以国产聚丙烯粒料作为中层的三层共挤输液用膜的性能考察

曹志峰，赵立品，何　汀，马百钧*
（崇州君健塑胶有限公司，四川成都 611200）

摘要：按相同配方和工艺，以国产聚丙烯（RPB05F 中层膜材）或进口聚丙烯为中层粒料，分别制备了三层共挤输液用膜，并对其性能进行对比研究。结果表明，国产聚丙烯粒料和进口聚丙烯粒料制备的膜材基本无差异，其物理性能、化学性能和生物性能均符合标准。此外，采用国产聚丙烯粒料制作的膜材稳定性好，在考察期内性能未明显改变。提取试验中，抗氧剂和金属元素的含量远小于提取限度，提示可将国产聚丙烯应用于三层共挤输液用膜的生产。

关键词：三层共挤输液用膜；聚丙烯；中层膜材；包装材料
中图分类号：TQ320.72　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-1038-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.017

Property Study of Three-layer Co-extrusion Infusion Film with Domestic Polypropylene Granules as the Middle Layer

CAO Zhifeng, ZHAO Lipin, HE Ting, MA Baijun*
(*Chongzhou Junjian Plastic Co., Ltd., Chengdu 611200*)

ABSTRACT: Based on the same formula and process, the three-layer co-extrusion infusion films were prepared with domestic polypropylene (RPB05F middle-layer film material) or imported polypropylene as middle-layer granules, and their properties were compared. The results showed that there was basically no difference between the films prepared from domestic and imported polypropylene granules, and their physical, chemical and biological properties were all met the standards. In addition, the film made by domestic polypropylene granules also had good stability, and the performance did not significantly change during the investigation period. In the extraction test, the contents of antioxidants and metal elements were far less than the limits. The results indicated that domestic polypropylene granules could be applied to the production of three-layer co-extrusion infusion film.

Key Words: three-layer co-extrusion infusion film; polypropylene; middle-layer film material; packaging material

大输液是一种静脉给药剂型，由于起效迅速、使用方便，临床用量非常大，国内每年用量基本都超过100亿瓶（袋）。大输液包装形式主要有玻璃瓶、塑料瓶和非聚氯乙烯（PVC）软袋，其中非PVC软袋具有密闭系统注输、可加压输液、存储空间小、透水透气性低、药物相容性好等优势而具推广潜力[1]。我国非PVC软袋输液起步较晚，价格较高、推广困难，与欧美等国家相比，市场占有率较低。自2004年，国内开始建立输液用膜生产线，发展到现在已经有十几家企业获得登记号并能够批量生产输液用膜产品。

非PVC输液用膜可分为三层和五层，其中三层共挤输液用膜由于设备投入小、成本低而在国内市场占主流。三层共挤输液用膜由三层不同熔点材料如聚丙烯、聚乙烯、苯乙烯 - 乙烯 - 丁烯 - 苯乙烯嵌段共聚物弹性体（SEBS）和聚烯烃弹性体（POE）等在洁净条件下共挤吹塑而成。根据膜材内

收稿日期：2021-09-01
作者简介：曹志峰(1981—)，男，博士，从事医药用包装材料的研究。
通信作者：马百钧(1985—)，男，硕士，从事医药用包装材料的研究与开发。
E-mail：290948828@qq.com

层、中层和外层作用不同，对各层材料的性能要求也不同，其中内层与药物直接接触，而且是热合性能的主要载体，因此要求内层材料完全无毒、化学惰性，并且具有较高的热合强度和较宽的焊接窗口，一般由三元共聚聚丙烯和 SEBS 共混物组成；中层为膜材主体，提供强度、韧性和阻隔性，一般由不同结构的聚丙烯与 SEBS 共混物组成；外层的主要作用是提高膜材的机械强度，提供较好的印刷性能，一般由均聚聚丙烯和 SEBS 共混物组成[2]。

与进口膜材相比，国产三层共挤输液用膜价格较低、供货稳定，在国内市场的占有率持续增高，已经有取代进口膜材的趋势[3]。但截至目前，国产膜材中用到的各种原料仍然依靠进口。为了打破进口医用料的长期垄断，本研究以国内企业开发的膜材用聚丙烯粒料，即医用无规共聚聚丙烯 RPB05F 为中层聚丙烯，制备三层共挤输液用膜，根据《三层共挤输液用膜（Ⅰ）、袋：YBB00102005-2015》要求进行性能测试[4]，并与进口聚丙烯粒料制备的膜材进行性能对比，以便更清楚地了解膜材性能，以期为国产膜材医用聚丙烯粒料在三层共挤输液用膜中的应用推广提供数据支持。

1 仪器与试药

MX3B-900QA 型三层共挤下吹水冷医药薄膜吹塑机组（广东金明精机股份有限公司）；AGS-X 型电子万能实验机和 UV-2450 型紫外可见分光光度计均购于日本岛津公司；VAC-V2 型压差法气体渗透仪（济南蓝光机电技术有限公司）；W3/060 型水蒸气透过率测试仪（济南蓝光机电技术有限公司）；PinAAC1e900T 型原子吸收光谱仪［铂金埃尔默仪器（上海）有限公司］。

三层共挤输液用膜［自制，内层粒料为聚丙烯和 SEBS 共混物，中层粒料为无规共聚聚丙烯与 SEBS 共混物，外层粒料为均聚聚丙烯与 SEBS 共混物；其中，中层配方中分别采用 RPB05F 中层膜材（中国石油天然气有限公司兰州石化分公司，批号 E210101、E210102、E210103，拉伸屈服应力 30 MPa，完全弹性模量 1 129 MPa，简支梁冲击强度 9.2 kJ/m^2，维卡软化点 141 ℃，熔点 152 ℃，编号为 S1 ～ S3）和进口聚丙烯中层膜材（韩国乐天化学制品有限公司，批号 E210104、E210105、E210106，拉伸屈服应力为 29 MPa，完全弹性模量为 1 080 MPa，简支梁冲击强度 10 kJ/m^2，维卡软化点 140 ℃，熔点 150 ℃，编号为 S4 ～ S6）］；乙醇和异丙醇均为分析纯。

生物性能考察试验委托四川省药品检验研究院进行检验，试验用小鼠健康合格，动物合格证编号（No.51203500020385），均为同一饲养条件，均为同一来源、同一品系，雌雄不限，体质量 17 ～ 23 g。

2 方法与结果

2.1 三层共挤输液用膜性能考察

根据塑料类药包材标准《三层共挤输液用膜（Ⅰ）、袋：YBB00102005-2015》[4]，分别考察三层共挤输液用膜的物理性能、化学性能和生物性能。

2.1.1 物理性能

物理性能的检测项目包括外观（须透明、光洁、无肉眼可见异物）、水蒸气透过量［（不超过 5.0 g/(m^2·24 h)］、氧气和氮气的透过量［分别不超过 1 200 和 600 cm^3/(m^2·24 h·0.1 MPa)］、拉伸强度（纵向、横向拉伸强度平均值均不得低于 20 MPa）和透光率（不得低于 75%）。

6 个批次膜材（S1 ～ S6）的物理性能检验数据见表 1。结果显示，6 批次膜材的性能均符合标准，其中国产与进口膜材的水蒸气、气体透过量差别不大，拉伸强度略有差别，RPB05F 膜材的拉伸强度比进口聚丙烯膜材略高，略优于进口聚丙烯的膜材。

2.1.2 化学性能

化学性能的检测项目包括炽灼残渣（遗留残渣不得超过 0.05%）、澄清度（溶液应澄清）、颜色（溶液应无色）、pH（应为 5.0 ～ 7.0）、吸光度（220 ～ 240 mm 处不得超过 0.08、241 ～ 350 mm 处不得超过 0.05）、不挥发物（残渣之差不得超过 2.5 mg）、易氧化物（滴定液之差不得超过 1.5 ml）、氨离子（不得超过 8×10^{-7}）、重金属（不得超过 10^{-6}）和泡沫试验（产生的泡沫应在 3 min 内消失）。

6 批次膜材（S1 ～ S6）的化学性能检验数据见表 2。结果显示，6 批次的膜材化学性能全部符合标准，国产与进口膜材的数据相差不大。

2.1.3 生物性能

生物性能的检测项目包括细胞毒性（应为 1 级，即细胞相对增殖度为 75%～99%）、皮肤致敏性（致敏反应不得过Ⅰ度）、皮内刺激（应无刺激反应）、

急性全身毒性（应无急性全身毒性反应）和溶血率（应小于 5%）。

生物性能检验结果显示，6 个批次膜材的细胞毒性均为 1 级；皮肤致敏反应均为Ⅰ度；皮内刺激结果显示，原发性刺激指数均为 0，反应分级均为无；急性全身毒性结果显示，全部小鼠在注射 S1 ～ S6 膜材样品提取液［系膜材样品在浸提介质（氯化钠注射液）中充分浸提得到］后 72 h 内均未出现体质量下降、毒性症状和死亡现象；S1 ～ S6 的溶血率分别为 1.1%、0.4%、1.0%、1.7%、0.8%、1.9%。6 个批次膜材的生物性能全部符合质量标准，国产与进口膜材的所得数据几乎无差别，提示其生物性能无差异。

2.2　稳定性试验

药包材自身稳定性研究的目的是对直接与药品接触的药包材在规定的温度及湿度环境下随时间变化的规律进行考察，为药包材存储条件的确立以及药品生产企业确定药包材与药品结合的最后期限提供科学依据。

本研究的稳定性试验按《塑料和橡胶类药包材稳定性研究指导原则》（第二次征求意见稿）进行考察、取样[5]，对 6 批膜材进行了长期试验和加速试验研究，并对数据进行了分析。以 S2 膜材为例，长期试验和加速试验的物理性能数据见表 3，化学性能数据见表 4。结果显示，在考察时间范围内，三层共挤输液用膜的物理性能和化学性能均符合《三层共挤输液用膜（Ⅰ）、袋：YBB00102005-2015》标准要求[4]，并且几乎没有发生变化，表明采用 RPB05F 制备的三层共挤输液用膜性能稳定，在考察期内无变化。

2.3　提取试验

提取试验是针对药包材的相容性研究，根据膜材配方，采用适宜的溶剂，在较剧烈的条件下对其中的添加剂、小分子化合物进行分析，再对可提取物进行初步风险评估，明确潜在的浸出物。三层共挤输液用膜主要成分为聚丙烯和苯乙烯 - 乙烯嵌段共聚物，添加剂主要涉及抗氧剂和水合铝酸碳酸镁[6]，故本研究设定三层共挤输液用膜提取试验的

表 1　6 批次膜材物理性能检验结果 [1)]

Tab.1　Test Results on Physical Properties of Six Batches of Membrane Materials

批号	物理性能检测项目					
	水蒸气透过量/ g·(m^2·24 h)$^{-1}$（n=3）	氧气透过量/ cm^3·(m^2·24 h·0.1 MPa)$^{-1}$（n=3）	氮气透过量/ cm^3·(m^2·24 h·0.1 MPa)$^{-1}$（n=3）	纵向拉伸强度/ MPa（n=6）	横向拉伸强度/ MPa（n=6）	透光率/%（n=5）
S1	1.63	931.8	218.8	39.3	39.3	96
S2	2.75	961.3	246.4	41.3	40.0	95
S3	1.60	947.5	223.8	36.8	38.2	95
S4	1.68	981.3	232.3	33.2	33.1	95
S5	1.77	1 022.7	254.3	30.2	30.8	95
S6	3.08	972.6	228.9	34.1	31.4	95

注：[1)]6 批次膜材的检测结果均符合规定

表 2　6 批次膜材化学性能检验结果 [1)]

Tab.2　Test Results on Chemical Properties of Six Batches of Membrane Materials

批号	化学性能检测项目					
	炽灼残渣/%（n=2）	pH值	吸光度（220～240 mm）	吸光度（241～350 mm）	不挥发物/mg	易氧化物/ml
S1	0.04	6.53	0.007	0.002	0.7	0.06
S2	0.039	6.52	0.009	0.003	0.8	0.11
S3	0.036	6.49	0.008	0.003	0.7	0.08
S4	0.033	6.54	0.013	0.003	1.0	0.10
S5	0.033	6.50	0.013	0.003	0.9	0.13
S6	0.029	6.45	0.015	0.003	1.1	0.12

注：[1)]6 批次膜材的澄清度、颜色、氨离子、重金属和泡沫试验的检测结果均符合规定

表 3 S2 膜材稳定性试验的物理性能数据

Tab.3 Physical Performance Results of Stability Test of S2 Film Material

时间	拉伸强度/MPa（n=6）		水蒸气透过量/g·（m^2·24 h）$^{-1}$（n=3）	气体透过量/cm^3·（m^2·24 h·0.1 MPa）$^{-1}$（n=3）		透光率/%（n=5）
	纵向	横向		氧气	氮气	
0个月	36.8	38.2	1.6	947.5	223.8	95
加速 1 个月	49.8	44.4	1.7	769.5	189.5	94
加速 2 个月	41.4	38.9	1.1	775.7	193.4	95
加速 3 个月	42.5	39.3	1.8	737.4	167.6	95
长期 3 个月	44.5	36.7	1.7	831.6	192.8	95
加速 6 个月	43.3	36.2	1.9	859.6	211.3	95
长期 6 个月	36.5	31.8	1.9	812.3	186.7	95

表 4 S2 膜材稳定性试验的化学性能数据

Tab.4 Chemical Performance Results of Stability Test of S2 Film Material

时间	澄清度与颜色	pH	吸光度		不挥发物/mg	易氧化物/ml
			220～240 nm	241～350 nm		
0个月	符合规定	6.49	0.008	0.003	0.7	0.08
加速 1 个月	符合规定	6.32	0.017	0.009	0.6	0.06
加速 2 个月	符合规定	6.29	0.009	0.004	0.8	0.14
加速 3 个月	符合规定	6.38	0.005	0.002	0.9	0.11
长期 3 个月	符合规定	6.44	0.007	0.004	0.9	0.14
加速 6 个月	符合规定	6.78	0.015	0.010	0.7	0.18
长期 6 个月	符合规定	6.80	0.019	0.011	0.8	0.19

目标化合物为四［β-（3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯基）- 丙酸］季戊四醇酯（抗氧剂 1010）、1,3,5- 三甲基 -2,4,6- 三（3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苄基）苯（抗氧剂 330）、亚磷酸三（2,4- 二叔丁基苯基）酯（抗氧剂 168）、镁元素、铝元素、抗氧剂 1010 的降解产物（3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯丙酸）和抗氧剂的 168 降解产物（2,4- 二叔丁基苯酚）。

提取试验参考《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）》进行试验[7]，其中膜材样品表面积（双面）与浸提介质比例为 12 cm^2 ∶ 1 ml。具体过程如下：将 300 cm^2 膜材样品清洗干净，滤纸吸干后切成 0.5 cm×0.2 cm 的条状，加入提取溶剂（① pH 3.5 乙酸盐缓冲液；② pH 8.0 氨 - 氯化铵缓冲液；③ 15％乙醇溶液；④ 50％异丙醇溶液）50 ml；提取条件为：采用提取溶剂①～③时置高压蒸汽灭菌器中，121 ℃加热 1 h，采用提取溶剂④时于 60 ℃恒温烘箱中放置 5 d。

三层共挤输液用袋的膜 / 液比例为 3.2 cm^2/ml（以 100 ml 输液袋计算），按每天 8 袋（每袋 100 ml）作为最大日用量，计算每日允许暴露值（permitted daily exposure，PDE）见表 5。

三层共挤输液用膜的提取结果见表 6，除抗氧剂 330 外，其余目标化合物均有检出。通过比较 2 种膜材的提取试验结果可知，可提取物种类相同，抗氧剂及其降解产物的提取结果几乎一致，而镁元素、铝元素的提取结果略高，但仍在同一数量级。铝元素的 PDE 为 1 300 μg，提取结果远小于允许限度，在安全范围内。因此，从提取结果来看，国产与进口的膜材可提取物差别不大，均在允许范围内。

3 小结

三层共挤输液用膜的市场需求很大，其原料主要依赖进口，本研究以 RPB05F 为中层聚丙烯，制备了 3 批膜材，其物理性能、化学性能和生物性能均符合《三层共挤输液用膜（Ⅰ）、袋：YBB00102005-2015》标准要求[4]，与进口聚丙烯膜材相比，性能基本没有差异。同时，对膜材进行稳定性考察，结果表明，6 个月加速试验和长期试验的数据均符合标准要求，性能稳定，各项测试结果基本保持不变。此外，国产膜材与进口膜材的提取物种类一致，提取物的量差别不大，均在安全提

表 5　目标化合物的 PDE 值

Tab.5　PDE Values of the Target Compounds

目标化合物	PDE/μg	按最大日限度计算允许限度/μg·(100 cm^2)$^{-1}$	参考文献或数据库
铝元素[1)]	1 300	52	[8]
镁元素[1)]	1 300	52	
抗氧剂 1010	10 000	400	
抗氧剂 330	5 000	200	[9]
抗氧剂 168	2 500	100	
3,5- 二叔丁基 -4- 羟基苯甲酸	840	34	化学物质毒性数据库(RTECS)
2,4- 二叔丁基苯酚	2 000	80	TOXLINE毒理学数据库

注：[1)] 铝、镁与铁、锌同属低风险元素，其限度参考铁、锌的限度值

表 6　三层共挤输液用膜的提取试验结果 /μg·(100 cm^2)$^{-1}$ (n=2)

Tab.6　Results of the Extraction Test of Three-layer Co-extrusion Membrane for Infusion/μg·(100 cm^2)$^{-1}$ (n=2)

膜材	提取溶剂	抗氧剂 1010	1010 降解产物	抗氧剂 168 降解产物	抗氧剂 168	镁元素	铝元素
RPB05F 中层膜材 (E210101)	①	–	–	–	–	0.31	0.64
	②	–	4.94	–	–	0.17	0.53
	③	–	6.28	–	–	0.17	–
	④	30.47	5.89	3.67	22.22	0.11	0.14
进口聚丙烯中层膜材 (E210104)	①	–	–	–	–	–	0.03
	②	–	5.86	–	–	0.08	0.22
	③	–	5.36	–	–	0.11	–
	④	33.25	6.16	3.30	19.66	–	0.03

注：“–”表示未检出

取限度内。以上结果表明，RPB05F 应用于三层共挤输液用膜中，各项性能完全符合要求，且价格低、供应稳定，可代替进口聚丙烯粒料，具有推广价值。

参考文献：

[1] 李　敏. 输液材料的发展趋势及应用[J]. 河北化工, 2007, **30**(8): 29-31.

[2] 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): 73-74.

[3] 曲　晶, 林艳华, 姜大公. 非PVC三层共挤输液用膜生产工艺处方的改进研究[J]. 机电信息, 2018, **1**(2): 55-59.

[4] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[S]. 北京: 中国医药出版社, 2015.

[5] 国家药典委员会. 《塑料和橡胶类药包材稳定性研究指导原则》(第二次征求意见稿)[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. chp. org. cn/gjyjw/ycb/4672. jhtml.

[6] 林黄静, 张毅兰. 非聚氯乙烯多层共挤输液袋的可提取物与浸出物研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(5): 485-490.

[7] 国家食品药品监督管理局. 《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)》[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278. html.

[8] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)的通告[EB/OL]. [2021-08-12]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20150728120001551. html.

[9] 蒋　煜, 马玉楠, 霍秀敏, 等. 《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》解读——提取迁移试验方法设计[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(15): 1738-1742.