

中国大输液的发展趋势和包装的变革

郑毅

(希悦尔(中国)有限公司 上海市 201706)

【摘要】中国大容量注射剂产业经过20多年的高速发展和市场调整,产品品类日趋健全。医疗结构通过多轮集中采购,链接大输液的需求和供给。目前绝大多数药品产能充裕,制药公司在集中采购中面临同质竞价,药企利润快速下降,行业集中度逐渐提高。为应对生存挑战,制药公司积极开发尚未被充分满足的产品市场,降低产业总成本。主要发展方向包括升级治疗方案、改进包装方式、丰富产品线的和扩大规模经济。大输液包装方式延续软塑化和环保化发展,继续向提升功能性、安全性,整体经济性发展。过度压低成本也暴露出诸多推高质量风险的现象,值得监管机构和产业引起重视和纠正。

【关键词】大容量注射剂、集中采购、肠外营养、软袋包装、多腔袋

The Development Trend and Packaging Transformation of Large-volume Parenteral Solutions in China

Zheng Yi

(Xiyue Er (China) Co., Ltd. Shanghai 201706)

[Abstract] Over the past two decades, China's large-volume parenteral (LVP) solutions industry has undergone rapid growth and market adjustments, leading to an increasingly diverse products portfolio. Through multiple rounds of centralized procurement, the healthcare system has linked the demand and supply of LVP solutions. Currently, the production capacity for most pharmaceuticals is ample, and pharmaceutical companies are facing homogeneous competition in the centralized procurement process, resulting in rapid profit declines and a gradual increase in industry concentration. In response to survival challenges, pharmaceutical companies are actively exploring unmet market demands, aiming to reduce overall industry costs. Key development directions include upgrading therapeutic paths, improving packaging methods, expanding product lines, and achieving economic production scale. The packaging of LVP solutions continues to evolve toward softer plastic and more environmental friendly options, while focusing on enhancing functionality, safety, and overall economic viability. However, excessive cost-cutting has also led to an increase in quality risks, which warrants attention and correction by regulatory bodies and industry stakeholders.

[Key words] Large-volume parenteral solutions, centralized procurement, parenteral nutrition, soft bag packaging, multi-chamber bags.

1. 中国大输液的发展

大容量注射剂简称大输液,包括基础输液、复方电解质、肠外营养输液、抗生素、血浆替代品、腹膜透析液、血滤置换液等,装量从100ml到5L。大输液给药量大无菌要求高,是风险最高的给药方式。中国大输液经过二三十年高速增长,大输液企业遍地开花,巨头涌现。这得益于中国城镇化的高速推进和医疗资源的日趋完善。同时临床也出现了抗生素滥用,注射给药方式过高的现象。到2016年,我国大输液用量达到顶峰。随后在临床规范抗生素使用,优先口服给药途径,改变医院药品加成的影响下,基础输液的用量调头向下。与此同时具有治疗功能的其他大输液品种得到继续发展。基础输液用量降低,刺激了制药公司开发市场容量小但利润率好的产品。到2020年,已基本形成大输液品类齐全产能充分,价格高度竞争,供应链安全风险分散的局面^[1]。

2. 集中采购后主要大输液品类趋势和对包装的要求

市场需求、医保制度和药品集中采购主导了目前市场供需定价现状。已经逐渐形成大输液巨头生产基础输液和部分治疗形输液,龙头药企专注治疗形输液并与自己的其它产品线组合,药品持有人注册个别药品,血液净化公司专注腹膜

透析治疗和血液透析的格局。面对竞争和集采后业务、利润的不确定性,药企倾向于研发更多的大输液产品,抢先参与各品种首轮集中采购,获得不错的利润率和市场份额^[2]。若研发管线启动和获批较晚,错过了早轮的集采,市场份额受限难以形成规模经济,利润低甚至无法收回研发成本^[3]。

2.1 基础输液

基础输液主要指氯化钠、葡萄糖、糖盐混合物,用于临床注射给药的基药,或补充基本的电解质和能量。基础输液用量接近大输液总量的70~80%,需求大,价格竞争激烈。头部企业的份额不断扩大,区域小企业逐步被兼并或淘汰。基础输液包装方式向软塑化快速进展,基本以吹灌封软瓶和软袋为主要形式,玻璃瓶随着产能更迭逐渐退出。大输液巨头如科伦、石家庄4药、华润双鹤、齐都等多有投资吹灌封软瓶生产线,并投资或通过收购组建自己的软袋输液膜生产线掌控输液膜的供应并试图降低膜成本。但拥有输液膜产线需要自身大输液规模达到一定级别,否则输液膜产能不充分利用、质量不稳、技术迭代缓慢,因缺乏规模经济甚至综合成本比外购输液膜更高。激烈的价格竞争和大容量注射剂严格的质量控制要求,将继续驱动基础输液品牌升值,产能集中。基础输液企业自建输液膜产线的现象基本停止。

2.2 各种林格液, 复方电解质输液

林格液或复方电解质在临床有广泛应用。2010~2020年间,多种复方电解质医保挂网售价可以达到基础输液的10

倍。这一方面促进了制药企业的发展,另一方面医保资金消耗也引起医保局关注。监管机构陆续对一些将没有明确疗效的林格液、复方电解质纳入重点监控目录,或陆续退出医保^[4]。之后这些林格液销量断崖式降低。从临床获益角度以碳酸钠林格液为例,其相比醋酸钠林格减轻了病人代谢的负担^[5]。恒瑞 2019 年 4 月首访获批后挂网价格 357 元/袋,随后其它企业注册陆续获得批件,竞争日渐加剧,价格一路走低。到 2024 年,该品种获评企业达到 12 家,软袋包装方式比较普遍,集采前的医保挂网价格已经降至 14 元/袋左右。从市场供应和价格演化可以看出,医药公司要想在仿制药获得较好利润,需要早立项、抢上市,在药品价格趋近制造成本前收获利润。制剂的利润主要由产品上市时间和竞争格局决定,原料、辅料、包材在制剂质量保证上具有核心作用,选择质量稳定的包材供应商,减少上市后质量风险具有重要价值。然而当前的价格竞争促使药企疲于为已上市制剂更换更低价的原料、辅料、包材以降低成本,试图应对多轮的集采。制剂质量有降低的风险。

2.3 肠外营养

葡萄糖、氨基酸、脂肪乳是人体代谢的必要营养,肠外营养是为肠道吸收营养功能受限的病患通过注射提供持续营养支持的一种治疗策略。肠外全营养三腔袋是指将脂肪乳、氨基酸和葡萄糖分别储存在三个独立腔室,在输注前通过挤压腔室间的虚焊封,在袋内部快速贯通混合后使用给药方式,可以大幅简化临床配置肠外全营养的操作,杜绝失误^[6]。国产科伦和海思科在 2009 年产品陆续上市,目前恒瑞、瑞阳也已经有产品获批上市。这些公司还有较多的肠外全营养管道产品在研发或申报。同时进入肠外营养领域的还有辰欣、扬子江、佳博、盈科等众多企业。肠外全营养的制造工艺几乎是输液最复杂的剂型,原料药成本占比高,质控检验复杂,生产工艺要求严格,市场推广难度高。临床从混配单袋的脂肪乳、氨基酸和葡萄糖到大规模使用工业化三腔袋肠外全营养,清晰展现了药企升级制剂功能性,从简化临床配液操作入手研发新产品,满足市场的需求。同时高性能的虚焊封输液膜在这一变革中起到关键的作用,有效实现了三腔袋的功能性,满足脂肪乳剂苛刻的相容性、容器完整性要求。

2.4 预混抗生素大输液

预混抗生素大输液使用规模比基础输液小。用量大的品种有左氧氟沙星、莫西沙星和立奈唑胺等,还包括各种其它沙星类,奥硝唑等制剂。预混抗生素临床使用相比基础输液和抗生素配置的方式更方便。目前主要抗生素药品批文丰富,价格竞争日趋激烈。抗生素质量和安全性是核心因素。抗生素大输液以 100ml~250ml 为主,制剂公司比较注重小规格输液的失水率控制,对包装膜阻水性有较高要求。大部分抗生素类药物有一定避光要求,多辅助复合铝箔外袋。

2.5 血浆替代品

血浆替代品代表产品以羟乙基淀粉和琥珀酰明胶为代表。羟乙基淀粉在欧洲的临床有效性遭到质疑后,琥珀酰明胶因其更安全和稳定的疗效获得临床认可,用量稳定上升^[7],同时国内多家公司计划仿制。但琥珀酰明胶的工艺相对复杂,需要专用的检测设备监控过程质量。多家涌入将会使本

就不大的市场异常拥挤。这种过度竞争现象反应出国内药企研发的焦虑性投资。从包装角度,血浆替代品一般为 500ml,药企比较注重漏液率的控制,相容性和安全性比较重要,对包装膜的质量有较高要求。

2.6 腹膜透析液

腹膜透析是相比血液透析花费少、居家治疗方便,得到医保支持和临床方案优先选择。全国腹膜透析总量一直在逐年上升,以用量最多的持续性不卧床 2L 腹膜透析为例,全国年用量已超过 1.5 亿袋。同时自动腹膜透析方式也正在被多家公司研发,装量 5L,病人可以在睡眠中由机器完成透析。目前透析液包装存在 PVC 和非-PVC 膜。PVC 有环保和增塑剂含生殖毒性且会迁移的问题。非-PVC 膜更安全环保,然而成本较低的聚丙烯输液膜的耐低温性差,冬季漏液率偏高。病人导入被污染的透析液则极易发展为腹膜炎,丧失腹透功能。希悦尔公司最新一代聚乙烯膜 M315 有更好的耐低温和抗跌落性,又显著降低了包装成本,有望推动腹膜透析的非-PVC 进程。透析液配方依据渗透剂有乳酸盐-葡萄糖、艾考糊精、氨基酸配方等,碳酸氢盐葡萄糖中性双腔袋也陆续获批供应市场,满足了不同病人透析效果和成本的平衡^[8]。芜湖道润的中性腹膜透析液在 2024 年 6 月获批上市,对腹膜的刺激更小,保护腹膜的透析能力^[9]。该产品使用的希悦尔虚焊封输液膜 M332,焊封性能优良和漏液率低,虚焊性能稳定。腹膜透析是虚焊封输液膜重要的目标市场,要求包装膜性能良好、功能全,质量稳、价格低。

2.7 血液滤过置换液

血液滤过置换液主要用于 ICU 急救时对多脏器的功能代替时肾脏功能代替。置换液的容量一般为 5L,有单腔袋和碳酸氢盐两腔配方。前者在使用前可能需要补充碳酸氢钠,后者直接打开虚焊混合后即可用,临床效果更准确便捷。5L 装量对包材容器完整性有苛刻的要求,控制漏液率是上市后平稳销售的关键。企业可以通过严谨的跌落实验在不同环境温度下验证各种包装膜材的抗冲击性和低温下的容器完整性。对于 5L 大装量制剂,虚焊的稳定性至关重要。所以,抗冲击、耐低温、虚焊稳定的输液膜是血液滤过置换液功能实现的重要组成部分。

3. 制剂对包装膜的要求和行业挑战

中国大输液产品年用量约 100 亿袋,其中约 40%~50% 为软袋^[1],输液膜用量估算有 2~2.5 亿平方米。按功能分单腔袋和多腔袋输液膜。单室袋应用主要考察包材的容器完整性,耐冲击耐低温,与药品相容性,稳定性和价格竞争力。基础输液价格低,较多使用聚丙烯薄膜。治疗形输液价值稍高,需要覆盖冬季寒冷的北方市场,聚乙烯膜凭借漏液率低和耐低温更受欢迎。输液膜供应商的性能质量和价格各异,一旦确定后期变更成本较高^[10]。药企需评估长期价值做最优选择。输液膜企业在成本降低的压力下,有动机更换低成本的粒料,药企需要在材料安全性相容性杂质控制等方面管控好质量。多腔袋膜伴随大装量的肠外营养、透析液、置换液应用进入市场,对容器完整性有更高的要

求。多腔袋制剂含有脂肪乳，或酸碱盐溶液，药品与容器的相容性的挑战更严苛。同时虚焊灭菌前后保持稳定均匀对药品质量至关重要。

多腔袋膜供应商还需改善虚焊稳定性，提高容器完整性，进一步控制相容性迁移物风险。制剂企业对新功能输液、低价格、更优质量输液膜的要求促进了药包材的发展和创

新。同时价格的不断挤压，使得药包材企业成本压力巨大。当前集中采购唯药品价格低中标，药企也将这种筛选机制传递到药品包材，对已上市制剂的包材变更更多有降低成本的目的。药企公司虽然短期降低了材料成本，也容易降低了各环节的质量安全冗余，埋下质量安全隐患。这值得监管机构和制剂企业关注，防患于未然，从制度设计上避免质量事故。

参考文献:

- [1]张鑫.中国大输液行业发展历程、产量、消费量与竞争格局分析. 华经情报网. 2020, 6, 11
- [2]张雨薇, 王莉. 我国国家药品集中采购政策实施效果的系统评价[J]. 医学与社会, 2023, 36 (3): 119-124.
- [3]孙致宣, 公令臣, 那昕, 等. 我国药品集中采购政策发展及对药品生产企业影响分析[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55 (1): 143-148.
- [4]张利莉, 蒋智音, 金炎, 等. 某中医院 2018 年临床辅助用药的现状与合理性分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18 (3): 383-387.
- [5]米琰, 白玉, 徐刚, 等. 碳酸氢钠林格液和复方林格液在控制性低中心静脉压肝切除术中的应用效果比较[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41 (5): 438-442.
- [6]张歆, 王宏亮, 吴小飞, 等. 脂肪乳/氨基酸/葡萄糖复合型三腔袋产品仿制药学研究的相关考虑[J]. 药学研究, 2024, 43 (5): 513-515, 520.
- [7]陈海, 邓海波, 张星, 等. 琥珀酰明胶电解质醋酸钠注射液与琥珀酰明胶注射液围手术期输注的效果及安全性比较[J]. 国际医药卫生导报, 2023, 29 (17): 2452-2459.
- [8]娄丽璇. 不同腹膜透析液的特点及临床应用评价[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25 (2): 186-190.
- [9]吴海珊, 毛海萍, 陈崑, 等. 中性 pH-低葡萄糖降解产物腹膜透析液临床应用进展[J]. 中国血液净化, 2023, 22 (4): 292-295.
- [10]袁利佳, 汪小燕, 王佳, 等. 关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考[J]. 中国药事, 2022, 36 (2): 121-127.

上接第 278 页

超氧阴离子等有害的活性氧物质，加重氧化应激，损害血管内皮功能，导致血管舒张功能障碍，影响心肌血液灌注。

结语

细胞焦亡在脓毒症心肌损伤的发病机制中占据着至关重要的地位，随着研究的不断深入，对细胞焦亡认识逐渐

清晰，其涉及炎症小体激活、caspase 蛋白剪切、氧化应激、内质网应激、信号转导通路及线粒体功能障碍等多个方面复杂机制，目前研究成果为脓毒症心肌损伤诊断和治疗提供了新思路 and 潜在靶点，针对细胞焦亡各个关键环节，如开发炎症小体抑制剂、caspase 抑制剂、抗氧化剂及调节信号转导通路药物等，有望成为未来治疗脓毒症心肌损伤的有效策略。

参考文献:

- [1]李林, 宋尧, 杨刚, 等. 山楂酸通过抑制细胞焦亡以减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25 (12): 1349-1353.
- [2]原平利, 刘刚, 马兰香, 等. 毛兰素通过抑制 NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54 (9): 1200-1207.
- [3]钱妮, 纪兆乐, 周海佳, 等. 四氢姜黄素通过调控 SIRT3 信号抑制细胞焦亡减轻心肌肥厚小鼠心肌损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54 (6): 761-769.
- [4]周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30 (6): 524-528.
- [5]赵沙沙, 吴碧波, 柏杰, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂通过促进细胞焦亡加重放射性心肌损伤的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2024, 44 (4): 255-261.
- [6]王益民, 李焱, 王怡斐, 等. 细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤及中药单体干预研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20 (9): 2117-2122.
- [7]梁飞, 彭利霞, 雷紫琴, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤的关系及中医药干预策略[J]. 中药药理与临床, 2022, 38 (4): 216-228.
- [8]董爱巧, 张晓亮, 林思朴, 等. β -羟基丁酸抑制细胞焦亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 心脏杂志, 2022, 34 (1): 12-17.