

药用丁基胶塞灰分的热重分析条件优化

徐晶莹, 赵成哲

(江苏华兰药用新材料股份有限公司, 江苏 无锡 214443)

摘要: 针对药用丁基胶塞的灰分指标, 考察了热重分析法的反应温度和恒温时间对测试结果的影响, 优化了热重分析法测定胶塞灰分的检测方法。方法测得的胶塞灰分值相对标准偏差为 0.01%, 且测试耗时少于 1 h。在缩短检测时间的同时, 检测结果的准确性和重现性均优于用方法 YBB00262005 和方法 ASTM D6370-99 检测所获得的结果。

关键词: 胶塞; 热重分析法; 灰分

中图分类号: O657.99

文献标志码: B

文章编号: 1006-3757(2013)03-0171-04

药用丁基胶塞(以下简称胶塞)是输液、粉针、冻干等注射类药品所必须的包材之一。作为与药品直接接触的包材, 胶塞的产品质量与药品的安全性直接相关^[1-4]。

目前, 中国药用包装企业对胶塞灰分的测定方法, 均按照 YBB00262005^[5]中介绍的方法: 即先炭化, 后灼烧灰化。该方法与国标 GB/T 4498-1997^[6]中规定的测试方法相同。该法适用性广, 但是实验准备的时间长, 测试耗时多, 操作也较为繁琐。同时, 王备战^[7-10]等也对橡胶灰分测试过程中的操作步骤及关键点进行了论述。美国材料试验协会 ASTM D6370-99^[11]规范中推荐了采用“热重法”分析橡胶组分。该法操作简便, 大大提高了检测效率和节省人力, 不过该方法侧重于橡胶的组分分析, 其推荐的测试条件并非专为测定胶塞灰分而设定。为此, 本文利用热重分析仪, 优化设计了一套快速测定胶塞灰分的检测方法。

1 实验部分

1.1 仪器及原材料

热重分析仪, TG209F3, 耐驰科学仪器商贸有限公司; 马弗炉, KSW-4D-11, 上海华联环境试验设备有限公司; 胶塞, 江苏华兰药用新材料股份有限公司产品; 炭黑, N220, 上海立事化工实业公司。

1.2 实验设计

胶塞主要由聚合物(橡胶、硫化剂、配合剂)和

无机填料(陶土、炭黑)构成。灰分测试过程中, 胶塞组分中的聚合物将发生分解反应, 从胶塞中脱离。炭黑与空气中的 O₂ 反应生成 CO 和 CO₂, 从胶塞中脱离。

为测试条件优化设计的 2 个参数: (1) 组分分解或反应的温度控制点; (2) 恒温时间, 即保证胶塞中的组分分解或反应彻底所需的时间。

2 结果与讨论

2.1 胶塞组分的分解或反应温度测试

2.1.1 胶塞中聚合物组分的分解温度

使用热重分析仪, 在氮气气氛下, 将胶塞样品以 20 °C/min 的升温速率从室温升温至 800 °C, 所获得的升温曲线见图 1。从图中可以看出, 胶塞中聚合物的分解温度为 372.5 °C。

2.1.2 炭黑的反应温度

药用丁基胶塞不同于其它橡胶产品, 胶塞中炭黑的主要作用是调色, 所以胶塞组分中炭黑的含量很少, 约 0.03%, 在胶塞的热重分析图中难以体现出炭黑的分解温度。为此, 使用纯炭黑, 在空气气氛下, 将炭黑以 20 °C/min 的升温速率从室温升温至 800 °C, 所获得的升温曲线见图 2。从图中可以看出, 炭黑的反应温度为 599.7 °C。

通过聚合物分解温度和炭黑反应温度的热重分析测试可知, 胶塞中可分解或反应的组分的温度控制点可设定为 600 °C。

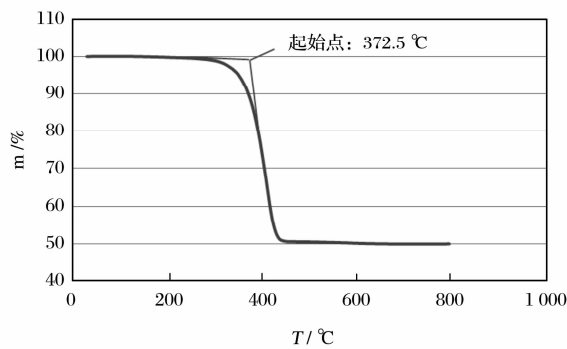


图 1 胶塞的热重分析曲线(氮气气氛,升温速率:20 °C/min)
Fig. 1 Thermogravimetric curve of stopper
(N₂ atmosphere, heating rate: 20 °C/min)

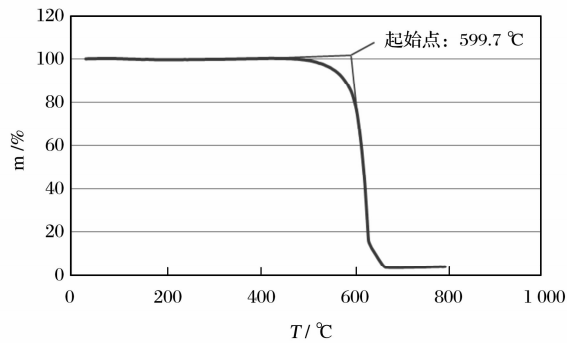


图 2 炭黑的热重分析曲线(空气气氛,升温速率:20 °C/min)
Fig. 2 Thermogravimetric curve of carbon black
(air atmosphere, heating rate: 20 °C/min)

2.2 恒温时间测试

在胶塞灰分测定的温度控制点确定之后,需进一步测试炭黑的完全反应时间和胶塞的恒温时间,从而获得一个最佳的灰分测试恒温时间。

2.2.1 炭黑的完全反应时间

为测试炭黑的完全反应时间,将炭黑在恒温 600 °C,空气气氛下进行热重测试,所获曲线见图 3。在图 3 中可以看出,炭黑在恒温 600 °C 下 15 min 时即完全反应,继续升温至 800 °C,并未发现质量损失。因此可知,炭黑在 600 °C 恒温 15 min 以内,可以反应完全。

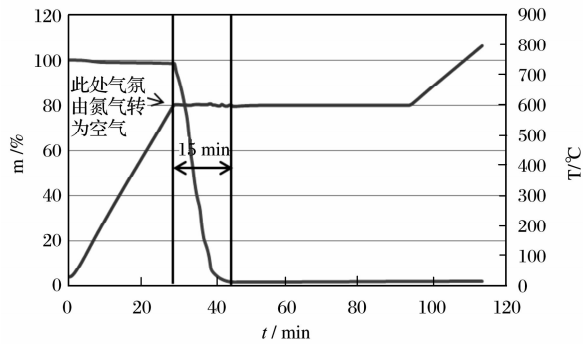


图 3 炭黑反应热重分析曲线(空气气氛,升温速率:20 °C/min)
Fig. 3 Thermogravimetric curve of oxidation reaction of carbon black (air atmosphere, heating rate: 20 °C/min)

2.2.2 胶塞的恒温时间

为测试胶塞的恒温时间,将温度设定为恒温 600 °C,分别测试从 0 ~ 30 min,共 7 个时间段的胶塞热失重情况,为保证测试的准确性,该项测试重复进行 3 次,取平均值。3 次测试均在同一天进行,测试步骤为取 10 ~ 12 mg 剪碎的样品,在氮气气氛中以 20 °C/min 的速度升温至 600 °C,在空气气氛中恒温不同时间。不同恒温时间下的 3 次测试数据详见表 1,取该表平均值数据作图见图 4。

表 1 胶塞不同恒温时间下的热失重测试数据

Table 1 Thermogravimetric data for stoppers within different constant-temperature times (%)					
600 °C 恒温时间/min	第 1 次测试	第 2 次测试	第 3 次测试	平均值	相对标准偏差
0	49.41	49.50	49.53	49.48	0.13
5	49.17	49.21	49.27	49.22	0.10
10	49.13	49.13	49.21	49.16	0.09
15	49.17	49.12	49.20	49.16	0.08
20	49.19	49.17	49.19	49.18	0.01
25	49.19	49.18	49.16	49.17	0.03
30	49.23	49.17	49.16	49.19	0.08

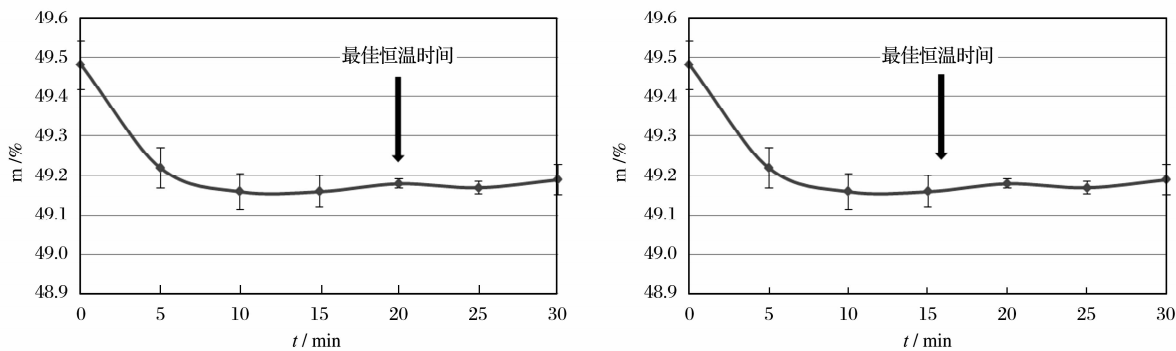


图 4 胶塞不同恒温时间下的热失重标准曲线

Fig. 4 Thermogravimetric calibration curve for stoppers within different constant-temperature times

从表 1 中可以看出,胶塞在 600 ℃ 恒温 10 min 左右质量已趋于恒定,而恒温 20 min 时,相对标准偏差达到最小值,为 0.01%。

图 4 可以直观地表示出胶塞的热失重情况。在恒温 10 min 时,胶塞的质量已没有明显的变化,在恒温 20 min 时其相对标准偏差达到了最小值。因此可以确定,胶塞的恒温时间以 20 min 为最佳值。

2.3 胶塞灰分测试条件确定

综上所述,本文确定的胶塞灰分测试条件为:使用热重分析仪,在氮气气氛下以 20 ℃/min 的升温

速率从室温升温至 600 ℃,转为空气气氛,并保持恒温 20 min 后结束测试。

上述方法测试耗时在 1 h 之内,比目前通用的 YBB 00262005 规定方法节省了 7 h 以上的测试时间,比 ASTM D6370-99 方法节省了 1.5 h。因此,采用该方法可大大提高胶塞灰分的测试效率。

2.4 3 种测试方法对比

为确定本文所述方法的准确性和重现性,分别采用 3 种胶塞灰分的测试方法进行了对比测试,测试数据及胶塞灰分的理论计算值见表 2。

表 2 胶塞灰分测试结果

Table 2 Comparative results for total ash of stoppers

方法	样品量/mg	灰分平均值/%	相对标准偏差/%	实验耗时/h
YBB00262005	1000	49.60	0.08	>8
ASTM D6370-99	10 ~ 12	49.19	0.09	2.5
本文方法	10 ~ 12	49.18	0.01	<1

从表 2 中可以看出,胶塞灰分的理论计算值为 49.25%,按 YBB00262005 传统灼烧测试灰化的方法,测得的灰分值明显偏高,其可能的原因有 3 点:(1)该方法使用的胶塞质量较大,约 1 g,胶塞堆积在坩埚内,使坩埚底部的样品过厚,不易烧透;(2)胶塞颗粒过大,比表面积较小,受热不充分、不均匀;(3)胶塞经灼烧后需转移至干燥器内降温后才能称量,该过程中灰化后的残渣极易吸收空气中的水分而导致灰分值偏高。

相比之下,样品量少、全程在密闭空间内操作的热重分析法避免了上述 3 个偏差产生点,所以 ASTM D6370-99 和本文方法所测试的灰分值都比

YBB00262005 方法的准确度高。同时由于热重分析仪本身带有一定的系统误差,而 ASTM D6370-99 方法由于设置的程序段多,耗时长,导致其基线漂移大,所以其重现性低于本文方法。

4 结论

- (1)通过对胶塞灰分测试条件的探索,本文优化设计了一套快速测定胶塞灰分的检测方法:使用热重分析仪,在氮气气氛下以 20 ℃/min 的升温速率从室温升温至 600 ℃,转为空气气氛,并保持恒温 20 min 后结束测试。
- (2)利用本文所述方法测得的胶塞灰分值准确

性高,重现性好,优于目前常用的 YBB00262005 和 ASTM D6370-99 方法,而且该方法用时短,可大大提高胶塞灰分的测试效率.

参考文献:

[1] 张雪梅,董旭,徐飞. 丁基胶塞对大输液不溶性微粒的影响及解决方法[J]. 齐鲁药事,2011,30(4): 241-242.

[2] 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,2010,7: 49-51.

[3] 刘彬,钱夕霞,全红,等. 丁基胶塞清洗工艺对药品(粉针剂)澄清度的影响[J]. 河北化工,2007,5:52-54.

[4] 陆敏,徐娜,董诗成. 药用丁基胶塞产品质量主要影响因素的研究[J]. 安徽化工,2012,38(6):27-30.

[5] 国家食品药品监督管理局. YBB00262005 橡胶灰分测定法[S].

[6] 全国橡胶与橡胶制品标准化技术委员会. GB/T 4498-1997 橡胶 灰分的测定[S].

[7] 王备战. 对橡胶瓶塞炽灼残渣检查方法的二点看法[J]. 机电信息,2005,24: 54-55.

[8] 闫春芝,赵红彦. 对丁基胶塞灰分、针刺落屑及不溶性微粒的探讨[J]. 医药世界,2006,4:116-117.

[9] 朱艳梅,李昂,韩颖. 含氯橡胶灰分测定方法的研究[J]. 特种橡胶制品,1981,6:32-33.

[10] 赵艳芬. 橡胶灰分测定的不确定度评定[J]. 橡胶科技市场,2005,13:12-13.

[11] 美国材料与试验协会(US-ASTM). ASTM D6370-99 (2003) 用热重力法对橡胶组成分析的标准试验方法[S].

Rapid Determination of Total Ash in Rubber Stoppers
by Thermogravimetric Analysis

XU Jing-ying,ZHAO Cheng-zhe

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

Abstract: A rapid method to determine the total ash content in rubber stoppers is established using thermogravimetric analysis. The effect of different testing conditions on the results is studied as well. The relative standard deviation of the total ash obtained is 0.01% and the experimental time is less than 1h. The repeatability and accuracy of this method have been demonstrated better than that of YBB00262005 and ASTM D6370-99 methods.

Key word: rubber stoppers; thermogravimetric analysis; total ash

Classifying number: O657. 99