

## 低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶质量状况分析

袁怡, 付蒙, 初玎鲒, 胡敏\* (湖北省食品药品监督检验研究院, 武汉 430075)

**摘要** **目的:** 分析我国低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶的质量状况, 为其生产和检验提出建议与对策。**方法:** 在法定检验项目基础上, 通过对国内外检验标准现状的比较分析及探索性研究, 探讨低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶工艺的可控性、产品的安全性、阻隔性和与药物的相容性。**结果:** 我国法定标准与国外药典相比, 鉴别性状项目尚未采用专属性极强的 DSC 方法, 红外光谱法可操作性欠缺但密度指标范围相对合理, 安全性方面的收载项目各异且部分项目指标相对宽松; 而阻隔性和相容性研究表明低密度聚乙烯滴眼剂瓶不适合作为含冰片等挥发性成分以及用三氯叔丁醇和硫柳汞钠作为防腐剂的滴眼剂药物的包装。**结论:** 质量标准方面应规范样品名称, 增加修订试验方法, 提高限度要求, 建立统一的红外对照图谱; 企业监管方面应规范生产, 严格控制配方与工艺的一致性, 加强相容性研究。

**关键词:** 药品包装容器; 低密度聚乙烯; 药用滴眼剂瓶; 药包材质量标准; 探索性研究; 标准提高

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)04-0435-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.04.015

### Quality Analysis of Low-Density Polyethylene Bottles for Eye Drops

Yuan Yi, Fu Meng, Chu Dingjie, Hu Min\* (Hubei Institute for Food and Drug Control, Wuhan 430075, China)

**Abstract** **Objective:** To analyze the quality status of low-density polyethylene (LDPE) bottles for eye drops in China and to put forward countermeasures and suggestions for manufacture and testing. **Methods:** The controllability, safety, barrier properties and compatibility with drugs of LDPE bottles for eye drops were discussed on the basis of statutory inspection items through comparative analysis and exploratory research on the current status of the domestic and international testing standards. **Results:** Compared with international pharmacopoeia, trait identification of the legal standard in our country has not adopted DSC method. Infrared spectroscopy is less operational but the density range is relatively reasonable. Security part contains different items and some of the item indicators are relatively loose. The barrier properties and compatibility studies have shown that LDPE bottles are not suitable for drug packaging of eye drops containing volatile ingredients such as borneol and preservatives, like, trichlorobutanol and sodium thimerosal. **Conclusion:** it is suggested that sample names be standardized, revised testing methods be added, the limit requirements be enhanced and the atlas of infrared spectra be established. For manufacturer regulation, it is suggested that production be regulated, the consistency of the formula and process be strictly controlled and the compatibility study be strengthened.

**Keywords:** pharmaceutical packaging container; low-density polyethylene; bottles for eye drops; drug packaging material quality standards; exploratory research; standards improvement

滴眼剂直接接触眼部、, 为高风险给药途径, 由于其用药部位的特殊性, GMP (2010版) 将其纳入无菌制剂管理范畴, 意在提高其质量、安全性、可控性<sup>[1-3]</sup>。低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶为直接接触药品的塑料包装容器, 主要用于滴眼剂的内包装。本品是将低密度聚乙烯粒料 (或将粒料加入一定比例的色母粒、钛白粉), 经注吹成型, 分别制得瓶身、瓶嘴及瓶盖, 灭菌处理后灌装药液; 或者直接采用吹灌封一体技术制得滴眼剂。由于塑料包装在一定条件下, 会将其含有的某些物质迁移至内容物, 具有引发其与内容物发生反应的风险, 进而给该类包装后的药品有效性和安全性带来严重影响<sup>[4]</sup>。低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶为我院 2015 年承担的国家评价性抽验品种, 本文从工艺的可控性, 包材的安全性、阻隔性和相容性几个方面, 考

察了低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶的质量状况, 并提出了标准修订的相关建议。

## 1 国内外标准情况对比与分析

### 1.1 国内外标准情况对比<sup>[5-8]</sup>

低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶的现行质量标准为国家食品药品监督管理局颁布的国家药品包装容器 (材料) 标准 YBB00062002 和 2015 年版国家药包材标准 YBB00062002-2015, 仅适用于多剂量滴眼剂瓶; 单剂量滴眼剂瓶的执行标准均为企业标准。本次抽检的 33 批样品, 其瓶身、瓶嘴、瓶盖均符合规定, 合格率为 100%。美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP) 中虽未直接收载低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶, 但在通则中对聚乙烯塑料类包材有相关规定。国内外标准对低密度聚乙烯和聚乙烯 (polyethylene, PE) 的具体检验项目见表 1。

表 1 国内外标准对比

标准项目	YBB00062002		USP	EP	
	瓶身	瓶盖、瓶嘴	LDPE	PE (不含添加剂)	PE (含添加剂)
外观	+	—	—	+	+
溶解度	—	—	—	+	+
红外光谱	+	—	+	+	+
DSC	—	—	+	—	—
密度 / (g · cm <sup>-3</sup> )	0.910~0.935	—	0.850~0.940	0.910~0.937	0.890~0.965
密封性	+	—	—	—	—
滴出量 /mL	0.04~0.06	—	—	—	—
澄明度	+	+	—	+	+
澄清度	+	+	—	+	+
pH 变化值	≤ 1.0	≤ 1.0	—	+	+
易氧化物 /mL	≤ 1.5	≤ 1.5	—	≤ 0.5	≤ 0.5
重金属 /ppm	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 2.5	≤ 2.5
紫外吸收度	≤ 0.10 (220~360 nm)	≤ 0.10 (220~360 nm)	—	≤ 0.2 (220~340 nm)	≤ 0.2 (220~340 nm)
不挥发物 /mg	≤ 5.0	≤ 5.0	≤ 12.0	—	—
乙醇不挥发物 /mg	—	—	≤ 75.0	—	—

续表 1

标准项目	YBB00062002		USP	EP	
	瓶身	瓶盖、瓶嘴	LDPE	PE(不含添加剂)	PE(含添加剂)
正己烷不挥发物 /mg	≤ 60.0	—	≤ 350.0	≤ 5%	≤ 5%
炽灼残渣 /%	≤ 0.1(不含遮光剂) ≤ 3.0(含遮光剂)	—	—	≤ 0.02	≤ 1.0(不含二氧化钛)
脱色试验	+ / —	—	—	—	—
添加剂 15	—	—	—	+	—
添加剂 08	—	—	—	+	—
铝 /ppm	—	—	—	—	≤ 1
铬 /ppm	—	—	—	—	≤ 0.05
钛 /ppm	—	—	—	—	≤ 1
钒 /ppm	—	—	—	—	≤ 0.1
锌 /ppm	—	—	—	—	≤ 1
锆 /ppm	—	—	—	—	≤ 0.1
微生物限度	+	—	—	—	—
无菌	+	—	—	—	—
异常毒性	+	+	—	—	—
眼刺激试验	+	—	—	—	—

注：“+”表示对此项目有要求；“—”表示对此项目无要求。

## 1.2 功能性项目分析

功能性项目包括：外观、密封性、滴出量，均采用计数型抽样方案，用合格质量水平方法判断。滴出量试验易受人为因素影响，如单剂量滴眼剂瓶和二件套滴眼剂瓶的开口方式和力度，不同人的挤压方式和力度，均会影响试验结果。

## 1.3 鉴别性项目分析

鉴别性项目包括红外光谱和密度，与美国药典相比，未收录专属性极强的差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)。用DSC法分析比较样品和粒料的熔融峰值和熔融曲线，可以考察原料和产品材质的一致性。

红外光谱检验作为药包材鉴别的主要手段，可以快速确定产品材质，防止产品配方随意变更，

但无法有效区分低密度聚乙烯与线性低密度聚乙烯。欧洲药典规定聚乙烯(不含添加剂)的红外特征吸收峰为 2920、2850、1465、730、720  $\text{cm}^{-1}$ ；聚乙烯(含添加剂)的红外特征吸收峰为 2920、2850、1465、1375、1170、730、720  $\text{cm}^{-1}$ ，而国家食品药品监督管理总局颁布的 YBB00062002 标准只规定与对照图谱基本一致。对照图谱是衡量结果准确性的标尺，药包材的红外对照图谱集，因各种原因一直未能收集整理成册，本次检验所采用的对照图谱均由生产单位提供。部分企业所提供的图谱质量存在基线倾斜、扫描范围错误、噪音过大等问题，直接影响到结果判定，反映出该方法的可操作性欠缺问题。

密度是物理特性常数，对材料纯度和配方有

一定的鉴别作用。美国药典与欧洲药典规定的密度范围过于宽泛,相比之下 YBB 标准规定的密度范围更为合理(见表1)。

#### 1.4 安全性项目分析

安全性项目包括:澄明度、溶出物试验、炽灼残渣、正己烷不挥发物、脱色试验、生物试验;与欧洲药典相比,未收载添加剂中含有的抗氧化剂、金属离子等检查项目,随着时间的推移,这些成分会从塑料中释放出来,而且大多数都已经被认定为对人体有害。

在 YBB 标准收载的项目中,有部分项目的要求高于国外药典,如重金属、正己烷不挥发物、不挥发物、紫外吸收度等。还增加了微生物限度、无菌、异常毒性、眼刺激试验等生物检测项目。按《中国药典》2015年版的相关要求,滴眼剂应为无菌产品,通过这些项目可以检查药包材受微生物污染的程度;此外,眼用药物的临床前安全性评价,首先需要评价眼部刺激性;因此,为了考察其生产过程中引入的毒性,有必要检测眼部刺激性。

溶出物试验项下的澄清度检测,采用目视法检查溶液的澄清度或浑浊程度,YBB标准规定供试品与2号浊度标准液比较,限度较宽。

易氧化物是控制产品中含有的水溶性浸出物,尤其是添加剂的量,YBB标准中易氧化物项的限度为不得过1.5 mL,与欧洲药典中不得过0.5 mL的规定相比,限度过于宽松。

炽灼残渣检查是用于控制填充剂与无机颜料如钛白粉等无机物的量。在工业化生产中,为了改善塑料的成型加工性能,通常会添加各种填充剂。钛白粉因其具有较高的遮光性,广泛应用于滴眼剂瓶,但过多的加入会导致其潜在迁移到包装内容物中的风险,最终影响滴眼剂产品质量。YBB标准根据含遮光剂和不含遮光剂这两种类型规定了不同的限度要求,相对于美国药典更为合理。

正己烷不挥发物检查是用于控制能被油脂浸出的物质。低密度聚乙烯塑料在正己烷提取中极易溶出有关物质,数值往往较高。本次抽验有部分样品已接近高限,提示其工艺存在问题,有待改进。

采用溶液浸泡后目视观察,并判定是否脱色的试验方法不专属,且灵敏度极低,对于溶液中浸

出的可能影响药液质量的物质无法检出,有待于进一步研究。

## 2 探索性研究

### 2.1 材质鉴别方面

由于采用美国药典提出的差示扫描量热法可有效鉴别出在低密度聚乙烯滴眼剂瓶生产时混用线性低密度聚乙烯或高密度聚乙烯,以及改变使用的粒料牌号、产品配方变更等情况,为此本文尝试使用该方法对使用再生料生产低密度聚乙烯滴眼剂瓶的识别方面进行了探索研究。

通过 DSC 与流变分析,研究熔点、氧化诱导温度、氧化诱导时间、质均分子量等多项参数变化情况,比较新料和多次料的各项理化参数的变化,结果表明:①多次料的 DSC 熔融峰展宽,氧化诱导温度降低,氧化诱导时间缩短,质均分子量增大,多分散性指数减小,粘度增高,提示材料的理化性质已发生变化<sup>[9-13]</sup>;②使用边角料再次加工,需要更高的温度才能将其熔融,材料的氧化诱导温度下降,产品更容易被氧化,最终带来安全隐患;③随着回收次数增多,质均分子量增大,造成门尼粘度变高,剪切力变大,使样品在再次加工的过程中需要的能量越来越高,从而使加工越来越困难<sup>[14]</sup>。

### 2.2 安全性方面

塑料中添加的抗氧化剂和金属元素大多数已经被认定为对人体有害,为此,欧洲药典对聚乙烯塑料中添加的抗氧化剂、金属元素的种类及限度均作了明确规定<sup>[15-17]</sup>。参照 EP 8.0 的方法,用高效液相色谱法对 33 批样品和 10 批塑料粒料中 6 种酚类抗氧化剂进行了测定。检测结果表明,抗氧化剂 3114 与 BHT 均未检出,抗氧化剂 1010、1076、330、168 均未超过限度;但是,某些企业的样品与提供的塑料粒料中抗氧化剂种类与含量不一致,提示可能存在配方与工艺不一致的情况。采用电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-OES)对 33 批样品和 10 批塑料粒料中 5 种金属元素进行测定<sup>[18-22]</sup>。检测结果样品和塑料粒料中钒元素均未检出,铬、锌、锆均未超过限度,部分样品铝元素超标。由于某些企业塑料粒料中铝元素未超标而样品超标,分析可能由于各家塑料粒料来源、生产环境、生产设备不同,引入了铝元素,造成检测结果的差异。

2015 版《中国药典》规定,滴眼剂应为无菌

制剂, 其内包材也应为无菌产品。虽然对于塑料包装材料的灭菌方式没有统一规定, 但应充分考察灭菌后的残留或降解产物。参照国家食品药品监督管理总局颁布的国家药品包装容器(材料)标准 YBB00242005-2015, 采用气相色谱法测定 33 批样品的环氧乙烷残留量, 结果均未检测到环氧乙烷残留(检出限  $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )。分析可能由于样品在灭菌后已经过一段时间的放置, 其中残留的环氧乙烷已经挥发。

### 2.3 阻隔性方面

本文使用珍珠明目滴眼液及麝珠明目滴眼液等 2 种含有冰片的药物进行加速试验, 观察其变化<sup>[23]</sup>, 以考察低密度聚乙烯、聚丙烯、聚酯等不同材质滴眼剂瓶对含挥发性成分药物的阻隔作用。研究表明, 低密度聚乙烯滴眼剂瓶包装阻隔性能最差, 不适合作为含挥发性成分药物的包装。

2015 年版《中国药典》附录中要求滴眼剂瓶“其透明度应不影响可见异物检查”, 但低密度聚乙烯滴眼剂瓶质量标准中并未收载透光率检查项。参照低密度聚乙烯输液瓶中透光率检测方法对 33 批样品进行考察, 33 批样品透光率结果相对离散, 其中有 4 批无色瓶的透光率与黄色瓶相当, 结合 DSC 熔点分析可能使用了线性低密度聚乙烯原料, 造成表面粗糙、浊度和光泽度不好、透明度下降。由结果可见, 不同透光率的滴眼剂瓶对氧氟沙星的保存影响是显而易见的, 透光率越低, 对光线的阻隔性越好, 产生的光降解杂质越少, 更加适合保存该药品。提示应综合考虑滴眼剂瓶透光率和遮光性能要求, 选择合适的材料用于光敏感药物的包装。

### 2.4 相容性方面

选择分别含有羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、苯扎溴铵、三氯叔丁醇、硫柳汞钠等 4 类共 6 种常用防腐剂的滴眼液<sup>[17]</sup>, 分装于聚酯、聚丙烯、低密度聚乙烯滴眼剂瓶和玻璃瓶中, 放置 3 个月, 进行加速试验, 分别采用液相色谱法、气相色谱法和伏安极谱法等方法测定防腐剂的含量。结果表明低密度聚乙烯材质对三氯叔丁醇<sup>[24]</sup>和硫柳汞钠<sup>[25]</sup>均有明显的吸附作用, 会导致抑菌剂含量下降, 说明此材质不适合处方中选用三氯叔丁醇和硫柳汞钠作为防腐剂的滴眼剂。

## 3 结果与建议

按照现有质量标准对低密度聚乙烯药用滴眼

剂瓶进行评价分析, 本品的质量状况较好。但探索性研究表明, 在质量标准方面、企业监管方面、相容性研究方面均有待改善。

1) 提高产品质量标准: 滴眼剂瓶的原料是塑料粒料、色母粒和钛白粉等化工产品, 生产企业对其不了解, 部分项目无法检验, 质量控制更无从谈起。而原料中引入的杂质如抗氧化剂、金属离子等, 极可能影响药物的安全性。与欧美药典相比, YBB 标准存在部分检测项目缺失(如 DSC、抗氧化剂、金属元素)、脱色试验方法不专属、限度宽松(如易氧化物、澄清度)等问题。另外, 标准红外对照图谱的缺乏以及如何判定“基本一致”, 给实际检验造成了一定困难。建议有关部门进一步修订并提高质量标准, 增订 DSC 法鉴别、抗氧化剂及金属元素检查项, 修订脱色试验方法, 提高易氧化物及澄清度项限度要求, 并根据我国样品的实际检验情况, 拟定红外特征吸收峰的相关规定。

2) 规范企业生产工艺: 现场调研和探索性研究发现, 部分生产企业使用边角料混合使用粒料的现象, 企业提供的粒料与产品中所含的抗氧化剂种类和含量不同, 提示实际生产与所提供配方不一致。而配方工艺的一致是安全评价的必要保证, 需引起足够重视并加强监管, 有效避免生产企业的配方及工艺变更行为。

3) 加强相容性研究: 相容性研究结果表明, 低密度聚乙烯滴眼剂瓶不适合作为含挥发性成分药物的包装, 也不适合处方中选用三氯叔丁醇和硫柳汞钠作为防腐剂的滴眼剂。对于光敏感药品应选择有一定遮光性能的滴眼剂瓶。研究部门和生产企业在选用滴眼剂瓶前必须进行相容性试验, 以确认药品与所用包材的适合性。药物与包装材料相容性研究是现阶段包材工作的热点, 围绕提高和保证包材的质量, 结合即将实施的关联审批制度改革, 和新版药包材标准的实施, 加强对药包材生产企业、检验部门的培训, 重点针对考察药包材企业的检验能力、配方工艺的一致性等方面, 针对发现问题开展专项抽验, 加强日常监管, 加大处罚力度, 规范企业生产行为。

### 参考文献:

- [1] 赵红菊, 赵双春. 眼用制剂执行 GMP(2010) 面临的问题分析[J]. 机电信息, 2012, 11(329): 17-19.

- [2] 王闻珠. 对滴眼剂实施新版 GMP 的思考 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20 (5): 462-464.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 [S]. 2010.
- [4] 张云强, 姜海辉, 陈寿花, 等. 塑料食品包装材料安全性分析及解决措施 [J]. 齐鲁工业大学学报: 自然科学版, 2014, 28 (2): 60-64.
- [5] 国家食品药品监督管理局. YBB00062002 国家药品包装容器 (材料) 方法标准 (试行) 低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶 [S]. 2002.
- [6] 国家食品药品监督管理局. YBB00062002-2015 国家药包材标准低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶 [S]. 2015.
- [7] United States Pharmacopeia: 38[S]. 2015.
- [8] European Pharmacopoeia: 8. 0[S]. 2013.
- [9] 张乾. 聚乙烯结晶度测定及结晶机理的研究 [D]. 西北工业大学硕士学位论文, 2003.
- [10] GB/T19466. 3-2004/ISO11357-3: 1999 国家标准: 塑料差示扫描量热法 [S]. 1999.
- [11] 董宝钧, 张立军, 高海, 等. 差示扫描量热法测定聚烯烃的氧化诱导时间 [J]. 橡塑技术与装备, 2010, 36 (11): 25-27.
- [12] 赵雪艳. 低密度聚乙烯再生料改性基础研究 [D]. 西南科技大学硕士学位论文, 2013.
- [13] GB/T19466. 6-2009 国家标准: 塑料差示扫描量热法 (氧化诱导时间) [S]. 2009.
- [14] 谢兰桂. 再生塑料的识别研究 [D]. 北京协和医学院博士学位论文, 2011.
- [15] 李浩峰. 食品和药品包装材料中抗氧化剂的检测方法研究 [D]. 中南林业科技大学硕士学位论文, 2013.
- [16] 刘宇飞, 李忠海, 黎继烈, 等. 塑料食品包装材料中常用抗氧化剂迁移研究进展 [J]. 食品与机械, 2012, 28 (6): 251-255.
- [17] 张璐, 涂家生. 注射剂和滴眼剂中抑菌剂和抗氧化剂的添加及检测 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20 (2): 137-141.
- [18] 蔡荣, 张芳芳, 邱知红. 聚丙烯输液瓶中铝元素的 ICP 测定 [J]. 上海包装, 2010, (8): 55-56.
- [19] 王峰, 李樾, 孙会敏. 聚丙烯输液瓶中添加剂的迁移研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32 (3): 414-415, 446.
- [20] 周红娇. 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定药品包装材料中砷浸出量 [J]. 中国药业, 2012, 21 (2): 34-35.
- [21] 周红娇. ICP-AES 法测定药包材中的铈浸出量 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (17): 4535-4539.
- [22] 刘颖玲. 直接接触药品包装材料和容器中的重金属检测方法概述 [J]. 化学分析计量, 2013, 22 (4): 103-105.
- [23] 陈在敏. 气相色谱法检测麝珠明目滴眼液中冰片和麝香酮的含量 [J]. 海峡药学, 2011, 23 (3): 54-56.
- [24] 刘彦, 程辉跃. 气相色谱法测定复方托吡卡胺滴眼液中三氯叔丁醇的含量 [J]. 中国处方药, 2015, 13 (6): 38-39.
- [25] 马康生, 李汶, 陈之敏. 氯霉素滴眼液中羟苯乙酯和硫柳汞含量测定 [J]. 中国药事, 2009, 23 (3): 239-242.

(收稿日期 2016年4月10日 编辑 范玉明)