

## 中藥製劑摻加西藥之檢驗研究

鄭建詒、林麗令、陳本、蔡明哲、王昭昭、謝伯舟、劉宜祝、鄭守訓

### 摘要

中藥製劑摻加西藥成分之鑑定，係將檢品經抽取、分離、精製等處理後，用薄層層析法 (TLC Method) 與標準品及中藥對照品作對照試驗，若呈「陽性」反應者，取出層析斑點再抽取、精製並測定 U.V. 光譜圖以對鑑定之。此方法快速、精確，為求準確無誤，可再應用氣相層析法，液相層析法，紅外線吸光度測定法或氣相層析質譜儀作進一步之鑑定，供作涉嫌偽、劣、禁藥物之檢驗基準。

### 甲、概說

依據藥物、藥商管理法第十四條第一、二款之規定，中西藥品未經核准，不得擅自製造或擅加核准成分外之藥物。惟近年來部份不法藥商，因感中藥藥效較慢，欲達一服見效、競銷圖利之目的，擅自在中藥製劑中摻加西藥，致服後發生不良之反應，或產生嚴重之副作用，引起醫藥界之重視。有關當局有鑑於此，一方面加強輔導外，另一方面加強抽驗，以便取締。然而目前尚缺檢驗方法，故擬定本研究計劃，應用薄層層析法 (Thin-Layer Chromatography; TLC Method) 研究其檢驗方法。薄層層析法，對於中藥混合製劑中，摻加某西藥成分之鑑定，可說在目前是較迅速且正確之方法。惟中藥製劑成分繁雜，唯恐影響檢驗結果之正確性，除選擇最適當之溶媒加以抽取、分離、再結晶後與標準品 (Reference Standard) 及中藥材對照品作對照鑑定外，更調換不同之溶媒系統及發色劑加以檢討而確認之。若呈「陽性」反應者，復由薄層板分離獲得的藥物與標準品，吾人首先採用分光吸光度測定法 (Spectrophotometric Method) 劃製兩者之吸光度曲線，加以比較作進一步之鑑定，以便提高其精確度。關於西藥之解熱、鎮痛及荷爾蒙類等製劑之薄層層析法之研究報告頗多，但有關中藥製劑中摻加此類西藥成分之薄層層析法及分光吸光度測定法，尚無報告，因此由本研究計劃可確立一有系統且完整的檢驗法，供作嗣後檢驗嫌疑偽、劣、禁藥品之基準。

中藥製劑種類頗多，本計劃先就目前摻加西藥問題較為嚴重之感冒鎮咳類製劑，風濕鎮痛類製劑，及補腎滋補類製劑，調經理帶類製劑，解毒類製劑及精神神經安定類製劑作為研究對象，茲將上述六種中藥製劑分為下列六報，作各別之研討。

### 乙、研究項目與內容

第一報 中藥感冒鎮咳類製劑摻加西藥成分之檢驗法

### 前言

中藥感冒鎮咳類製劑中，可能摻加西藥者，以氨基

比林 (Aminopyrine)，索爾比林 (Sulpyrine) 乙醯胺酚 (Acetaminophen) 非那西汀 (Phenacetin') 喚氨酸右旋美蘇仿 (Dextromethorphan Hydrobromide)，麻黃素 (Ephedrine)，甲基麻黃素 (Methyl ephedrine) 及咖啡素 (Caffeine) 等八種成分較為常見。惟中藥製劑中往往含有數種中藥材，而每一種中藥材又含有數種成分，如有些常用中藥製劑處方中含有麻黃及茶葉，則該中藥材本身即含有 Ephedrine 及 Caffeine 等生物鹼類西藥成分，致使更難以確認或判定其是否係摻加之西藥成分。因此吾人研究其所摻入之西藥成分，除了利用迅速且正確之薄層層析法外，更以分光吸光度測定法加以確認。在化學上 Aminopyrine 及 Sulpyrine 是屬於 Pyrasolone 系，Acetaminophen 及 Phenacetin 是屬於 Aniline 系，而 Dextromethorphan HBr, Ephedrine, Methylephedrine 及 Caffeine 等則屬於 Alkaloid 系，各系之性質不同，對各種試藥之反應亦異，故更換不同之溶媒系統加以展開分離時，選擇再現性較佳之系統作為各成分之分離鑑別之用。同系之成分常有共同之化學特性，檢品溶液點滴在薄層板上，應用薄層層析法加以分離和呈色；其色點與標準品所生成者作  $R_f$  值，顏色及形狀之比較。然後以同樣的方法作薄層板，由紫外光照射再以小藥匙挖出各成分之斑點，各別溶于溶媒中，以遠心分離機分離，取其上澄液，復以自動分光光度計測定其吸光度曲線，若其曲線上所現之最大與最小吸光度之波長與標準品所測者相近，即可判定之。如 Caffeine 及 Ephedrine 發現呈陽性反應時，復以檢品溶液與中藥材對照液作其含量測定，以鑑別其是否係摻加者。

### 實驗部份

#### 1—1—1 儀器：

1. 薄層分析裝置 (Thin-Layer Chromatography Apparatus; Swiss, Camag) 附紫外光燈 (U.V. lamp; 254 nm, 366 nm)
2. 自動記錄分光光度計 (Double Beam Spectrophotometer; Japan, Shimadzu UV-200)

#### 1—1—2 標準品、試藥及試液：

1. 標準品：Aminopyrine, Acetaminophen, Caffeine, Dextromethorphan Hydrobromide, Ephedrine, Methylephedrine, Phenacetin, (2) 強氨水，次硝酸鉍，鹽酸，硫酸及二氫茚三酮，高錳酸鉀，重鉻酸鉀均為特級試藥。
- (3) Kieselgel HF254 Nach Stahl E. Merck 及 Kieselgel GF254 E. Merck 製品。

## 3. 試液：

- (1) Dragendorff Spray：取次硝酸銨 2g 溶于少量鹽酸後，加氨水，將生成氫氧化銨之沉澱物過濾並經水洗後，再溶于少量鹽酸，使用時加含有碘化鉀 2g 之 60% 醋酸溶液至 50ml 配成。
- (2) 二氯茚三酮試液：取二氯茚三酮 0.5g 溶于適量的丙酮後，加至 100ml 配成。

1—1—3 中藥對照品：以目前市售感冒鎮咳類中藥製劑中常用之處方如下：

1. 處方(一)：川芎 1.250g, 白芷 1.250g  
甘草 0.625g, 薄荷葉 937.5g  
羌活 1.250g, 茶葉 937.5g  
細辛 0.625g, 荆芥 1.250g  
防風 1.250g, 辛夷 1.250g  
麻黃 0.625g。
2. 處方(二)：陳皮 0.3g, 川貝母 0.15g  
甘草 0.6g, 款冬花 0.6g  
半夏 0.15g, 安息香 1.5g  
沙參 0.3g, 枇杷 0.6g  
遠志 0.6g, 百合 0.6g  
白糖 12.0g, 車前 0.6g  
麻黃 0.6g, 薄荷 0.9g
3. 處方(三)：桔梗 0.9g, 高粱酒 10ml  
葛根 1.3g, 生薑 0.7g  
麻黃 1.0g, 桂皮 0.5g  
芍藥 0.5g, 甘草 0.6g  
大棗 0.7g, Taurine 300mg  
Thiamine HCl 5mg。

## 1—1—4 檢品溶液之調製：

1. 檢品溶液(一)：(疑含有 Aminopyrine, Phenacetin, Acetaminophen 及 Caffeine 成分者)：取檢品約 20 粒 (或一日服用量)，粉碎後加氯仿 40ml 振搖抽取三次，合併氯仿抽出液經過濾，濾液置於水鍋蒸乾，殘留物再加約 10ml 之乙醇溶解調配成為檢品溶液。

2. 檢品溶液(二)：(疑含有 Ephedrine, Methylephedrine 及 Dextromethorphan Hydrobromide 成分者)：

取檢品約 20 粒 (或一日服用量)，粉碎後加少量水研磨，再加食鹽使其飽和，又加氨試液使其呈鹼性，用氯仿 10~15ml 抽取三次，合併氯仿抽出液經過濾，濾液於水鍋蒸乾，殘留物再加約 10ml 之乙醇溶解調配成為檢品溶液。

- 備註：
1. 因 Sulpyrine 極易溶於水或甲醇故由水或甲醇之抽出液為檢品溶液。
  2. 如檢品為液劑時，取相當於一日服用量依照上述之 (1—1—4 之 1.) 抽取方法操作之。

## 1—1—5 標準溶液之調製：

各別精確稱取 (1—1—2) 之(1)所述之八種西藥標準品各 20mg，加少量乙醇使其溶解後加至 10ml 調配成為標準溶液。

## 1—1—6 中藥材對照液之調製：

依 (1—1—3) 所示處方(一)、(二)、(三)配成之方劑經粉碎或細切後，各別稱取 50g，分別置入還流冷卻抽出器內，加 500ml 之 95% 乙醇於水鍋上，加熱抽取約 3~4 小時，乙醇抽出液過濾後，將濾液濃縮至 50ml，作為中藥材對照液。

## 1—1—7 加入西藥標準品之中藥材對照液之調製：

取中藥材對照液 (如 1—1—6 所示) 5ml，各別加入標準溶液 (如 1—1—5 所示) 各 5ml 調配製成。

## 1—1—8 薄層板之製作：

將 20×20cm 之平滑的耐熱玻璃板 10 張，依次排於平滑板上，其前後各置 1 張 5×20cm 之預備用玻璃板，稱取 Kieselgel HF<sub>254</sub> 或 Kieselgel GF<sub>254</sub> 60g 放入 250ml 附塞燒瓶中，加水 120ml 用力振搖使其均勻後，將此懸濁液迅速倒入 Applicator 中，於玻璃板上作成約 300μ 厚度之薄層，操作時宜注意不使薄層生成橫紋。放置於室溫約 20 分鐘後移入烘箱於 105~110°C 乾燥 1 小時，使其活性化。將已活性化之薄層板移乾燥器中放冷，保存備用之。

## 1—1—9 檢品溶液之點滴：

在已活性化薄層板上，距下端約 2cm 處之一直線上，以約 1.5cm 間隔用毛細管或微量吸管吸取適量檢品溶液點滴之。其直徑以 1~2mm 大小 (約 5μl) 為宜。又在同一薄層板上，依上述方法點滴各種標準品溶液。

## 1—1—10 展開：

展開槽係玻璃製，大小為 22×22×7.5cm，將已點滴過的薄層板置於已用展開溶媒使其飽和之展開槽中。展開溶媒之量，宜調節至溶媒在薄層板下端約 1cm 處。俟溶媒前端上升至原點至約 10cm 時，取出薄層板迅速將溶媒前端位置之處做記號後，風乾並按照 Randerath 之 TLC 上昇法測定其 Rf 值。

## 1—1—11 呈色及確認：

將已風乾之薄層板置於已用碘蒸氣飽和的展開槽中 2~3 分鐘，可生成黃色或褐色之色點，取出薄層板，使碘揮發後，再噴射 Dragendorff Spray 或硫酸—乙醇噴霧液 (1:1)，氯化鐵噴霧液，酸性重鉻酸鉀噴霧液及高錳酸鉀噴霧液等以碳化或氧化有機化合物觀察其呈色反應。使用 Kieselgel HF<sub>254</sub> 或 GF<sub>254</sub> 等含有螢光物質之吸著劑所做成之薄層板，於展開後可用 254nm 之紫外光確認之。

## 1-2 薄層層析法：

1-2-1 Aminopyrine, Sulpyrin, Caffeine, Phenacetin, Acetaminophen 之鑑別：

## 1. 薄層板：

- (1) Kieselgel HF<sub>254</sub>, 300 μ E. Merck.
- (2) Kieselgel GF<sub>254</sub>, 250 μ E. Merck.

## 2. 展開溶媒：

- S<sub>1</sub> : Ethyl Acetate : Ether = 4 : 1  
 S<sub>2</sub> : Strong Ammonia water : Methanol  
 = 1.5 : 100

S<sub>3</sub> : Cyclohexane : Acetone = 4 : 5

## 3. 顯示作用 (Visualization) :

- V<sub>1</sub> : Dragendorff Spray  
 V<sub>2</sub> : Potassium Permanganate Spray  
 V<sub>3</sub> : U.V. light (254 nm)

4. 結果 (Results)：將檢品溶液與標準溶液各別點滴於薄層板上，用展開溶媒 S<sub>1</sub> 展開，先用碘燼後，並噴以 Dragendorff Spray，此時檢品生成之色點，其顏色、形狀及 Rf 值與標準品比較而兩者相符時，即可初步判定檢品含有與標準品相同之西藥成分。若檢驗結果有疑問時，其檢品溶液標準品溶液及中藥材對照再以上述方法作對照試驗，確認之。

## 1-2-2 Ephedrine HCl Methylephedrine HCl Dextromethorphan HBr 之鑑別：

## 1. 薄層板：

- (1) Kieselgel HF<sub>254</sub>, 300 μ E. Merck.
- (2) Kieselgel GF<sub>254</sub>, 250 μ E. Merck.

## 2. 展開溶媒：

- S<sub>2</sub> : Strong Ammonia Water : Methanol  
 = 1.5 : 100.

## 3. 顯示作用：

- V<sub>1</sub> : Dragendorff Spray  
 V<sub>2</sub> : Potassium Permanganate Spray  
 V<sub>3</sub> : U.V. light (254 nm)

4. 結果：將檢品溶液及標準溶液各別點滴於薄層板上，用展開溶媒 S<sub>2</sub> 展開後以過錳酸鉀噴霧液噴霧，此時檢品生成之色點，其顏色、形狀及 Rf 值與標準品比較，若兩者相符時，即可初步鑑定檢品含有與標準品相同之西藥成分。若檢出結果有疑問時，其檢品溶液及中藥材對照液再以上述方法確認之。

## 1-3 分光吸收度測定法：

為求得更正確之結果，此時另用不同之溶媒系或改以薄層板 Kieselgel HF<sub>254</sub> 或 GF<sub>254</sub> 展開風乾後，于紫外線下觀察斑點，分別以小藥匙挖取標準品與檢品所呈之斑點部份之藥物，以乙醇 2ml 抽取三次，並以遠心分離機分離之。取上澄液用自動記錄

分光光度計測定其吸光度曲線，若兩者之吸光度曲線其最大及最小吸光度之波長一致時即可確認之。若測定結果尚有疑問時可另取較多量之檢品，再度抽取，分離，精製獲得較純粹之結晶，然後照上述方法重新操作確定之。

TABLE I Rf-Values of Various Antipyretics, Analgesics and Related Compounds in different solvent systems:

solvent system		
S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
		• 3
1.0		
0.8	2 • 3	
	.5	
0.6	.2 • 4 • 9	• 4 • 2
	.4 • 5 • 9	• 9 • 4 • 5
0.4	• 5 • 8	• 6 • 5
0.2		• 6
0	• 6	

Remarks:  
 2 : Acetaminophen  
 3 : Phenacetin  
 4 : Aminopyrine  
 5 : Sulpyrine  
 6 : Dextromethorphan Hydrobromide  
 7 : Ephedrine Hydrochloride  
 8 : Methylephedrine Hydrochloride  
 9 : Caffeine

S<sub>1</sub> : Ethyl Acetate : Ether = 4 : 1  
 S<sub>2</sub> : Strong Ammonia Water : Methanol = 1.5 : 100  
 S<sub>3</sub> : Cyclohexane : Acetone = 4 : 5

TABLE 2 hRf-Values and Color of Spots for some Antipyretics, Analgesics and Related Compounds

No.	Compound	Developer			Visualization			Shape of Spot
		S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	U.V. (254nm)	A	B	
2	Acetaminophen	61	83	58	+	—	—	yellow round
3	Phenacetin	80	81	95	+	—	—	yellow round
4	Aminopyrine	47	59	66	+	pink	—	round
5	Sulpyrine	40	72	29	+	orange	yellow	— round
6	Dextromethorphan Hydrobromide	6	29	18	—	orange	yellow	— round
7	Ephedrine Hydrochloride	—	32	—	—	—	yellow	— round
8	Methylephedrine Hydrochloride	—	36	—	—	—	yellow	— extended
9	Caffeine	37	58	43	+	pink	—	round

## Remarks :

A : Dragendorff Spray

B : Potassium Permanganate Spray

C : Iodine Vapor

Table 3 : Absorption of UV of some Antipyretics, Analgesics and Related Compounds

No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		Max.	Min.	
2	Acetaminophen	248	—	Ethanol
3	Phenacetin	250	—	"
4	Aminopyrine	276, 236	255	"
5	Sulpyrine	243	—	"
6	Dextromethorphan Hydrobromide	286, 278	284	"
7	Ephedrine Hydrochloride	262.5, 256.5, 251	260, 253	"
8	Methylephedrine Hydrochloride	262.5, 256.5, 251	261, 253	"
9	Caffeine	273	245	"

第二報 中藥風濕鎮痛類製劑摻加西藥成分之  
檢驗法

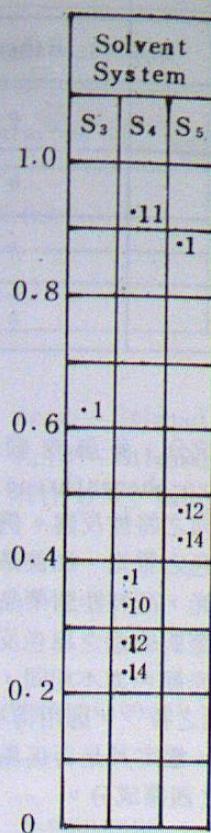
## 前 言

市售中藥製劑中，以風濕鎮痛類之品種最多，且為國內外銷售最廣的一類，部份廠商為競銷圖利，加強其

藥效，可能摻加氫化腎上腺皮質素 (Prednisolone), 9  $\alpha$ -氟 - 16  $\alpha$  - 甲基去氫化腎上腺皮質素 (Dexamethasone), 吡唑丁烷 (Phenylbutazone), 羅化吡唑丁烷 (Oxyphenbutazone), 水楊酸胺 (Salicylamide) 及氨基比林 (Aminopyrine) 等西藥成分。

上述六種西藥中，Prednisolone 及 Dexamethasone 係屬於 Steroid 系，Phenylbutazone, Oxyphenbutazone 及 Aminopyrine 係屬於 Pyrine 系，而 Salicylamide 則屬水楊酸系；其成份之分離及鑑別法之原理與上述第一報相同。

TABLE 4 Rf-Values of Various Adrenal Cortex Hormones, Analgesics and Related Compounds in different solvent systems



Remarks:

- 1: Salicylamide
- 10: Oxyphenbutazone
- 11: Phenylbutazone
- 12: Dexamethasone
- 14: Prednisolone

S<sub>3</sub> : Cyclohexane : Acetone = 4 : 5

S<sub>4</sub> : Benzene : Ethanol = 9 : 1

S<sub>5</sub> : Methylene Chloride : Dioxane : Water = 2 : 1 : 1

TABLE 5 hRf-Values and Color of Spots for some Adrenal Cortex Hormones, Analgesics and Related Compounds

No.	Compound	Developer			Visualization					Shape of spots
		S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	S <sub>5</sub>	UV (254 nm)	A	B	C	D	
1	Salicylamide	63	38	88	+	violet	—	—	—	round
10	Oxyphenbutazone	—	33	—	+	—	brownish yellow	—	—	round
11	Phenylbutazone	—	91	—	+	—	yellow	—	—	round
12	Dexamethasone	—	26	48	+	—	bright-green	blackish brown	pink	S <sub>4</sub> : oval S <sub>5</sub> : round
14	Prednisolone	—	23	43	+	—	bright-brown	brown	pink	S <sub>4</sub> : oval S <sub>5</sub> : round

A: Ferric Chloride Spray

B: Vanillin in Sulfuric Acid Solution (Heated at 110 °C for 10 minute after Spraying)

C: Sulfuric Acid-Ethanol Spray (Heated at 110 °C for 10 minutes after Spraying then detected with U.V. lamp)

D: DPST [2.5-Diphenyl-3(-4-styrylphenyl)Tetrzsolum Chloride] Spray

Table 6: Absorption of UV of some Adrenal Cortex Hormones, Analgesics and Related Compounds

No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		Max.	Min.	
1	Salicylamide	235, 302	257	Ethanol
10	Oxyphenbutazone	266	"	"
11	Phenylbutazone	238	"	"
12	Dexamethasone	240	"	"
14	Prednisolone	240	"	"

### 第三報 中藥補腎、滋養類製劑摻加西藥成分之 檢驗法

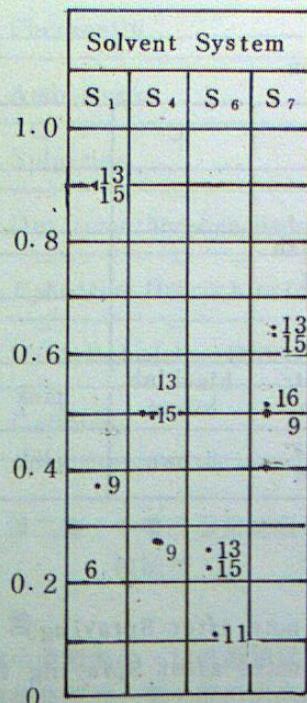
前 言

廠商爲加強補腎滋養類中藥製劑之藥效，可能摻加甲基睪丸素 (Methyltestosterone)、睪丸素 (Testosterone)、育亨賓 (Yohimbine)、及咖啡驗 (Caffeine) 等西藥成分。惟此類中藥製劑多爲動物性及植物性生藥之方劑，其中含有類固醇 (Steroid)，生物驗 (Alkaloid) 及其他成分，而類固醇遠較其他成分如 Alkaloid 等爲複雜，因此對此類中藥製劑摻加西藥成分之鑑定，需利用迅速且正確之薄層層析法分離確認之。若檢品中含有西藥成分時，復以分光吸光度測定法進行。

加以求證。

性賀爾蒙類藥物之成分，多屬於類固醇類，具有 Cyclopentanoperhydro-phenanthrene 之共同結構，故在化學反應上具有共同之特性反應。例如不同之檢品滴加硫酸則生成不同顏色之螢光，即使是微量如  $\text{mc g}$ ，滴加硫酸亦能產生螢光，此特性對藥品鑑定有很大的裨益。各種不同之賀爾蒙對硫酸之呈色反應與被紫外光線照射所激起產生之螢光顏色亦不相同，如 Table 8 所示。故利用類固醇類之特性，應用薄層層析法更換不同之溶媒系統加以分離，鑑定其是否係屬中藥材本身之類固醇成分，或摻加之西藥成分。

Table 7 Rf-Values of Various Androgenic Hormones and Related Compounds in different solvent systems.



### Remarks :

## 9: Caffeine.

### 13: Methyltestosterone.

## 15: Testosterone.

### 16: Yohimbine.

$S_1$  : Ethyl Acetate : Ether = 4 : 1

S<sub>4</sub> : Benzene : Alcohol = 9 : 1

S<sub>6</sub> : Benzene : Alcohol = 98 : 2

### S<sub>7</sub> : Methanol

Table 8 hRf- Values and Color of spots for some Androgenic Hormones and Related Compounds

No.	Compound	Developer				Visualization			Shape of Spots
		S <sub>1</sub>	S <sub>4</sub>	S <sub>6</sub>	S <sub>7</sub>	UV (254nm)	A	B	
13	Methyltestosterone	90	50	23	65	+	Yellowish-orange	Yellow fluorescence	Round
15	Testosterone	90	49	21	63	+	Green	Yellow fluorescence	"
16	Yohimbine	—	—	—	52	Bluish green	—	—	"
9	Caffeine	37	27	11	50	+	—	—	"

Remarks :

A: Sulfuric Acid - Ethanol Spray (Heated at 110°C for 10 minutes after spraying)

B: Sulfuric Acid - Ethanol Spray (Heated at 110°C for 10 minutes after spraying, then detected with U.V. lamp)

Table 9 Absorption of UV of some Androgenic Hormones and Related Compounds

No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		Max.	Min.	
13	Methyltestosterone	238	—	Ethanol
15	Testosterone	238	—	"
16	Yohimbine	274、224	246	"
9	Caffeine	273	—	"

## 第四報 中藥調經理帶類製劑摻加西藥成分之檢驗法

## 前言

調經理帶類可能摻加之西藥成分有四種：Progesterone, Estradiol, Ethinylestradiol 及 Metronidazole，前三種屬於女性荷爾蒙製劑，其結構式亦屬 Steroid 類，故檢驗方法類同第三報所述。

Table 10 Rf-Values of Various Estrogenic Hormones and Related Compounds in different solvent systems

Solvent System		
	S <sub>2</sub>	S <sub>4</sub>
1.0		
0.8		
19.17		
18.18		
0.6		17
17.20		
0.4		
19		
0.2		
18		
19		
0		

Remarks :

17 : Progesterone

18 : Estradiol

19 : Ethinylestradiol

20 : Metronidazole

S<sub>2</sub> : Methanol : Strong Ammonia Water = 100 : 1.5S<sub>4</sub> : Ethanol : Benzene = 1 : 9S<sub>8</sub> : Chloroform : Ethyl Acetate = 80 : 20

Table 11 hRf- Values and Color of spots for some Estrogenic Hormones and Related Compounds

No	Compound	Developer			Visualization			Shape of spots
		S <sub>2</sub>	S <sub>4</sub>	S <sub>8</sub>	UV (254 nm)	A	B	
17	Progesterone	67	76	61	+	Yellow	Yellow fluorescence	Round
18	Estradiol	70	73	35	+	Pink	Pink	"
19	Ethinylestradiol	75	43	31	+	Pink	Pink	"
20	Metronidazole	66	16	—	+	—	—	"

Remarks :

A: Sulfuric Acid - Ethanol Spray (Heated at 110°C for 10 minutes after spraying)

B: Sulfuric Acid - Ethanol Spray (Heat at 110 °C for 10 minutes after spraying then detected with U.V. lamp )

Table 12 Absorption of UV of some Estrogenic Hormones and Related Compounds

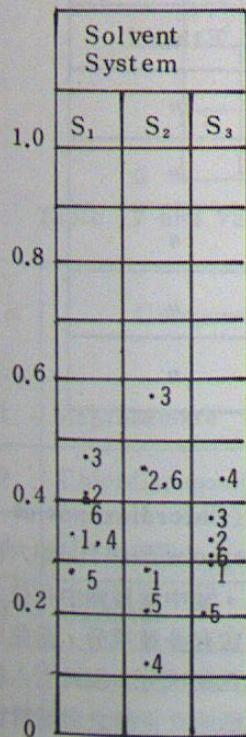
No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		Max	Min	
17	Progesterone	240	—	Ethanol
18	Estradiol	280	—	"
19	Ethinylestradiol	280	—	"
20	Metronidazole	277	—	0.1 N Hydrochloric Acid

第五報 中藥解毒類中藥製劑可能摻加西藥成分之檢驗法  
前 言

解毒類中藥製劑可能摻加之西藥成分以磺胺劑為主，中藥製劑中可能摻加之磺胺劑，本報告係利用薄層層析法與分光吸收度法來鑑定之，其操作法請詳閱第一報所述。

，常見者有 Sulfadiazine (磺胺嘧啶)，Sulfamerazine (磺胺甲基嘧啶)，Sul famethazine (磺胺二甲基嘧啶)，Sulfisoxazole (異坐磺胺)，Sulfathiazole (磺胺噻唑) 及 Sul famethoxypyridazine (磺胺甲氧基噁唑)；均為 Sul fanilamide (對氨基苯磺醯胺) 之衍生物。

Table 13 Rf-Values of Various Sulfa Drugs in different solvent systems



## Remarks :

- 1 : Sulfadiazine
- 2 : Sulfamerazine
- 3 : Sul famethazine
- 4 : Sulfisoxazole
- 5 : Sulfathiazole
- 6 : Sul famethoxypyridazine

S<sub>1</sub> : Toluene : Chloroform : Glacial Acetic Acid : Water = 20 : 20 : 10 : 0.5

S<sub>2</sub> : O-Dichlorobenzene : Acetone : 0.5N Ammonia Solution = 20 : 30 : 1

S<sub>3</sub> : Iso-Octane : Methyl Ethylketone = 1 : 1

Table 14 hRf-Values and Color of spots for some Sulfa Drugs

No.	Compound	Developer			Visualization			Shape of spots
		S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	UV (254 nm)	A	B	
1	Sulfadiazine	35	29	30	+	yellow	pink	round
2	Sulfamerazine	41	46	33	+	yellow	pink	round
3	Sulfamethazine	47	58	38	+	yellow	pink	round
4	Sulfisoxazole	35	14	43	+	yellow	pink	round
5	Sulfathiazole	28	21	20	+	yellow	pink	round
6	Sulfamethoxypyridazine	40	46	31	+	yellow	pink	round

Remarks:

A : P-Dimethylaminobenzaldehyde-Spray

B : P-Dimethylaminocinnamaldehyde T.S.

Table 15 Absorption of  $\mu$ V of Sulfa Drugs

No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		max.	min.	
1	Sulfadiazine	270	—	Ethanol
2	Sulfamerazine	271	—	"
3	Sulfamethazine	269	—	"
4	Sulfisoxazole	268	—	"
5	Sulfathiazole	288, 259	268, 237	"
6	Sulfamethoxypyridazine	267	—	"

## 第六報 中藥精神神經安定類製劑摻加西藥成分之檢驗法

### 前言

中藥精神神經安定類製劑中，可能摻加之西藥者：以巴西妥 (Barbital)，苯巴比妥 (Phenobarbital)，西可巴比妥鈉 (Sodium Secobarbital)，二氮平 (

Diazepam)，鹽酸氯二氮平 (Chlordiazepoxide Hydrochloride)，美普巴邁 (Meprobamate)，等六種成分較為常見，並加以分析研究，惟中藥製劑中往往含有多少種藥材，而每一種中藥材又含有多少種成分，致使更難以確認，或判定其是否係摻加西藥成分。因此吾人研究其所摻入之西藥成分，除利用迅速且正確之薄層層析法確

認外，更以分光吸光度測定法分析之。我們了解物理或化學性質上之不同，在化學上 Barbital, Phenobarbital 及 Sodium Secobarbital 是屬於 Barbituric acid 系，Diazepam 及 Chlordiazepoxide Hydrochloride 是屬於 Benzodiazepine 系，Meprobamate 是屬於 Carbamate 系，各系之性質不同，對各種試藥之反應亦異，故更換不同之溶媒系統加以展開分離時，選擇再現性較佳之系統作為各成分之分離鑑別之用。

因此利用其化學特性，檢品經用薄層板展開後，用紫外

光照射所產生之吸收斑點，強弱不一，或試液反應呈色不一，故應用薄層層析法加以分離和呈色，其色點與標準品作 Rf 值，顏色及形狀之比較。並利用紫外光照射在薄層板上有吸收斑點，再以小藥匙挖取各成分之色點，各別溶于所用之溶媒中，以遠心分離機分離，取上澄液，復以自動記錄分光光度計測定其吸光度曲線，若其曲線上所現之最大與最小吸光度之波長與標準品所劃者相符，即可判定之。復以檢品溶液與中藥材對照液作對照分析，以免中藥材成分影響分析結果。

Table 16 Rf-Values of some Various Hypnotics, Sedatives and Related Compounds

Solvent System			
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
1.0			• 6
			• 5
			• 4
			• 3
0.8			
	• 3		
		• 3	
0.6			• 6
0.4			
	• 6	• 5	
	• 4		
0.2	• 5		• 1
	• 2		
	• 1	• 1	• 2
0			

Remarks :

- 1 : Meprobamate
- 2 : Chlordiazepoxide Hydrochloride
- 3 : Diazepam
- 4 : Barital
- 5 : Phenobarbital
- 6 : Sodium Secobarbital

S<sub>1</sub>: Benzene: Ethanol = 9:1

S<sub>2</sub>: Chloroform: Acetone = 9:1

S<sub>3</sub>: Chloroform: Ethyl Acetate = 1:1

Table 17 hRf Values and Color of spots of some Hypnotics, Sedatives and Related Compounds

No.	Compound	Developer			Visualization			Shape of spots	
		S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	UV (254 nm)	A	B		
1	Meprobamate	8	8	21	—	—	yellow	—	Round
2	Chlordiazepoxide HCl	25	12	9	+	—	—	orange	"
3	Diazepam	69	63	87	+	—	—	orange	"
4	Barital	26	33	88	+	white-gray	—	—	"
5	Phenobarbital	28	35	89	+	white-gray	—	—	"
6	Sodium Secobarbital	31	52	92	+	white-gray	—	—	"

Remarks :

A: Mercurous Nitrate

B: Vanillin in Sulfuric Acid Solution

C: Dragendorff Spray

Table 18 Absorption of U.V. of some Hypnotics Sedatives and Related Compounds

No.	Compound	U.V. absorption (nm)		Solvent
		max.	min.	
1	Meprobamate	240	—	Sulfuric Acid
2	Chlordiazepoxide Hydrochloride	262、246	—	0.1 N Sodium Hydroxide
3	Diazepam	287、242	262	2 N Hydrochloric Acid
4	Barbital	245	—	0.1 N Sodium Hydroxide
5	Phenobarbital	250	—	"
6	Sodium Secobarbital	240	—	"

### 丙、結果與討論

#### (I) 結論：

##### 1. 建立一完整系統之檢驗方法：

中藥製劑中摻加西藥成分之檢驗，在目前對嫌疑偽、劣、禁藥品處理過程中是件重要的問題，藥物藥商管理法第十四條第一、二款之規定，中藥製劑中未經核准，不得摻加西藥成分，為配合藥政管理，並加強檢驗業務及研究發展，吾人首先就當時摻加西藥問題較為嚴重之中藥感冒鎮咳類、風濕鎮痛類及補腎滋補類等中藥製劑作為研究對象（請參閱第一、二、三報）；其後為配合業務上之需要，繼續從事中藥調經帶類、解毒類及精神安定類製劑陸續研究逐步完成（請參閱第四、五、六報）。

本研究報告按上述六種中藥製劑類別，分為第一至六報，並以摻加西藥成分按物理、化學性質各別敘述，本研究計劃係應用迅速且正確之薄層層析法分離並予確認摻加之西藥成分，因中藥製劑成分繁雜，惟恐中藥材本身亦會產生與西藥成分類似反應，影響檢驗結果，吾人在實驗過程中特別謹慎，配製各種標準品溶液，中藥材對照液及加入西藥標準品之中藥材對照液做對照試驗，並更換不同之溶媒系統及發色劑，加以檢討確認，若呈陽性反應者，復由螢光薄層板挖取斑點粉末，經抽取、精製，再測定U.V.光譜圖比對鑑定之。

例如：(1) Aminopyrine, Sulpyrine及Caffeine三種成分，用薄層法展開，以Dragendorff Spray噴射，即均生成紅褐色色點，因其Rf值各不同，獲得三者圓滿的分離與確認。

(2) Ephedrine HCl, Methylephedrine HCl及

Dextromethorphan HBr三種成分，因三者色點之顏色均呈黃色且形狀及Rf值極相近不易辨別，因此更換不同溶媒系統（如Strong Ammonia water: Methanol: Acetic Acid = 1.5 : 100 : 1）及發色劑（如Dragendorff spray）則獲得良好的效果。

(3) Prednisolone及Dexamethasone因摻加成分之量極微，故在鑑定上甚為困難，除用較多量的檢品外，在操作上應特別細心處理，以D.P.S.T. Spray噴射則生成粉末紅色色點，其靈高。

(4) Methyltestosterone及Testosterone在展開後，以乙醇：硫酸（1:1）混合液噴射，前者呈橘黃色色點，後者呈綠色，若在紫外光激下則二者均產生明亮之黃色螢光，可迅速獲得鑑定結果。

(5) Progesterone及Estradiol以TLC法展開後，用乙醇：硫酸（1:1）混合液噴射，前者呈黃色色點，後者呈粉紅色色點，若在紫外光照射下，則前者呈黃色螢光，後者為粉紅色色點，為鑑定上一大特點。

(6) Sulfadiazine, Sulfamerazine, Sulfisoxazole, Sulfathiazol, Sulfamethazine及Sulfamethoxypyridazine經展開後，如Table 13所示，其Rf值極相近且經呈色後色點皆一樣，不易識別，因此更換不同溶媒系統（如Toluene: Chloroform: Glacial Acetic Acid: Water = 20:20:10:0.5）。

(7) Meprobamate用薄層法展開後在紫外光線下

無吸收斑點，必須以 Vanillin-Sulfuric Acid Spray 噴射，則呈黃色斑點，如再加熱至 110°C 則變為紫色斑點，其鑑定法為薄層層析法操作上之另一種應用方式。

## 2. 對嫌疑偽、劣、禁藥物檢驗工作之成果：

由於本研究工作完成訂定中藥製劑中摻加西藥檢驗方法，曾為配合本局檢驗業務，經歷年來從事於嫌疑偽、劣、禁藥品之檢驗工作，例如司法、警察及有關衛生行政機關檢送之涉偽藥品共計 4,267 件，經上述檢驗方法檢驗結果不合格者有 356 件，其不合格百分率為 8.3%。由六十三年至六十九年間不合格率有逐年顯著下降之趨勢。由其實際操作鑑定結果顯示本試驗法操作簡單、迅速，且鑑定結果正確，其準確性高已獲得良好之成果（請參閱附表一）。

自民國 64 年至 70 年間抽驗中藥製劑，經檢驗不合格者共計有 249 件，分析其原因發現摻加核准外西藥成分者計有 214 件，其比例佔 85.9%，（請參閱附表二）。

## 3. 摻加西藥成分之分析：

(1) 自民國六十三年六月至九月間實際從事檢驗中藥感冒鎮咳類、風濕鎮痛類及補腎滋補類三種製劑共計 642 件，不合格者 91 件，其不合格百分率佔 14.2%，其中風濕鎮痛類 49 件（佔 19.4%）為最高，補腎滋補類 34 件（佔 17.0%）次之，以感冒鎮咳類 2 件最低（請參閱附表三）。

上述三種製劑中摻加西藥成分，業已檢出者，共有 Salicylamide 等 18 種，其中以風濕鎮痛類摻加 Phenylbutazone 成分者 28 件，Prednisolone 成分者 13 件，Aminopyrine 成分者 5 件，Acetaminophen 成分者 4 件，Salicylamide 成分者 7 件，感冒鎮咳類 Salicylamide 成分者 2 件，Sulpyrine 成分者 1 件，Prednisolone 成分者 3 件，Methyltestosterone 成分者 1 件，補腎滋補類摻加 Methyldtestosterone 成分者 27 件，Caffeine 成分者 5 件，Aminopyrine 成分者 1 件，Prednisolone 成分者 1 件。

其中以風濕鎮痛類含 57 件佔 51.4% 最為嚴重，其次為補腎滋補類含 40 件，佔 36.3%，感冒鎮咳類含 9 件，佔 8.1%（請參閱附表四）。

(2) 迄至民國七十年八月間政府為加強為民服務，行政院衛生署及各縣市衛生局陸續成立消費者服務中心，自該中心成立後，由於該中心或有關單位送驗檢品中經檢驗摻加西藥成分之件數及種類均告增多，究其原因經彙集消費者服務中心、有關單位抽驗及本局抽購等有關詳細資料加以分類統計之結果，發現來源繁雜，摻加

西藥成分之件數自 70 年 9 至 11 月間 160 件中有 69 件含西藥 2 種或以上者佔 43.1%。除上述風濕鎮痛類等三種製劑既含有上述西藥成分外，尚含有抗炎、鎮痛、退熱之 Indomethacin，抗過敏症之 Chlorpheniramine Maleate，偏頭痛之 Antipyrine，鎮痛解熱之 Bucetin，氣喘之 Theophylline，利尿之 Hydrochlorothiazide，清肝解毒之 Sulfamethoxazole 及神經關節痛之 Ethoxybenzamide 等新西藥成分，其中又有抗生素之發現如 Chloramphenicol、Tetracycline 等成分。來源方面之統計尤以中醫診所、蛇類販賣店、草藥店、武道館等所謂配者為多，若此類藥劑服用過量或長期服用，則對人體具有不良之副作用，吾人不可不慎重處理，以提供有關單位今後取締及輔導廠商之參考，以利確保國民健康（請參閱附表五、六、七）。

## (II) 檢討：

### 1. 建立中藥製劑摻加西藥之檢驗方法：

本研究擬定之檢驗方法經實際使用於嫌疑偽、劣、禁中藥製劑之檢驗案件至今已達數仟件，經一系列之檢討結果，證明本法操作簡單、迅速、正確，且又經濟，似可作為中藥製劑摻加西藥檢驗方法之基準。

2. 本研究採用之試驗方法曾以常用中藥處方之各種製劑作為對照品，調換溶媒系統及發色劑，使試驗結果，不受中藥材本身成分之影響。

3. 本研究應用之薄層層析法，因其呈色之薄層板易脫落不易保存，且每次測定之 Rf 值不盡相同，為其最大的缺點，故每次試驗需與標準品做對照試驗。

4. 本研究係應用薄層層析法做初步的鑑定，後以分光吸光度測定法做進一步的確認。為使鑑定更為精確，吾人計劃繼續以紅外線吸收光譜分析法、氣相層析法及高速液相層析法等加以求證，必要時進一步測定其含量，俾使更為完美。

附表一 歷年來抽驗中藥製劑結果統計表

年 度 件 數 結 果	合 計	合 格	不 合 格		備 註
			件 數	百分率(%)	
總 計	4267	3911	356	8.3	
六十二年	382	338	44	11.5	前台灣省衛生試驗所
六十三年	513	450	63	12.3	"
六十四年	672	579	93	13.8	"
六十五年	514	480	34	6.6	"
六十六年	353	331	22	6.2	"
六十七年	642	618	24	3.7	"
六十八年	368	353	15	4.1	藥物食品檢驗局 (67年9月20日起)
六十九年	341	326	15	4.4	"
七十一年	482	436	46	9.5	"

附表二 歷年來抽驗中藥製劑檢驗案件不合格原因分析表

年 度 件 數 項 目	合 計	外 觀 及一般檢查不符	成份不足或摻加 藥	含 量 不 足	其 他	
					不 合 格 件 數	佔 比 率 (%)
總 計	249	30	214	0	5	2
六十四年	93	3	90	0	0	0
六十五年	34	0	34	0	0	0
六十六年	22	7	13	0	2	9
六十七年	24	5	16	0	3	12
六十八年	15	2	13	0	0	0
六十九年	15	1	14	0	0	0
七十一年	46	12	34	0	0	0

附表三 六十三年間中藥製劑摻加西藥成分檢驗統計表

(63年1至9月份)

件 數 類 別 計 算 果	總 計	感 冒 鎮 咳 類	風 濕 鎮 痛 類	補 腎 滋 補 類	其 他
合 計	642	42	252	200	148
合 格	551	40	203	166	142
不 合 格	91	2	49	34	6
不 合 格 百 分 率 (%)	14.2	4.8	19.4	17.0	4.1

附表四 六十三年間中藥製劑摻加西藥成分分析表

(63年1至9月份)

檢驗 西藥 項目	件 數	製劑類別	總 計	感 冒 鎮 咳 類	風 濕 鎮 痛 類	補 腎 滋 養 類	其 他 製 劑
編號	合 計		111	9	57	40	5
1	Salicylamide		9	2	7	—	—
2	Acetaminophen		5	1	4	—	—
3	Phenacetin		—	—	—	—	—
4	Aminopyrine		7	—	5	1	1
5	Sulpyrin		1	1	—	—	—
6	Dextromethorphan HBr		—	—	—	—	—
7	Ephedrine		—	—	—	—	—
8	Methylephedrine		—	—	—	—	—
9	Caffeine		5	—	—	5	—
10	Oxyphenbutazone		—	—	—	—	—
11	Phenylbutazone		30	—	28	1	1
12	Dexamethasone		—	—	—	—	—
13	Methyltestosterone		27	—	—	27	—
14	Prednisolone		17	3	13	1	—
15	Testosterone		—	—	—	—	—
16	Yohimbine		—	—	—	—	—
17	Sulfa-drugs		3	—	—	—	3
18	其 他		7	2	—	5	—

備註：本表所列件數係包括一件製劑中摻有二種以上之西藥成分。

附表五 衛生署消費者服務中心暨有關單位送驗檢體檢驗結果統計表 (70年9至11月止)

類別 件數 結果	合計	未含西藥成分	摻加西藥成分		備註
			件數	百分率(%)	
總計	160	91	69	43.1	
感冒鎮咳類	31	22	9	29.0	包括氣喘類及小兒驚風藥類等
風濕鎮痛類	68	26	42	61.8	
補腎滋養類	29	23	6	20.7	包括調經理帶類等
健胃止瀉類	5	4	1	20.0	
其他	27	16	11	40.7	包括清肝解毒類及精神安定類等

附表六 消費者服務中心等單位送驗檢體摻加西藥成分分類表 (70年9至11月止)

編號	件數 類別 檢出西藥成分	總計	感冒鎮咳類	風濕鎮痛類	補腎滋養類	其他
1	Acetaminophen	15	3	8	1	3
2	Aminopyrine	7	—	7	—	—
3	Antipyrine	2	—	2	—	—
4	Bucetin	1	—	1	—	—
5	Caffeine	19	2	11	2	4
6	Chloramphenicol palmitate	2	1	—	—	1
7	Dexamethasone	3	—	—	3	—
8	Hydrochlorothiazide	1	—	—	—	1
9	Indomethacin	7	—	6	1	—
10	Ethoxybanzamide	1	—	—	1	—
11	Methyltestosterone	2	—	—	1	1
12	Phenacetin	10	2	8	—	—
13	Phenylbutazone	28	2	26	—	—
14	Prednisolone	6	2	1	—	3
15	Salicylamide	3	—	3	—	—
16	Sulfamethoxazole	1	1	—	—	—
17	Theophylline	2	2	—	—	—
18	Tetracycline	1	—	—	—	1
19	其他	3	1	2	—	—

備註：本表所列件數係包括一件檢體中摻有二種以上之西藥成分。

參考文  
1) E.G.C.  
2) E. Stahl  
3) Randerath  
4) Bobbitt  
5) 原昭二：薄  
6) 石川正幸：薄  
7) 日本公定書協  
8) Chemical A  
9) The United  
10) The Japanese  
11) Karel Macek

附表四 行政院衛生署消費者服務中心暨有關單位送驗檢體來源分類統計表 (70年9至11月止)

類別 件數 結果	合計	未含西藥成分	摻加西藥成分		含西藥成分總百分率(%)
			件數	百分率(%)	
總計	160	91	69	43.1	100.0
中醫診所	31	22	9	29.0	13.0
中、西藥房	28	15	13	46.4	18.8
草藥店	13	6	7	53.8	10.1
武道館	12	7	5	41.7	7.2
蛇類販賣店	10	2	8	80.0	11.6
其他	66	39	27	40.9	39.1

## 參考文獻：

- 1.) E. G. C. Clarke : Isolation and Identification of Drugs V01. I & II ( 1975 )
- 2.) E. Stahl : Thin-Layer Chromatography ( 1977 )
- 3.) Randerath : Thin-Layer Chromatography ( 1963 )
- 4.) Bobbitt : Thin-Layer Chromatography ( 1963 )
- 5.) 原昭二：薄層クロマトグラフー第二集，化學の領域，增刊No 64 ( 1964 )
- 6.) 石川正幸：薄層クロマトグラフー（基礎と應用）第五版 ( 1972 )
- 7.) 日本公定書協會編集：醫藥品製造指針（追補）( 1971 )
- 8.) Chemical Abstract ( 1952 )
- 9.) The United State of Pharmacopoeia XX ( 1980 )
- 10.) The Japanese Pharmacopeia X ( 1981 )
- 11.) Karel Macek : Pharmaceutical applications of thin-layer and Paper Chromatography ( 1972 )

以  
filtr  
水及眼  
，陽性  
性率為  
若以腐  
中外資  
性率為  
。若以  
者之陽  
陽性率  
性率則  
眼睛是  
好感，且眼  
，處在附着  
被污染之可  
備之藥物。  
建重點之一  
赴台灣地區  
是否完全，

#### 材料

##### 1 培養基

(1) Flu

) —

閑附

(2) Soyb

) —

參閱

##### 2 稀釋液

(1) 稀釋

(2) 稀釋

##### 3 取樣—

牌或同

基用量

檢

10

以

10

眼藥膏

##### 4. 濾膜—

有下列

(1) SM