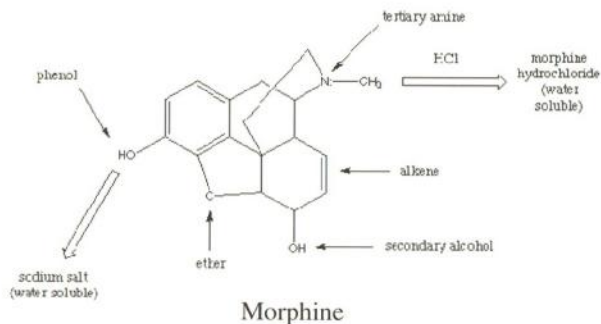




嗎啡安定性答客問

製藥工廠 施如亮科長

問：為什麼嗎啡製劑放久會變黃？

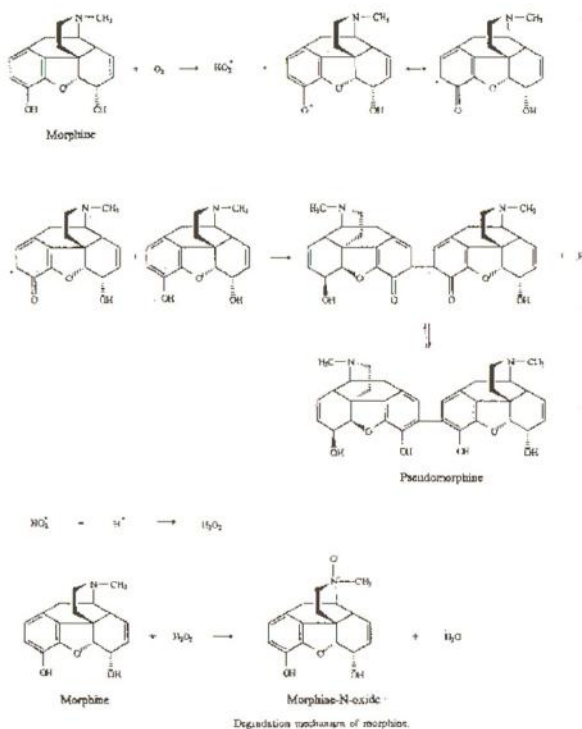


一般而言，藥物分子化學結構中式含有酚類基團 (phenolic group) 的物質，在金屬離子、光線、濕度等因素的影響下，均易發生「氧化性降解反應 (oxidative degradation)」而變質。酚類藥物被氧化後，大多是因為酚羥基變成醌式結構 (quinone) 而呈黃棕等色。嗎啡的分子結構內即含有酚類基團。

早在西元1961年，Yeh 及Lach二人就針對空氣中的氧氣、日光、紫外線照射、鐵及有機雜質等一般認為會促進嗎啡降解 (degradation) 的因素進行定量研究，他們的報告中指出，在氧氣的存在下，嗎啡在水溶液中降解的速度及程度會因溶液pH值的增加而提高。而在密封的安瓿中，嗎啡溶液過了一段時間後，可能是因為在安瓿中氧氣沒有了，降解反應會隨之停止，而這段降解時間的長短，則取決於降解速度的快慢。再者，雖然溫度的提高也會增加嗎啡的降解速度，但溫度的影響程度不及pH值或氧氣來的重要。上述的氧化反應可能是導致嗎啡水溶液在儲存的過程中產生變色的原因。

西元1919年Kollo推論嗎啡的降解，是因為嗎啡的氧化產生了「偽嗎啡 (pseudomorphine)」及「嗎啡 N-氧化物 (morphine N-oxide)」兩種主要產物，兩者的比例是9：1，1982年Orr等人又發現「阿朴普啡 (apomorphine)」可能也是嗎啡的微量降解產物之一。Yeh 及Lach二人證實在氧氣不存在的環境下，降解反應並不會發生，而推測在氧氣存在下，嗎啡可能經由自由基反應 (free radical reaction) 生成帶有自由基的 quinone及過氧化物

(peroxide)，帶有自由基的quinone再進行偶合 (coupling) 反應生成「偽嗎啡」及「氫自由基 (hydrogen free radical)」；「氫自由基」與「過氧化物自由基」生成之過氧化氫 (hydrogen peroxide)，再與嗎啡反應生成「嗎啡 N-氧化物」，如下圖所示。



當嗎啡發生氧化性降解反應後，會產生水分子 (如上圖所示)，因而使得整個系統中的濕度因而升高。很多人認為鹽酸嗎啡錠是因為吸潮導致變質，事實上「水」反而是嗎啡氧化後的副產物，使整個錠劑變得潮濕，而在濕度升高的影響下，嗎啡的氧化降解反應可能就更雪上加霜了。

雖然上述嗎啡降解的機轉已為大眾所接受，然而鹽酸嗎啡製劑在儲存時會變成黃色或棕色的現象仍無人能明確解釋。在1980年，Roksvagg等人研究發現，氧化後的嗎啡水溶液波長在450nm 的吸光值與「偽嗎啡」的濃度有非常好的線性關係，1997年Vermeire及Remon二人也發現，嗎啡溶液變色的情況確實也會隨「偽嗎啡」的濃度增加而加深，而奇怪的是：由純「偽嗎啡」及純「嗎啡 N-氧化物」個別配置的溶液卻都是無色的。但是，嗎啡溶液的確

是在「偽嗎啡」及「嗎啡 N-氧化物」生成後變成黃至黃棕色的，因此研究人員再度推論，降解後的產物可能發生進一步的聚合反應，而該不知名的產物雖然極微量，但卻是強烈的呈色物質。

因為氧氣已經被證實會加速嗎啡水溶液的降解，因此在注射液中通入惰性氣體，是防止嗎啡氧化變色的有效措施之一，目前本局製藥工廠鹽酸嗎啡注射液10公絲及20公絲，安瓿在進行藥液充填前後均會充氮氣來置換空氣，再將安瓿融封，以降低安瓿內氧氣的含量，維持鹽酸嗎啡在水溶液中的安定性。

光和熱一樣，可以提供產生化學反應所必須的活化能。藥物製劑的光化分解，通常是由於吸收了日光中的紫光和紫外光引起。光化反應比一般酸鹼催化水解分解反應要複雜得多，因為光的強度、波長、容器的種類及其形狀，大小和厚薄和光線的距離等條件，都可以顯著影響光化反應的速度。光化反應往往伴隨熱反應。一旦熱反應併行時，即使光照停止，反應仍可繼續下去。嗎啡就是其中一種會發生光化分解的藥物。因此嗎啡水溶液儲放在室溫下、不阻隔光線，同樣會造成安定性的問題，鹽酸嗎啡注射液使用茶色安瓿可使嗎啡的安定性更有保

障。另外，建議藥師們在調劑鹽酸嗎啡錠時，除應避免使用含鐵質之藥匙取藥，取用後應隨手將瓶蓋蓋緊並避光儲存，以避免錠劑中之嗎啡發生氧化變色。

溫度對嗎啡的影響又是如何呢？很多研究報告指出，溫度對嗎啡的安定性影響不大。1983年 Deeks 等人發現，安瓿裝的嗎啡注射劑可以在連續執行三次高壓蒸氣滅菌（Autoclave）後，並沒有產生主要的降解反應（請注意：嗎啡注射劑在高壓蒸氣滅菌時是避光的）；在1997年，Vermeire 及 Remon 二人也發現，嗎啡溶液存放在攝氏37度三個月後，安定性並沒有問題（僅有小於5%之降解）。

研究人員曾以「偽嗎啡」進行動物試驗，發現「偽嗎啡」有周邊血管擴張的效果，存在嗎啡溶液中少量的「偽嗎啡」不會干擾嗎啡的耐受性及戒斷現象，也不會通過「血腦障壁（BBB）」；「嗎啡 N-氧化物」在老鼠身上，則具有微弱的鎮痛效果，可惜的是，上述兩種嗎啡的降解產物，均未有在人體進行過的活性或毒性試驗。

主要參考文獻：

Vermeire, A. Remon, J.P. : International Journal of Pharmaceutics 187 : (1999) 17-51



法令修正公告三則

■ 證照管理組

本次毒品危害防制條例修正案與各管制藥品機構、業者有關條文之說明

毒品危害防制條例修正草案業於九十二年六月五日經立法院三讀通過，本次修正條文計刪除三條、修正二十三條、新增九條，其中部分修正內容與各管制藥品機構、業者之關係甚鉅，茲摘述法務部於九十二年六月六日公佈於該部網站之「毒品危害防制條例總說明」及「毒品危害防制條例修正條文」中有關之部分內容及條文如下，供各界參考：

一、增列第四級毒品之處罰規定。（修正條文第二條、第四條至第八條、第十五條及第十七條）

我國現行成癮物質之管制係依據聯合國「一九

六一年麻醉藥品單一公約」、「一九七一年影響精神物質公約」、「一九八八年禁止非法販運麻醉藥品和精神物質公約」，分別訂定「毒品危害防制條例」及「管制藥品管理條例」之相配套法律，以規範麻醉藥品及影響精神物質，防止其流、濫用。由於我國現行毒品品項未含括上述國際公約之全部品項，為符合國際公約之精神及與管制藥品管理條例互相配合，本條例增列第四級毒品之處罰規定。另為因應新型態毒品之變化及適時調整毒品之分級，明定由法務部及行政院衛生署組成審議委員會，每三個月定期檢討，如有調整之必要時，即報由行政