

避光输注器具对临床用药安全性影响及上市前评价探讨

杨晓冬 (国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100044)

摘要: 本文着眼于避光输注器具类产品的具体特点, 就该产品对临床用药的安全性影响因素进行分析阐述, 并对该产品上市前生产企业应考虑的评价因素进行初步探讨, 为避光输注器具类产品的研发与评价提供参考。

关键词: 避光输注器具; 安全性; 评价

Safety Evaluation of Light-resistant Infusion Sets for Clinical Medication

YANG Xiao-dong (Center For Medical Device Evaluation, SFDA, Beijing 100045, China)

Abstract: This article analysis factors influencing safety of clinical medication by focusing on specific characteristics of the light-resistant infusion sets. The evaluation factors which should be considered by manufacturing enterprises are preliminary discussed in order to provide reference for development and evaluation of the light-resistant infusion sets.

Key words: light-resistant infusion sets; safety; evaluation

静脉输液是临床常用的基础护理操作, 也是医疗治疗抢救患者的重要手段。临床上许多药物如: 硝普钠、硝酸甘油、氟罗沙星、盐酸左氧氟沙星、依罗沙星、氟罗沙星、达卡巴嗪等等, 输注过程中如果受到光照, 可加速药物的氧化, 引起药物光化降解, 不仅降低了药物的效价, 而且可产生颜色和沉淀, 严重影响药物的质量, 甚至增加了药物的毒性^[1]。当输注这类药物时, 输液系统要避免光, 需要严密避光装置。

多年来临床传统的避光方法, 都是用旧的深色布或黑塑料袋包裹避光, 这种操作繁琐而复杂, 费时费力, 避光物易滑脱, 输注过程中不易观察输注液体的情况(如: 气泡、剩余液体量), 不利于临床上用药的安全有效控制。因此, 国内外生产企业积极研发一次性使用避光输注器具产品: 如: 一次性使用避光输液器、一次性使用避光输液延长管等等。这类产品的特点是在输注管路的管体材料中加入避光剂, 以防止一定波长范围的光线透过, 避免药物在输注过程中遇光产生结构、成份变化而导致药物效价降低及其它不良事件。

一次性使用避光输注器具与人体血液、组织、药物直接接触, 属重点监管产品。它们为临床操作带来简便的同时, 对药物的吸附、避光剂成份的溶出、原材料助剂的溶出等影响临床用药安全性的问题也越来越引起包括医护人员及监管机构在内的广大公众的关注。产品上市前也被要求需要进行相关的评价以评估产品的安全性风险。

1 避光输注器具影响临床用药安全性的主要因素

1.1 避光输注器具的避光性能

避光输注器具的避光性能体现为对一定波长范围内光线的遮蔽效果, 通常以透光率来进行衡量。

在输注过程中输注器具接触的光线主要是太阳光。太阳光的波长范围为 190nm ~ 1700nm, 又分为可见光和紫外光, 可见光的波长范围为: 390nm ~ 780nm, 紫外光的波长范围为 190nm ~ 390nm。波长越短, 能量越大, 对药物的分解作用也就越大, 波长越长, 对药物的分解作用也就越弱。理论上波长为 190 ~ 290nm 的紫外光对药物的分解作用最强, 但太阳光到达地球以后, 波长短于 290nm 的部分被大气层中较高部位的臭氧大部分吸收, 而波长大于 450nm 的部分则被大气层中较低部位的水汽和二氧化碳大部分吸收。太阳光能够到达地球表面且对药物具有破坏作用的波长实际为 290nm ~ 450nm^[2]。GB 18458.3-2005《专用输液器 第3部分: 一次性使用避光输液器》中对 290 ~ 450nm 波长范围的透光率进行了规定, 输液器的滴斗透光率应 ≤ 35%, 管路应 ≤ 15%。

应该注意的是, 由于不同光敏药物的光降解特性不一样, 故所适用的输注器具的遮光光谱也不一样, 透光率的要求也不完全相同。但总体上讲, 避光药物需要遮蔽的光谱范围应在避光输注器具所具有的遮光光谱范围内。如果避光输注器具的有效遮光光谱并不能涵盖药物输注过程中需要遮蔽的光谱, 在临床输注过程中就会导致药物发生化学反应, 造成药液分解、变色、氧化、沉淀, 使药效下降, 毒性增加。

临床上输注药品的时候应该以该药品的说明书作

作者简介: 杨晓冬, 男, 硕士, 主治医师, 无菌一次性医疗器械技术审评。

为标准,对于说明书上要求避光输液的,一定要避光输液。如尼莫地平注射液、硝酸甘油注射液说明书中明确要求使用避光的输液器进行输注^[3]。输注过程中要做到全过程避光输液,避光输液器与药液接触的各部件都应具有避光性能,包括避光管路、过滤器、滴斗、静脉输液针等。

避光输注器具的管路在具备有效避光性能的同时还要保持良好的透明度,以保证输液过程易于观察,了解输液滴速的快慢变化、气泡清除情况等,提高输液的安全性。

1.2 避光输注器具对药物的吸附作用

输注器具对药物的吸附是指药液在流经输液器时部分药物吸附到输液器管壁表面,使药物浓度降低的现象。避光输注器具对某些药物会有吸附作用从而影响到药物的临床疗效。

输液管路对药物的吸附作用与管路的材质有关,不同材质的输液管路对药物的吸附作用不同。目前临床上常见的避光输注器具管路所用原材料为添加了色母粒的聚氯乙烯(PVC),在分子间作用力相互吸引的前提下,PVC材料中某种成分结构恰好能与药物分子配位,从而使药物分子能吸附到输液器管壁表面。国内外研究表明,PVC材质的输液器对生物制剂中的胰岛素、镇静镇痛类药物中的地西泮、劳拉西泮、氯丙嗪、异丙嗪、芬太尼,心血管类药物中的硝酸甘油、硝酸异山梨酯、胺碘酮,免疫调节剂环孢素,抗菌药物中的替硝唑,中药制剂莪术油等均产生了具有临床意义的吸附效应,降低了临床疗效^[4]。

目前已有企业研发新材料的输注管路,如:聚乙烯(PE)材质、热塑性弹性体(TPE)材质的输液器;有研究表明,这些材料制成的输液管路对药品的吸附率显著降低。陈琳等^[5]对两种PVC输液器(PVC1和PVC2)和一种聚乙烯热塑性弹性体输液器(TPE)对3种药物吸附性的对比研究表明:PVC1和PVC2输液器对硝酸甘油、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯的吸附率分别为30.98%、16.52%、13.85%和37.13%、16.14%、15.60%。TPE输液器对硝酸甘油、硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯的吸附率分别为2.5%、0.06%、0.24%,两者比较差异有统计学意义。

为避免由于输注器具对药物的吸附而导致药物浓度不足对治疗的影响,输注器具生产企业应积极研发低吸附或无吸附的新材料制成的输注器具产品;药品生产企业在申报新药时,考察药物的适合输注器具,进行吸附性研究,并在药品说明书中明确注明;医疗机构应按

药品或输注器具说明书标示的内容使用输注器具,这些都是保证临床用药剂量准确、安全的有效方法。

1.3 避光输注器具管路溶出物引发的担忧

目前临床上常用的一次性使用避光输注器具类产品管路所用原材料多为添加了各种避光剂的高分子材料(如:PVC)。临床输注药液时,在与药液的作用过程中,管路中的增塑剂、着色剂等各种原材料的助剂在药液的作用下可能会从管路中溶出到药液中并进入人体,从而对人体带来安全性担忧。

PVC使用的增塑剂主要为邻苯二甲酸(2-乙基)己酯(DEHP)。美国FDA于2001年9月完成了对DEHP的安全性评价,并于2002年7月12日发布“公众健康警告:PVC医疗器械含有增塑剂DEHP”。美国FDA指出,在静脉输液治疗过程中,DEHP可能会从PVC医疗器械中溶出到与PVC接触的药液中。考虑到现有的动物试验数据,建议采取措施来限制发育中的男性对DEHP的暴露^[6]。临床上药品的使用过程中,尼莫地平、环孢素、替尼泊苷注射液的药品说明书中明确建议不使用聚氯乙烯管路输注药物,紫杉醇、盐酸胺碘酮的药品说明书中明确建议不使用DEHP增塑的聚氯乙烯管路输注药物^[7]。

避光输注器具管路中的避光剂多为有机颜料,在高分子材料中可能会迁移。在临床输注药液,尤其是脂溶性药液的过程中,避光剂有可能会溶出到药液中,对临床输注药物的安全性造成影响。

2 避光输注器具上市前安全性评价基本考虑因素

由于避光输注器具可能会对临床输注药物造成安全性影响,对该类产品的安全性评价正越来越受到有关各方的关注。避光输注器具的避光性能、药物吸附、原材料助剂溶出等安全性风险与产品的原材料控制、工艺加工过程、灭菌过程等密切相关。

2.1 原材料的评价

避光输注器具的原材料是指组成输注管路及其它各个组件的所有材料,如:管体主体高分子材料(PVC、PE、聚氨酯等)、色母粒(颜料、载体树脂、分散剂)等。应着重对与药液接触的原材料进行评价。

不同的原材料对药液的吸附性存在着很大的差别。现有研究表明,PVC对多种药液有较强的吸附作用,且常用增塑剂DEHP容易溶出到药液中,而PE、TPE等对药液的吸附较少,助剂溶出较少^[8,9]。故对管体原材料进行评价是控制产品药物吸附、助剂溶产生风险的一个主要考虑因素。由于原材料用于医疗产品,故不仅要对其物理机械性能、化学性能进行评价,还应着重了

解其是否有应用于医疗产品的应用史,并参照 ISO10993 标准对材料进行生物学评价。评价时应着重考虑该材料是否会对拟输注药物造成吸附,是否有增塑剂等助剂或单体从管壁溶出,溶出量是否在人体可接收的安全范围内。

不同的着色剂对光线的遮挡作用是不同的,着色剂的选择直接影响着产品的避光性能。由于不同产品所用的原材料及避光剂不同,避光范围及避光效率也会不同,应考虑对着色剂的着色力、制成避光输注器具后对光敏性药物的保护作用 and 影响进行评价。

避光输注管路中的着色剂会与本体高分子材料的各种成分(如抗氧化剂、光稳定剂等)发生相互作用,影响管路的外观及物理机械性能,而高分子材料加工过程中也会发生一系列变化,影响着色剂性能和避光效果。如:PVC 塑料在不同的加工温度范围内可能呈现酸性或碱性。任何酸性或碱性都对色料有分解的作用,如果酸性或碱性超过一定值会使色料失色或色相转换。这就要求对 PVC 使用的着色剂进行耐酸性、耐碱性评价^[10]。着色剂与高分子原材料之间还应考虑相容性是否良好,否则可导致管壁透明度差,着色剂分散不均匀,着色后的高分子制品过早褪色或变色,加快着色高分子成品的光、氧老化速度^[11],从而影响到输注管路的避光性能和货架有效期。避光剂从管壁的溶出也可能会随药液进入人体,对人体健康带来影响。对于着色剂是否会从管壁中溶出及溶出量可考虑结合着色剂的耐迁移性、化学物质安全信息、既往医疗应用史或生物学评价结果进行评价,这对控制着色剂用于所研发的产品的安全性风险非常重要。

2.2 工艺过程的评价

目前常见的避光输注管路的结构形式为单层均一型、双层复合型。单层均一型主要以含避光色母粒的高分子材料为原料挤塑成型加工成可避光的均质管材,高分子材料加工过程中一般温度较高,这就要求工艺过程中的加工温度与所选择着色剂的耐热性、耐迁移性相匹配,否则会造成着色剂的分解、变色及迁移,影响产品的避光性能和避光剂的表面迁移和溶出^[12]。双层复合型输注器具的内层一般为高分子材料粒料经挤出成型加工而成,外层为含色母粒的高分子材料,内外层的高分子材料可相同或不同。加工过程中内层与内层共同挤出加工形成双层管材,亦即双层共挤工艺。由于内外层高分子材料的物理、化学性能不同,加工过程中可能会造成

分层、厚度不均一,影响产品的物理机械性能及避光性能,故需要对共挤出材料相互之间的相容性进行评价,对包括共挤温度、共挤材料相互之间的粘结、交联等进行验证。明确工艺的质控标准并进行可靠性论证,以保证双层管壁厚度的均一性和及货架有效期内的稳定性。

2.3 灭菌过程控制

避光输注器具为无菌产品,灭菌方法的选择及过程控制是控制产品安全性风险非常重要的一个环节。不同的灭菌过程对输注器具的物理性能、化学性能会造成不同的影响,也会对着色剂的性能产生影响,从而影响产品的避光性能等。生产企业应考虑对灭菌方法和灭菌过程进行评价。明确灭菌方法,对灭菌过程进行验证。适宜的灭菌方法和灭菌过程的确认与常规控制要求可按照 GB 18278-2000《医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求工业湿热灭菌》、GB 18279-2000《医疗器械环氧乙烷灭菌确认和常规控制》、GB 18280-2000《医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求辐射灭菌》标准执行。无菌保证水平应保证(SAL)达到 1×10^{-6} 。

在灭菌方法的选择上要充分考虑到产品与灭菌过程的适应性。应确认灭菌后产品的着色剂是否发生了迁移,避光效果及药物相容性是否发生了变化,管路的理化性质是否发生了变化等。

3 讨论

任何医疗器械在其整个生命周期内都会存在潜在风险,避光输注器具也不例外。对临床用药的安全性影响是产品风险控制中需要重点考虑的因素。

回顾避光输注器具类产品近年注册申报情况,个别研发者忽视医疗器械风险管理,缺乏风险全过程管理理念,不能够对避光输注器具产品的风险进行充分、个体化识别和有效研究控制,申报产品安全性担忧问题比较突出,因而未能获得批准上市。避光输注器具安全性问题发生的原因非常复杂,包括对原材料缺乏必要的评价,质控标准不严格,使用混乱;原材料处理方法欠规范;生产工艺不合理;临床使用时误操作、使用指征不强等等因素,这也暴露了避光输注器具安全性研究方面的不足。

对于避光输注器具来讲,原材料评价与控制、着色剂的选择、生产工艺的评价、产品药物相容性、灭菌控制等是非常关键的评价安全风险的因素。近年来,新材料(如:聚氨酯、TPE、PE 等)、新工艺(如:双层复合共挤)的避光输注器具逐渐成为研发热点,生产企业尤其要在产品研究、设计、开发过程及上市后使用过程中,进行全过

中图分类号: R286; R994.11 文献标识码: A 文章编号: 1672-8629(2012)07-0424-03

20例热毒宁注射液致不良反应文献分析

阿依努尔·热合木¹ 金锋² 汤韧^{3*} (¹新疆地调处职工医院, 新疆 乌鲁木齐 830016; ²吉林省食品药品评价中心, 吉林 长春 130062; ³国家食品药品监督管理局药品评价中心, 北京 100045)

摘要:目的 通过对20例热毒宁注射液致药品不良反应的文献进行分析, 探讨其引起不良反应的规律和原因, 为临床合理用药提供参考。方法 对1995~2012年中国期刊全文数据库文献进行检索, 对其中涉及热毒宁注射液致药品不良反应的16篇文献中报道的20例病例报告进行统计与分析。结果与结论 热毒宁注射液致不良反应与剂量无关, 严重不良反应多发生在用药初期, 临床应用应加强监测, 密切防范不良反应的发生。

关键词:热毒宁注射液; 药品不良反应; 文献分析

Literature Analysis on 20 Cases of Adverse Drug Reaction by Reduning Injection

AYNur·ReHeMu¹ JIN Feng² TANG Ren^{3*} (¹Geological Survey Department, Xinjiang Workers Hospital, Xinjiang Urumqi 830016, China; ²Jilin Center for Drug Reevaluation, Jilin Changchun 130062, China; ³Center for Drug Reevaluation, SFDA, Beijing 100045, China)

Abstract: **Objective** Through analysing 20 adverse drug reaction cases by Reduning Injection to explore the rules and causes of adverse reactions, provide a reference for clinical rational use of drugs. **Methods** By searching literature in Chinese journal full-text database from 1995 to 2012, 16 ADR literatures of Reduning Injection involving 20 cases, were statistically analyzed. **Results and Conclusion** ADRs induced by Reduning Injection are irrelevant with dose. Serious adverse reaction mostly occurred in the initial treatment, the clinical care should be strengthened so as to prevent the occurrence of adverse reactions.

Key words: Reduning Injection; adverse drug reaction; literature analysis

程风险管理, 对原材料的选择、设计、技术特征、工艺方案可靠性、灭菌方法选择及灭菌工艺的验证、避光输注管路与药物的相互作用、材标准制订依据、临床研究情况、有效期验证等进行深入研究和评价。

避光输注器具的材质、质量、结构型式与临床用药安全密切相关。避光输注器具的生产过程复杂, 影响安全性的因素较多, 上市前需要对多个环节进行安全性评价, 从各个环节严格控制, 确保临床用药安全有效。同时应贯彻医疗器械全过程风险管理理念, 加强上市后不良事件监测, 完成避光输注器具的全过程风险管理, 有效控制产品风险。

参考文献:

[1] 王春芳, 常威. 滴注过程中应注意避光的药品[J]. 中国药事, 2008, 22(1): 77-79.

- [2] 中国可再生能源学会. 太阳光谱[J]. 太阳能, 1991, 1: 5.
- [3] 刘波, 张士斌, 李建国, 等. 对药品的避光输液、遮光贮藏和光毒性的浅析[J]. 药学服务与研究, 2010, 10(5): 398-399.
- [4] 张恩娟, 刘同华, 江敏, 等. 输液用塑料制品对药物的吸附[J]. 2003, 14(11): 694-695.
- [5] 陈琳, 张恩娟, 黄林清. 输液器对临床用药安全性的影响[J]. 中国药房, 2007, 18(26): 2074-2076.
- [6] FDA Public Health Notification: PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP[M]. Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug Administration, 2002, 1-4.
- [7] 邓洁. 输注器具对临床用药安全性影响及控制研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(4): 231.
- [8] 辛凤鲜. TPE 输液器药物相容性探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2011, 17(2): 34-37.
- [9] 叶华进, 张福雄. 高分子聚合物输液器对安定的吸附作用[J]. 现代应用药学, 1996, 13(5): 73.
- [10] 马一青. PVC 挤塑制品的着色[J]. 聚氯乙烯, 2005, 12: 20.
- [11] 郑林青, 许晋杰. 聚氯乙烯制品的着色[J]. 聚氯乙烯, 1999, 6: 55-58.
- [12] 宋建民. PVC 制品的着色及着色工艺[J]. 聚氯乙烯, 1994, 6: 25-26.

作者简介: 阿依努尔·热合木, 女, 主管药师, 临床药学。

通讯作者: 汤韧, 男, 本科, 工程师, 药品不良反应监测与评价。

E-mail: tangren@cdr.gov.cn

(收稿日期: 2012-03-06 编辑: 汤韧)