

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.05.031

聚氯乙烯与非聚氯乙烯药品包装材料对大容量注射液药品质量的影响及发展趋势*

那一凡, 齐文渊, 倪倩, 解晨曦, 谭玲[△]

(北京医院药学部·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究所·北京医院临床试验研究中心, 北京 100730)

摘要:目的 探讨聚氯乙烯(PVC)与非PVC药品包装材料(简称药包材)对大容量注射液(简称大输液)药品质量的影响。方法 查询相关文献、指导原则及法规,从塑化剂迁移、药物吸附性、生物安全性方面比较PVC及非PVC药包材对大输液药品质量的影响,并总结大输液药包材的发展趋势。结果 非PVC药包材在塑化剂迁移、药物吸附性、生物安全性方面均优于PVC药包材。结论 非PVC多层共挤输液膜材料已成为大输液药包材的发展方向。

关键词:大容量注射液;药品包装材料;聚氯乙烯;多层共挤膜;药品质量

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)05-0124-04

Effect of PVC and Non-PVC Drug Packaging Materials on the Drug Quality of Large-Volume Injection and Development Trend of Drug Packaging Materials

NA Yifan, QI Wenyuan, NI Qian, XIE Chenxi, TAN Ling

(Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital·Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation·National Center of Gerontology·Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science·Clinical Trial Center, Beijing Hospital, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To investigate the effect of polyvinyl chloride (PVC) and non-PVC drug packaging materials on the quality of large-volume injection (LVI). **Methods** The relevant literature, guiding principles and regulations were searched, the effects of PVC and non-PVC drug packaging materials on the quality of LVI were compared from the aspects of plasticizer migration, drug adsorption and biological safety, and the development trend of packaging materials of LVI was summarized. **Results** Non-PVC drug packaging materials were superior to PVC drug packaging materials in plasticizer migration, drug adsorption and biological safety. **Conclusion** Non-PVC multi-layer co-extruded film material has become the development direction of drug packaging material of LVI.

Key words: large-volume injection; drug packaging materials; PVC; multi-layer co-extruded film; drug quality

大容量注射液(简称大输液)是临床重要的治疗药品,通过输液向患者体内快速输注药物,补充营养,维护机体水、电解质与酸碱平衡,在危重患者的抢救中具有重要作用^[1]。由于大输液给药后药物直接进入人体组织或血液系统,被认为是风险程度较高的制剂之一。《国家药品不良反应监测年度报告(2019年)》显示,注射剂药品不良反应/不良事件占有所有剂型的63.3%,严重不良反应占74.3%^[2]。为此,比较了聚氯乙烯(PVC)与非PVC多层共挤膜药品包装材料(简称药包材)的优缺点,并分析美国、欧洲及我国相关监管政策,阐述大输液塑料包装材料中PVC与非PVC多层共挤膜对药品质量的影响及其发展趋势。

1 各种药包材的优势

药包材应在一定程度上保护药品不受外界环境影响,便于药品贮藏、运输、销售和使用^[3],用于大输液的药包材主要有玻璃和塑料。玻璃类由于质量大、易碎、二次清洗工序烦琐、易造成污染等,其应用范围受限,此类材料的大输液在欧美等西方国家已基本被淘汰。塑料类主要分为PVC和非PVC多层共挤膜,PVC材质开发较早,技术成熟,价格低,已被广泛应用,但在加工过程中需加入邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)等增塑剂,以及黏合剂等添加剂,可能会迁移到药液中,导致药液污染^[4-6]。制备过程中,聚合反应不可能100%完成,故PVC产品中往往会存在氯乙烯单体,可

*基金项目:国家科技重大专项课题[2017ZX09101001]。

第一作者:那一凡,男,满族,硕士,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yifan_na@163.com。

[△]通信作者:谭玲,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)010-85136032(电子信箱)tanling642003@126.com。

能影响药品质量;医疗机构产生的医疗垃圾大多需焚烧处理,而PVC材料制成的输液包装材料在焚烧过程中会产生有毒气体二噁英及多种含氯化合物,对生态环境造成污染。非PVC材质主要有3层共挤膜和5层共挤膜,其工艺采用热合法制成输液袋,不使用黏合剂与增塑剂,废弃物处理过程中不产生二噁英及含氯化合物。药品与药包材应具有良好的相容性,即药包材与药品间不会因为发生严重相互作用而改变药品的有效性和稳定性,进而产生安全性风险。国务院发布的《国家药品安全“十二五”规划》(国发[2012]5号)指出,包装材料相容性是监督管理部门的重点工作之一。《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(试行)》(国食药监注[2012]267号)明确指出,药品与药包材的相容性研究应在药品研发初期或选择药包材时进行,并贯穿于药品研发的整个过程。我国注射剂药品与药包材相容性主要围绕药包材可溶出成分及材料对药品有效成分的吸附进行讨论,包括提取试验、相互作用研究(包括迁移试验和吸附试验)和安全性研究。

2 输液药品与PVC和非PVC药包材的相容性

2.1 塑化剂迁移

传统PVC材料在加工过程中常用DEHP作塑化剂,该化合物具有很强的亲脂性,当与脂溶性药物接触或振摇后,DEHP发生迁移的可能性更大。潘宏华等^[7]研究发现,增塑剂DEHP在水、60%乙醇溶液、3%乙酸溶液、植物油中存放6个月后的迁移量分别为0.167 2, 0.397 0, 0.174 7, 0.471 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$,说明增塑剂在液体制剂中的迁移量与溶液的极性相关,极性越小,迁移量越大。张恩娟等^[8]的研究证明,输注紫杉醇超过5 h, DEHP溶出量逐渐增加。HANED等^[9]的研究证实,在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中,DEHP质量浓度分别为 $(4.31 \pm 0.5) \mu\text{g}/\text{L}$ 和 $(4.29 \pm 0.25) \mu\text{g}/\text{L}$,而在有效期为3年的塑料输液袋中,DEHP的含量增加了10倍,说明DEHP的迁移量会随着输液剂储存时间的延长而显著增加。GOTARDO等^[10]发现,使用PVC输液袋配置并输注环孢菌素,以0.9%氯化钠注射液为溶剂,分别配制1:20和1:100的环孢菌素注射液,环孢菌素与PVC输液袋接触3 h后,DEHP开始向注射液中迁移,DEHP的迁移量随输液时间的延长而增加,接触12 h后DEHP的质量浓度均最高,分别为4.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和3.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$,提示DEHP溶出量会随着药液与PVC输液袋接触时间的延长而增加。非PVC材质输液袋无需添加塑化剂,不存在DEHP溶出问题,故临床应用更安全。

2.2 药物吸附性

PVC材质的输液袋对亲脂性高的非离子型化合物

的吸附性较大。田丽珠^[11]的研究显示,多柔比星、地尔硫草、顺铂、环孢素在PVC材质输液袋中的吸附性均高于非PVC材质。黄义昆等^[12]、张毅兰等^[5]、KAMBIA等^[13]的研究均证实,氯丙嗪、硝酸甘油、地西泮在PVC材质输液袋中的药物含量与非PVC材质或玻璃瓶相比均呈下降趋势,且随着放置时间的延长,含量下降更明显。SÜRMELOĞLU等^[14]的研究证实,胰岛素注入PVC输液袋放置24 h后,含量下降约57%,而在聚丙烯输液袋中下降率为5%。潘文^[15]考察了氟尿嘧啶在非PVC多层共挤膜输液软袋、聚丙烯输液瓶和玻璃瓶中的吸附情况,结果显示,非PVC多层共挤膜和玻璃瓶对氟尿嘧啶无吸附性。上述研究提示,PVC材质的输液袋对部分药物具有明显吸附作用,而非PVC材质输液袋吸附作用可能较低。

2.3 生物安全性

输液药品在生产、储存、运输、销售及使用过程中,由于药品与药包材相互接触,导致从药包材或药物接触系统中迁移出的物质出现在药品中,进入人体后可能引发不良反应^[16]。PVC材料的安全性问题主要由于其在生产过程中添加的增塑剂导致,DEHP具有内分泌毒性、肝毒性、致癌性等多种毒性。任雪丹等^[17]采用大鼠经口染毒DEHP后发现,雌性和雄性大鼠白细胞总数、红细胞总数、平均血红蛋白含量等指标水平均显著下降($P < 0.05$)。MARTINEZ - ARGUELLES等^[18]的研究显示,大鼠子宫内暴露DEHP会导致肾上腺醛固酮间质细胞盐皮质激素受体表达减少,进而导致胚胎成年后睾酮分泌减少。GUO等^[19]的研究显示,慢性肾病患者接受透析时体内DEHP的含量升高,可能减弱甚至消除他汀类药物降低心血管疾病发生风险的相关作用。刘茜等^[20]参照三层(五层)共挤输液用膜(I)袋(标准号分别为YBB00102005 - 2015和YBB00112005 - 2015)相关标准,对2种产品共6个批次的非PVC多层共挤膜输液袋进行细胞毒性试验、细菌内毒素试验、致敏试验、皮内刺激试验、急性全身毒性试验、溶血试验等生物安全性检查,结果均符合国家标准。李晓春等^[21]同样对2种产品共6个批次的非PVC多层共挤膜输液袋进行上述生物安全性检查,结果均符合规定。说明由非PVC多层共挤膜材料制成的大输液包材安全性良好。

3 大输液包装材料的监管情况

3.1 我国的监管情况

相较于欧美等西方国家,我国药包材的相关立法起步较晚,但内容较全面。原国家药品监督管理局于2000年发布了《药品包装用材料、容器管理办法(暂行)》,将药包材分为3类,并实施注册管理,明确了药包材注册验收原则及标准规定,将药包材纳入药品监督

管理部门的监管范围^[22]。2001年,对《中华人民共和国药品管理法》进行了修订,首次增加了“药品包装的管理”章节,使药包材的生产与监督有法可依。2002年,颁布了《药品包装材料与药物相容性试验指导原则(试行)》(YBB00142002),对药包材相容性试验作出了具体规定,细化了药包材的日常监管^[23]。2004年,发布了《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》(局令第13号),规定生产、进口和使用药包材必须符合药包材国家标准,进一步强化了药包材的质量^[24]。由此,国家开始对药包材实施单独注册管理,直至国务院发布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号),将药包材、药用辅料单独审批改为在审批药品注册申请时一并审评审批(关联审批)^[25]。此外,由于注射剂给药后直接进入人体血液系统,危险性较高,原国家食品药品监督管理局制定了《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(试行)》(国食药监注[2012]267号),规范了化学药品注射剂与塑料包材相容性研究工作,保证了研究质量^[26]。该指导原则涉及塑料包装成分迁移、吸附的评估方法及材料安全性研究,对于有塑化剂等可迁移成分的药包材,推荐根据包装的安全性要求计算出分析评价阈值,高于分析评价阈值应进行生物安全评估。

3.2 欧美国家的监管情况

欧美国家在药包材相关立法方面早于我国。美国食品药品监督管理局(FDA)于1999年发布了*Guidance for Industry on Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; Availability*^[27],将药品包装容器的关注度进行了分级,并认为吸入用气雾剂、注射剂(包括注射液和注射用混悬液)与药包材相互作用的可能性最高。其中相容性的要求在第三章“包装组件的合格性确认和质量控制”中进行讨论,并认为按现行《美国药典》规定进行的体内和体外生物反应试验是材料安全性的充分证据。欧盟各国药包材的法规及指导原则主要有《欧洲药典(7.0版)》及*Guideline on plastic immediate packaging materials*^[28]。对于注射剂,前者详细列出了各种塑料包材的具体标准,如含或不含添加剂的聚乙烯材质容器、聚丙烯材质容器、含增塑剂的静脉输液用包装容器、用聚氯乙烯材质容器及聚酯树脂材质容器的相关标准,后者所涉及内容与我国《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(试行)》(国食药监注[2012]267号)基本一致。

4 药包材的发展趋势

由于非PVC多层共挤膜输液包材具有优良的药物相容性和生物安全性,已成为大输液包装材料的发展

方向。相较于PVC材质,非PVC多层共挤膜输液包材具有如下优势:生产过程中不添加增塑剂,故不产生增塑剂迁移问题;药物相容性较好,对多数药物不具有吸附作用;气体透过量较低^[29],可保持药物稳定;材料本身不含氯化物,在后续医疗废物处理中不污染环境。

非PVC多层共挤膜输液包材在欧美国家已应用多年。欧盟于2021年5月26日生效的《医疗器械法规》(2017/745,MDR)中明确指出,使用含有DEHP在内的生育毒性(CMR)类物质应评估其风险和收益或考虑使用替代材料;如果使用该类物质且含量超过总质量的0.1%,应在器械本身和/或各单元的包装上把此类物质清单,以及可能的残余风险、预防措施信息标记清楚^[30]。FDA早在2001年就完成了对PVC医疗器械释放DEHP的安全性评价,并指出DEHP肠内/外接触的可耐受摄入量分别为0.04 mg/(kg·d)和0.6 mg/(kg·d)^[31]。尽管如此,含有DEHP的PVC材料应用于输液包材和医疗器械时,理论上仍可得到FDA和欧洲药品质量管理局的批准,造成这一现象的原因可能为各国关于大输液塑料包装材料监管的侧重点不同。《美国药典》及相关规定侧重于生物安全试验,认为注射剂包装用塑料制品应通过体外、体内的生物试验,并满足Ⅵ级塑料的要求,即材料通过药典所规定的生物试验即可认为其对人体无害,则可获得批准。《欧洲药典》及相关规定侧重于对药包装材料原材料的质量控制,其中将PVC材质容器单独列出,并明确规定每类材料的性状、允许的添加剂种类及用量、浸出物、残留单体、限度等,还详细列出了塑料添加剂的分子式、结构式、化学名称等信息。但从近年来各国药品监管部门发布的相关法规和对DEHP毒性的深入研究来看,今后将更严格地限制甚至禁止PVC材料用于大输液及医疗器械。

我国的药品监管部门自2000年9月起就不再对PVC软袋包装输液生产线进行审批。中华人民共和国工业和信息化部于2010年12月发布了《部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录(2010年本)》,其中就包括输液用PVC软袋(不包括腹膜透析液、冲洗液用),且被标注为应立即淘汰的产品^[32]。这两项政策无疑为大输液塑料软包材向非PVC多层共挤膜输液材料的发展奠定了基础。

参考文献

- [1] 于淑岩. 我国大输液包装技术开发应用进展[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(4): 770-773.
- [2] 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2019年)的通告[EB/OL]. (2020-04-10)[2021-02-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202004/t20200410_

47300. html.
- [3] 刘言. 药品包装材料与药物相容性研究的现状及展望[J]. 天津药学, 2013, 25(6): 56-59.
- [4] 李晓春, 王莉芳, 徐长根, 等. 直立式聚丙烯输液袋的生物安全性评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(45): 195-196.
- [5] 张毅兰, 杨敏, 俞春伟. 聚氯乙烯输液袋增塑剂的释出和对药物的吸附[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(1): 52-55.
- [6] 贾江飞. 大容量注射液包材残留杂质的检测与监控[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [7] 潘宏华, 胡轶娟. 药品塑料包材中邻苯二甲酸酯类增塑剂向药品迁移的规律研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(34): 38-42.
- [8] 张恩娟, 陈琳, 曹健. 紫杉醇注射液配套输液器中邻苯二甲酸二辛酯的溶出性考察[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 698-700.
- [9] HANED Z, MOULAY S, LACORTE S. Migration of plasticizers from poly(vinyl chloride) and multilayer infusion bags using selective extraction and GC-MS[J]. Pharm Biomed Anal, 2018, 156: 80-87.
- [10] GOTARDO MA, MONTEIRO M. Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions[J]. Pharm Biomed Anal, 2005, 38(4): 709-713.
- [11] 田丽珠. 3种不同材质输液容器对8种药品的吸附性研究[J]. 中国民康医学, 2016, 28(7): 57-59.
- [12] 黄义昆, 马善祥. 聚氯乙烯、聚丙烯和玻璃3种输液包装材料对5种药物吸附性考察[J]. 柳州医学, 2009, 22(1): 51-53.
- [13] KAMBIA NK, DINE T, DUPIN - SPRIET T, et al. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 37(2): 259-264.
- [14] SÜRMELOĞLU N, NENNI M, FIRAT A, et al. Evaluation of regular insulin adsorption to polypropylene bag and polyvinyl chloride infusion set[J]. Int J Clin Pract, 2020, 75(4): e13895.
- [15] 潘文. 3种材质输液容器对氟尿嘧啶的吸附性考察[J]. 中国药师, 2009, 12(9): 1244-1245.
- [16] JENKE D. Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables[J]. Pharm Sci, 2007, 96(10): 2566-2581.
- [17] 任雪丹, 李诺, 吕中明, 等. 邻苯二甲酸二辛酯亚慢性暴露对SD大鼠血细胞的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(2): 140-143.
- [18] MARTINEZ - ARGUELLES DB, GUICHARD T, CULTY M, et al. In utero exposure to the antiandrogen di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases adrenal aldosterone production in the adult rat[J]. Biol Reprod, 2011, 85(1): 51-61.
- [19] GUO BC, KUO KL, CHEN CH, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate limits the pleiotropic effects of statins in chronic kidney disease patients undergoing dialysis and endothelial cells[J]. Environ Pollut, 2020, 267: 115548.
- [20] 刘茜, 亚小莉, 王莎莎, 等. 15版药包材标准下多层共挤输液用袋的生物安全性评价[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(7): 53-55.
- [21] 李晓春, 王莉芳, 徐长根. 4种药品包装材料的生物安全性评价[J]. 中国医药指南, 2019, 17(12): 48-49.
- [22] 国家药品监督管理局. 关于实施《药品包装用材料、容器管理办法》(暂行)加强药包材监督管理工作的通知[EB/OL]. (2000-10-08)[2021-02-05]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2001/content_60897.htm.
- [23] YBB00142002, 药品包装材料与药物相容性试验指导原则(试行)[S].
- [24] 国家食品药品监督管理局. 直接接触药品的包装材料和容器管理办法(局令第13号)[EB/OL]. (2004-07-20)[2021-02-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypf-gwj/ypfgbmgh/20040720010101543.html>.
- [25] 国务院. 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发[2015]44号)[EB/OL]. (2015-08-18)[2021-02-05]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [26] 国家食品药品监督管理局. 关于印发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(试行)的通知(国食药监注[2012]267号)[EB/OL]. (2012-09-07)[2021-02-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278.html>.
- [27] FDA. Guidance for Industry on Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; Availability [EB/OL]. (1999-07-07)[2021-02-05]. <https://www.federalregister.gov/documents/1999/07/07/99-17157/guidance-for-industry-on-container-closure-systems-for-packaging-human-drugs-and-biologics-chemistry>.
- [28] EMEA. Guideline on plastic immediate packaging materials[EB/OL]. (2005-05-19)[2021-02-05]. <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Plastic-Packaging-Materials-435903en.pdf>.
- [29] 王勇祥, 姜志英, 惠正新. 非PVC多层共挤输液用膜结构与阻隔性能研究[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(8): 82-83.
- [30] European Union. Directive (EU) 2017/2102 of the European Parliament and of the Council [EB/OL]. (2017-11-21)[2021-02-05]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017L2102>.
- [31] FDA. Safety assessment of Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2003, 18(1): 105.
- [32] 中华人民共和国工业和信息化部. 部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录(2010年本)(工产业[2010]第122号)[EB/OL]. (2010-12-06)[2021-02-05]. http://www.gov.cn/zwgk/2010-12/06/content_1760311.htm.

(收稿日期: 2021-04-20; 修回日期: 2021-07-21)