

数,尤适于夜间用药。通过对 87 例 HSK 患者的临床疗效观察,总有效率为 95.4%,未发现任何不良反应。另外 3% ACV 对单疱病毒性口唇炎、皮肤感染及生殖器疱疹也有很好的疗效。

参考文献:

[1] 陈祖基. 眼科临床药理学[M]. 北京:化学工业出版社,2002.

146~149.

[2] 中国药典. 2000 年版. 二部[S]. 附录,332.

[3] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药临床前研究指导原则汇编[S]. 1993;208.

收稿日期:2004-02-19

药品包装材料对液体药剂质量的影响

黄惠华¹, 田维荣², 晏马成³ (1. 广东省揭阳人民医院, 广东 揭阳 522000; 2. 第二军医大学长海医院, 上海 200433; 3. 上海市浦南医院, 上海 200120)

摘要 目的:探讨药品包装材料与用药安全的关系。方法:参考有关文献并结合我国实际情况进行分析。结果:药品包装材料质量对人体能产生一定的危害,对药品质量也产生一定的影响。结论:应按药品的理化性质选用合适的药品包装材料,药品包装材料生产企业也要按专业标准化生产药品包装材料,以适应各种药品包装的需求。

关键词 药品包装材料;塑料包装;药用玻璃包装;橡胶塞

中图分类号:R944.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2004)06-0352-03

The effect of packaging materials for pharmaceutical products on aqueous medicine solutions

HUANG Hui-hua¹, TIAN Wei-rong², YAN Ma-cheng³. (1. Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, China; 2. Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Punan Hospital, Shanghai 200120, China)

ABSTRACT **Objective:** To study the relationship between packaging material for pharmaceutical products and the safety of drug use. **Methods:** The relevant papers were analyzed combined with the actual situation in China. **Results:** The quality of packaging material might do certain harm to human body and also have various negative effects on the pharmaceutical products' quality. **Conclusion:** The selection of appropriate packaging materials should comply with the product's pharmacological nature; and manufacturing enterprise should follow specialized standards to cope with different drugs.

KEY WORDS pharmaceutical products packaging; plastic packaging; pharmaceutical glass packaging; rubber cork

药品包装材料是指直接接触药品的包装材料和容器,主要包括各种材料制作的瓶、袋、内塞等包装容器,以及触及药物的充填物,衬垫等物质。由于药品包装材料伴随着药品的生产、流通和使用的全过程,因此,药品包装材料的材质组成配方,原辅料选择及生产工艺等因素,已成为影响药品质量的潜在因素,对人体的健康可能产生一定的影响,也可能造成严重医疗危害。另一方面,由于药品生产企业抓药品质量一直以生产和加工过程为中心,对药品包装材料的生产环节和所选用药品包装材料的材质并未给予足够的重视,本文就药品包装材料的质量对人体的危害和对液体制剂质量的影响进行探讨,以期引起药学工作者的注意。

1 塑料包装

随着医药包装工业的迅猛发展,塑料包装已成为药品包装领域具有很大发展空间的主导产品,从过去的简易玻璃瓶,到目前的塑料袋和塑料瓶,主要为聚烯烃类和聚氯乙烯(PVC)两大类产品。聚烯烃主要包括聚乙烯(polyethylene PE)、聚丙烯(polypropylene PP)和复合膜材料, PVC 主要包括普通 PVC 和改性 PVC 等制成的瓶和袋,是长期与药液接触的对氧和水具有高阻断性能的复合材料,这些药品包装材料具有无毒,耐腐蚀,不渗透,耐热防潮,阻光及可高压灭菌等优点,已广泛用于药品包装工业。但存在的问题是塑料包装容器具有透气性,而且容器中的物质可

以迁移进入溶液,溶液中的物质也可被塑料吸着,所以,塑料包装容器所用的材质和配方组成不仅关系到药品的质量,还直接影响到患者的生命健康,这就要求其具有化学稳定、生物安全、洁净、耐灭菌、贮运方便、密封性能好、临床使用方便等特性。

有些塑料本身是无毒的,如 PVC 材料,但 PVC 树脂制成塑料时,需加入增塑剂邻苯二甲酸-2-乙基己酯(di-2-ethyl hexylphthalate, DEHP),经混合塑化而制成的塑料 PVC 袋子。在使用过程中 PVC 袋内表面有溶出性物质,鲸蜡醇(1-hexadecanol)、增塑剂酞酸及其衍生物(phthalic acid, phthalates)等。尤其是 DEHP 在高浓度时,对粘膜有刺激作用^[1]。DEHP 确系一种可致雄性白鼠生殖系统病变的物质,大量的 DEHP 可能破坏动物正常的激素功能并造成畸形生育,但对人体的影响尚未确定。

PVC 袋子的通透性强,易吸收输液中的药物成分,如对硝酸甘油最大吸附率为 33.2%^[2]。因此,临床使用硝酸甘油时,应避免接触高分子材料的器材或者增加硝酸甘油的用量,以保证有效剂量不减少。PVC 输液袋和输液器还可吸附 Vit A, 贮存 24h 可吸着 78%。具有亲酯性的塑料,对亲酯性较低的胰岛素、安定和醋酸苯汞的吸附能力很强^[3]。对华法林、氯丙嗪和异丙嗪等也有吸附作用。PVC 袋主要用于盛装电解质输液,在西欧对 PVC 输液袋采取限制使用的方式,即在产品说明书或在产品性能介绍中明确给出了 PVC 输液袋在临床使用中不能加注何种药物的提示,这对 PVC 输液袋中 DEHP 及影响药品质量的其它因素起到了行之有效的控制^[4]。PVC 输液袋具有水蒸汽渗透性,能使输液的水分损失,输液的含量有逐步升高趋势^[5]。塑料用输液瓶在大输液生产中也可遇到塑料瓶静电所引起药液污染问题,应采取预防措施和解决的途径^[6]。以上材料各有优缺点,选用非 PVC 复合膜或多层共挤膜制成的袋子对 PVC 改性,能克服其不足。

口服和外用液体制剂塑料瓶,包括口服液体药用瓶、药用滴眼剂瓶、药用滴耳剂瓶和药用滴鼻剂瓶等,其材料一般从低密度或高密度聚乙烯(PE)、聚碳酸酯(PC)的软瓶,特别是化学稳定性较好,耐压,耐磨,阻湿性能较好,但耐油性能较差,不宜存放芳香性、油脂性药物,因为药物会缓慢透过塑料瓶而影响其疗效和外观,如薄荷石蜡油滴鼻剂,贮存两个月后其标签就有湿润感^[7]。而聚偏二氯乙烯(PVDC)密度大,具有良好的耐油性。

2 药用玻璃包装

玻璃容器作为注射剂、输液、口服液和外用制剂

最为常用的与药品长期直接接触的包装材料,因其理化性质稳定,不易与药物作用,也不能使气体透过等优点而被广泛使用。但每种玻璃容器所用材料的配方和融化情况对所包装的药品质量仍可产生一定的影响。在我国药用玻璃包装所用的材质与国际同类产品相比仍存在一定差距,国际上玻璃已普遍使用甲级料作为包装材料,而我国绝大部分药品包装材料生产企业仍使用乙级材料。如管制抗生素瓶生产中,国外发达国家使用氧化硼(B_2O_3)的含量一般在 10% 以上,而我国生产的管制抗生素瓶,氧化硼含量则在 2~7%,这就导致玻璃材料引起产品理化性质的差距,因此必须提高特定的金属氧化物的含量以改善其性能,以防包装对药品质量的影响。同样输液瓶符合规定的有两种。一种是含氧化硼 10% 的硼硅酸盐玻璃瓶为 I 型玻璃瓶,而我国目前还没有这种玻璃的输液瓶;另一种是玻璃瓶内表经钠-钙-硅处理的称为 II 型玻璃瓶,其内表有一层很薄的富硅酸,能起到 I 型玻璃瓶的效果而广泛使用。我国 1/3 的输液瓶是采用含氧化硼 2% 左右的非 I 和非 II 型的玻璃瓶。II 型玻璃瓶仅限于一次性使用于输液容器,若多次重复使用,由于洗瓶和灌装消毒液,导致瓶内表一层极薄的富硅层破坏而使玻璃瓶质量在灌装生理盐水久储后和玻璃中的 $B_2(SiO_3)_2$ 发生作用,生成不溶性的硼化物与偏硅酸沉淀,使药品质量出现问题;胰岛素也可被玻璃中的二氧化硅与硼的氧化物吸附;肝素钠与生理盐水的混合液存放在玻璃瓶中,2h 后活性明显降低^[8]。所以,要确保药品在储存和使用期内不产生化学性质的变化而变质或失效,在使用前考察玻璃瓶碱性离子的释放可能导致药液 pH 值的改变,或使生物碱、胰岛素和肾上腺素等对 pH 敏感的药物变质;考察蛋白质和多肽药物是否易被玻璃吸收,光线是否会通过玻璃使药物分解,玻璃脱片是否会改变药物的澄明度等问题。

小针剂包装所用的易折安瓿产品标准水平低,安瓿颈丝粗细差别过大,壁厚不均及折断力指标达不到要求,也同样会给用药安全带来一定的隐患。尽管如此,药用玻璃包装仍作为药品包装的首选材料,就抗生素粉针剂而言,其他包装材料还无法涉足这个领域。在国外,水针剂和高档营养输液包装容器还是以玻璃包装为主。

3 橡胶塞

目前我国使用的橡胶塞(包括输液,口服液等各种剂型用胶塞)为天然橡胶塞和丁基橡胶塞两种,天然橡胶塞是从橡胶树上收集的天然乳胶,为了便于成形并赋予橡胶塞一定的理化性质,加入大量

的附加剂,如促进剂 β -硫基苯骈噻唑、二硫化四甲基秋蓝姆、防老剂N-苯基 β 萘胺、填充剂氧化锌、碳酸钙及硫化剂等。由于其成分比较复杂,化学稳定性也差,易老化、屏蔽性能、密封性差,当液体制剂与橡胶塞接触后,其中一些物质溶出并进入药液,使药液出现异物或浑浊,有些药物还可与橡胶塞中的成分发生化学反应,同时溶出的对人体有害杂质,如异性蛋白对人体可能是致热原,溶出的吡啶类化合物是致癌、致畸、致突变的确切因素;由橡胶塞引起大输液中的微粒致人体相应部位的组织损伤等严重的隐患^[9]。橡胶塞还可吸附溶液中的主药和抑菌剂,特别对于抑菌剂的吸附可使抑菌剂效能降低,应引起注意。日本早在20世纪60年代就淘汰了天然橡胶塞,美国、西欧等经济发达国家也在70年代初实现了药用胶塞丁基化,而我国至今才决定停止受理新开办天然橡胶塞生产企业和车间,原有生产企业也不得再扩大生产能力,并于2005年1月1日停止使用并淘汰天然橡胶塞,使之与国际接轨。

丁基橡胶塞主要适用于长期与注射剂直接接触的医药包装,其质量稳定,技术成熟,是标准可控性好的理想品种,是天然橡胶塞的替代产品,本品是由异丁烯和少量异戊二烯在-95℃左右超低温条件下聚合而成的共聚物,其化学性质稳定,气密性和生物安全性要优于天然橡胶塞,丁基橡胶塞具有很好的抗老化作用,临床使用时无穿刺落屑,耐低温,耐酸碱,洁净度好,但其弹性较差,在输液封装时免去加盖涤纶薄膜衬垫的工序,简化了分装工艺,是一种具有诸多优越性的医药包装材料。为保证药品的质量,国家药品监督管理部门规定从2002年1月1日起生物制品、血液制品、冷冻干燥抗生素粉针剂已经停止使用天然橡胶塞作为包装,推广使用丁基橡胶塞。目前,我国生产的输液中丁基橡胶塞的用量还不到输液产量的10%,而在使用中不经处理直接用于输液生产的,仍不能很好解决输液澄明度问题,因此,有人建议还需使用涤纶薄膜作为输液和胶塞的隔离介质^[10],这也是丁基橡胶塞质量问题使市场占有率低的主要原因之一。这就迫切需要胶塞生产企业提高技术和管理水平,按法定药品包装材料标准生产,从源头上使产品质量处于受控状态,使其在真

实意义上与国际接轨。丁基橡胶塞的配方很多,其卤化形式主要有氯化化和溴化两种,为适应各种药剂包装需求,丁基橡胶塞应开发多种配方,国外已研究出以千计的生产配方,国内丁基橡胶塞生产企业配方数量太少,还不能满足各种药品包装的需求。也没有很好地解决与药品接触的相容性问题,需要进一步改进生产工艺和配方,解决丁基橡胶塞落屑问题,以适应不同药品对丁基橡胶塞的不同要求^[11]。

4 结论

药品包装材料是一个多元载体,其质量一直受到有关部门的密切关注,药品包装材料生产时所用的材质、配方、生产工艺,以及生产时添加的一些附加剂中的部分成分不仅直接影响到药品质量,而且在临床使用中对人体也可能造成一定的危害,所以药品包装材料质量与药品的质量是密切相关的,必须依法加强对药品包装材料的监督管理,确保其符合药用标准,符合人体健康要求。

参考文献:

- [1] 谭桂山,徐平声,马虹英,等. 国产输液袋溶出物定性研究[J]. 中国药学杂志,1999,34(8):536.
- [2] 唐启均,丁传宝. PVC 输液袋及一次性注射器对硝酸甘油的吸附作用[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(5):318.
- [3] 丁召兴,褚爱武,李娟,等. 药品包装材料与药物的关系[J]. 中国药学,1995,9(6):372.
- [4] 蔡荣. 西欧医药包装考察[J]. 上海包装,2002,000(003):11.
- [5] 钱红芸. PVC 输液袋的水蒸气渗透与输液含量程度性的考察[J]. 江苏药学与研究,2001,9(3):61.
- [6] 蔡俊,郭小红,王连兰,等. 输液用塑料瓶的静电问题及对策[J]. 中国药理,2002,11(4):56.
- [7] 严炎中. 医院制剂包装的困惑[J]. 海峡药学,2004,16(1):135.
- [8] 张继红. 非PVC多层共挤膜在药品输液剂包装中的应用[J]. 中国包装工业,2002,000(002):23.
- [9] 成新帮. 静脉输液容器的发展[J]. 国外医药-合成生化制剂分册,2000,20(1):64.
- [10] 薛忠良. 丁基胶塞在输液生产中的澄明度问题的探讨[J]. 中国药业,2001,10(9):31.
- [11] 唐辉宇. 我国有待发展丁基橡胶瓶塞[J]. 中国新包装,2004,000(001):24.

收稿日期:2004-09-01

简 讯

为争创“国内一流、示范全军”的目标,真正成为全军名副其实的“样板库”,在总后勤部及各军区领导的关怀下,经过近两年的论证,沈阳军区沈阳药材仓库自动化立体仓库开工仪式于2004年10月23日举行。军区卫生部领导到会并做重要讲话。仓库将于明年建成,该自动化立体仓库将实现自动化存储、信息化标识、可视化管理、模块化保障四项功能。

(孙晓红)