

認識醫用氣體 及其品質管理

李世裕 博士

 社團法人中華無菌製劑協會

2010.03.15(南區)/19(北區)/26(中區)/29(東區)

什麼是醫用氣體？

- 醫用氣體是使用於病人直接醫療用途的氣體，國際上先進國家都已納入藥品管理體系。
- 美國是醫用氣體核准為藥品最多的國家，主要有氧氣、氮氣、二氧化碳、笑氣、氦氣、一氧化氮等等，以及一些混合氣體。有些是學名藥，有些屬於新藥。
- 我國目前依照藥事法已經把醫用氧氣、醫用二氧化碳、醫用笑氣列入學名藥管理。

國際醫用氣體管理現況

項目 國別	列管類別	是否需 藥商許可執照	是否需 藥物許可證	是否已實施GMP
美國	藥品	是	是	是
歐盟	藥品	是	是	是
加拿大	藥品	是	是	是
日本	藥品	是	是	否
大陸	藥品	是	是	是

我國的醫用氣體屬於藥品

❖ 藥事法 第六條 （藥品之定義）

❖ 本法所稱藥品，係指左列各款之一之原料藥及製劑：

- 一、**載於中華藥典**或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。
- 二、未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。
- 三、其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。
- 四、用以配製前三款所列之藥品。

中華藥典第六版的醫用氣體

- 二氧化碳 (CO_2)
- 氧氣 (O_2)
- 氧化亞氮 (笑氣) (N_2O)
- **【註】** 上述醫用氣體的純度中華藥典及美國藥典要求 $\geq 99.0\%$ ，歐洲藥典則是要求 $\geq 99.5\%$ 。至於不純物則視藥典而定。
- **【註2】** 目前列入藥品管理的醫用氣體，實際產品都是經過高倍數壓縮的氣體。

目前醫用氣體的主要 臨床用途與使用規劃

- 氧氣：組織缺氧用，醫師處方(或指示藥?)
- 二氧化碳：刺激呼吸用，限醫師使用
- 氧化亞氮(笑氣)：麻醉用，限醫師使用
- **【註】** 高純度的氧氣長時間吸用，容易造成氧中毒而傷害中樞神經，要注意這個可能的不良反應。

氧氣的作用及臨床藥理

- 臨床用途：氧氣可用於治療低血氧症(hypoxaemia)，可增加肺泡的氧氣張力並減少呼吸負荷。
- 藥理學特性(pharmacological action)：氧氣係無嗅、無味、無色。分子量:32。沸點:-182.9度C。氧氣在大氣中的濃度是21%，當人的身體表面積是1.8平方公尺時，氧氣的基本消耗量大約是每分鐘250毫升，而在麻醉與自然睡眠期間會減少10%，且體溫每降10°C時會減少約50%。

氧氣副作用與仿單（例）

- 氧氣毒性依吸入的壓力和暴露的期間兩者而定，安全期間隨壓力增加而縮減。在高達2個絕對大氣壓力的較低壓力時，肺毒性(**pulmonary toxicity**)發生於中樞神經毒性(**CNS toxicity**)之前；在較高壓力時，則逆轉。肺毒性的症狀包括肺活量減少、咳嗽和胸骨下窘迫(**substernal distress**)。中樞神經毒性症狀包括噁心、情緒改變、眩暈、痙攣、驚厥和意識/知覺喪失。
- 在高壓氧氣治療（**hyperbaric oxygen therapy**）的檢討中，被提及的潛在併發症如下：氣壓傷害/氣壓創傷(**barotrauma**【耳朵或竇創傷、鼓膜破裂或罕有的氣胸(**pneumothorax**)或空氣栓塞(**air embolism**)】)，氧氣毒性(中樞神經毒性或肺毒性)和可逆性視覺改變。
- 氧氣仿單例

二氧化碳作用與臨床藥理

- 臨床用途：在某些類型的幫浦氧合機(**oxygenators**)中，二氧化碳被添加到氧氣內，以維持血液中二氧化碳的含量。固態二氧化碳可經由冷卻療法(**cryotherapy**)以治療疣症(**warts**)與痣(**naevi**)。氣態二氧化碳可吹氣於腹腔內，以利剖腹手術/腹腔鏡檢查(**laparoscopy**)進行，以及在放射照相上當作對照劑使用。
- 藥理學特性(**pharmacological action**)：二氧化碳係無色無嗅氣體。在加壓下液化儲存於鋼瓶容器中，吸入二氧化碳或由呼吸缺陷而在體內累積的效應，是隨其在血液中所達到的濃度、暴露的時間長短以及相關個體的易感受性而改變。

二氧化碳副作用與仿單（例）

- 血中二氧化碳濃度高於6%時，引起頭痛、暈眩、混淆、心悸、高血壓、呼吸困難、增加呼吸的深度與速率以及中樞神經系統抑制。
- 在8-9%會導致頭暈。若濃度達到10%或更高，二氧化碳會具有麻醉性質，而導致失去知覺。
- 在12.5%，大多數人將會失去知覺；處於20%環境下1 - 2分鐘，所有人員都會失去知覺。
- 當濃度提高到30%時，將迅速地失去知覺，血壓將會上升到27kPa (200mmHg)或更高，伴隨強烈的血管收縮，心搏減少到每分鐘40-50下，並造成心電圖上的變動，可能發生抽搐。
- 吸入50%二氧化碳，報告顯示導致中樞神經作用，症狀與麻醉劑相似。所有麻醉劑會減少對二氧化碳的反應。當呼吸二氧化碳停止後，作用是可逆的。
- 皮膚接觸固態二氧化碳可能引起凍瘡。
- 二氧化碳仿單例

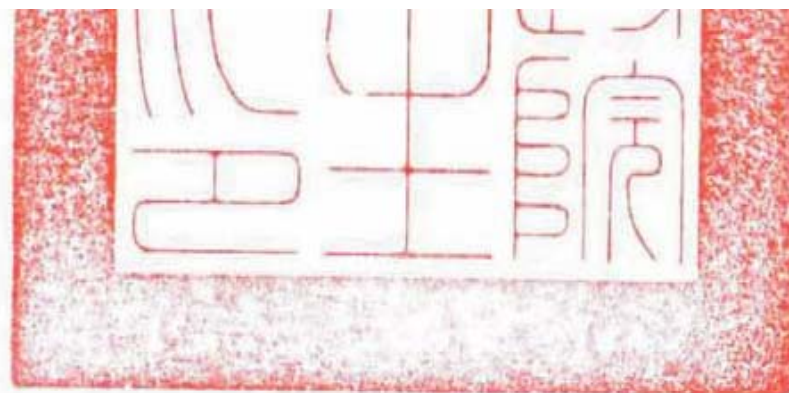
醫用氣體納入藥品體系管理過程

- 採取兩階段的方式：

- 第一階段：要求辦理查驗登記(97.3.20 衛署藥字第0970312269號)

- 第二階段：規劃醫用氣體製造廠實施GMP(尚未正式公告實施日期)

發文日期：中華民國97年3月20日
發文字號：衛署藥字第0970312269號
附件：



主旨：公告「列屬藥品管理之醫用氣體，申請藥品查驗登記注意事項」。

公告事項：醫用氣體查驗登記注意事項如下：

- 一、本公告所稱「醫用氣體」，係指供醫療用之二氧化碳（CO₂）、氧氣（O₂）及氧化亞氮（N₂O）等3品項，其中二氧化碳（CO₂）、氧氣（O₂）之製造方法係源自大氣分離者，得免附安定性試驗資料，惟須留廠備查。
- 二、於98年3月31日前已製造或輸入前述三項醫用氣體產品之業者，處理原則如下：

(一)自97年4月1日起至98年3月31日止，業者應依據藥品查驗登記審查準則第40條之規定，檢附資料提出醫用氣體查驗登記申請，本署將依下列情形處理：

- 1、經審查核准者，發給藥品許可證，必要時，本署將先發給背面註記之許可證，其背面得註記「應於99年3月31日前自行檢送批次製造紀錄等相關資料到署審核，經審核未通過者，廢止本件許可證」之文字，業者如未於99年3月31日前檢具批次製造紀錄等資料至署審查者，廢止該藥品許可證。

- 2、仍在審查中尚未結案者，本署自98年4月1日起至99年3月31日止，將上網公布審查中業者名單並每月更新核准情形。
 - 3、審查未獲核准且未申復，或申復後未獲通過者，將不准製造、輸入或販售，並應於6個月內回收產品。
- (二)未於98年3月31日前，依據藥品查驗登記審查準則第40條規定提出醫用氣體查驗登記申請者，將不准再製造、輸入或販售，並應於6個月內回收產品。

三、自98年4月1日起，前述三項醫用氣體須申請查驗登記，並經核准後始得上市，違者，本署將依違反藥事法第39條規定加強查核並論處。

四、醫用氣體販賣業者應於98年3月31日前向所在地衛生主管機關申請西藥販賣業藥商登記，經核發西藥販賣業藥商許可執照後，始得販賣前述三項醫用氣體產品，違者依藥事法第27條規定論處。

五、自99年4月1日起，未經核准擅自製造或輸入前述三項醫用氣體藥品者，依違反藥事法第82條規定論處；販賣未經核准醫用氣體者，依違反藥事法第83條規定論處。

醫用氣體業者分類 不同於工業氣體業者

- 現有工業氣體業有上游(空氣分離廠)、中游(充填分裝廠)、下游(經銷商)思考方向如下：
- “除了工業氣體以外，是否要增加醫用氣體這個品項的生產或銷售供應？”
- 如果答案是“要”，則可以向衛生主管機關申請醫用氣體業之選擇(藥事法第14、15、16條)有
 - (A) 醫用氣體製造商(藥品製造業)
 - (B) 醫用氣體販賣商(藥品販賣業)

所有醫用氣體廠商應取得證照

- 醫用氣體的製造：
 - 醫用氣體的製造、灌充、分裝等，需要向各縣市政府衛生局取得製造業藥商許可執照，可以兼售自製廠牌的醫用氣體產品
- 醫用氣體的販賣：
 - 需要向各縣市政府衛生局取得販賣業藥商許可執照，可以販賣各廠牌醫用氣體，但不能有製造、灌充、分裝等屬於製造的行為
- 產品查驗登記部份：
 - 醫用氣體產品製造前，必須向食品藥物管理局的藥品組，申請藥品製造許可證（醫用氣體上市）

醫用氣體製造與販賣需要聘用藥事人員

- 醫用氣體販賣業
 - 應聘用藥師或藥劑生* (藥事法第28條)
 - *笑氣目前並未列入麻醉藥品
- 醫用氣體製造廠
 - 應聘用專任藥師駐廠監製 (藥事法第29條)

醫用氣體產品的基本品質管理

外觀合於規定

標籤標示要正確

內容物要合於法定規格

目前國內醫用氣體的主要生產方式

- 空氣分離法（氧氣、二氧化碳）
 - 直接抽取空氣，反覆壓縮與冷凝，來分離出高純度的低溫液態氧或二氧化碳。
 - 以槽車直接供應醫療機構，或是供應灌站進一步分裝充填低溫容器、製造高壓鋼瓶類醫用氣體。
- 化學合成法：氧化亞氮 (笑氣)
 - 合成後壓縮到鋼瓶，以液化高壓氣體方式供應
- 【註】氧氣與二氧化碳也可使用化學方法合成，或其他物理性方法來生產，但是缺點是成本過高以及不易達到藥典的高純度要求。

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



充填分裝廠（灌站）提供給 醫療機構的主要產品



低溫液態氣體容器



高壓氣體鋼瓶

醫院的氧氣容器之基本品質問題

- 固定式儲存槽(緊急備用：活動式**175**公升低溫容器)
 - 每次來的槽車必須能夠提供檢驗合格證明書（**COA**）
 - 多家藥商供應液化醫用氧氣（可能有藥品混合問題）
 - 獨家藥商供應液化醫用氧氣（沒有藥品混合問題）
- 活動式低溫容器（緊急備用：高壓氧氣鋼瓶）與高壓鋼瓶（緊急備用：額外高壓氧氣鋼瓶）
 - 任何合格藥商均可供應衛生署核可的醫用氣體
 - 每批都檢驗合格，能夠提供檢驗合格證明書（**COA**）

充填後醫用氣體鋼瓶 外觀應有的品質標示及註記（例）

- 衛生署核可的主要產品標籤（如標籤範例）
- 仿單(說明書)
- 有效日期的標示
- 瓶身有“醫用氧氣或醫用二氧化碳”的明顯標示（如範例照片）
- 鋼瓶包裝上應有「本容器充填前檢查合格（註明日期及檢查者簽名）」文字。
- 瓶口或瓶頭閥有封條或封籤（每廠家作法不一定相同）
- 其他相關單位規定應有的標籤與標示

醫用氣體可能的品質不良（例子）

- 壓力明顯不足
- 以快速氣體檢知管抽樣檢驗結果不符
- 液化氣體重量不足，但低溫氣體會釋壓者，其重量不能差太多
- 無法提出原製造廠簽發的檢驗證明書(COA)正本
- 沒有水壓測試合格環或過期
- 標籤標示破損或掉落
- 鋼瓶本體鋼印有改過痕跡
- 油漆剝落或鋼瓶有凹痕
- 鋼瓶顏色不合CNS規定
-（其他缺點）

醫院驗收醫用氣體



使用壓力表可以知道

1. 充填壓力
2. 換算充填總體積



快速檢知管可以知道氣體種類與大約純度

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

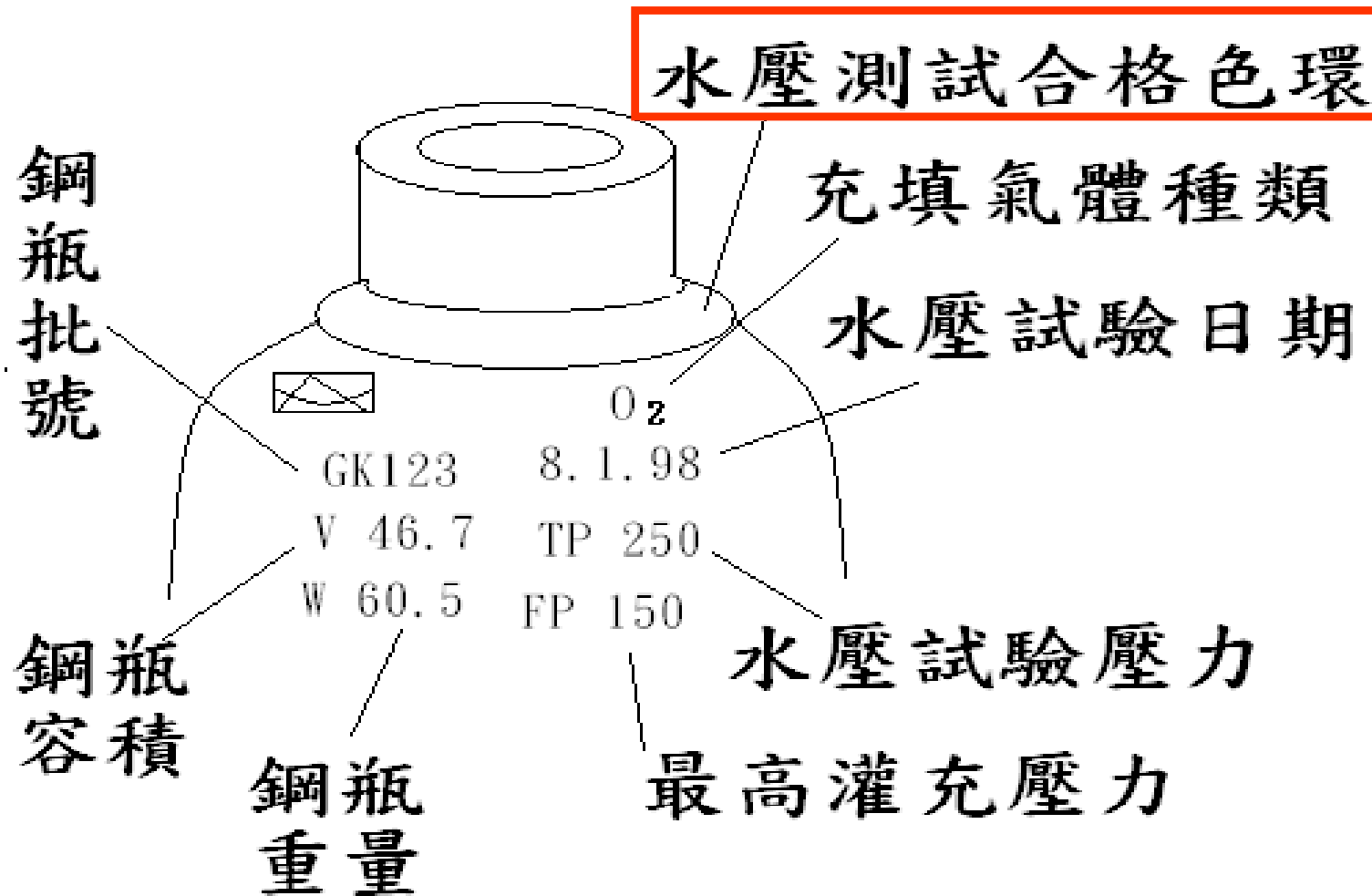


- 如果容積3.5公升的小鋼瓶接上壓力錶時，當壓力顯示140 kg/cm²時，則此鋼瓶的充填總體積是
 $3.5 \text{公升} \times 140 = 490 \text{公升} = 0.49 \text{立方公尺}$
- 備註：1立方米=1000公升

高壓鋼瓶的顏色管理(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)

高壓鋼瓶本體常見標示



衛生署公告的資訊（2010年3月）

國產醫用氣體查驗登記案登錄資料

國產醫用氣體查驗登記案登錄資料

國產醫用氣體查驗登記案登錄資料完整包裝審查情形，詳如下列附件一。

970320衛署藥字第0970312269號公告

「列屬藥品管理之醫用氣體，申請藥品查驗登記注意事項」，詳如下列附件二。

醫用氧氣標籤範例及槽車及低溫不鏽鋼容器及鋼瓶照片(範例)，詳如下列附件三。

附件：

附件一：國產醫用氣體查驗登記案登錄資料完整包裝(至990305止審查情形) 

附件二：970320公告醫用氣體納入藥品管理檔 

附件三：醫用氧氣標籤範例及槽車及低溫不鏽鋼容器及鋼瓶照片範例 

結語

- 醫用氣體品質不符規格是常見缺點！
- 接錯氣體是國際上常見的意外原因！
- 醫用氧氣屬於高壓氣體，應該注意製造場所、販賣場所、使用場所相關的安全與防火等問題！
- 謝謝！