

醫用氣體產品製造與特性介紹

李世裕 博士

 社團法人中華無菌製劑協會

2012.7.11(南區)/17(北區)/18(中區)

1

什麼是醫用氣體？

- 簡單的說：醫用氣體是直接用於病人醫療用途的氣體，國際上先進國家都已納入藥品管理體系。
- 沒有與病人直接接觸的氣體，不列入醫用氣體的管理。
- 目前已經藥品列管的醫用氣體有三種：
 - 醫用氧氣，醫用二氧化碳，醫用氧化亞氮（醫用笑氣）。

2

高壓氣體製造工廠的管理

- 醫用氣體屬於工業氣體的其中一類產品。
- 醫用氣體是高壓氣體。
- 大部分高壓氣體製造工廠屬於丙類危險工作場所，目前勞委會兩年查核一次。
- 小部分的高壓氣體工廠因為產能較小，並未列入勞工檢查所的檢查對象。而目前有部分此類工廠已經擁有合法的醫用氣體藥品製造許可證。

醫用氣體列管前的高壓氣體製造工廠（業者自己的分類法）

- 上游：空氣分離廠
 - 供應低溫液態氣體給灌站，醫院，其他同業。
- 中游：灌站
 - 灌充鋼瓶類的高壓氣體，分裝低溫鋼瓶類的低溫液態氣體給醫院、其他同業。
- 下游：經銷商
 - 轉售灌站鋼瓶類產品，或自行分裝成更小高壓鋼瓶出售給醫院、消費者、其他同業。

藥品列管後醫用氣體 製造工廠的類別

- 醫用氣體製造工廠分成三種
 - ① 製造大宗液化氣體原料之空氣分離廠(O_2 、 CO_2)或化學合成廠(N_2O)
 - ② 由液化氣體分裝到較小體積容器，或是蒸發後高壓充填到氣體鋼瓶之充填廠（灌站）
 - ③ 由高壓氣體鋼瓶轉分裝到其他較小體積之鋼瓶之分裝充填廠（目前申請查登者比較少）

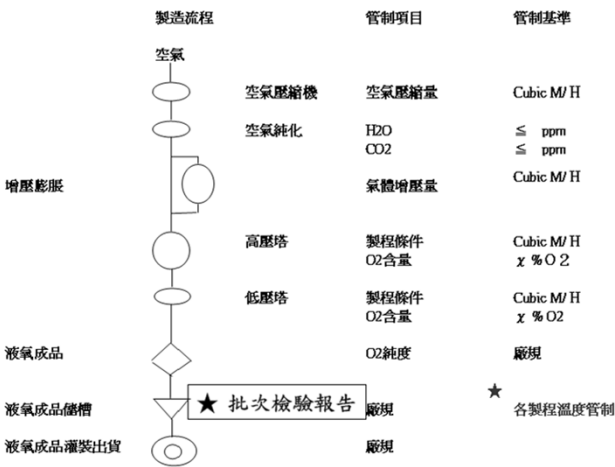
高壓醫用氣體的鋼瓶分裝行為 屬於藥品製造！

- 典型的藥品生命週期：
 - 藥品原料 → 加工製造與分裝充填 → 包裝 → 成品 → 檢驗合格後放行 → （運銷 → 販售）
- 醫用氣體的直接製造行為同上
- 醫用氣體的分裝：
 - 藥品原料（醫用氣體高壓或低溫鋼瓶） → 加工製造與分裝充填 → 包裝 → 成品 → 檢驗合格後放行 → （運銷 → 販售）

醫用氧氣原料藥的主要生產

- 工業上製造大量氧氣(O₂)是採取空氣分離方法
 - 氧氣是直接使用一般空氣(fresh air)作為來源
 - 過濾空氣後，反覆壓縮與冷凝，來分離出高純度的低溫液態氧
 - 在得到低溫液化氣體後，注入大型固定儲存槽，屬於連續製程

空氣分離廠製造流程與管制 (通常以電腦與儀器進行線上管制)



大宗醫用氧氣製造廠特徵

- 低溫空氣分離廠（國內均為此類）
 - 使用空氣分離組(ASU)來分離新鮮空氣
 - 低溫蒸餾法
 - 純度99.5%以上
 - 產品販售以重量計算(使用槽車及地磅)
- 非低溫空氣分離廠（國內尚未見到）
 - 使用氧氣濃縮機(Oxygen Concentrator)
 - 分子過篩法
 - 純度93.0%以上

醫用二氧化碳原料藥的生產

- 工業上製造大量二氧化碳（CO₂）是採取空氣分離方法
 - CO₂是使用燒過的空氣 (enriched air)，所以都是位於石油化學廠的旁邊
 - 經過反覆壓縮與冷凝，可以分離出高純度的低溫液態二氧化碳
 - 得到低溫液化氣體後，注入大型固定儲存槽，屬於連續製程

大宗醫用二氧化碳製造廠特徵

- 低溫空氣分離廠（國內均為此類）
 - 通常是利用燃燒後的空氣為原料
 - 低溫蒸餾法
 - 純度99.0%以上
 - 產品販售以重量計算(使用槽車及地磅)

醫用氧化亞氮(笑氣)原料藥的生產

- 化學合成（常用之方法之一）
$$\text{NH}_4\text{NO}_3(\text{s}) \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}(\text{g}) + \text{N}_2\text{O}(\text{g})$$
 - Reaction temperature: 170~240℃
 - Possible Impurities: nitrogen, carbon dioxide, water, nitrogen oxide

101TPDA04016-P

大宗醫用氧化亞氮製造廠特徵

- 化學合成後，經過壓縮，可以得到常溫的氧化亞氮液體。
- 壓縮後的液化氣體可以立即儲存於大型高壓鋼瓶中，充填以重量計算。
- 販賣對象主要是同業的充填廠（灌站）或經銷商

13

101TPDA04016-P

空氣分離廠製造與包裝醫用氣體 產品（氧氣、二氧化碳）

- 大宗氣體製造
 - 屬於連續製程，低溫氣體不斷的流入大型低溫儲存槽
- <槽車的充填包裝>
 - 低溫液化醫用氧氣充填至槽車
 - 檢驗合格及完成放行作業後，直接供應醫療機構，或是供應充填廠（灌站）進一步分裝充填低溫容器、製造高壓鋼瓶類醫用氣體。

14

充填廠製造與包裝醫用氧氣的產品

- 醫用氧氣
 - ① 低溫液化 O_2 儲存槽→利用蒸發器及壓縮機→直接充填 O_2 到高壓氣體鋼瓶→醫院或同業
 - ② 低溫液化 O_2 儲存槽 → 直接充填低溫液化 O_2 到低溫氣體容器→轉售醫院或同業
 - ③ 高壓氣體鋼瓶→利用壓縮機與分裝機→大量分裝 O_2 到小鋼瓶→醫院

充填廠製造與包裝 醫用二氧化碳與醫用氧化亞氮產品

- 醫用 N_2O ：
 - 大型鋼瓶 →利用壓縮機與分裝機→直接充填液化 N_2O 到高壓鋼瓶→轉售醫院或同業
- 醫用二氧化碳
 - 儲存槽 →利用壓縮機與分裝機→直接充填液化 CO_2 到高壓鋼瓶→轉售醫院或同業

分裝充填廠製造分裝醫用氣體 (氧氣、二氧化碳、氧化亞氮)

- 醫用氧氣
 - 大型高壓氣體鋼瓶→利用壓縮機與分裝機→分裝O₂、CO₂、N₂O到小型鋼瓶→醫院
 - 此等工廠通常產量很少。

醫用氣體的販賣成品分類

- 氧氣
 - 液化氧氣（槽車、大型鋼瓶）
 - 壓縮氧氣（中小型鋼瓶）
- 二氧化碳
 - 液化二氧化碳（槽車、大型鋼瓶）
 - 壓縮液化二氧化碳（中小型鋼瓶）
 - 固體二氧化碳(乾冰)
- 氧化亞氮(笑氣)
 - 壓縮液化氧化亞氮（中小型鋼瓶）

醫用氣體產品特性

- 氣體本身
 - 需要符合藥典規格
 - 必須執行安定性試驗來制定有效期限
- 容器
 - 各種標籤、外觀、文字必須遵循法規
 - 可以重複使用（與一般藥品規定不同），所以每次製造時必須執行充填前檢查
 - 充填物是高壓氣體，容器必須長期耐高壓，所以需要定期測試
 - 低溫氣體容器必須溫度絕緣良好
 - 低溫氣體容器必須有釋壓閥，以免壓力過大

醫用氧氣藥典規格

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • USP 34 • Carbon dioxide : $\geq 0.03\%$. • Carbon monoxide : $\geq 0.001\%$. • 上述雜質檢測使用特定檢知管 • Assay : $\geq 99.0\%$, determine oxygen concentration using a gas absorption apparatus | <ul style="list-style-type: none"> • EP 6 • Carbon dioxide : Not more than 300 ppm V/V, determined using an infrared analyser • Carbon monoxide : Not more than 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser • Water : Not more than 67 ppm V/V, determined using an electrolytic hygrometer • Assay : $\geq 99.5\%$, Determine the concentration of oxygen using a paramagnetic analyser |
|--|---|

醫用二氧化碳藥典規格

- **USP 34**
 - Water : < 150 mg per cubic meter
 - Limit of ammonia : < 0.0025%.
 - Limit of hydrogen sulfide : < 1 ppm
 - Limit of nitric oxide : < 2.5 ppm
 - Carbon monoxide : < 0.001%
 - Nitrogen dioxide : < 2.5 ppm
 - Sulfur dioxide : < 5 ppm
 - 上述雜質檢測使用特定檢知管
 - Assay : $\geq 99.0\%$ by gas absorption apparatus
- **EP 6**
 - **Water** : maximum 67 ppm V/V, determined using an electrolytic hygrometer
 - **Carbon monoxide** : Gas chromatography
 - **Nitrogen monoxide and nitrogen dioxide** : maximum 2 ppm V/V in total, determined using a chemiluminescence analyser
 - **Total sulphur** : maximum 1 ppm V/V, determined using an ultraviolet fluorescence analyser
 - **Assay** : $\geq 99.0\%$ by Infrared analyser

21

醫用氧化亞氮藥典規格

- **USP 34**
 - Water : < 150 mg per cubic meter
 - Limit of ammonia : < 0.0025%
 - Limit of nitric oxide : < 1 ppm
 - Carbon monoxide : < 0.001%
 - Nitrogen dioxide : < 1 ppm
 - Halogens : < 1 ppm
 - Carbon dioxide : < 0.03%
 - 上述不純物的檢測使用特定的檢知管 (detector tube)
 - Air : < 1.0%, by gas chromatography
 - Assay : $\geq 99.0\%$, by gas chromatography
- **EP 6**
 - **Carbon dioxide** : < 300 ppm V/V, by Gas chromatography
 - **Carbon monoxide** : < 5 ppm V/V, by Gas chromatography
 - **Nitrogen monoxide and nitrogen dioxide** : maximum 2 ppm V/V in total in the gaseous and liquid phases, by using a chemiluminescence analyser
 - **Water** : maximum 67 ppm V/V, by using an electrolytic hygrometer
 - **Assay** : $\geq 98.0\%$ V/V of N₂O in the gaseous phase, when sampled at 15 °C determined by Infrared analyser

22



高壓氣體容器的重要組成元件

- 常溫容器：
 - 無縫高壓鋼瓶 + 瓶閥（瓶頭閥）
- 低溫容器：
 - 長期儲存：固定式儲存槽，活動式儲存槽
 - 短期運輸：固定式槽車、活動式槽車（拖槽）
 - 低溫氣瓶（例如杜瓦瓶）+ 瓶閥 + 釋壓閥

（例）空氣分離廠與充填廠常用大型固定式儲存槽與固定式槽車



（例）充填廠（灌站）常用之
二氧化碳（活動式槽車、固定式儲槽）



25

充填廠（灌站）提供給醫療機構的醫用氣體
容器兩大類外觀（有內容積大小之分）



低溫
液態
氣體
容器



高壓
氣體
鋼瓶

26

101TPDA04016-P

充填廠：大量充填高壓鋼瓶

開放式場所



封閉式場所



27

101TPDA04016-P

醫用氣體可以同時充填數十支高壓鋼瓶大量生產



充填器

Medical gases cylinder filling plant

28

101TPDA04016-P

低溫氣體鋼瓶(O₂或CO₂)



29

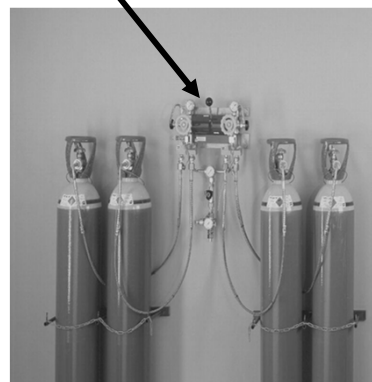
101TPDA04016-P

分裝充填廠：充填少量高壓鋼瓶

灌充器與接頭



小壓縮機與灌充鋼瓶



30

(例) 美國醫用氣體鋼瓶的管理

101TPDA04016-P

Home | Login/Register | Catalogue Request | Contact Us | Search | Go

Not logged in

Products

Payment & Conditions

Frequently Asked Questions

Useful Contacts

Servicing Information

Medical Gases

Cylinder Information

Wish List

0 items in wishlist

Editorials

Medical Gas Cylinder Information

Cylinder Size	D	AF	E	F	G	J
Approx Dimensions Inc Valve (mm)	490 x 102	760 x 173	830 x 102	890 x 140	1290 x 178	1600 x 230
Approx Weight Empty (kg)	3.8	11.4	6.6	13	30.6	68.7
Valve Type	Pin-Index	Bullnose	Pin-Index	Bullnose	Bullnose	Pin-Index
Gaseous Litres	0.34 (340)	1.36 (1360)	0.68 (680)	1.36 (1360)	3.4 (3400)	10.6 (10600)

Gas Colour Code

Gas	Colour Code
Oxygen	BLACK WHITE
Nitrous Oxide	20D45 20D45

BOC Medical Linde

31

高壓鋼瓶的顏色管理(CNS規範)

- 醫用氣體鋼瓶顏色目前要求採用CNS規範
 - 氧氣：黑色(black)
 - 二氧化碳：綠色(Jade green)
 - 氧化亞氮（笑氣）：藍色(peacock blue)

32



101TPDA04016-P

期限：

34

高壓氣體鋼瓶再檢查期限

鋼瓶之再檢查期限

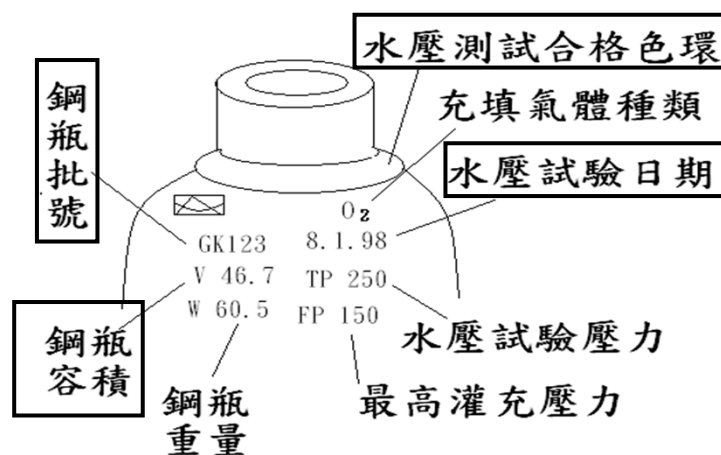
台灣：CNS1261

出廠年數	水壓試驗期限
未滿15年	3年
15年以上20年以下	2年
20年以上	1年

★各充填/分裝廠須負責確認
鋼瓶水壓試驗是否有效

35

高壓鋼瓶本體常見標示

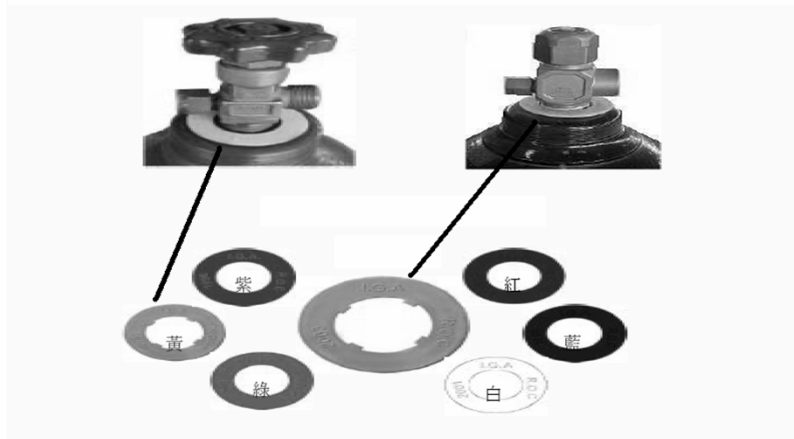


36

101TPDA04016-P

水壓測試在工業氣體採取民間組織自由認證，不一定採用顏色套環方式

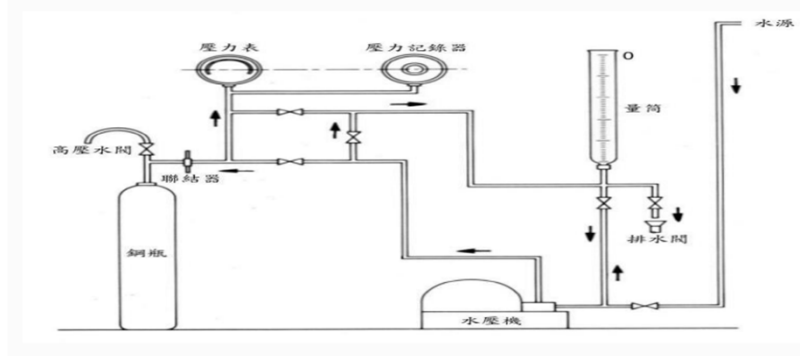
水壓檢驗合格之鋼瓶必須有顏色套環



37

101TPDA04016-P

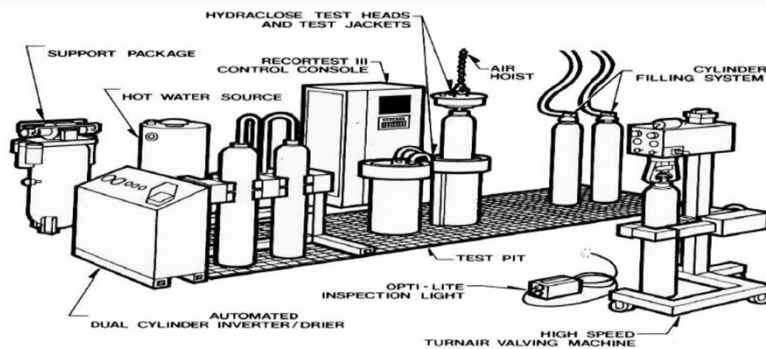
非水槽式耐壓試驗設備



38

101TPDA04016-P

自動化鋼瓶試水壓設備

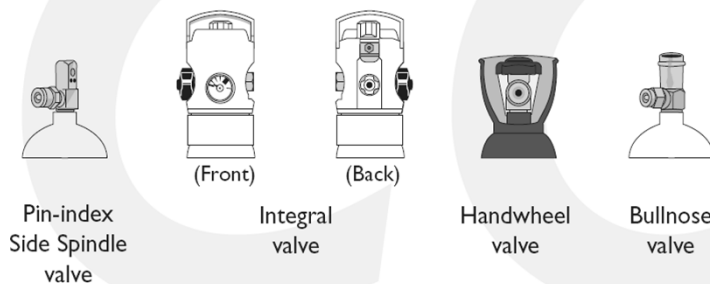


39

101TPDA04016-P

醫用氣體的瓶閥種類繁多

VALVE TYPES



40

常用之內牙與外牙瓶頭閥



41

用於小型氣瓶的軛式瓶閥 (pin-index valves)

PIN INDEX VALVES



Oxygen

Nitrous
Oxide

Entonox



Air

Carbon
Dioxide

42

101TPDA04016-P

使用軛式瓶閥的小型氣瓶外觀



43

101TPDA04016-P

槽車到較大型的醫療機構 與灌站提供低溫液態氧氣



很多大型醫院有固定式儲存槽



44

醫療院所使用醫用氣體

- 醫用氧氣
 - ① 液化氧→用幫浦或壓縮機→經由管線送至病房或高壓氧艙
 - ② 高壓氧氣鋼瓶直接使用
 - ③ 高壓鋼瓶分裝到小鋼瓶再使用（目前禁止自行分裝）
- 醫用二氧化碳、醫用氧化亞氮
 - 高壓鋼瓶直接使用
 - 高壓鋼瓶分裝到小鋼瓶再使用（目前禁止自行分裝）

45

醫用氣體用錶屬於醫療器材 壓力錶可用來檢查所標示的充填量



- 壓力×內容積＝充填氣體之總體積
- 10公升內容積醫用氧氣壓力120 kg/cm²時，充填總體積是 10×120＝1200公升
- 例如流量定為每分鐘5公升時，可使用240分鐘

46

醫用氣體品質查核要點

醫用氣體進出廠經常性 檢查及檢驗作業（**GMP** 的要求）

- 氣體儲存槽與管路之清潔（原料與設施）
- 回廠舊容器清潔及安全檢查（除去舊標籤、水壓測試合格是否仍有效....）
- 批次充填前檢查（是否屬於合格准予重複再使用的醫用氣體容器）
- 批次充填後檢查及**QC**檢驗（各種標籤是否完整合適）
- 出廠前檢查（**QA**是否准於放行出廠 ...）

醫用氣體業者常見的與品質有關之問題

- 一般訪視查核時，建議問題點是否與下列有關：
 - 與查驗登記檢附的資料是否符合
 - 是否未遵循藥事法規定
 - 是否符合藥物製造工廠設立標準
 - 是否遵循一般製造藥品時應注意的基本事項，例如不可使用工業原料之類的常識（不是GMP查核）

（1）醫用氣體原料問題

- 購買的原料是否為有許可證的藥品原料？
- 氣體原料供應商是否屬於藥商？
- 工業氣體儲存槽是否與醫用氣體分開？
- 如果沒分開，如何區分工業氣體原料？
- 有無COA及其他來源證明？
- 是否有原料批次檢驗記錄？

（2）醫用氣體物料問題

- 原料儲存槽是固定式還是活動式（是否屬於查驗登記範圍）？
- 容器是否與查驗登記資料符合？
- 容器是否有定期水壓測試？
- 容器是否每次充填前都有檢查，並貼上合格標籤？

（3）醫用氣體製造問題

- 生產前是否有檢驗原料？
- 是否有書面的生產批次定義？
- 是否有製程中管制（IPC）或製程中檢驗？
- 是否有待驗區、合格區的分別？
- 是否有先填寫記錄，或是事後補填記錄？
- 指示藥是否與處方藥分開分批製造？

醫用氣體的批次定義之法規要求

- PIC/S GMP附則六
 - 5.2.7.對於連續生產之製程，應書面界定「批次」之定義，並據以分析製得之大容量氣體。
 - 5.2.12.供醫用之大容量氣體應以批次管理之，並依據相關的藥典項目內容管控其品質與放行供充填。
 - 5.3.1.充填醫用氣體時，應界定批號。

（4）醫用氣體檢驗問題

- 檢驗儀器是否會操作？
- 檢驗儀器是否有使用標準氣體來校正？
- 儀器、磅秤等是否有定期檢驗或校正？
- 是否有未經檢驗就先放行產品？
- 是否檢驗結果每次都相同無差異？
- 和生產量或批次比較時，醫用氣體檢驗記錄或日期是否合理？
- 【註】氣體檢驗的準確度、精密度會受到溫度的影響。

特別注意事項

- USP 規格使用的氣體檢知管 (gas detector tube) 只有認可 Drager Safety Inc. 或 Gastec Corp.
- 所有的氣體檢知管可分成定性用，定量用 (又有精密度不同的差別)
- EP 的水份測試指定使用P2O5 (五氧化二磷) 的方法，與一般露點測定儀或水份測定儀原理不同

氣體檢知管 (有不同的精密度之分別)



(5) 醫用氣體批次記錄問題

- 是否有書面的批次定義？
- 是否有書面的抽樣計畫？
- 是否每次都按照標準作業程序書(SOP)執行？
- 是否記錄鋼瓶號碼？
- 是否有批次充填日期及充填時間？
- 逐支充填之鋼瓶是否有記錄每支的充填時間？
- 瓶閥是否每次充填前檢查並記錄之？

57

班次 (shift) 及抽樣數之法規要求 (PIC/S GMP annex 6)

- 6.4. 單一種醫用氣體用多管式充填分歧管同時充填若干鋼瓶時，**每一回合的多瓶充填中，至少要取一瓶產品分析之**，以確定其鑑別、含量等，必要時，每次在各充填分歧管上更換鋼瓶時，需執行水分含量測定。
- 6.5. 單一種醫用氣體之**充填是以每一鋼瓶為操作單元時，在每一個未中斷的充填過程中，至少要取一瓶以執行鑑別與含量測定等試驗**。所謂的未中斷的充填過程有如以同一組人員、同一設備與同批大容量氣體下的一個工作輪班。

58

(6) 醫用氣體容器外觀與標籤問題

- 容器外觀、標籤是否依照規定貼上？
- 是否有封膜？
- 藥品標籤是否上鎖管理？
- 藥品標籤是否庫存與使用量無誤？
- 容器合格可以再使用的標籤，是否依照規定有日期、有簽名？
- 鋼瓶外觀是否出現未經核准的文字，例如未經許可的經銷商的名字？

59

(例子) 醫用氣體容器的外觀要求

- 顏色符合CNS規範

- 氧氣：黑色
- 二氧化碳：綠色
- 氧化亞氮：藍色

仿單

有衛生署核
可字號的產
品標籤批次標籤
(也有廠商與
藥品標籤合併)有醫用
氣體字
樣的標
示

60

(例子) 醫用氣體鋼瓶必須標示
「本容器充填前檢查合格」的字樣



批次
標籤

61

批次標籤的內容 (建議例子)

- 「本容器充填前檢查合格 (註明日期及檢查者簽名)」 **2011年8月12日** 王大同
- 藥品名稱 (例如 **XX** 醫用氧氣)
- 製造者名稱 (例如國民藥品公司)
- 批號: **ABC123**
- 製造日期: **2011年11月1日**
- 保存期限: **2012年11月1日**

62

101TPDA04016-P

(例子) 醫用氣體鋼瓶必須有封膜或封套
來防止偽造或非法的充填或分裝



63

101TPDA04016-P

(7) 醫用氣體文件資料問題

- 各種文件是否有簽名？
- 查驗登記時未檢附的安定性試驗是否有執行完畢？
- 安定性試驗資料是否推論出與標籤上的有效期限符合？
- 是否竄改有效期限？
- 進料的COA是否有管理？
- 賣出去的醫用氣體產品COA是否內容有日期、批號、容器號碼、簽名等資料？

64

(8) 醫用氣體不在藥廠分裝問題

- 由於醫用氣體不得在非合格的製藥工廠進行分裝充填，是否有醫療機構，救護單位會貪圖便宜，把使用過的合法舊瓶，私自找價廉的廠商再次充填使用，值得注意！
- 是否會有擁有製造許可證的廠商，把部份鋼瓶充填作業轉包給非法廠商，且提供藥品標籤封籤等情事，值得注意！
- 醫用氣體屬於高壓氣體，其安全與操作規範，都受到法規的要求，因此製造場所，販賣場所，儲存場所，使用場所都要注意安全！

END