

★信息★

药用卤化丁基胶塞质量状况分析

郭志鑫, 姜典财, 黄志禄, 赵霞, 关皓月, 高志峰, 孙会敏*

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要: 本研究通过对全国 26 家药用卤化丁基胶塞生产企业 180 批样品的抽样、检验和探索性研究, 考察我国目前药用卤化丁基胶塞的质量状况, 探讨部分头孢类抗生素与药用卤化丁基胶塞产生相容性问题的主要原因, 并对药用卤化丁基胶塞存在的质量问题提出建议与对策。

关键词: 药用卤化丁基胶塞; 质量状况; 分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)02-0399-03

Surveillance and quality analysis of pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper

GUO Zhi-xin, JIANG Dian-cai, HUANG Zhi-lu, ZHAO Xia

GUAN Hao-yue, GAO Zhi-feng, SUN Hui-min*

(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Abstract By sampling in a majority of pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper factories and examining their quality to know the quality state of pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper in China and do some research on the compatibility between some cepham antibiotics and pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper. And also some suggestions and strategies were presented.

Key words pharmaceutical halogenated butyl rubber stopper; quality; analysis

药品是一种特殊的商品, 其药效与质量直接关系到人体健康和安全, 药品包装的材料与结构形式, 尤其是直接接触药品的包装材料, 对保证药品稳定性起重要作用。不适宜的包装材料可引起活性药物成分的渗出、吸附, 甚至发生化学反应, 导致药品失效, 有时还会产生严重的毒副作用^[1]。

胶塞是药品包装中瓶装密封材料的重要组成部分, 主要包括天然橡胶和丁基橡胶。2006年1月1日起我国药用丁基胶塞全面取代天然橡胶塞, 成为一种非常重要的注射剂包装。近年来, 国内时有部分抗生素类注射剂的药物不良反应报道, 其中头孢曲松钠等头孢类产品在有效期内质量检测不合格率较高。2008年国家药品评价抽验结果也显示, 头孢类注射剂产品的溶液澄清度项不合格率较高。针对此问题, 我们通过对全国药用卤化丁基橡胶塞生产

企业的抽验, 开展了药用卤化丁基橡胶塞质量状况的研究。

1 材料

本研究共涉及 26 个胶塞生产企业, 75 个胶塞品种, 180 个批次, 均为生产企业自检合格入库的样品。样品分别为注射用无菌粉末用的丁基胶塞, 规格为 20 mm (冠部直径); 注射液用丁基胶塞, 规格为 26 mm (冠部直径)。

2 检验总体情况

本次抽验的检验标准均采用国家食品药品监督管理局国家药品包装容器(材料)标准^[2]: YBB00042005 (注射用卤化丁基橡胶塞) 和 YBB00052005 (注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞) 及企业注册标准。从检验结果看, 胶塞整体质量状况较好, 但在工艺配方方面仍存在某些问题, 值得对

* 通讯作者 Tel: (010) 67095721 E-mail: sunhm@nicpbp.org.cn

药用卤化丁基胶塞的安全性问题引起深思。

3 探索性研究情况

本研究针对头孢类抗生素药物与药用卤化丁基胶塞存在的相容性问题^[3],在依据现行标准检验的同时,开展了一系列相关的探索性研究。研究过程首先选取了头孢曲松钠和头孢唑啉钠两种对胶塞选择性较强的抗生素,选择不同的放置温度和放置时间与抽验的药用卤化丁基橡胶塞混合倒置放置,考察药物溶液澄清度的变化,以此探讨影响头孢类药物与药用卤化丁基胶塞的相容性问题的因素。探索性研究结果表明,头孢类抗生素与药用卤化丁基橡胶塞的相容性问题比较突出,胶塞表面的硅油以及工艺配方中的凡士林、石蜡等润滑剂可能是影响药物溶液澄清度的因素。

4 主要问题及建议

通过常规检验和探索性研究,主要发现的问题及建议如下:

4.1 质量标准存在的问题及建议

①标准中没有规定规格尺寸,目前国内产品规格尺寸不一,检测判断没有依据,建议质量标准中增加规格尺寸项。②红外光谱鉴别没有法定的对照图谱,建议制定红外的法定对照图谱。③穿刺落屑和穿刺力均涉及到对结果影响很大的穿刺器,但没有统一的、标准的器具;穿刺落屑项对照法没有法定的标准胶塞,均造成标准实际执行过程中的难度,建议引入统一、标准的器具。④卤化丁基橡胶行业标准中没有明确对生物试验影响较大的样品前处理详细方法,建议参照医疗器械的相关标准修订,避免因理解偏差导致操作不同而影响判定结果。⑤注射用冷冻干燥用胶塞由于没有统一的国家标准,检验依据为生产企业提供的企业注册标准,各企业所用的方法以及规定的限度并不一致,建议尽快统一标准。

4.2 生产工艺方面存在的问题及抽验建议

丁基橡胶是由异丁烯和少量异戊二烯($\leq 3\%$)在超低温($-95\text{ }^{\circ}\text{C}$)条件下聚合而成的共聚物为白色或暗灰色透明弹性体。丁基橡胶的气密性较好,其气透过率约为天然橡胶的 $1/20$ 。丁基橡胶的耐热性、耐候性和耐臭氧氧化性都很突出。卤化丁基橡胶是丁基橡胶的改良产品,目的是卤代后提高了丁基橡胶的活性,使之与其他不饱和橡胶产生相容性,提高自黏性和互黏性及硫化交联能力,同时保持了丁基橡胶的原有特性。常用的卤化丁基橡胶有氯化丁基橡胶和溴化丁基橡胶两类^[4,5]。

药用卤化丁基橡胶塞是以卤化丁基橡胶为主要

原料的药用橡胶塞。药用卤化丁基橡胶塞的技术路线大多数采取了国外丁基胶塞生产企业的技术路线,其主要工艺如下:配料(生胶+配合剂) $\rightarrow$ 混炼 $\rightarrow$ 成形 $\rightarrow$ 停放 $\rightarrow$ 硫化 $\rightarrow$ 冲边 $\rightarrow$ 清洗 $\rightarrow$ 硅化 $\rightarrow$ 包装。药用卤化丁基橡胶塞配方成分复杂,实际生产过程中,除主原料生胶外,还需添加多种助剂,胶塞生产需要将所使用的生胶(一般为卤化丁基胶塞或普通丁基胶塞)与硫化剂、填充剂、助剂等为主要原料的各种配合剂混合均匀后经高温加压硫化而成。胶塞生产的特点是周期长,一般情况下要经过至少12道工序。因此,每一生产过程的质量控制的好坏都对胶塞产品有着重要的影响。药用卤化丁基橡胶塞配方中硫化体系的配方物质,尤其是所用的硫化剂,采用的硫化工艺、清洗工艺、硅化工艺都会对药品安全产生较大影响。药用卤化丁基橡胶塞由于是立体网状多孔结构,助剂众多,成分复杂,很有可能存在对人体有害的成分,影响药品质量。卤化丁基橡胶塞的配方是决定产品质量的重要因素,国内生产单位各自的配方各不相同,且各生产厂家是否能够严格执行各自的配方缺少有效的监管。生产企业在品种申报所递交的资料中所提供的产品配方及生产工艺不具体、不规范,为后期的监管带来难度。

因此建议在药品生产企业进行药包材的跟踪抽验,尤其是生产高风险品种的药品生产企业,如抗生素、中药注射剂生产单位。由此可以了解实际使用的药包材的质量,包括进口药包材和国产药包材的质量,同时可以促进药品生产企业对药包材质量管理的重视,推动药品生产企业质量管理人员对药包材的质量特性的了解情况,提高药品生产企业的药包材检验能力,从而有效促进药品质量管理的提高。

4.3 胶塞与药物相容性问题及建议

探索性研究中对抽验胶塞与头孢曲松钠及头孢唑啉钠均进行了相容性问题,发现溶液澄清度问题依然相对严重。将部分2009年全国抽验的药用卤化丁基橡胶塞与头孢曲松钠、头孢唑啉钠进行混合倒置放置在一定温度、一定时间后,分别测定两种药物的溶液澄清度,发现与不同胶塞接触的药物溶液澄清度存在很大差异,而且浑浊程度随着放置温度的升高以及放置时间的加长而增加。2005年中国药典二部注射用头孢唑啉钠溶液澄清度检查项下,规定不得过1号标准浊度液,但是64批不合格样品的溶液澄清度均达到或者远远超过2号标准浊度液,可见情况的严重性。建议生产企业在选用胶塞前必须进行相容性试验,以确认药品与所用胶塞

的适合性。如果生产企业要扩大药品品种使用范围,应该对新药品品种重新进行全面的相容性试验,如此,才能全面保证药品的质量,从而保障人们群众的用药安全。

参考文献

- 1 YU Jin(庾晋), BA IMu(白木), ZHOU Jie(周洁). Views about medicinal packages in China(我国药品包装综述). *China Pack Ind Mag*(药业包装), 2002, 93: 19
- 2 Standard Collection of Packaging Materials and Containers for Direct Contact Medicines Promulgated by State Food and Drug Administration(国家食品药品监督管理局直接接触药物的包装材料和容器

标准汇编)

- 3 YAN You-da(严幼达), GU Hui-min(顾惠敏), HOU Hui-min(侯惠明). Elastomeric closures and quality of antibiotics for injection(胶塞对抗生素粉针剂质量的影响). *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2003, 34(4): 190
- 4 YAO Ri-sheng(姚日生). Pharmaceutical Polymer Materials(药用高分子材料). Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2003: 247
- 5 LI Yong-an(李永安). Pharmaceutical Packaging Handbook(药品包装实用手册). Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社), 2003: 228

(本文于 2010 年 6 月 2 日收到)

中检院原常务副所长金少鸿研究员赴美国参加第 25 届国际过程分析技术论坛 并与美国 FDA 药品检验和药品市场监督技术人员座谈

应国际过程分析技术和控制论坛(International Forum Process Analytical Technology, Process Analytical & Control, IFPAC)主席 Dr Robert Zutkis 的邀请,《药物分析杂志》主编、中国食品药品检定研究院原常务副所长金少鸿研究员于 2011 年 1 月 17 日至 1 月 21 日赴美国巴尔的摩参加了第 25 届 IFPAC 年会,期间应美国 FDA 邀请与美国药品评价研究中心(CDER)的药品检验和药品市场监督技术人员就双方在药品快速检测技术的研究、应用及合作前景进行了座谈。

2011 年 1 月 18 日,金少鸿研究员在 FDA 药物分析室主任 Dr John Kaufman 的陪同下,前往美国 FDA 在华盛顿 Silver Spring 的总部,参加了由 FDA 药品评价研究中心(CDER)负责国际合作、药品检验和药品市场监督的技术人员共 20 余人的小型研讨会。金少鸿研究员简要介绍了中国药品移动实验室(Brief Introduction of Mobile Labs Developed in China),从中国药品监督管理的需要、科技人员的集成创新、国家政府的投入和我国 400 余辆药品移动实验室 4 年多来实际运行的成效等 4 个方面做了报告,并进行了讨论。美方人员一致认为我国 400 余辆药品移动实验室的配置是中国政府关心公众健康、关心民生的具体体现和卓有成效的投入,美国 FDA 将借鉴中国的经验,要求国会加大资金投入,开展药品快速检验的有效研究,争取对进入美国的药品原料和成品进行快速筛查检验,保证药品质量可靠。

第 25 届 IFPAC 共有 500 余人参加。主要研讨质量源于设计(QbD)的理念以及分析化学技术在过程分析(On Line 和 In Line)中的最新研究进展,每次年会的参会者一直以来都是来自美国和欧洲,金少鸿研究员是 25 年来第一位被邀请参加国际过程分析技术和控制论坛年会的中国讲演者。金少鸿研究员在由美国 FDA Dr John Kauffman 和美国波音公司 Dr Paul Vahey 共同主持的“筛查和监测——手提仪器化(Screening & Surveillance—Handheld Instrumentation)”分会场,作了题为“药品移动实验室在中国基层地区对上市后药品监督的作用(Roles of Mobile laboratories for Drug Post Marketing Surveillance in China Rural Areas)”的报告。

从 2004 年 12 月金少鸿研究员首次古巴宣讲药品移动实验室后,每年都收到国际学术会议或国际组织的邀请,要求介绍和讲演药品移动实验室。中国自主研发的药品移动实验室从试运行到在全国大规模应用已有 7 年时间,这 7 年的实践表明我国的药品快检技术在国际上是一流的,并被国际同行认可。但要长期保持该领先地位,一方面要根据国内外药品监管工作的需要,在技术上不断创新、提高,另一方面还要不断培养一批国际人才,在中国及至国际舞台上能不断介绍、宣传和展示我国药品快检技术的研究和应用成果,为国争光、为国际药品质量安全做贡献。

详情请浏览: www.nicpbp.org.cn