

# 大型輸注液（葡萄糖溶液）之熱原試驗

連淑華 魏秀義 江建勳 林嘉伯

## 第二組

## 摘 要

大型輸注液(Large Volume Parenteral, LVP)是指以點滴方式，直接注射 100 毫升以上之各種電解質、代用血漿、胺基酸、維他命等注射液於體質虛弱、手術後復原之病人，若被污染或具發熱性物質存在，則影響病人健康甚鉅。本計畫之目的係調查台灣省21個縣市地區各醫院、診所及藥局所販賣之大型輸注用葡萄糖注射液，是否含有發熱性物質以確定其安全性，檢體來源係函請台灣省21個縣市地區地方衛生單位至各縣市醫院、診所及藥局抽取檢體30件，包括南光、信東、台裕、永豐、濟生、安星及壽元等 7 家藥廠。檢體容量分別為 500 mL 及 250 mL，檢體容器材質有 3 種，包括玻璃瓶、塑膠瓶及塑膠軟袋。熱原試驗方法係依據美國藥典第 23 版及中華藥典第四版，使用兔子作為實驗動物，其檢驗結果顯示所有兔子體溫上升範圍皆在藥典規定內，表示受試檢體皆不含熱原，其合格率為百分之百。

**關鍵詞：**大型輸注液、葡萄糖注射液、熱原試驗。

## 前 言

大型輸注液如受到熱原性物質污染，病人經注射後易導致發燒、休克甚至死亡情形發生。引起發燒之熱原物質主要為內毒素，以細菌、黴菌、病毒等微生物或其代謝物為主，主要之污染來源為製劑用水，通常引起微生物產生內毒素者以革蘭氏桿菌為主，佔了 90% 以上<sup>(1)</sup>。

大型輸注液是直接注射入人體血管中，應屬於無菌及無熱原產品，其製程品質不良，會立即影響使用者之生命安全，故其製造與品質均較其他劑型藥品需要有

更高標準之環境管制、製造技術與品質管制，有鑑於此，行政院衛生署特別研訂「大型輸注液專案查廠」計畫<sup>(2)</sup>，針對生產大型輸注液之藥廠進行稽核與輔導，以確保其品質。本局為配合此行政措施並了解市售中大型輸注液之是否含有熱原物質存在，於 1986 年對台灣地區抽購大型輸注液 549 件<sup>(1)</sup>，以細菌內毒素檢驗呈現不合格者佔 1.64%，推測污染原因可能在製造過程中使用的原料及蒸餾水受到細菌內毒素污染所致，故大型輸注液之製程管制及品質管制有加強的需要；於 1990 年對台灣地區

各省立醫院抽購國產抗生素注射劑 28 件及一般注射劑 28 件<sup>(3)</sup>，經家兔熱原試驗檢驗結果均為合格；於 1998 年持續對台灣北部地區各藥局抽購大型輸注液生理食鹽水 36 件<sup>(4)</sup>，經家兔熱原試驗檢驗結果均為合格，顯示我國藥廠經 GMP 稽核輔導後，其製造品質皆能提昇且確保注射劑品質之標準。

大型輸注液之運送也常常因為運送不當而造成污染，根據 1998 年 9 月 11 日聯合報之報導<sup>(5)</sup>，由台灣大塚製藥公司生產之「台大三號」輸注液產品中，發現 1 瓶 500 毫升玻璃瓶之內溶液中含有棉絮黑色污染物，輸注液內含有發黴物，可能導致菌血症等致死後遺症，衛生單位為考慮民眾用藥之安全，請藥廠全面回收此批次產品，衛生單位馬上以專案查核該批注射液批次記錄，發現其所有檢驗均在合格範圍內，推測污染原因，可能是輸注液在搬運過程中遭碰撞，而導致紙箱內輸注液破損產生污染所致。

基於輸注液製程管理與運送過程品質之監測，所以本實驗乃選取須高製造技術之大型輸注液為檢驗對象，檢驗是否含有發熱性物質存在，而檢體之抽取地點主要以醫院、診所及藥局為主，並評估其運送過程是否得當。本實驗之試驗方法乃依據美國藥典第 23 版<sup>(6)</sup>及中華藥典第四版<sup>(7)</sup>之規定，持續對大型輸注液進行熱原試驗，以評估市售大型輸注液之品質，以作為主管機關及保障國人用藥安全之參考。

## 材 料 與 方 法

### 一、檢體來源：

本實驗所檢驗之檢體，係函請台灣省 21 個縣市地方衛生單位於民國 87 年 8 月至

12 月間，以隨機抽樣方式至鄰近醫院、診所、藥局，抽取 30 件大型輸注液葡萄糖注射液，本文所謂隨機抽樣係指將國內生產大型葡萄糖輸注液之藥廠以隨機方式分配於各個縣市衛生單位，而該些檢體之葡萄糖濃度有 5%、10%、20% 及 25%，其中 500 mL 容量之葡萄糖注射液佔了 29 件，250 mL 容量之葡萄糖注射液只有 1 件，容器材質方面有三種：塑膠瓶 20 件，塑膠軟袋 7 件，玻璃瓶 3 件。21 個縣市地方衛生單位抽樣分配情形詳見表一。檢驗檢體 30 件，因有多數檢體係屬相同藥廠、品名，故只以不同藥廠、不同容器包裝及材質之產品圖示之，檢體外觀形態詳見圖一～圖十四。

### 二、實驗材料與器材：

(一) APT 75 型熱原測定器。

(二) 烘箱。

(三) 玻璃容器、注射針及注射筒：以 250℃ 加熱 30 分鐘以上乾熱滅菌去除熱原。

(四) 稀釋用無菌、無熱原生理食鹽水。

### 三、實驗動物：

實驗動物為紐西蘭品系之白兔，選擇體重 1.5 公斤以上之健康成年白兔作為實驗動物。

### 四、實驗方法：

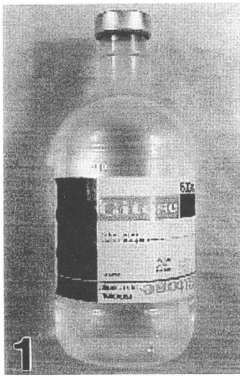
熱原試驗之檢驗方法係依據美國藥典第 23 版<sup>(6)</sup>及中華藥典第四版<sup>(7)</sup>列載的方法，檢驗濃度為 5% 葡萄糖注射液（10% 葡萄糖注射液以生理食鹽水稀釋至含 5% 之葡萄糖注射液），注射劑量為 10 mL/ Kg，其詳細檢驗方法如下：

表一、21 個縣市地方衛生單位抽樣分配情形

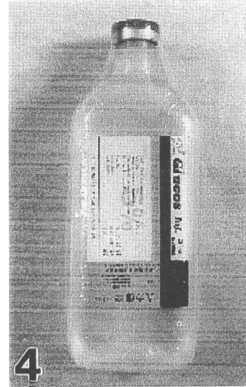
| 縣市衛生單位 | 藥 廠 名 稱      |
|--------|--------------|
| 台北市    | 台裕、壽元、南光、東昇  |
| 高雄市    | 永豐、氰胺、濟生、信東  |
| 基隆市    | 安星、永豐        |
| 台北縣    | 台裕、南光、新東     |
| 桃園縣    | 信東、新東、Abbott |
| 新竹縣    | 濟生、信東        |
| 新竹市    | 南光、台裕        |
| 苗栗縣    | 安星、氰胺        |
| 台中縣    | 壽元、南光、東昇     |
| 台中市    | Abbott、南光、台裕 |
| 彰化縣    | 永豐、新喜        |
| 南投縣    | 南光、氰胺、壽元     |
| 雲林縣    | 安星、南光        |
| 嘉義縣    | 濟生、氰胺        |
| 台南縣    | 壽元、濟生、新喜     |
| 台南市    | 安星、氰胺、台裕     |
| 高雄縣    | 壽元、南光、Abbott |
| 屏東縣    | 南光、東昇、信東     |
| 宜蘭縣    | 安星、永豐、新喜     |
| 花蓮縣    | 南光、濟生、信東     |
| 台東縣    | 永豐、東昇、信東     |

註：1. 檢體每件份數：每廠各 1 件。

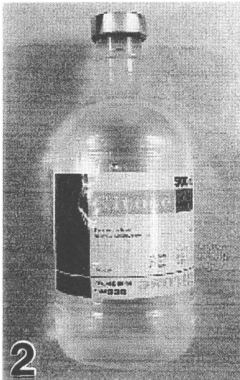
2. 檢體每份數量：每件各 5 瓶。



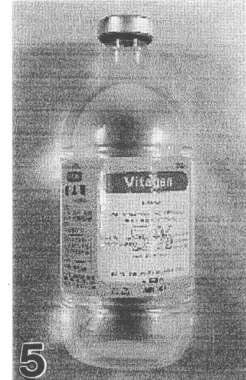
圖一、南光吉多士 10% 注射液  
(500mL 塑膠瓶裝)。



圖四、濟生克立糖注射液 5 %  
(500mL 塑膠瓶裝)。



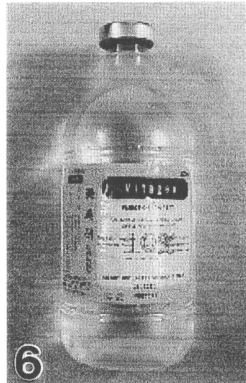
圖二、南光吉多士 5% 注射液  
(500mL 塑膠瓶裝)。



圖五、信東美達研注射液 5 %  
(500mL 塑膠瓶裝)。

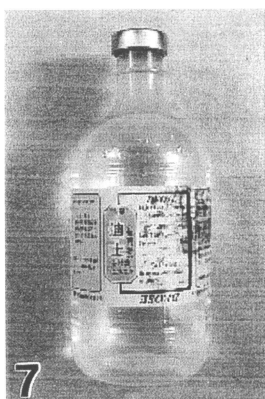


圖三、台裕右旋糖注射液 5 %  
(500mL 塑膠瓶裝)。



圖六、信東美達研注射液 10 %  
(500mL 塑膠瓶裝)。





圖七、安星迪士葡萄糖注射液 5%  
（500mL 塑膠瓶裝）。



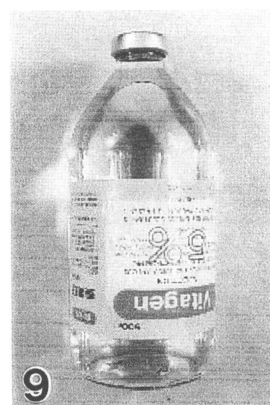
圖十、台裕右旋糖注射液 5%  
（500mL 玻璃瓶裝）。



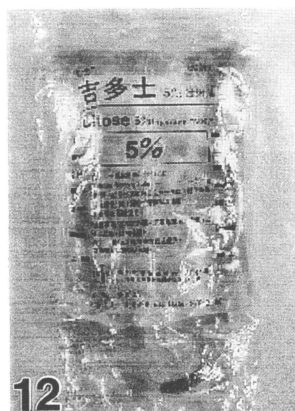
圖八、台裕右旋糖注射液 5%  
（250mL 塑膠瓶裝）。



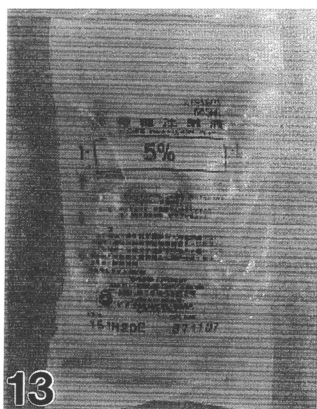
圖十一、壽元滴舒注射液 5%  
（500mL 玻璃瓶裝）。



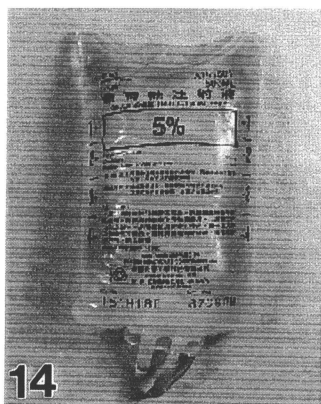
圖九、信東美達研注射液 5%  
（500mL 玻璃瓶裝）。



圖十二、南光吉多士 5% 注射液  
（500mL 塑膠軟袋裝）。



圖十三、永豐葡萄糖注射液 5 %  
(500mL 塑膠軟袋裝)。



圖十四、永豐葡萄糖注射液 5 %  
(500mL 塑膠軟袋裝)。

選擇體重 1.5 公斤以上之健康成年白兔作為實驗動物，個別置於籠內，放置動物房中，保持環境安靜以免驚擾而影響其體溫，並按時餵以適當飼料，然後選擇體重正常者供試驗之用。飼養場所之溫度及溼度須維持恆定，於試驗期間及試驗當日內，除供應飲水外不得給予任何飼料，並在與飼養相同之環境下進行試驗。

試驗前將白兔安置於適當之固定架中，進行試驗時使用 APT 75 型熱原測定器，將測溫器小心插入動物肛門內，通常插入深度大於 7.5cm，每隔 15 分鐘經由熱原

測定器自動記錄體溫一次。在注射生理食鹽水之前約 40 分鐘內，測量動物之體溫共三次，以測定其正常體溫，如彼此體溫間之差異超過  $1^{\circ}\text{C}$ ，或個別動物之體溫在  $39.8^{\circ}\text{C}$  以上時，則該白兔不得供試驗用。在量測第三次體溫後 40 分鐘內，將檢體液預熱至  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，由耳靜脈注射入白兔體內，注射劑量為每隻白兔每公斤體重注射檢體液 10 mL。注射後每隔一小時記錄每隻白兔其體溫一次，總共三次。

#### 五、熱原試驗判定標準：

本研究之判定標準依據美國藥典第 23 版<sup>(7)</sup>之規定判定。檢驗結果判定標準為如 3 隻家兔中無 1 隻體溫上升達  $0.5^{\circ}\text{C}$  或超過  $0.5^{\circ}\text{C}$ ，即表示該檢品中無熱原，如 3 隻白兔中有 1 隻其體溫上升達  $0.5^{\circ}\text{C}$  或超過  $0.5^{\circ}\text{C}$ ，則須另用 5 隻家兔重行試驗，如全部 8 隻家兔中未有 3 隻家兔之體溫上升各達  $0.5^{\circ}\text{C}$  且 8 隻家兔之體溫上升總和少於  $3.3^{\circ}\text{C}$ ，則表示此檢體無熱原存在。

### 結 果

本實驗以隨機方式抽取 30 件大型葡萄糖輸注液，經家兔熱原試驗結果顯示所有白兔經注射檢體後，其體溫上升之度數皆未超過藥典規定，表示皆不含熱原，因此本實驗所檢驗之檢體皆無熱原物質污染之安全顧慮。

### 討 論

本實驗檢體之抽樣情形係以隨機抽樣方式抽取所需之檢體。先上網搜尋有製造大型輸注液葡萄糖注射液許可證之藥廠，總共有 12 家藥廠有生產葡萄糖注射液許可證，包括台裕、壽元、南光、東昇、永豐、氰胺、濟生、信東、安星、新東、新

喜及 Abbott，然後以隨機抽樣方式抽取 2-4 家藥廠分配至 21 個縣市衛生地方單位抽取所需規格之檢體，但 21 個縣市地方衛生單位中仍有苗栗縣、彰化縣、台南市及屏東縣四個縣市未依規定抽取檢體，雖然有四個縣市衛生單位未依規定抽取檢體，但檢體之抽取採隨機抽樣方式所得，故本實驗之檢驗結果應可以代表台灣省所使用大型葡萄糖輸注液之熱原試驗品質。

擁有許可證之 12 家藥廠中，本實驗實際抽到檢體的只有 7 家，包括南光（10 件）、濟生（5 件）、信東（5 件）、永豐（4 件）、台裕（4 件）、安星（1 件）及壽元（1 件），其餘 5 家可能未生產但仍持有許可證，所以在市面上抽不到其生產之產品。檢體容量方面 500 mL 之葡萄糖注射液佔了 29 件，250 mL 容量之葡萄糖注射液只有 1 件，在容器材質方面有三種，以塑膠瓶裝有 20 件，以塑膠軟袋裝有 7 件，以玻璃瓶裝有 3 件，藥廠在裝填大型葡萄糖輸注液之容器材質大部分都選擇塑膠製容器取代運送易破損的玻璃瓶。

大型輸注液中受到熱原物質污染的原因，必須考慮原料藥是否受到微生物污染、製程過程之品質控制是否得當、成品運送過程中是否有破損、護理人員使用操作是否適宜等等，其中以原料藥管制和藥廠製造過程之品質監控最為重要。

大型輸注液之原料藥可以用過濾方式減低細菌、黴菌、及真菌等微生物之污染<sup>(8)</sup>；國內藥廠早期製造大型輸注液過程中，其裝填容器大都以玻璃容器裝填，由於市場競爭激烈，輸注液出廠價格接近成本邊緣，製藥廠為降低成本，有回收舊玻璃瓶洗滌後重新裝填現象，1980 年本局調查研究發現<sup>(9)</sup>，舊瓶子回收情形佔生產量 54.60%，而玻璃瓶的洗滌是否可以確保玻

璃內面無玻璃剝離現象、無微粒子凝集現象、無化學抗拒性或無熱原污染，是值得探討問題，所以 1984 年衛生署對於舊瓶子回收、洗淨、確認無菌情形成立大型輸注液稽查輔導，輔導生產大型輸注液之藥廠達到製程品質之標準，對於無法符合規定之藥廠，建議放棄生產此類產品<sup>(2)</sup>；大型輸注液，成品運送過程中應避免碰撞，以免容器破裂產品遭到污染而危害病人的健康與生命<sup>(5)</sup>；在醫院、診所所注射大型輸注液應防止污染現象產生，大型輸注液之使用常常伴隨使用輸液管、針筒及多種產品混合注射，故輸液管、針筒之消毒、混合注射操作環境及護理人員操作情形應避免發生污染情形。

熱原試驗之目的在於測試注射劑注射於病人後，發熱程度是否超過規定之最低標準。本試驗以測量白兔體溫變異情形，來檢驗出國產輸注液是否含熱原物質，以偵測輸注液在製程過程中是否遭污染，因此持續對市售大型輸注液進行品質調查，熱原試驗方法可用以監測藥廠製程品質優劣的良好指標。

## 參考文獻

1. 行政院衛生署藥物食品檢驗局編。  
1986。大型輸注液 LAL 試驗及熱原試驗。藥物食品化妝品調查研究報告彙集，140-143 頁。
2. 林有忠。1993。台灣實施 GMP 後的監督與管理。衛生署藥政處。
3. 行政院衛生署藥物食品檢驗局編。  
1990。國產抗生素注射劑及國產一般注射劑之熱原試驗。藥物食品化妝品調查研究報告彙集，46-47 頁。
4. 行政院衛生署藥物食品檢驗局編。  
1998。大型輸注液（生理食鹽水）之熱

- 原試驗。藥物食品化妝品調查研究報告彙集，54-67 頁。
5. 魏忻忻。1998. 09. 11。大塚點滴液發現棉絮污染物。聯合報。
6. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. 1995. The Pharmacopeia of United States of America XXIII. United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, U.S.A.
7. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。1995。中華藥典，第四版。行政院衛生署藥物食品檢驗局叢書出版社，台北。
8. Baggerman, C. and Kannegieter, L. M. 1984. Microbiological contamination of raw material for large-volume parenterals. Appl Environ Microbiol ; 48(3):662-4.
9. 行政院衛生署藥物食品檢驗局編。1980。點滴注射液玻璃容器舊瓶回收使用情形調查。藥物食品化妝品調查研究報告彙集，20-22 頁。

## **The Quality Investigation of Large Volume Parenteral (Glucose Injection Solution) with Pyrogen Testing**

SHU-HWA LIAN, SHIOW-YIN WEY,

CHIENG-HSUN CHIANG AND CHIA-PO LIN

Division of Pharmacobiology

### **ABSTRACT**

Large Volume Parenteral (LVP) means to inject large volume of IV solution including electrolytes, substitute plasma, amino acids, vitamins etc. into weak patients recovering from surgery. If it was contaminated or pyrogen found, it would be a great threat to the health of patients.

The purpose of this project was to make a survey of the quality of LVP (Glucose injection solution) with pyrogen test in order to keep the safety of the commercial products in Taiwan.

Thirty samples were collected from hospitals, clinics and pharmacies in twenty one counties in Taiwan. These samples were manufactured by 7 manufacturers including Nang Kuang, Sintong, Tai Yu, Yung Fang, Chi Sheng, Astar and Siu Guan. The volume of the samples was 500 mL or 250 mL, and the containers were glass bottles, plastic bottles or soft bags.

The method of pyrogen test was adopted from the US Pharmacopoeia XXIII and the Chinese Pharmacopoeia IV, using rabbits as the laboratory recipients. The results showed that the average rise value of rabbit's body temperature met the Pharmacopoeia standards, indicating that all tested samples were pyrogen free.

**Key Words:** Large volume parenteral, Glucose injection solution, Pyrogen test