

# 药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及其相容性研究进展

贾菲菲, 赵霞\*, 杨会英, 肖新月\* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 以药用卤化丁基橡胶塞中的硫化体系为研究对象, 通过介绍药用卤化丁基橡胶塞中常用硫化体系及其相容性研究进展, 提出开展药用卤化丁基橡胶塞与药品相容性研究工作思路, 进一步保障上市药品的安全有效。方法: 以相容性研究步骤为整体思路, 基于文献调研与工作实践, 对硫化体系中各组分的主要分类、作用机理、检测方法和结果评估进行汇总和分析, 给出了相容性研究需关注的风险点, 为评价药用卤化丁基橡胶塞与药品的相容性提供参考。结果与结论: 硫化体系是药用卤化丁基橡胶塞中重要的配方原料, 包括硫化剂、硫化促进剂和硫化活性剂等多种组分。开展相容性研究时, 需要对不同硫化体系组分及其反应产物进行提取检测, 并结合具体药物的迁移分析进行全面评估, 以保证药用卤化丁基橡胶塞所包装药品的安全性。

**关键词:** 药用卤化丁基橡胶塞; 硫化体系; 相容性研究; 添加剂检测; 硫化剂

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0913-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.009

## Research Progress on Vulcanization System and Compatibility of Pharmaceutical Halogenated Butyl Rubber Stoppers

Jia Feifei, Zhao Xia\*, Yang Huiying, Xiao Xinyue\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** To put forward the research ideas about the compatibility between pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers and drugs so as to guarantee the safety and effectiveness of listed drugs by taking the vulcanization system of pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers as the research object to introduce the research progress on the common vulcanization systems and their compatibility with pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers. **Methods:** Taking the compatibility research steps as the overall idea combined with literature research and work practice, the main classification, mechanism, detection methods and result evaluation of various components in the vulcanization system were summarized and analyzed. The risk points that should be paid attention to in the compatibility research were put forward so as to provide references for evaluating the compatibility between pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers and drugs. **Results and Conclusion:** Vulcanization system is an important formula material in pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers, including vulcanizing agents, vulcanizing accelerators, vulcanizing activators and other components. In the compatibility research, it is necessary to extract and detect different kinds of vulcanization

作者简介: 贾菲菲 Tel: (010) 67095095; E-mail: jffnifdc@163.com

通信作者: 肖新月 Tel: (010) 67095721; E-mail: xiaoxy@nifdc.org.cn

赵霞 Tel: (010) 67095095; E-mail: rayradix@126.com

system components and their products, and evaluate them comprehensively in combination with the migration analysis of specific drugs so as to ensure the safety of drugs packaged with pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers.

**Keywords:** pharmaceutical halogenated butyl rubber stoppers; vulcanization system; compatibility study; additive testing; vulcanizing agents

药用卤化丁基橡胶塞是一种重要的药品包装材料,主要分为氯化丁基橡胶塞和溴化丁基橡胶塞,具有透气和透湿性低、化学稳定性好、耐热、耐老化、自密封性能好等优势。药用卤化丁基橡胶塞的工艺流程需要经过配料、混炼、预成型、硫化、冲切、清洗硅化、包装等流程,其配方体系包括生胶体系、硫化体系、补强填充体系、软化体系、防老体系、着色体系等。其中硫化体系是必不可少的一部分,一般由硫化剂、硫化促进剂、硫化活性剂组成。硫化又称为交联,是在一定条件下硫化剂与橡胶线性大分子发生化学反应,通过交联键形成三维网状结构从而提高卤化丁基橡胶的性能的过程。硫化促进剂和硫化活性剂的加入可大大加快硫化反应速度,提高生产效率。氯化丁基橡胶和溴化丁基橡胶的反应活性不同,因此,在制备其对应的橡胶塞时,对硫化剂等的选择也不同,即硫化体系配方不同。

药用卤化丁基橡胶塞可用于注射剂、吸入制剂、液体制剂等剂型的包装。其中注射剂、吸入制剂均属于高风险制剂,且用量较大,需要对所使用的药用卤化丁基橡胶塞的质量及其与药物的相容性进行考察和研究。1999年5月,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)发布了《人用药品和生物制品包装用容器密闭系统指导原则》(Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics)<sup>[1]</sup>,为药品所用包装材料信息提供了一般原则性的指导。欧盟药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)在2003年10月发布了《直接接触药品的塑料包装材料指南》(Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials)<sup>[2]</sup>,开始对直接接触药品的塑料包装材料提出了具体要求,但是并没有涉及到玻璃、弹性体密封件等包装材料。2016年11月,原国家食品药品监督管理总局发布了《总局关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告》,明确提出了用于吸入制剂、注射剂和眼用制剂的药包材在关联

审评审批时,需要提交相容性研究资料,以说明药物与药包材的相容性,保证药品的用药安全。2018年国家药品审评中心发布了《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>,开始对密封件的相容性提出了相应的要求,以保证弹性体密封件不会在药物中引入存在安全性风险的浸出物,或浸出物水平符合安全性要求,同时不会影响药物中的有效成分和功能性辅料,确保药品的质量、疗效和安全性。

在开展药用卤化丁基橡胶塞与药物相容性研究时,首先需要确认产品执行的质量标准,并充分收集了解所使用的橡胶塞的基本信息,通过调研或筛查的方式了解其使用的添加剂种类和含量,然后拟定相容性研究的试验方案,对橡胶塞进行提取和迁移试验,随后对可提取物和/或浸出物进行安全性评估,最终对胶塞与药品的相容性进行评估,给出是否相容的结论。由于硫化体系是卤化丁基橡胶塞中不可缺少的配方体系,且成分复杂,硫化体系中的组分及其降解产物的提取与迁移的检测和评估,对于相容性研究至关重要。本文以药用卤化丁基橡胶塞中的硫化体系为研究对象,以相容性研究步骤为整体思路,通过介绍其主要分类与作用机制,总结了不同种类硫化体系组分的检测与结果评估方法,旨在对后续开展药用卤化丁基橡胶塞与药物的相容性研究提供帮助。

## 1 硫化体系的作用机制

橡胶是由生胶经过硫化体系硫化后,形成网状结构制备而成。硫化会使橡胶具有高强度、抗腐蚀等优良性能,生成的硫化橡胶在外力的作用下可产生较大形变,除去外力后能迅速恢复原状。硫化体系包括硫化剂、硫化促进剂、硫化活性剂等。

硫化剂是使生胶分子的线性结构变成网状结构的物质,因此也可以称为交联剂。硫化剂适用于各种合成橡胶,不同的硫化剂可以配合使用。硫化促进剂可以缩短硫化时间或降低硫化温度,促进硫化过程的发生或提高硫化的速度。硫化活性剂可以

进一步增加促进剂的活性,减少促进剂的用量或降低硫化温度,改善硫化橡胶的性能<sup>[4]</sup>。

橡胶的硫化过程如图1所示。硫化剂、硫化促进剂和硫化活性剂混合后,与橡胶分子混合,形成

了橡胶分子链的多硫化合物。此化合物经过交联反应、交联重排等过程,逐渐形成网络结构,得到最终的硫化橡胶。

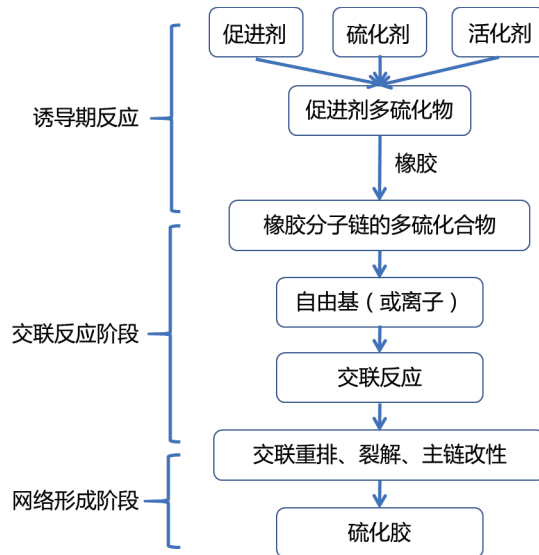


图1 橡胶硫化过程示意图

## 2 硫化体系的主要种类

### 2.1 硫化剂

橡胶硫化剂主要包括元素硫、硒、碲,含硫化合物,过氧化物,醌类化合物,胺类化合物,树脂类化合物,金属氧化物以及异氰酸酯等。硫化剂根据橡胶种类的不同和制备工艺的不同,可以单独使用或组合使用。药用卤化丁基橡胶塞中常用的硫化剂为硫磺、过氧化物、树脂类硫化剂等。

硫磺是硫化过程中常用的硫化剂,具有价格低、方便易得等优势,通常在药用氯化物和药用溴化丁基橡胶塞中均可以检测到硫磺。其硫化机制主要是硫自由基或硫离子与橡胶上烯丙基碳原子发生交联反应,促使橡胶分子交联<sup>[5]</sup>。

常用的过氧化物硫化剂种类有氧化二异丙苯、过氧化二苯甲酰等。过氧化物在硫化时也会产生自由基,与橡胶上的分子形成碳碳键后交联。由于碳碳键比单硫键、双硫键或多硫键等的键能更

大,因此,所制备的橡胶耐热性能优异,但耐疲劳性能较差。

树脂类硫化剂是卤化丁基橡胶中广泛使用的硫化剂兼粘合剂。常用的有叔丁基苯酚甲醛树脂、镁螯合的叔丁基酚醛树脂等。酚醛树脂类硫化剂在硫化时,可能会同时发生橡胶碳链之间的交联和自身的聚合反应<sup>[6]</sup>,同时酚醛树脂类硫化剂本身容易存在残留单体,因此,需要在硫化时严格把控硫化剂的用量,并监测是否有残留物和新可提取物的检出。

### 2.2 硫化促进剂

硫化促进剂的种类较多,按照其化学结构,可以分为噻唑类、二硫代氨基甲酸盐类、秋兰姆类、醛胺类、胍类、黄原酸盐类、硫脲类、次磺酰胺类等,硫化促进剂种类及其代表性添加剂见表1。

表1 常见硫化促进剂种类及其代表性添加剂

种类	代表性添加剂
噻唑类	硫化促进剂 M (2- 巯基苯并噻唑)、硫化促进剂 DM (2,2' - 二硫代二苯并噻唑) 等
二硫代氨基甲酸盐类	硫化促进剂 PZ (二甲基二硫代氨基甲酸锌)、硫化促进剂 BZ (二正丁基硫代氨基甲酸锌)、硫化促进剂 EZ (二乙基硫代氨基甲酸锌) 等
秋兰姆类	硫化促进剂 TMTD (二硫化四甲基秋兰姆)、硫化促进剂 TMTM (一硫化四甲基秋兰姆)、硫化促进剂 TETD (二硫化四乙基秋兰姆)、硫化促进剂 DPTT [四硫化双(1,5- 亚戊基)秋兰姆] 等
醛胺类	硫化促进剂 H (乌洛托品) 等
胍类	硫化促进剂 D (N,N' - 二苯基胍) 等
黄原酸盐类	硫化促进剂 ZBX (丁基黄原酸锌) 等
硫脲类	硫化促进剂 NA-22 (亚乙基硫脲) 等
次磺酰胺类	硫化促进剂 CZ (N- 环己基 -2- 苯并噻唑次磺酰胺) 等

由于每种硫化促进剂都有自己的特点, 单一的硫化促进剂较难同时满足硫化速度快、稳定性好、硫化程度高的要求, 因此, 在药用卤化丁基橡胶塞的硫化过程中, 通常会将多种硫化促进剂混合使用, 以便在较大的范围内增加硫化的速度和程度, 减少副反应的发生<sup>[7]</sup>。例如噻唑类的硫化促进剂, 其硫化速度缓慢, 单用效果十分有限。而秋兰姆类属于超速促进剂, 可以与噻唑类、次磺酰胺类合用。同时, 次磺酰胺类促进剂含有防焦基团, 可以适当延长焦烧时间, 提升硫化胶性能<sup>[8]</sup>。

### 2.3 硫化活性剂

药用卤化丁基橡胶塞的硫化活性剂可以分为无机活性剂和有机活性剂两类。无机活性剂主要是金属氧化物、氢氧化物和碱式碳酸盐等, 例如氧化锌、氧化铅、氢氧化钙、碳酸铅等; 有机活性剂包括脂肪酸类、胺类、皂类等, 例如硬脂酸、二丁基油酸胺、硬脂酸锌等。考虑到环境保护及人体健康等因素, 现在大多数的硫化活性剂选用有机活性剂<sup>[9]</sup>。

## 3 硫化体系的检测手段

卤化丁基橡胶塞主要分为氯化丁基橡胶塞和溴化丁基橡胶塞, 在实际制备生产时, 由于原料活性不同, 产品需求不同, 其硫化配方体系组成会有较大差别。例如相对溴化丁基橡胶, 氯化丁基橡胶活性较低, 为提高生产效率, 在硫化时可能需要高活性硫化剂或高比例的硫化活性剂或促进剂。氯化

丁基橡胶和溴化丁基橡胶的硫化机理相似, 因此, 上述硫化体系中的各类硫化剂、硫化促进剂和硫化活性剂均可能应用在氯化丁基橡胶塞或溴化丁基橡胶塞的硫化中。在开展相容性研究时, 首先应充分收集了解所使用的橡胶塞的基本信息, 通过调研或筛查的方式了解其使用的添加剂种类和含量, 再针对性地进行添加剂的检测。

根据《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》, 部分添加剂需要重点关注或已被列为了密封件中慎用的添加剂品种, 这其中就包括了许多硫化体系组分, 例如硫、二正丁基硫代氨基甲酸锌、二硫化四甲基秋兰姆等。这些添加剂本身有致癌性或在制备药用卤化丁基橡胶塞的过程中发生反应, 生成有毒有害物质。这些有毒有害物质均可能在药物生产或运输储藏过程中迁移到药物制剂中, 对人体造成危害。为减少药用卤化丁基橡胶塞引入的潜在风险, 须在整个药品的生命周期内进行药品与药包材的相容性研究, 采取合适的方法进行提取和迁移的检测。

对于药用卤化丁基橡胶塞中添加剂的提取, 一般采用模拟溶剂作为提取溶剂, 对于一些特殊物质, 应采取极限萃取的方式进行提取。根据《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>, 模拟溶剂应充分考虑药品的理化特性, 可以选择不含活性成分的空白制剂溶液等溶剂作为模拟溶剂。考察添加剂的迁移情况时, 可以采用固



相萃取等方式提取富集其中的浸出物。常用的检测硫化体系添加剂的方法包括高效液相色谱法 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)、超高效液相色谱法 (Ultra-high Performance Liquid Chromatography, UPLC)、高效液相色谱-质谱联用法 (High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry, HPLC-MS)、气相色谱-质谱联用法 (Gas Chromatography Mass Spectrometry, GC-MS)、电感耦合等离子体发射光谱法 (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry, ICP-OES)、电感耦合等离子体质谱法 (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-MS) 等。

### 3.1 硫化体系组分的检测

硫磺 (硫) 是一种最早应用的硫化剂, 但是硫在丁基橡胶塞中的溶解性比较低, 当使用过量超过饱和时, 硫会形成喷霜现象, 破坏其在橡胶中的均匀分散情况, 同时影响包装药品的质量, 因此, 需要对其含量进行考察。对药用卤化丁基橡胶塞中硫磺的检测一般采用HPLC法<sup>[10-14]</sup>, 例如李春焕等<sup>[10]</sup>分别以无水乙醇和模拟溶剂为提取溶剂, 以0.1%乙酸水-甲醇-乙腈为流动相, 检测了橡胶塞中的游离硫; 冯靖等<sup>[11]</sup>利用二氯甲烷-无水乙醇为提取溶剂, 对橡胶塞中的硫进行回流萃取, 并采用含有三氟乙酸的乙腈-水体系为流动相, 对胶塞中硫的含量进行检测。类似的方法还有许多文献报道<sup>[12-14]</sup>, 这些方法均可实现对药用卤化丁基橡胶塞中可提取硫的提取和检测, 具有有效分离硫与其他抗氧化剂等干扰物的能力, 并且线性关系良好, 准确度和检测限高。所不同的是这些方法中使用的提取溶剂和流动相略有差别, 主要原因是由于这些方法检测的不仅是硫磺, 因此, 在选择提取溶剂和流动相时, 研究人员要充分考虑所有被提取物的溶解性和极性。

除硫磺外, 对叔辛基苯酚甲醛树脂也是常用的硫化剂。对叔辛基苯酚甲醛树脂是由对叔辛基苯酚和甲醛聚合而成。在实际的制备生产中, 对叔辛基苯酚甲醛树脂中常含有对叔辛基苯酚单体的残留物。对叔辛基苯酚对皮肤、眼睛和黏膜具有腐蚀性, 可引起充血、烧灼感等不良反应, 如果对叔辛基苯酚迁移至药物中, 则会影响药物的安全性和有效性。对叔辛基苯酚的检测常用HPLC<sup>[15]</sup>或UPLC<sup>[16-17]</sup>、GC-MS<sup>[18]</sup>等方法。李立根等<sup>[15]</sup>建立了

对叔辛基苯酚的HPLC检测方法, 并对6种提取介质中的对叔辛基苯酚进行了检测。张艳惠等<sup>[16]</sup>采用UPLC建立了对叔辛基苯酚的检测方法, 并对注射用益气复脉 (冻干) 与氯化丁基胶塞的相容性进行了研究和评价。唐翊<sup>[18]</sup>建立了GC-MS检测对叔辛基苯酚的方法, 并分析了对叔辛基苯酚在碘帕醇注射液中的迁移情况。

2-巯基苯并噻唑是应用最为广泛的噻唑类促进剂, 但其具有较强的毒性。由2-巯基苯并噻唑衍生出的次磺酰胺类促进剂是目前世界上使用最为广泛的促进剂, 次磺酰胺类促进剂热分解后可释放出2-巯基苯并噻唑, 并与脂肪酸锌盐活化剂形成活性促进剂络合物以加速硫化进程。噻唑类硫化促进剂通常采用HPLC方法进行检测<sup>[19-20]</sup>, 例如黄梓为等<sup>[20]</sup>采用HPLC建立了针对2-巯基苯并噻唑的检测方法, 并对注射用丹曲林钠中2-巯基苯并噻唑的迁移情况进行了评估。

秋兰姆类硫化促进剂可促使橡胶大分子进行交联, 但该类化合物的迁移可能对人体产生致癌、致畸作用, 造成用药安全隐患。秋兰姆类硫化促进剂可以采用HPLC-MS或HPLC方法进行定性定量分析。硫化双五甲撑秋兰姆的性质极不稳定, 在加热或高温硫化过程中硫化双五甲撑秋兰姆会分解成多种化合物。李志艳等<sup>[21]</sup>通过HPLC-MS法检测到硫化双五甲撑秋兰姆中含有多种组分, 通过对橡胶塞的提取检测, 发现了其中一种降解产物二硫化双五甲撑秋兰姆; 随后通过建立HPLC法检测二硫化双五甲撑秋兰姆, 实现了不同提取介质中二硫化双五甲撑秋兰姆的含量分析。

二甲基二硫代氨基甲酸铜也是一种常用的硫化促进剂, 其中二甲基二硫代氨基甲酸铜除作为硫化促进剂之外, 还可以用于杀菌剂或杀虫剂, 对人体具有急性毒性, 因此需要对其在橡胶塞和迁移至药品中的含量进行检测和分析。荣杰峰等<sup>[22]</sup>通过对提取方法、检测方法的考察, 最终建立了UPLC检测橡胶塞中二甲基二硫代氨基甲酸铜含量的方法, 该方法简便、快速、灵敏, 可满足橡胶塞中二甲基二硫代氨基甲酸铜的测试要求。

硫化过程中如使用含有金属元素的硫化活性剂, 例如氧化锌等, 可能会向药用胶塞中引入金属元素或离子。这些金属元素或离子如果迁移至药品中, 则会影响药物的质量安全。药用卤化丁基橡胶

塞中的金属元素或离子的检测一般采用ICP-OES<sup>[23]</sup>或ICP-MS<sup>[24]</sup>法,可以根据样品中元素的含量和检测灵敏度要求选择具体的方法。王悦雯等<sup>[23]</sup>参考YBB00042005-2015中供试液的制备方法对胶塞中的金属元素进行了提取,采用ICP-OES建立了7种金属元素的含量测定方法,并应用在10批药用胶塞的金属元素含量检测中。李海燕等<sup>[24]</sup>采用5种不同的溶剂对氯化丁基胶塞进行提取,采用ICP-MS检测了11种元素的含量,并检测了药物中的元素迁移情况。

### 3.2 硫化体系组分反应产物的检测

在相容性研究中,除关注硫化体系中的添加剂本身外,还应关注这些添加剂的反应产物或降解产物。在制定相容性研究方案时,通过调研或筛查的方式获取添加剂信息后,应对胶塞中需要检测的添加剂进行机理研究,即了解添加剂在高温高压或长期放置时是否会发生降解等变化,同时研究所检测添加剂在橡胶塞制备中的反应过程,充分掌握其反应后的可能产物,建立对这些降解产物或反应产物的检测方法,预见性地制定胶塞中硫化体系组分反应产物的相容性研究方案。

例如上文提到的2-巯基苯并噻唑,本身可以作为硫化促进剂,同时次磺酰胺类促进剂热分解后也可释放出2-巯基苯并噻唑,因此,若胶塞中含有次磺酰胺类促进剂,需要考虑对2-巯基苯并噻唑进行检测分析。另外,硫化促进剂中的秋兰姆、硫代氨基甲酸酯等类的添加剂,不仅本身具有一定的毒性,在药用卤化丁基橡胶塞的硫化过程中易发生反应,生成仲胺,而仲胺在空气或氮氧化合物的作用下生成稳定的*N*-亚硝胺<sup>[25]</sup>。*N*-亚硝胺是一种基因毒性杂质,在胶塞与药品的长期接触中,可能会迁移至药物中引发药物安全风险,因此,若橡胶塞中含有秋兰姆、硫代氨基甲酸酯等类的添加剂时,有必要对产物*N*-亚硝胺进行质量控制。

由于*N*-亚硝胺或*N*-亚硝胺类物质在胶塞或迁移至药品中的含量非常低,同时对于其限度标准也非常低,因此一般采用GC-MS对*N*-亚硝胺类物质进行检测。蔡锦安等<sup>[26]</sup>对橡胶材料中*N*-亚硝基-*N*-甲基苯胺、*N*-亚硝基-*N*-乙基苯胺及*N*-亚硝基二苯基胺这3种物质进行了含量测定,采用固相微萃取的方法对样品进行了前处理后用GC-MS进行检测,该方法操作简单、灵敏度高。颜林等<sup>[27]</sup>

应用GC-MS方法对复方电解质溶液中*N*-二甲基亚硝基和*N*-二乙基亚硝基的迁移含量进行分析,具有较高的检测灵敏度。赵画等<sup>[28]</sup>采用了气相色谱-热能检测器法(Gas Chromatography Thermal Energy Analysis, GC-TEA)对药用胶塞中的11种*N*-亚硝胺类物质进行了考察,其检测灵敏度高且重复性好,可以满足欧盟规定的亚硝胺浸出不得超过 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 弹性体,亚硝基类物质浸出不得超过 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 弹性体的要求<sup>[3]</sup>。同时,张芳芳等<sup>[29]</sup>还考察了GC-TEA和气相色谱串联质谱法(GC/MS/MS)在不同的介质中提取11种亚硝胺类物质的提取量,为亚硝胺类物质的质量控制提供了参考。刘爱娟等<sup>[30]</sup>建立了12种*N*-亚硝胺的GC-MS检测方法,实现了12种*N*-亚硝胺的良好分离,灵敏度高,特异性强。

通过以上分析可以看出,硫化体系的组分种类较多,不仅需要关注和检测直接添加物,还需要关注其降解或反应生成的产物,不同硫化添加剂的配合使用也会使得检测更加复杂。因此,需要对胶塞中的添加剂尽可能地提取和检测,再有目的地对药物迁移进行分析,评价其安全性。

### 4 硫化体系检测结果的评估

对药用卤化丁基橡胶塞中添加剂检测结果的评估,一般是基于对胶塞中添加剂种类的了解和提取检测结果,对检测到的添加剂或其产物迁移至药物中的成分进行含量测定,同时查询毒理数据库,获得各成分的成人每日允许最大暴露量(Permitted Daily Exposure, PDE),通过迁移至药品中的各成分含量及其PDE值的对比,判定包装系统是否与药物相容。如果考察的已知成分含量低于PDE值,则一般认为由该成分导致的安全性风险小。

不同添加剂的PDE值可以通过查询数据库获得,比如元素锌,根据人用药品技术要求国际协调理事会(The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q3D号文件《元素杂质指南》(Guideline for Elemental Impurities),其PDE值为 $1300 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对于PDE值无法直接获取的添加剂,如果可以获得动物的无毒性反应剂量(No Observed Effect Level, NOEL)以及最低无毒性反应剂量(Lowest Observed Effect Level, LOEL)数据,可以参考ICH Q3C,计算得到其PDE数据<sup>[31-32]</sup>。



根据《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》,对于无法获得PDE值的添加剂,并且没有进行相关毒性试验时,可以采用安全性阈值(Safety Concern Threshold, SCT)或界定阈值(Qualification Threshold, QT)进行评估<sup>[3]</sup>。对于已知结构的添加剂,如果检测出添加剂的每日总摄入量低于SCT值,一般无需做进一步的研究,可以确认其安全性。对于不含有警示结构的非致癌毒性浸出物,如果每日最大摄入量小于QT值,也无需进行安全性评估;对于吸入制剂, SCT为 $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ , QT值为 $5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ;对于注射途径,可以参考上述评估思路,但是目前还没有官方发布的权威数据<sup>[31-32]</sup>。

《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》中特别指出,对于毒性特别强的物质,例如硫化过程中可能产生的反应产物,强致癌物亚硝胺和致敏剂2-巯基苯并噻唑等,均会对人体产生较大危害,这些物质需要特殊关注,不能采取上述阈值的方式进行评估,需根据具体情况制定更低的可接受限度<sup>[3]</sup>。

## 5 总结与讨论

硫化体系是药用卤化丁基橡胶塞中必不可少的添加剂,并且不同的硫化组分互相配合使用,配方复杂。鉴于药用卤化丁基橡胶塞配方的复杂性、应用的广泛性、重要性、所包装药物的多样性,药用卤化丁基橡胶塞与药品的相容性研究对于保证药品的安全有效至关重要。本文主要介绍了药用卤化丁基橡胶塞中硫化体系的主要分类、作用机制,归纳总结了不同种类的添加剂及其检测手段和评价方式。

通过对硫化体系添加剂的研究,在开展此类添加剂与药物相容性研究的时候,应重点关注两方面的风险点。首先,由于硫化体系本身较为复杂,多种添加剂可供选择并且可以配合使用,因此在开展相容性研究时,应尽可能多地了解所检测药用卤化丁基橡胶塞的基本信息,检测不同种类的硫化剂,考虑各种不同的硫化剂与硫化助剂组合,再根据提取到的添加剂种类对其进行药品迁移的考察。其次,硫化体系中一些组分,其本身反应产物或降解产物具有较高的毒性,如2-巯基苯并噻唑和亚硝胺类,应重点关注这些物质,采取极限萃取的方式进行提取检测,并根据具体情况制定更低的可接

受限度评估其安全性。

随着研究人员对药用卤化丁基橡胶塞与药物相容性研究工作的不断深入,相容性问题的理论研究和认知水平也在不断提高。但同时相容性研究还存在着许多困难,尤其是各类添加剂对药品的安全性影响的评估,需要药包材生产和使用企业、检验检测单位、监管部门的共同努力。为了从根本上降低药用卤化丁基橡胶塞与药品的相容性风险,药包材生产企业和研究人员已经开始研发无硫或无锌的硫化体系,同时开展新型材料、涂膜或覆膜胶塞的研制,进一步减少安全隐患。

除硫化体系外,药用卤化丁基橡胶塞的配方体系还包括生胶体系、填充补强体系、增塑体系和防老体系等。这些体系也同样会存在组分的残留、组分的降解或促使新物质的生成等问题,同时不同体系间的组分也会相互作用、相互影响。因此,在开展药用卤化丁基橡胶塞与药品的相容性研究时,也需要对这些配方体系中的组分进行调研、筛查、检测与安全性评估。本文以硫化体系为例,期望以此类推至各配方体系中组分的检测与评估,有助于药用卤化丁基橡胶塞与药品相容性研究的开展,有利于药用卤化丁基橡胶塞类药包材的监管,进一步保障上市药品的安全有效。

## 参考文献:

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[S]. 1999.
- [2] European Medicines Evaluation Agency. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials[S]. 2003.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[S]. 2018.
- [4] 王国勤, 吕贻胜, 伍胜利. 药用包装卤化丁基胶塞的药物相容性及其发展趋势[J]. 中国包装, 2010, 30(7): 49-51.
- [5] Lewis WK, L Squires, RD Nutting. Mechanism of Rubber Vulcanization with Sulfur[J]. Industrial & Engineering Chemistry, 1937, 29(10): 1135-1144.
- [6] He XR, H Yu, YQ Rong, et al. A Study of Non-Isothermal Kinetic Reaction for Vulcanization of Chloride Butyl Rubber via Phenol Formaldehyde Resin[J]. International Polymer Processing, 2014, 29(3): 342-349.

- [7] Hernández M, J L Valentín, M A López-Manchado, et al. Influence of the Vulcanization System on the Dynamics and Structure of Natural Rubber: Comparative Study by Means of Broadband Dielectric Spectroscopy and Solid-State NMR Spectroscopy[J]. *European Polymer Journal*, 2015, 68: 90-103.
- [8] 辜倩, 朱碧君. 药用橡胶中常用硫化体系及应用研究[J]. *药品评价*, 2021, 18(15): 905-908.
- [9] 李志艳, 张毅兰. 硫化配合体系在药用橡胶中的应用及相容性研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(1): 106-111.
- [10] 李春焕, 薛维丽, 邢晟, 等. 高效液相色谱法检测溴化丁基胶塞中11种抗氧化剂及游离硫的浸出量及迁移量[J]. *分析试验室*, 2020, 39(1): 91-96.
- [11] 冯靖, 蔡心怡, 刘言. 药用丁基胶塞中抗氧化剂-BHT和硫化剂-可提取硫的测定[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(4): 702-706.
- [12] 李槌, 梁婷婷, 孙会敏. HPLC法测定注射用冷冻干燥用卤化丁基橡胶塞中抗氧化剂1010及硫化剂在药液中的迁移[J]. *中国药事*, 2019, 33(3): 283-289.
- [13] 李槌, 杨会英, 王峰, 等. 药用卤化丁基橡胶塞中可提取硫的检测研究[J]. *中国药事*, 2014, 28(11): 1257-1260.
- [14] 朱碧君, 李婷婷, 孙会敏, 等. HPLC法同时测定药用卤化丁基胶塞中5种抗氧化剂和游离硫的含量[J]. *中国药房*, 2018, 29(18): 2475-2479.
- [15] 李立根, 吴莹, 张毅兰. 药用胶塞硫化剂对叔辛基苯酚甲醛树脂中对叔辛基苯酚的测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(5): 614-617.
- [16] 张艳惠, 李海燕, 岳洪水, 等. 注射用益气复脉(冻干)与氯化丁基胶塞相容性研究中抗氧化剂和硫化剂的含量测定[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(3): 496-500.
- [17] 刘艳, 金华, 金鹏, 等. 注射用硫酸奈替米星中11种胶塞添加剂的迁移研究[J]. *中国卫生产业*, 2018, 15(35): 170-171, 189.
- [18] 唐翊. GC-MS法测定碘帕醇注射液中对叔丁基苯酚与BHT的含量[J]. *中南药学*, 2019, 17(7): 1104-1107.
- [19] 翟小语, 吴莹, 张毅兰. HPLC法同时测定医用橡胶中4种添加剂[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(9): 1202-1207.
- [20] 黄梓为, 方旻, 谢新艺. 2-巯基苯并噻唑在注射用丹曲林钠中的迁移试验及其评估[J]. *广东化工*, 2021, 48(15): 23-25.
- [21] 李志艳, 高大林, 张毅兰. 药用橡胶中硫化促进剂四硫化双五甲撑秋兰姆降解产物的测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(10): 1503-1507.
- [22] 荣杰峰, 毛树禄, 钟坚海, 等. 超高效液相色谱法测定橡胶产品中的二甲基二硫代氨基甲酸铜[J]. *橡胶工业*, 2017, 64(4): 245-248.
- [23] 王悦雯, 姚丹, 陈蕾, 等. ICP-OES法测定药用卤化丁基橡胶塞中7种金属元素的浸出量[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(5): 879-883.
- [24] 李海燕, 潘超, 岳洪水, 等. 氯化丁基胶塞中11种无机元素含量的电感耦合等离子体发射光谱-质谱法测定[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(8): 1559-1564.
- [25] 孟伟娟, 邱迎昕, 俞培富, 等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(11): 1860-1867.
- [26] 蔡锦安, 刘志健, 袁嘉伟, 等. 固相微萃取/气相色谱-质谱联用法测定橡胶密封材料中N-亚硝胺[J]. *分析测试学报*, 2016, 35(2): 245-248.
- [27] 颜林, 方旻, 邓颖敏, 等. 药用包装卤化丁基胶塞中亚硝胺在复方电解质注射液中的迁移研究[J]. *中国包装*, 2021, 41(4): 31-33.
- [28] 赵画, 张芳芳, 王蓉佳, 等. 气相-热能色谱法测定药用丁基胶塞中11种N-亚硝胺及亚硝胺可生成物的提取量[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(9): 1653-1658.
- [29] 张芳芳, 王蓉佳, 蔡荣, 等. 医药包装弹性体密封件提取液中亚硝胺的测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2020, 51(5): 632-636.
- [30] 刘爱娟, 刘雪婷, 薄晓文, 等. 气相色谱-串联质谱法测定医用橡胶弹性体中的12种N-亚硝胺残留量[J]. *分析科学学报*, 2021, 37(6): 783-788.
- [31] 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 等. 《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》解读——提取迁移试验方法设计[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(15): 1738-1742, 1748.
- [32] 马玉楠, 马磊, 蒋煜. 药品与包装材料相容性研究相关指导原则解读——试验结果的评估[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(8): 940-943.

(收稿日期 2022年2月17日 编辑 王雅雯)