

點滴注射液玻璃容器舊瓶回收使用情形調查

林明道*、鄭彰澤、廖俊亨、張國清、黃文鴻**、許哲文

(本文於68年12月16日中國藥學會年會宣讀)

摘要

目前國內產製的500cc點滴注射液，絕大部份採用玻璃容器裝填，祇有一部份使用以聚乙烯或聚丙烯為原料製成的塑膠容器。由於市場競爭激烈，出廠價格接近成本邊緣，售價無法提高，遂有從市面上回收舊瓶洗滌，重新裝填的現象。本文係就臺灣地區500cc點滴注射液之市場概況及舊瓶回收分析可能的熱原污染容器規格、舊瓶的回收與洗滌過程、水處理等情形，並加以檢討。建議事項包括防止熱原污染及提高製造場所規範以及協調合理的價格等。

背景

目前國內產製的點滴注射液，絕大部份採用玻璃容器裝填，祇有一部份使用以聚乙烯(Polyethylene, PE)或聚丙烯(Polypropylene, PP)為原料製成的塑膠容器。由於市場競爭激烈，出廠價格接近成本邊緣，售價無法提高，以氯化鈉生理鹽水為例，售價一直停留在臺幣16至20元之譜；而一般醫院診所對病患的收費則在每瓶二五〇~三百元上下。

玻璃容器在點滴注射液所佔成本的比例相當高。新的玻璃容器每瓶約須八元以上，至少佔點滴注射液成本之40%左右，故廠商從市面收購已使用過的瓶子，重新洗滌裝瓶的情形，屢有所聞。從價格成本方面而言，收購之舊瓶每瓶僅在新臺幣二、三元之間，遠較以新瓶裝填之成本為低，這種情形尤以規模較小的工廠，為增加其在市場上之競爭力，或因應客戶之要求，回收舊瓶洗滌後，重新裝填使用，然而，從醫療觀點來看，回收舊瓶重新使用，尤其舊瓶的處理程序是否足以保證無熱原存在(Pyrogen free)，從而確保產品品質，達到醫療目的，是一個值得注意的問題。

一般說來，回收的舊瓶造成熱原污染(Pyrogen contamination)的情形有三：

- (一)原來瓶中殘餘的溶液，往往是從病人或環境而來的細菌之培養基，這類的舊瓶，往往有嚴重的熱原污染。
- (二)洗滌過的瓶子在潮濕時暴露在空氣中，可能染上微生物生長所需的營養料。
- (三)由於乾燥時未能完全消滅熱原，熱原可能附着在瓶壁上許久。適當的洗滌加上乾熱滅熱原，將有助於容器之使用。

目前國內點滴注射液玻璃容器的規格，均採用U.S.P.第十九版中所定的第一種玻璃容器(Type I Glass Container)，這種玻璃容器主要成份是硼矽化合物，屬於較具韌性的質地(Highly resistant borosilicate glass)穩定性較高，鹼性游離度較低。雖然硼矽玻璃瓶

品質較佳，但對於瓶子重複使用，尤其在注射液容器反覆洗滌消毒的情況下，是否導至品質改變，一直缺乏有系統的文獻報告。

然而，以其他種類的藥用玻璃容器為例，玻璃安瓿的內面曾有剝離現象(flakes)的報導，日人堀岡正義曾用電子顯微鏡觀察市售的20%氯化鉀注射液(20% cc)和乳酸林克氏液(Lactose Ringer Solution)，的內面玻璃表面，發現內面有侵蝕現象，尤其是氯化鉀注射液比較顯著，微粒子可用肉眼觀察出。此種注射液滅菌後馬上可以發現玻璃表面被侵蝕，用肉眼檢查不出微粒子，但長時間的進行侵蝕，微粒子凝集可以肉眼觀察出。Simpson & co-workers亦發現玻璃容器內面的耐久性(durability)較低，他們同時又發現，瓶口較小者，耐久性亦較低。

U.S.P.所規定的第二種玻璃容器(Type II Glass Container)是一種處理過的鹼石玻璃(Treated Soda-Lime Glass)，若持續用水加熱處理(Water attack)會導致內表面裏層金屬離子之游離(Bacon and Close, 1974)，又重複暴露於消毒過程及鹼性清潔劑會使去鹼性的表面(dealkalized surface)破壞而暴露出鹼性成份(Remington, page 1468)，因此若考慮以第二種玻璃容器時，應注意到其化學抗拒性(chemical resistance)僅使用一次較佳。

至於洗滌過程，至少應注意下列三點：(Remington, page 1470)

- (一)一般說來，新的玻璃容器毋需經清潔劑處理，但對於重新使用的瓶子，適度地以熱清潔劑處理是必要的。
- (二)已清潔過但乃潮濕的容器，必須設法避免受到污染，因為表面潮濕時，不論裏外，都較乾燥時更易黏着污染物質。
- (三)乾熱滅菌較佳。將加熱時間延長一倍，使熱原摧毀無遺，這種情形尤以在重新使用的瓶子為甚。

根據中華藥典第二版，玻璃容器之滅菌以在攝氏一百七十度時，乾熱二小時即可，至於成品則在高壓蒸汽鍋(autoclave)一百一十五度左右滅菌三十分鐘即可。玻璃容器之檢驗，中華藥典第二版係以甲基紅為試液，用0.1N的酸滴定，若未變色則合乎規定，若變為黃色時，則瓶子可以0.5%醋酸液沖洗過後，再重新試驗。USP對硼矽化合物製成的玻璃容器，則規定磨碎攪拌成細粉後加純水，以0.02N的酸滴定，不得超過一毫升始合乎規定。

* 行政院衛生署麻醉藥品經理處處長兼藥政處處長

** 行政院衛生署藥政處副處長

調查目的

由於廠商回收舊瓶的情形屢有所聞，遍查文獻，雖無法確知像這種硼矽化合物玻璃容器的耐久性程度及對藥品溶液品質可能的影響，但對於回收舊瓶的情形先做一通盤瞭解，實有必要，所以，這次調查的目的，可概述如下：

- (一)瞭解臺灣地區點滴注射液製造廠商收購舊瓶的情形。
- (二)調查收購舊瓶的動機及其處理過程。
- (三)明瞭廠商對回收舊瓶的規格限制與檢驗情形。
- (四)評估以舊瓶重新裝填的產品在全部產量中所佔的比例，謀求適當的輔導（督導）辦法。
- (五)對供應點滴注射液玻璃容器的玻璃工廠做實際上的瞭解。

調查方式

本次調查採取，以實地查訪與問卷之方式進行調查的對象以國內向衛生署登記為點滴注射液製造廠商為主。

根據衛生署編印之「臺灣區藥物工廠名冊」，登記有案的廠商共 19 家，其分佈的情形是：

臺北縣 6 新竹縣 6 桃園縣 3
苗栗縣 1 臺南縣 2 嘉義縣 1

經向各廠商所屬縣衛生局初步查詢，其中五家僅領有許可證，而未實際從事生產，另外，臺灣大塚完全以塑膠瓶裝供應，故僅餘十三家廠商接受調查訪問。

這項調查前後費時一星期，每家廠商約需二小時。

調查結果

(一) 舊瓶之數量及所佔比率

接受調查製造點滴注射液工廠共十三家，每月 500cc 點滴注射液總生產量約 102 萬至 113 萬瓶，其中使用新瓶製造之中國化學等四家之生產量為四十八萬五千瓶（每月產量），佔全部生產量之 46%。另回收舊瓶及新瓶併用製造之新亞化學等九家每月生產量為五十三萬五千瓶，佔全部生產量之 54%，其中使用舊瓶裝填者每月約二十九萬四千瓶左右，佔其生產量之 54.6%，也佔全部生產量之 28.5%。

(二) 新舊瓶之使用與成本之計算

舊瓶之來源主要為公私立醫院（客戶）及舊瓶商（契約客戶）。為應客戶之要求及降低成本不得不使用舊瓶，平均每瓶以 2.75 元收購。各廠所使用之新瓶全部為新竹縣協豐玻璃廠供應，目前平均價格為每瓶為 8.50 元，其玻璃質料為符合 USP 第一種玻璃容器之硼矽化合物，質地甚佳。

新舊瓶與其產品廠價之成本有直接關係，即使用新瓶裝填的產品價格每瓶平均為 20 元（含新瓶價 8.50 元及其他），使用舊瓶裝填之產品價格平均每瓶 15 元（包括舊瓶瓶價 2.75 元及其他），其成品之價差約等於新舊瓶二者之價差。

(三) 回收舊瓶之規格及其洗滌程序

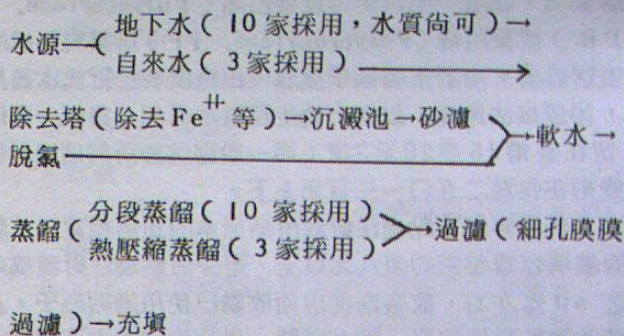
鑒於舊瓶洗滌處理之繁雜，各廠商回收舊瓶時，均要求瓶塞不可去掉，舊瓶內容物不可含有血液，以避免污染及細菌繁殖。

洗滌處理大部份使用方法如下：

1. 鹼液處理（有六家採用）：即浸於氫氧化鈉溶液中二十~三十分鐘→肥皂水清洗→清水→純水→蒸餾水清洗。
2. 酸鹼液處理（有四家採用）：即浸於氫氧化鈉溶液→鹽酸或 Cleaning Solution 浸洗→清水→純水→蒸餾水多重清洗。
3. 肥皂水或純水處理：
雖然以鹼液或酸鹼液（有些還加陽性界面活性劑）處理對污物有很強的清洗能力，但因洗滌程序繁雜，不易完全除去污物。

(四) 水之處理

製造點滴注射液用水多，水之處理對注射液之品質影響頗鉅。目前各廠之水處理方式大致如下：



蒸餾水之規格如 pH 值（約 6），外觀顆粒，電導度（0.3~1.0 百萬歐姆）大都能合乎要求。

(五) 玻璃容器及橡皮塞之檢驗

玻璃容器及橡皮塞之品質良劣往往是造成注射液污染及異物的重要因素。對玻璃容器大部份祇做鹼度試驗，外觀及透明度。橡皮塞則做穿刺彈性、重金屬、硫化物溶出、耐溫等項試驗。十三家廠商中，祇九家做，而四家不做檢驗，橡皮塞使用前都還經酸鹼液煮沸清洗。

(六) 熱原試驗設備及品質管制

熱原試驗全部使用家兔，採用 U.S.P. 及 JP 方法。熱原試驗及設備良好者有 8 家（動物室有專人管理及空氣調節設備），不良者有 5 家（其中一家無動物室，不做試驗）。

對密封狀態及異物檢查大部份都能符合要求，其中有七家檢查嚴格，QC 不良率平均約佔 10%，其他六家則較鬆懈。不良情形以因橡皮塞及空氣之污染所引起之纖維不良，點狀不良及灰塵為主。

(七) 作業場所之配置及無菌操作

作業場所生產線之配置應採一貫作業方式，並儘量縮短徑路，減少污染。從容器洗滌、藥劑調製、藥劑充填及封蓋等作業應在無菌狀態下進行（可導入恒溫、恒濕之無菌空氣）。進入無菌室作業之作業員及

衣服之消毒準備亦應事先做好。

接受調查的十三家廠商，合乎GMP標準者一家，無菌室作業良好者有六家，尚待改進者二家，不良者四家。

分析與檢討

(一)使用回收舊瓶是否對點滴注射液之品質有不良影響。

據九家使用舊瓶之廠商認為，經過繁雜之洗滌過程後，能將瓶子完全洗淨，不致有不良影響。而使用新瓶之廠家則認為舊瓶之污染程度不一，且因人力及人為疏忽，要清洗完全實有困難。目前對使用舊瓶是否會影響品質，甚而有害健康，尚缺乏足夠證據，將來若針對舊瓶及其溶液做進一步的檢驗，是否能有確切的結論，目前尚不明瞭。

(二)點滴注射液因業者在市場上過份競爭及其他因素，幾無利潤可言。

根據調查所得，500cc點滴注射液之廠價從15元到20元不等，而其物料成本如左：

新瓶瓶價	8.50元	橡皮塞	1.30元	鋁蓋	0.45元
吊圈	0.72元	通風針	0.30元	標籤	0.15元

此六樣物料成本即達新臺幣11.50元，尚未包括原料藥、人事費、處理費、電費、燃料費、包裝運費以及資產設備折舊等因素在內。在這種情形下，大部份廠商為應客戶方便，不得不勉力經營。並以回收舊瓶、降低成本，因此更無餘力改善設備、提高品質，對廠商及消費者均有害而無益。除接受調查的十三家廠商外，另有五家曾請領製造許可證，但目前未從事生產，主要原因即在於無合理利潤可言，將來如何協同各廠商改變目前經營方式及觀念，一方面提高品質，一方面確保合理之利潤，實為最值得關切之問題。

(三)塑膠容器如聚乙烯(PE)及聚丙烯(PP)的使用。

塑膠容器因其製造成型及藥液之充填，可在一系列密封狀態中進行，污染減少且成品不良率據估計僅在1~3%而已。故目前本省已有大塚及濟生二家開始生產聚丙烯容器，其他廠商如永豐化學、信東化學、南光等已開始着手研究中，未來之使用似有增加的趨向(據稱，目前日本使用點滴塑膠容器已佔50%，韓國10%)，至於塑膠瓶是否能全部取代傳統玻璃容器，以及其質地雖安定，但目前仍缺乏有關塑膠容器與藥液溶出物之研究與報導，其普遍性尚待確立。

建議

(一)注射液之污染有微生物污染和異物污染，污染的原因大部由於滅菌不完全、容器破損和使用時受污染所致。隨著靜脈營養輸液治療的發達及普遍使用，點滴注射液之品質不良或污染已引起大眾對此問題的關心，如果考慮從製造到應用於人體之過程中都可能有異物污染，那麼許多因素都應加以考慮，如藥液過濾、充填之污染、容器不潔、橡皮塞之溶出異物、注射筒、輸液管(L.V. Set)混合注射之污染等等。

(二)注射液之製造在GMP中規定應有最高度之清潔作業環境，從作業室內牆壁、地面之特殊構造、配置，作業員之無菌制電無塵作業衣、無菌更衣室、高性能空氣過濾系統，低風速薄層流裝置，定期實施菌塵落下試驗，高壓蒸汽滅菌裝置，還有蒸餾水製造設備，熱原試驗及品質管制等等，亦即從原料、水，一直到成品，必需實施無菌操作，及全面性品管，才能確保成品品質之可靠性。玻璃容器之清潔與否，在整個製造品管過程中，祇佔一小部份。

本次調查中，僅中國化學為一合乎GMP之工廠，其他如永豐化學等六家已有良好的作業場所。其他六家還需大力輔導才能符合要求，而這六家大部份使用回收舊瓶；作業場所優良之廠商使用舊瓶者較少。經營者的觀念、作風為一很重要的因素，將來為全面提高注射液之品質及安全，應積極展開注射液工廠之GMP，輔導業者配合實施，屆時舊瓶回收使用之問題即可解決。

(三)在醫院診所注射施用階段之污染防止，尤其是使用500cc點滴注射液混合注射時注射筒之消毒，混合注射操作環境，以及輸液管(I.V. Set)回收消毒重新使用等等問題。

建議請醫師公會針對這些問題加以改善，尤其輸液管(I.V. Set)用過即應丟棄(輸液管每套價格僅九元)，目前一般醫院診所之消毒設備均無法充分適用輸液管之消毒，容易在靜脈注射時污染，應防止使用過的輸液管再利用。

(四)接受調查廠商認為使用舊瓶有不得已的苦衷，況且舊瓶之洗滌處理過程繁雜，費用亦高，處理不甚容易造成污染，業者亦希望能全部使用新瓶。如能透過公會，勸導廠商，針對目前之價格做通盤合理之協調，不失為解決問題之道。