

各种大输液包装形式的特点和性能

曾艳*, 王博雅, 赵程程, 张文思, 王雅葳, 闫素英[#](首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R954 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)29-2779-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.29.33

摘要 目的:综述目前大输液市场各种包装形式的特点和性能。方法:检索国内外与大输液包装相关的文献,分析比较各种大输液包装形式的特点、吸附性与相容性、对患者院内感染率的影响及输液残液量。结果与结论:目前市场上主要有玻璃瓶、塑料瓶、非聚氯乙烯(PVC)输液袋、直立式聚丙烯(PP)袋4种大输液包装形式。不同的包装形式对不同药物的吸附性和相容性均有所区别,药物在非PVC输液袋中稳定性最佳,其次为玻璃瓶和PP瓶,药物在PVC袋的稳定性相对较差。塑料软袋输液实现了全封闭式输液,减少了患者院内感染率,提高了输液的安全性。双管输液软袋的残液量低于同容量的玻璃瓶、塑料瓶,单管输液软袋的残液量最大。非PVC输液袋、直立式聚丙烯袋使用优势较大,但非PVC输液袋价格较高,而直立式聚丙烯袋引入市场的时间尚短,还需要更多的时间来证明其优势。

关键词 大输液;包装形式;性能;吸附性;相容性;介绍

“大输液”是“大容量注射剂”的俗称,通常是指容量 ≥ 50 ml并直接由静脉滴注输入人体的液体灭菌制剂,临床上应用极为广泛。输液包材质量以及包装形式直接影响患者用药安全以及临床使用的便捷性。目前大输液市场主要为玻璃瓶、塑料瓶、非聚氯乙烯(PVC)软袋塑料包装及直立式聚丙烯(PP)袋包装;非PVC软袋包括双管双塞系统和单管单塞系统。本文通过检索国内外相关文献,对大输液包装的各种材质、形式的适宜性进行介绍。

1 大输液包装形式概述

大输液的包装从最早的全开放式到后来的半开放式,再到现在的全封闭式(见图1),期间经历170多年的历史。目前国内大输液包装形式主要为玻璃瓶、塑料瓶、PVC软袋、非PVC软袋、直立式聚丙烯袋5种形式。由于PVC软袋包装在生产时为使产品包装更加透明,需加入增塑剂邻苯二甲酸乙酯,此增塑剂会溶入药物被人体吸收,对人体造成伤害。故国家食品药品监督管理局在2000年9月停止了对PVC软袋包装输液生产线的审批,目前在输液市场上所占份额极小,所以在本文中不再对PVC软袋包装作重点叙述。

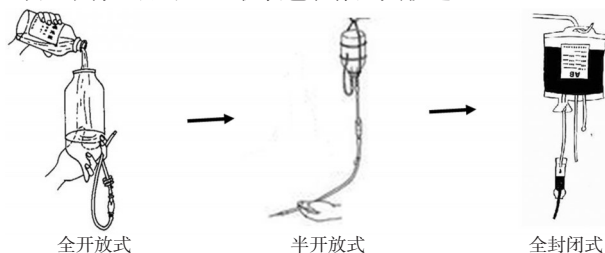


图1 大输液包装形式的发展进程

2006年之前,我国玻璃瓶输液市场占有率达70%以上,塑料瓶输液和非PVC软袋输液占有率约为30%^[1]。2010年我国大输液销量约为107亿瓶(袋),其中塑料瓶输液销量居于首位,占总销量的44%,玻璃瓶输液占32%,非PVC软袋输液占18%,直立式聚丙烯袋输液为5%^[2]。在欧美等国家,软袋、塑料瓶包装的输液产品已经成为市场主流,在美国达到90%,在

欧洲达到70%,在印度也达到了50%以上^[3]。塑料瓶、直立式聚丙烯袋包装的输液是未来市场主要增长点^[3]。

2 大输液包装形式特点

2.1 玻璃瓶

玻璃瓶成本低,对药物稳定性影响小,透明度好,直立式包装形式便于护士操作。但存在许多问题:首先重量大,体积大,运输不便;生产工艺复杂(洗瓶、灌装、加膜、加塞、轧铝盖、灭菌等),耗费水资源,需要较多人力成本,瓶盖可能发生松动,增加药液污染机会;玻璃瓶易破损、在运输过程中可出现不易察觉的脱片和裂缝现象;穿刺时胶屑易脱落,不溶性微粒可阻塞人体微循环;其半开放式体系,输液时必须经通气管路向溶液引入空气产生压力,增加空气中的灰尘和微生物由此进入玻璃瓶污染输液的机会^[2,4];可反复利用,增加了交叉污染机会,且不利于回收处理。

2.2 塑料瓶

塑料瓶包装具有运输方便和运费相对低廉的优势,且随着国内塑料瓶生产设备及配套的灭菌、灌装设备的国产化,塑料瓶逐渐成为输液包装的主流方式之一^[3]。塑料瓶输液包装技术,主要是以PP和低密度聚乙烯(LDPE)作为包装容器的材料^[5]。塑料瓶的优点是:重量轻,不易破损,有利于长途运输;化学稳定性、阻隔性、密封性以及与药物的相容性好,有利于药液的长期保存,如玻璃瓶输液只能存放1.5~2.5年,而PP瓶输液可存放3~5年;生产周期缩短,生产效率提高,输液生产过程中制瓶与灌装在同一生产区域,甚至在同一台机器进行,瓶子只需用无菌空气吹洗,甚至无需洗涤直接进行灌装;一次性使用,避免了旧瓶污染和交叉污染的情况;直立式包装便于护士操作。但是仍然存在一些问题:半开放式的输液方式,使用过程中仍需插入空气针,需建立空气通路,才能使药液顺利滴入,空气中的微生物及微粒仍可通过空气针进入输液,对人体造成伤害;透明度不如玻璃瓶,不利于输液澄明度检查;热稳定性劣于玻璃瓶,PP塑料瓶不耐低温,遇冷易脆、开裂,聚乙烯(PE)塑料瓶不耐高温,不能耐受美国FDA所要求的灭菌温度(121℃)^[4,6]。

2.3 软袋

目前我国大输液市场中软袋包装输液产品均为非PVC软袋包装。非PVC软袋的材质发展有两个阶段^[7]。

聚烯烃复合膜为早期产品,由于其生产过程及本身性质

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-83198352。

E-mail: monicazeng78@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-83198682。E-mail: yansuying10@sina.cn

的局限性,目前在制药工业输液剂中的使用正逐渐减少。目前被广泛使用的是聚烯烃多层共挤膜,以3层结构为主:内层为完全无毒的惰性聚合物,化学稳定性好,不脱落或降解出异物,通常采用PP、PE;中层为致密材料,具有优良的水、气阻隔性能,如PP、聚酰胺(PA);外层主要是提高软袋的机械强度,目前市场上软袋所采用的材料通常有PP、PA等^[9]。聚烯烃多层共挤膜软袋的特点是制袋过程不使用黏合剂、增塑剂,并且膜材无溶出、不掉屑,为输液软袋的安全使用提供了保障;膜材易于热封、弹性好、抗冲击,温度耐受范围广,既耐高温(可在121℃下灭菌),又抗低温(-40℃);透明度高,利于澄明度检查;化学惰性、药物相容性好,适宜包装各种输液;不含氯化物,用后处理时对环境无害;生产工艺简单、自动化程度高。另外,从膜生产工艺上要求,3层材料的熔点不同,从内到外逐渐升高,利于由内向外热合,使其更加严密牢固,这也是优于PVC材料(高频焊接由外向内进行)的一个方面。PP材料具有良好的水、气阻隔性能,与各种药液有很好的相容性,能保证药液的稳定性。但膜材价格较高,并且专用的制袋、灌封设备多为进口,价格高昂,因此其生产成本高于其他包装技术^[9]。

非PVC软袋包装均采用密闭式输液,自身具有平衡压力,无需引入外界空气便可维持人体循环的密闭系统,避免了空气污染的风险。但在软包装液体插入输液器通管中常有气体存在,更换液体会出现输液器滴壶中液体滴空,使输液管下段进入大量气体,如不及时处理有发生空气栓塞的可能^[10]。软包装输液过程中,若袋内压力过高时可出现药液自通气孔漏出现象,造成药液浪费。部分输液袋在插入输液针头后,输液时液体沿此针头外周渗漏,特别是反复插入时更易发生,造成药液浪费。软包装袋易受挤压,未排气前若挤压输液袋,液体易进入输液器,导致一次排气难以成功,而且容易造成药液浪费。目前软袋包括单阀、双阀(软、硬),双阀由于穿刺口细小,护士操作不便,在护理工作量大时,易导致护士刺伤。

非PVC软袋又分为单管单塞与双管双塞包装。双管双塞非PVC软袋输液泵入时有标准的容积泵管路连接,且在中途加药时双管双塞包装专口专用使用方便、卫生,输液泵入时勿需单独配管与输液泵管路配套,避免二次污染;玻璃瓶、塑料瓶、单管单塞非PVC软袋需要另配输液管才能与泵入管路配套。单管单塞接输注管时空气、细菌、病毒容易从已污染的输注点进入药液中,故双管双塞设计更合理、安全、可靠^[11]。在国外,加药操作在静脉药物配置中心(PIVAS)进行,双管双塞软袋应用比较广泛,但这种管口组建结构复杂,造价高,而国内应用单管单塞软袋输液较多。

2.4 直立式PP袋

直立式PP袋同多层共挤膜输液袋一样,可以采用密闭输液的方式,无需导入外界空气,有效地避免了二次污染。由于其可以直立摆放,和玻璃瓶和塑料瓶一样,符合医护人员的操作习惯,克服了多层共挤膜输液袋不能直立摆放、配液操作不便等缺点,提高了护理工作的效率,适用性更强。其材料具有无毒、无味、化学稳定性好、耐腐蚀、耐药液浸泡等优点,比其他材料更安全,适宜运输和储存。废袋焚烧以后的分解物无毒性,避免了医疗垃圾对环境的污染和危害,是输液行业的新技术成就^[8]。

3 大输液包装形式性能比较

3.1 4种主要输液包装形式的一般性能比较

4种不同输液包装形式的一般性能比较^[3,8-10]见表1。

3.2 不同输液包装形式对药物的吸附性和相容性比较

目前在我国,大输液的一项重要功能作为其他药物的

表1 4种不同输液包装形式的一般性能比较

包装形式	玻璃瓶	塑料瓶	非PVC输液袋	直立式聚丙烯袋
化学稳定性	较好	好	好	好
药物相容性	好	一般	好	好
抗冲击	差	好	好	好
坠落试验	差	较差	好	好
透明度	好	一般	好	好
灭菌后透明度	好	一般	好	好
温度适应性	差(低温)	差(PP低温)	好	好
隔氧性	好	一般	好	好
隔水性	好	一般	好	好
口部密封性	较差,易污染	好,不易污染	好,不易污染	好,不易污染
可回收性	很差(需进空气)	较差	好	好
胶塞接触药液	是,易污染	否,不易污染	否,不易污染	否,不易污染
是否易破损	是,脱落物和隐形裂伤易污染	否,无脱落物和隐形裂伤	否,无脱落物和隐形裂伤	否,无脱落物和隐形裂伤
使用方法	需空气回路,易二次污染	需空气回路,易二次污染	自身产生负压,无需空气回路,安全性高	自身产生负压,无需空气回路,安全性高
临床使用习惯	习惯	习惯	不习惯	习惯
生产安排	一般	不易停机	好安排	好安排
废料量	大	很少	很少	很少
运输	重量大,运费高,易破碎	重量轻,运费低,不易破损	重量轻,运费低,不易破损	重量轻,运费低,不易破损
价格及成本	价格低,成本低	价格高于玻璃瓶,成本与玻璃瓶相近	价格最高,成本最高	价格略低于软袋,成本略低于塑料瓶
毒性	无	无	无	无
环保问题	一般	无	无	无

溶媒,而不同输液容器的材质对药物的吸附性和与药物的相容性存在着差异,影响着药物的有效性和安全性。目前国内外有较多试验比较各种输液包材对药物的吸附性和相容性。

3.2.1 吸附性。药物吸附与解吸附存在一个平衡过程,药物吸附会受到输液容器材质的影响,对药品在不同输液容器材质中的吸附性进行考察可为临床合理选择输液容器及其他输液器材提供试验依据。

薛金华^[12]研究发现大多数药物如胺碘酮、川芎嗪、西咪替丁、克林霉素和地塞米松在非PVC软袋及玻璃瓶包装的输液中稳定,绝大多数药物48h内的含量变化均 $\pm 5\%$,说明非PVC软袋与玻璃瓶对这些药物吸附很小;而PVC输液袋对胺碘酮和氯丙嗪具有明显的吸附性。这3种不同材质对头孢唑辛钠和头孢他啶吸附性的区别不显著。

聂新华等^[13]发现PVC软袋对胰岛素、硝酸异山梨酯和硝酸甘油吸附较强,含量下降百分比与玻璃瓶比较具有统计学差异($P < 0.05$);在玻璃瓶中,硝酸异山梨酯和硝酸甘油含量为72.83%~81.86%,在非PVC软袋中为96.86%~96.95%,含量下降百分比与非PVC软袋比较具有统计学差异($P < 0.05$)。杨应霓等^[14]发现阿昔洛韦在PVC袋、非PVC3层复合膜输液袋及玻璃瓶中均较稳定,3组之间吸附性无显著性差异。

另有报道^[15]PVC材质的输液袋对环孢素有较强的吸附性。随着放置时间的延长,PVC对环孢素的吸附率增大,12h时最大吸附达38.66%,与同时间玻璃瓶比较具有显著性差异($P < 0.05$),应尽量避免使用。

有研究考察了非PVC、PP输液瓶和玻璃瓶3种材质输液容器对氟尿嘧啶^[16]和盐酸博来霉素^[17]的吸附性。结果显示,非PVC软袋和玻璃瓶对氟尿嘧啶和盐酸博来霉素无显著吸附;而PP输液瓶对这2种药物均有吸附性,其中在以5%葡萄糖氯化钠注射液为溶媒时对盐酸博来霉素的吸附性最强。临床使用这2种药物时避免选用PP输液瓶。

Beitz C等^[18]比较了LDPE瓶、玻璃瓶及PVC软袋对9种抗肿瘤药的吸附作用,包含了常见的细胞毒药物:卡铂、卡氮芥、阿糖胞苷、达卡巴嗪、氟尿嘧啶、吉西他滨、美法仑、甲氨蝶呤及长春瑞滨。结果显示卡氮芥于4℃下在玻璃瓶或LDPE瓶中均无吸附,室温下在LDPE瓶中有轻微吸附,在PVC袋中吸附更多;达卡巴嗪和美法仑在3种容器中均有吸附,其他药物浓度均未减少。结果表明,研究药物在3种容器中均较稳定,但在玻璃瓶中有最佳的稳定性,其次为LDPE瓶和PVC袋。

3.2.2 相容性。Kambia NK等^[19]将硝酸甘油、地西洋和氯丙嗪溶于5%葡萄糖或0.9%氯化钠中,比较PVC软袋和非PVC软袋与这3种药物的相容性。结果发现,在不避光的情况下存放8~48 h后,在PVC袋中存放的3种药物均产生沉淀,且含量减少;而在非PVC袋中的药物含量无变化,也无沉淀产生。

另有紫杉醇与玻璃瓶或聚乙烯瓶的相容性研究^[20]显示:溶于5%葡萄糖中的紫杉醇不应在玻璃瓶或PE瓶(ECOFLAC[®])中存放超过5 d,因为有白色沉淀产生,降低了紫杉醇的浓度(与初浓度相比降低12%~83%不等)。

有研究^[21]考察了溶于5%葡萄糖中的苯二氮草类药物分别与玻璃、PP、PVC容器的相容性,结果显示在3种容器中分别于不同温度下存放1个月后,玻璃和PP瓶中药物的浓度并未下降,而在PVC包装中药物浓度下降一半甚至更多。

以上研究结果显示,药物在非PVC软袋中稳定性最佳;其次为玻璃瓶和PP瓶,药物在PVC袋的稳定性相对较差。在临床使用中,需要根据药物和溶媒合理地选择输液容器。

3.3 输液开放系统和密闭系统对患者院内感染率的影响

临床使用时由于软袋的自收缩性,无需形成空气回路,利用外界大气压的挤压就可迫使药液滴出,避免了开放式输液方式的安全隐患,提高了输液的安全性^[22]。Tarriconel R等^[23]比较了使用输液软袋和玻璃瓶的住院患者的中心导管相关性血行感染(CLABSI)的发生率,发现使用输液软袋的患者CLABSI发生率要显著低于使用玻璃瓶输液的患者。

3.4 各种包装形式输液残液量的比较

输液完成后输液容器中残液量的不同,会导致产生的药液浪费量存在差异。Xin Zhou等^[24]比较了不同输液包装药液的残液量,发现双管输液软袋的残液量低于同容量的玻璃瓶、塑料瓶,单管输液软袋的残液量最大。当然残液量的多少除了与各种输液包装形式的类别有关,也与输液包装设计的细节相关,如瓶口或袋口设计成漏斗状的包装残液量较小。

4 结语

不同的输液包装形式有着各自的特点。经过文献比较,塑料瓶使用呈明显上升趋势;非PVC软袋使用优势较大,但是价格却显著高于玻璃瓶和塑料瓶;直立式PP袋似乎兼具了玻璃瓶、塑料瓶、软袋的众多优点,但是引入市场的时间尚短,还需要更多的时间来证明其优势。

参考文献

[1] 佚名.大输液包装塑料化带来的变局[J].中国包装工业,2008(7):38.
[2] 北京东方比特科技有限公司.中国大输液产品市场结构报告:2011版[R].2011-05.
[3] 北京华夏仲景医药信息咨询有限公司.大输液制剂市场研究报告2011年版[R].2011-06.
[4] 刘会泽,林宇.输液包装改革状况综述[J].科技咨询导报,2007(14):209.
[5] 国家食品药品监督管理局.国家药品包装容器(材料)标准:试行[S].2008-02-02.

[6] 韩方璇.国内大输液软包装材料的现状与发展[J].广东药学院学报,2000,16(4):297.
[7] 廖跃华,孙怀远,牛波.输液包装技术研究[J].包装工程,2005,26(5):242.
[8] 张欣,张文云.输液包装材料的现状及发展[J].天津药学,2011,23(4):73.
[9] 佚名.塑料软袋输液包装技术研究[J].中国包装工业,2010(7):56.
[10] 刘美玉,王蕾蕾,张喜峰.软包装输液在临床应用中常见问题分析及预防对策[J].中国医药指南,2010,8(30):125.
[11] 冯雅琳.非PVC软袋双管双塞输液包装的先进性、合理性[J].现代中西医结合杂志,2008,17(22):3496.
[12] 薛金华.3种不同材质输液容器对8种药物的吸附性研究[J].中国药事,2009,23(12):1205.
[13] 聂新华,阎翠环,陶金成.3种材质输液容器对药物的相容性及吸附性考察[J].中国药房,2005,16(16):1273.
[14] 杨应霓,李庆南,林振礼,等.阿昔洛韦在3种不同包装输液中的稳定性[J].中国现代应用药学,2006,23(8):809.
[15] 黄义昆,梁健成,马善祥.聚氯乙烯输液袋对环孢素的吸附性考察[J].中国药房,2008,19(4):298.
[16] 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.
[17] 潘文,黄天文,雷宇,等.3种材质输液容器对盐酸博来霉素A2和B2的吸附性考察[J].中国药房,2012,23(1):70.
[18] Beitz C, Bertsch T, Hannak D, et al. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions: comparison of polyethylene with other container materials[J]. *Int J Pharm*, 1999, 185(1):113.
[19] Kambia NK, Dinea T, Dupin-Sprieta 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.
[20] Sautou-Miranda V, Brigas F, Vanheerswynghels S, et al. Compatibility of paclitaxel in 5% glucose solution with ECOFLAC low-density polyethylene containers-stability under different storage conditions[J]. *Int J Pharm*, 1999, 178(1):77.
[21] Valérie Sautou-Miranda, Evelyne Levadoux, Marie-Thérèse Groueix, et al. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, 130(2):251.
[22] 郑光辉,王立梅.非PVC多层共挤膜软袋输液包装技术探究[J].河北化工,2011,34(3):53.
[23] Tarriconel R, Torbical A, Franzetti F, et al. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2010, 8:8.
[24] Xin Zhou, Li-Hua Chen, Suo-Di Zhai. Influence of different intravenous injection containers on residual liquid volume and its economic impact[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2010, 19(2):125.

(收稿日期:2012-10-25 修回日期:2013-04-05)