方法对丁基胶塞进行处理, 115 °C 热压灭菌 30 min, 进行可见异物检查和不可溶性微粒数测定。结果 丁基胶塞经过四种方法处理, 滤过纯化水冲洗法、超声波清洗法、水煮法可见异物较多, 不可溶性微粒数也明显高于酸碱处理法。结论 酸碱处理法是比较理想的处理方法, 超声波清洗法也不失为一种较好的方法。

关键词: 丁基胶塞; 不可溶性微粒; 可见异物; 输液剂

中图分类号: TQ460.69 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2009)01-0077-03

A Study on the Process of the Butyl Rubber Stopper of Infusion Bottle

ZHAI Xifeng, YANG Xian, LUO Guoping (*Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE The influence of the butyl rubber bottle stopper on insoluble particles in solution by different processing methods was discussed. **METHODS** Filtered purification water washing, ultrasonic wave washing, boiling water washing and acid and alkali processing method are used to wash butyl rubber bottle stopper and then sterilized by 115 °C high pressure steam for 30

作者简介: 翟西峰, 男, 副教授 Tel: (029)86177546 E-mail: xazxf@163.com

minutes. Then the visible foreign bodies and the number of insoluble particles were checked. **RESULTS** The solution in the bottles disposed by acid and alkali processing had the least visible foreign bodies and insoluble particles comparing with other methods.

CONCLUSION Acid and alkali processing is an ideal method, and ultrasonic wave washing is another useful alternative.

KEY WORDS: butyl rubber stopper; insoluble particle; visible foreign body; infusion solution

2000年4月29日国家药品监督管理局颁布《药品包装用材料、容器管理办法》(国家药品监督管理局令第21号)明确规定:2004年底停止使用普通天然胶塞。2004年9月16日国家食品药品监督管理局下发《关于进一步加强直接接触药品的包装材料和容器监督管理的通知》进一步明确:为保证药品质量,将于2005年1月1日起停止使用普通天然胶塞作为药品的包装^[1]。

目前国内输液用胶塞已全面淘汰了天然橡胶塞,采用性能更好的药用丁基橡胶塞,使用丁基胶塞的输液产品不再使用隔离膜。但由于丁基胶塞组成复杂,在灭菌及贮存过程中也会脱落不溶性微粒以及溶出一些小分子物质,从而污染药液^[2]。

橡胶塞是影响输液剂可见异物的主要因素之一。目前厂家主要用滤过注射用水冲洗,也有个别厂家采用超声波清洗。本实验采用滤过纯化水冲洗法、超声波清洗法、水煮法和传统酸碱处理法四种方法对丁基胶塞进行处理,然后在115℃热压灭菌30min,最后进行可见异物检查和不可溶性微粒数测定,以考察丁基胶塞经过不同方法处理后对药液中不可溶性微粒的影响。

1 仪器与试剂

GWJ-4型智能微粒检测仪(天大天发科技有限公司);SB5200DT超声波清洗机(300W,宁波新光生物科技股份有限公司);手提式压力蒸气消毒器(甘肃省医药器械厂);可见异物检查仪(天大天发科技有限公司);丁基橡胶塞(烟台鑫汇包装有限公司,批号0509003-26,规格78-B,硅化处理);0.65μm微孔滤膜(单位:个·mL⁻¹);盐酸、氢氧化钠为化学纯。

2 方法与结果

2.1 滤过纯化水的制备

纯化水用4号垂熔玻璃漏斗过滤2遍,再用0.65μm微孔滤膜过滤2遍,可见异物检查未见任何可见异物,然后用智能微粒检测仪测定微粒数(单位:个·mL⁻¹),共测5次,取平均值,结果见表1。

2.2 丁基胶塞的处理

2.2.1 滤过纯化水冲洗 取胶塞1个,置250mL烧杯中,用滤过纯化水冲洗。

表1 滤过纯化水中微粒数测定结果

Tab 1 Determining result of particle numbers in filtered purification water

次数	微粒直径/μm						
	2	5	10	15	20	25	35
1	98	15	3	0	0	0	0
2	93	14	2	1	0	0	0
3	95	14	2	0	0	0	0
4	93	13	3	1	0	0	0
5	96	15	2	0	0	0	0

2.2.2 水煮处理 取胶塞1个,置250mL烧杯中,加滤过纯化水200mL,煮沸30min,滤过纯化水冲洗5遍,每次约30mL,备用。

2.2.3 超声处理 取胶塞1个,置250mL烧杯中,加滤过纯化水200mL,超声波处理(300W,60MHz)30min,滤过纯化水冲洗5遍,每次约30mL,备用。

2.2.4 酸碱处理 取胶塞1个,置250mL烧杯中,加0.2%NaOH200mL,煮沸30min,滤过纯化水冲洗5遍,每次约30mL,备用。

以上四种方法,各平行做3份,冲洗过的胶塞置用滤过纯化水冲洗过的250mL三角瓶中,加滤过纯化水200mL,用滤过纯化水冲洗干净的铝箔封口。另取3份200mL滤过纯化水分别置于3个250mL三角瓶中,并分别用滤过纯化水冲洗干净的铝箔封口,作为空白对照品。将以上15份样品置手提式灭菌锅中115℃热压灭菌30min,自然放冷至室温。

2.3 可见异物检查与不可溶性微粒测定

2.3.1 可见异物检查 小心地从灭菌锅中取出三角瓶,轻轻旋转振摇1min,静置1min,待气泡消除后,检查可见异物,见表2。

表2 可见异物检查结果

Tab 2 Checking result of visible foreign bodies

样品	处理方法			
	滤过纯化水冲洗	水煮处理	超声波处理	酸碱处理
1 白点多	白块1个,白点多	较多白点	无白点	
2 白块1个,白点多	白块1个,白点多	白块1个,较多白点	少量白点	
3 白点多	白点多	较多白点	少量白点	

从表2中的结果可以看出,用滤过纯化水冲洗法、水煮法和超声波清洗法处理过的丁基胶塞在115℃热压灭菌30min后检查可见异物较多;而第四种方法即传统酸碱处理法处理过的丁基胶塞在

115 ℃热压灭菌 30 min 后检查可见异物较少。

2.3.2 不溶性微粒测定 可见异物检查完毕后, 倒出 100 mL 于微粒测定专用烧杯中(前 10 ~ 20 mL 弃去), 磁力搅拌 2 min, 以消除气泡影响。选择自动测定, 通道 2, 5, 10, 15, 20, 25, 35 μm , 每次取样 1 mL, 测定 3 次, 取平均值, 结果见表 3。

表 3 不溶性微粒测定结果(个·mL⁻¹)

Tab 3 Determination result of insoluble particles (piece·mL⁻¹)

处理方法	不同微粒直径(μm)测定结果						
	2	5	10	15	20	25	35
滤过纯化水冲洗	2 618.9	506.1	73.3	10.7	1.9	0.4	0.1
水煮处理	1 731.1	351.7	38.9	7.2	0.3	0.1	0
超声波处理	1 065.6	213.9	25.7	3.4	0.3	0.1	0.1
酸碱处理	412.7	81.7	9.6	0.7	0.1	0	0

中国药典 2005 年版二部规定: 标示装量为 100 mL 或 100 mL 以上的静脉用注射液, 可见异物检查符合规定后, 进行不溶性微粒检查, 除另有规定外, 每 1 mL 中含 10 μm 以上的微粒不得过 25 粒, 含 25 μm 以上的微粒不得过 3 粒。从表 3 中的结果可以看出, 用滤过纯化水冲洗法、水煮法和超声波清洗法处理过的丁基胶塞在 115 ℃热压灭菌 30 min 后测定不溶性微粒, 其每 1 mL 中含 25 μm 以上的微粒虽然均没有超过 3 粒, 但是含 10 μm 以上的微粒均超过了 25 粒; 传统酸碱处理法处理过的丁基胶塞在 115 ℃热压灭菌 30 min 后测定不溶性微粒, 其每 1 mL 中含 25 μm 以上的微粒为 0 个, 而且含 10 μm 以上的微粒为 9.6 个, 其他粒径的微粒数也明显少于前三种方法。由此可见, 不同处理方法各粒径微粒数差异明显, 其顺序是: 滤过纯化水冲洗法 > 水煮法 > 超声波清洗法 > 酸碱处理法。

3 结论

3.1 丁基胶塞采用滤过纯化水冲洗法、超声波清洗

法、水煮法和酸碱处理法四种方法处理后在 115 ℃热压灭菌 30 min, 从可见异物检查和不可溶性微粒数测定结果来看, 酸碱处理法是比较理想的处理方法。

3.2 实验数据表明超声波清洗法较滤过纯化水冲洗法、水煮法优。超声波清洗法操作简单, 时间短, 不失为一种较好的方法。

3.3 目前厂家主要用滤过注射用水冲洗法来处理丁基胶塞, 从实验结果来看这种方法的可行性值得商榷。

4 讨论

4.1 影响微粒测定的因素较多, 预实验表明温度影响较大, 故样品应放至室温时测定, 以减少误差。

4.2 本实验在操作过程中应尽量避免外界因素对实验结果产生的影响, 因此操作环境应控制好, 尽可能缩短样品在空气中的暴露时间, 另外对实验器具必须严格清洗, 且所用水的不溶性微粒应尽可能控制到最小。

4.3 丁基橡胶塞中含有大约 40% 的补强剂(填充剂), 这些补强剂会受到酸碱的破坏, 特别是硅化处理过的胶塞, 通常认为不宜用酸碱溶液来清洗。本实验结果是在实验室条件下少量试验所得, 实际生产中不同处理方法对可见异物与不可溶性微粒的影响有待进一步考察。

REFERENCES

- [1] LI R B. Application of butyl rubber stopper on infusion [J]. China Scientific and Technological Information (中国科技信息), 2005, 21(12): 176.
- [2] CHANG J G, SHI Y J, CHENG J Q. The production and prevention of the surface particle of butyl rubber stopper [J]. Special Rubber Products (特种橡胶制品), 1999, 20(6): 33-34.

收稿日期: 2007-12-06