

藥物食品檢驗局調查研究年報·17: 58-62 1999

Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C 17: 58-62 1999



含Codeine指示藥品之品質調查

洪志平 楊美華 邵清益 張柏林

第一組

摘 要

於八十七年度自全省各縣、市藥局或藥房價購不同品牌、不同批號含可待因(磷酸鹽)內服液劑指示藥品檢體共30件，計23個品牌，分屬國內15家藥廠產品。依據行政院衛生署八 十三年八月十七日衛署藥字第83047660號公告處方含可待因(磷酸鹽)內服液之規定，進行下列項目檢查：一、含可待因(磷酸鹽)內服劑以糖漿劑為限。二、含磷酸可待因糖漿製劑其歸屬指示用藥者，可待因含量應符合下列規定：(1).一日最大配合量感冒糖漿劑為9 mg，鎮咳、祛痰糖漿劑為18 mg；(2).如與Ephedrine Hydrochloride, DL-Methylephedrine Hydrochloride配合時應減量20%。三、成人每次服用量應為五毫升以上，處方單位含量應配合調整。四、零售最大單位包裝不得超過三日用量。五、標籤、仿單、外盒應加印警語「長期使用易致成癮」。並參照本局有關文獻資料，進行可待因(磷酸鹽)之鑑別、含量測定及含糖量等項之檢驗。檢查/檢驗結果與規定不符者共7件(計7個品牌，分屬7家藥廠產品)，約占23%。其中不符合第一項規定者1件，第二項者1件，第三項者2件，第四項者6件，第五項者2件。另外有2件檢體為同一品牌卻有不同外包裝，故不予判定。鑑別及含量測定項則全部合格。

關鍵詞：可待因，內服液劑，指示藥品，品質。

前 言

本局為配合中央衛生主管機關之施政，曾於八十五年度執行「含可待因(磷酸鹽)內服液劑之品質調查⁽¹⁾」及八十六年度「含Codeine指示藥品之品質調查」。八十五年度執行時，因當時依據83.8.17衛署藥字第83047660號公告⁽²⁾變更之新產品大多尚未上市，舊產品仍佔市面上多數，抽驗檢體31件(共30個品牌)中，歸屬醫師處方藥

品24個品牌中有20個品牌未完全符合規定，不符合率83%；歸屬指示藥品6個品牌則全部未完全符合規定，不符合率100%。八十六年度調查結果，抽驗檢體26件中不符規定共8件約占31%，雖有改善，但與公告規定不相符者仍偏高，故八十七年度再以相關題目作調查。

材料與方法

一、檢體來源：由全省各縣市之藥局或藥房抽購不同廠牌、不同批號含可待因(磷酸鹽)內服液劑檢體共計30件。

二、試藥：對照用標準品 採用USP Codeine Phosphate Reference Standard、Docusate (Dioctyl Sulfosuccinate Sodium Salt) 採用SIGMA試藥級、硝酸銨(Ammonium Nitrate)採用MERCK試藥級，甲醇(Methanol) 採用 BDH HPLC級、冰醋酸(Glacial Acetic Acid) 採用ALPS HPLC級，水採用去離子蒸餾水，濾膜(孔徑 $0.45\ \mu\text{m}$) 採用 Millipore Type HV。

三、儀器裝置：

(一)折射儀：德製ZEISS A折射儀

(二)高效液相層析儀：

1.溶媒輸送系統：SHIMADZU LC-10AD Liquid Chromatograph

2.UV檢測器：SHIMADZU SPD-10A UV-VIS Detector

3.微電腦系統：SHIMADZU SPD-10A System Controller

4.自動注射器：SHIMADZU SIL-10A Auto Injector

四、檢驗方法⁽³⁾：

參照本局有關文獻資料進行檢體之含糖量、可待因(磷酸鹽)之鑑別及含量測定。

(一)含糖量：以折射儀測算。

(二)鑑別：依含量測定法操作，由波峰之滯留時間可鑑別可待因(磷酸鹽)。

(三)含量測定：

移動相：取Docusate 2.2 g溶於600 mL甲醇，另取Ammonium Nitrate 0.8 g溶於400 mL水，混合兩種溶

液，以冰醋酸調pH至3.3，以濾膜過濾並去除氣體。

標準品溶液之配製：取USP Codeine Phosphate R.S. 75 mg，精確稱定，加移動相50.0 mL，混勻。再由此溶液中各取4.0、6.0、8.0和10.0 mL分別置入四支50-mL容量瓶，各加入移動相至刻度，混勻。使最終濃度各為含Codeine Phosphate 0.12、0.18、0.24、及0.30 mg/mL四種溶液。

檢品溶液：取適量之檢體以移動相稀釋至最終濃度含Codeine Phosphate 約0.24 mg/mL。

高效液相層析之條件：

1.層析管柱：Inertsil ODS-3 ($5\ \mu\text{m}$)、 $4.6\times 250\ \text{mm}$

2.檢出器：UV 280 nm

3.流速：0.8 mL/min.

操作方法：取標準品溶液各 $20\ \mu\text{L}$ ，分別注入高效液相層析儀。就所得之標準品溶液層析圖譜主成分波峰面積製作成檢量線。再分別注入各檢品溶液 $20\ \mu\text{L}$ ，檢品溶液中Codeine Phosphate波峰面積與標準品檢量線比較，求得檢品含量。

結果與討論

本調查計劃共抽購30件檢體，計23個品牌，分屬國內15家藥廠產品，其中七個品牌各購得2件不同批號檢體，全部檢體均為複方止咳祛痰糖漿製劑。

依據行政院衛生署83.8.17衛署藥字第83047660號公告⁽²⁾內容進行下列項目檢查：一、含可待因(磷酸鹽)內服劑以糖漿劑為限。二、含磷酸可待因糖漿製劑其歸屬指示藥品者，可待因含量應符合下列規定：(1).一日最大配合量感冒糖漿劑9 mg，

含Codeine指示藥品之品質調查

鎮咳、祛痰糖漿劑 18 mg；(2).如與 Ephedrine Hydrochloride, DL-Methylephedrine Hydrochloride配合時應減量20%。三、成人每次服用量應為五毫升以上，處方單位含量應配合調整。四、零售最大單位包裝不得超過三日用量。五、標籤、仿單、外盒應加印警語「長期使用易致成癮」；並依照上述含量測定法進行磷酸可待因之鑑別及含量測定；及以折射儀測算含糖量。

檢查/檢驗結果：與公告規定不符者共7件(共7個廠牌，分屬7家藥廠產品)，約占23%。其中編號10號檢體含糖量28.3%(w/v)，小於糖漿劑含糖量需55%(w/v)以上之規定，不符第一項；編號18號檢體處方中配合有Pseudoephedrine Hydrochloride，其可待因(磷酸鹽)一日配合量為18 mg，不符合第二-(2)項可待因(磷酸鹽)應減量20%之規定；編號17、18號檢體成人每次服用量各為4 mL、3 mL，小於規定之應為5 mL以上，不符第三項；編號11、16、17、18、20及29號檢體其零售單位包裝量各為120、100、60、50、120及120 mL，均超過其三日最大用量90、45、24、27、90及90 mL，不符第四項；編號16號檢體外盒及瓶上標籤有標示警語，但仿單上則無，編號17號檢體則完全未標示警語，不符合第五項(表一)。以上結果，以不符第四項規定者最多，共6件。不符合規定檢體中，編號17、18號檢體不符合規定項目計3項；編號16號檢體2項；其餘4件檢體均各僅1項。再依以上不符合規定檢體所標示之製造日期及有效日期來推測，除編號17號檢體所標示之製造日期暨批號為”

N.18.H2”不明確及未標示有效期間外，其餘檢體均應為八十五年以後製造之產品。此外，編號12和13號檢體為同一品牌，但外盒及瓶上標籤之顏色圖樣均不同，12號檢體為白色/橙色、13號檢體為紫色/白色，因本局並無該部份查驗登記資料可資參考，故暫不予判定，已先呈報衛生署處理。鑑別及含量測定項則全部合格。相較本局八十六年度調查之結果：不符第一項規定者1件；第二項者2件；第三項者1件；第四項者6件；第五項者3件，二次調查結果大致相同。二次調查結果有二件均不符規定且不符規定之項目均相同，該二件二次調查之檢體屬同廠牌但不同批號，顯示未符規定檢體均未改善。

綜合以上結果，發現本次調查之部份藥品似有下列問題：一、舊產品未依公告規定申請變更查驗登記仍然繼續製造和販賣。二、同一品牌有不同外包裝。本調查報告彙整後提供中央主管機關作為施政之參考；並會本局科技中心作為GMP後續查廠加強稽查之依據。

參考文獻

- 1.行政院衛生署藥物食品檢驗局。1997。八十五年度藥物食品化粧品調查研究報告彙集。P.27-34。台北市。
- 2.行政院衛生署83.8.17衛署藥字第83047660號公告
- 3.United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1995. The United States Pharmacopeia 23, The National Formulary 18. p.278., U.S.A.

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

表一、八十七年度含 codeine 指示藥品市售品質調查不符規定項目檢體統計表

檢體編號	第一項 含可待因 (磷酸鹽)內 服劑以糖漿 劑為限	第二項 含可待因 (磷酸鹽)一日 最大配合量 (mg)	第三項 成人每次服 用量應為5毫 升以上(mL)	第四項 零售最大單 位包裝不得 超過三日用 量(mL)	第五項 警語「長期 使用易致成 癮」標示
10	含糖量 28.3w/v%				
11				120 (90)	
16				100 (45)	仿單上未標示
17			4	60 (24)	無
18		18 (PEP, 14.4)	3	50 (27)	
20				120 (90)	
29				120 (90)	
總計	1	1	2	6	2

- 備註：1. 第二項可待因(磷酸鹽)一日最大配合量欄中，“PEP”表示處方中含有“Pseudoephedrine HCl”成分。括弧內數字表示符合規定之可待因(磷酸鹽)mg數。
2. 第四項零售最大單位包裝不得超過三日用量欄中，括弧內數字表示符合規定之mg數。

含Codeine指示藥品之品質調查

Investigation on the quality of 'over the counter' Drugs containing Codeine in Taiwan

Chih-Ping Hong, Mei-Hwa Yang, Ching-Yih Shaw and Ber-Lin Chang

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

Thirty different brand and lot number samples of 'over the counter' drugs (pharmacy-only) containing Codeine (Phosphate), were purchased from various areas in Taiwan during 1998.

These samples were investigated for the requirements of Announcement NO.83047660 published by the Department of Health Executive Yuan on August 17 1994 regarding Oral Liquid Preparations containing Codeine (Phosphate).

All samples were investigated with reference to the following requirements: (1) Oral Liquid Preparations containing Codeine (Phosphate) prepared as "Syrup" only. (2) The quantity of Codeine Phosphate in a daily dose should be no more than 9 mg in cold preparations and no more than 18 mg in cough suppressant expectorant preparations. The dose should be decreased 20%, when the preparations are combined with Ephedrine Hydrochloride or DL-Methylephedrine Hydrochloride. (3) Each time oral dosage for an adult should be not less than 5 mL. (4) The content of each bottle in retail should be no more than the dose required for three days. (5) If the warning remark "addiction and habitation formed after long-term usage" is printed on the label, instruction sheet and the packing boxes. The samples were identified and assayed for Codeine Phosphate. Sugar content was also determined.

The results showed that seven samples did not meet the requirements. Among them, one sample, the sugar content was 28.3% w/v, which violated the first requirement that sugar content should not be less than 55.0% w/v. One sample, cough suppressant expectorant preparation contained Pseudoephedrine Hydrochloride, the quantity of Codeine Phosphate in a daily dose was 18mg, over the second requirement (maximum quantity is 14.4 mg). Two samples showed less than 5-mL oral dosage each time for an adult, which violated the third requirement. Six samples showed that the content of each bottle in retail was more than the dose required for three days. These samples failed to meet the fourth requirement. Two samples were without the warning remark, which failed to meet the fifth requirement.. The others passed the identification and assay tests.

key words : Codeine, Oral Liquid Preparation, 'Over The Counter' Drugs, Quality