

Angle

中藥製劑參加西藥之檢驗研究 第七報 中藥降壓利尿類製劑參加西藥成分之檢驗法

鄭建詒 鄭守訓 秦 玲 蔡明哲

摘 要

本檢驗法旨在鑑定中藥降壓利尿類製劑可能參加之西藥成分。將檢品經抽取處理後，用薄層層析法與標準品及中藥對照品作對照試驗，若呈「陽性」反應者，即挖取層析斑點再抽取、精製並測繪UV吸收光譜等比對鑑定之。此方法迅速、精確，可供作不法藥物之檢驗基準。

前 言

自本局成立以來，由司法、警察及有關衛生行政機關送驗中藥製劑共計2,506件，不合格者220件，佔8.8%，經將其不合格原因加以檢討發現，參加核准外西藥成分者計有200件，佔總不合格案件之90.9%；其中發現部份降壓利尿類中藥製劑含有Hydrochlorothiazide、Aminophylline等西藥成分，故為防患未然繼續研擬本試驗法。

降壓利尿類中藥製劑可能參加之西藥成分以胺非林(Aminophylline)，苄基二氫氯苯噻(Benzylidihydrochlorothiazide)，氯苯噻(Chlorothiazide)，鹽酸弗西邁(Furosemide Hydrochloride)，鹽酸高壓沈(Hydralazine Hydrochloride)，氫氯苯噻(Hydrochlorothiazide)，鹽酸普勒若沂(Prazosine Hydrochloride)，鹽酸普潘奈(Propranolol Hydrochloride)，蛇根檢(Reserpine)及蘆葶(Rutin)等十種成分較為常見。吾等利用迅速且正

確之薄層層析法，更以分光吸光度測定法等加以鑑定。

材 料 與 方 法

一、材料

(一)儀器與器具：

1. 薄層分析裝置 (Thin-Layer Chromatography Apparatus; Swiss, Camag)。
2. 紫外燈 (UV lamp; 254 nm, 366 nm)。
3. 自動記錄分光光度計 (Double Beam Spectrophotometer; Japan, Shimadzu UV-200)。
4. Microcaps (Drummond Scientific Co; USA)。

(二)標準品：

Aminophylline, Benzylidihydrochlorothiazide, Chlorothiazide, Furosemide HCl, Hydralazine HCl, Hydrochlorothiazide, Prazosine HCl, Propranolol HCl

中藥降壓利尿製劑參加西藥成分之檢驗法

Reserpine 及 Rutin。

(二) 試藥與試液：

1. 強氨水 (Strong Ammonia Water)，甲醇 (Methanol)，正一丁醇 (n-Butanol)，醋酸 (Acetic Acid)，次硝酸鉍 (Bismuth Subnitrate)，鹽酸 (Hydrochloric Acid)，高錳酸鉀 (Potassium Permanganate)，Iodoplatinate 均為特級試藥。

2. Dragendorff's Spray¹：取次硝酸鉍 2 g 溶於少量鹽酸後，加氨水，將所生成氫氧化鉍之沈澱物過濾並經水洗後，再溶於少量鹽酸。使用時，加含有碘化鉀 2 g 之 60% 醋酸溶液至 50ml，即得。

3. Acidified Iodoplatinate Spray²：取 Platinic Chloride 0.25 g 及碘化鉀 5 g，加水溶成 100 ml 後，再加鹽酸 2 ml，即得。

4. Potassium Permanganate Spray³：取高錳酸鉀 1 g 加水溶成 100 ml，即得。

(三) 中藥對照品：依下列目前市售降壓利尿類中藥製劑中常用之處方調配之³：

1. 處方(一)：大柴胡湯加味

柴胡	12 mg	生薑	4 mg
大黃	8 mg	大棗	4 mg
枳實	12 mg	夏枯草	12 mg
半夏	12 mg	杜仲	16 mg
黃芩	12 mg	黃連	8 mg
芍藥	12 mg		

2. 處方(二)：茵陳五苓散

茵陳蒿	0.7 g	白朮	0.9 g
澤瀉	1.0 g	茯苓	0.9 g
豬苓	0.9 g	桂皮	0.6 g

3. 處方(三)：導水茯苓湯

赤茯苓	0.5 g	大腹皮	0.2 g
麥門冬	1.0 g	木瓜	0.3 g
澤瀉	0.5 g	陳皮	0.2 g
白朮	0.5 g	縮砂仁	0.2 g
桑白皮	0.2 g	木香	0.2 g
紫蘇葉	0.2 g	燈心草	0.2 g
檳榔	0.3 g		

(四) 檢體：由北、中、南三區價購市售中藥降壓利尿類製劑 43 件。

二、方法：

(一) 薄層層析法²

1. 檢品溶液之調製：取檢品約 20 粒 (或一日服用量)，粉碎後加適當溶媒置水鍋上抽提、過濾。取濾液濃縮至約 10 ml，作為檢品溶液。

2. 標準品溶液之調製：各別精確稱取 Aminophylline 等西藥標準品各 20 mg，加適當溶媒溶成 10 ml，作為標準品溶液。

3. 中藥材對照液之調製：依處方(一)、(二)、(三)配成之方劑經粉碎或細切後，各別稱取 50 g，分別置入迴流冷凝器內，加適當溶媒，置於水鍋上加熱抽取約 3 ~ 4 小時。抽出液過濾後，將濾液濃縮至 70 ml，作為中藥材對照液。

4. 加入西藥標準品之中藥材對照液之調製：取 Aminophylline 等西藥標準品溶液各 5 ml，分別各加中藥材對照液 5 ml，即得。

5. 薄層板之製作：取 Kieselgel GF₂₅₄ 於 20 × 20 cm 之玻璃板上調製為厚 300 μ 之薄層，放置於室溫約 20 分鐘後於 105 ~ 110 °C 乾燥 1 小時，使其活性化，置乾燥器中放冷，保存備用。

6. 檢品溶液之點滴：以距薄層板下端約 2 cm 處為起線，用毛細管或微量吸管分別吸取檢品溶液及各種標準品溶液各約 5 μl 點於起線上，各點應

1. Aminophylline Reference Standard
2. Reference Preparation of Chinese Herb and Aminophylline Reference Standard
3. Sample

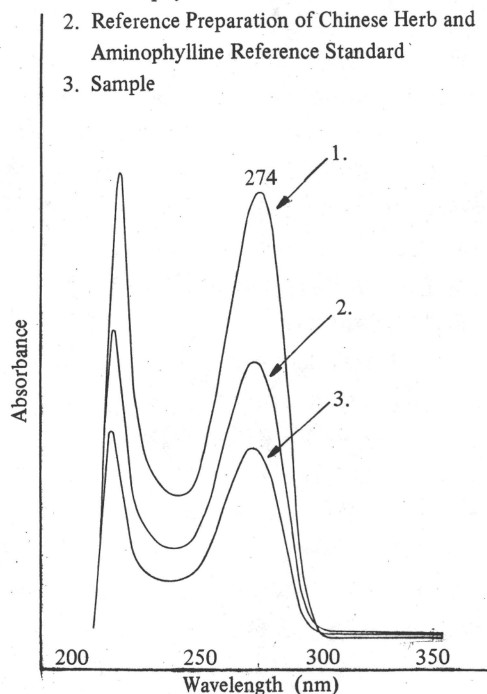


Fig. 1. UV-Spectrum of Aminophylline

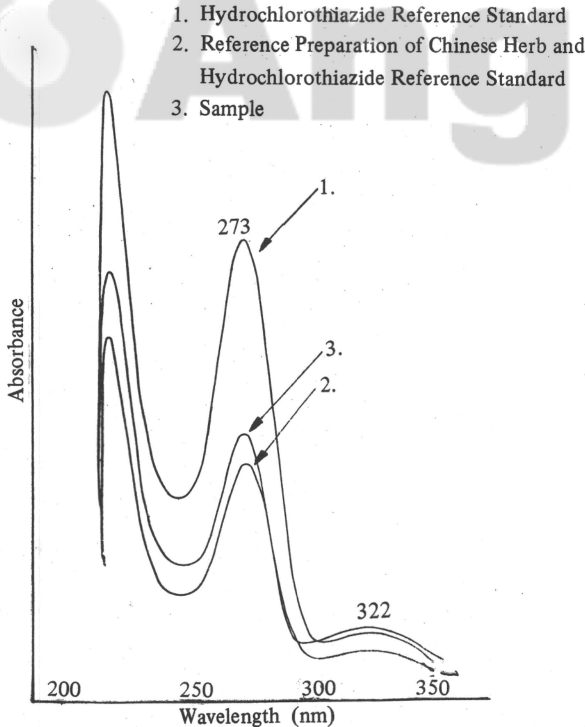


Fig. 2. UV-Spectrum of Hydrochlorothiazide

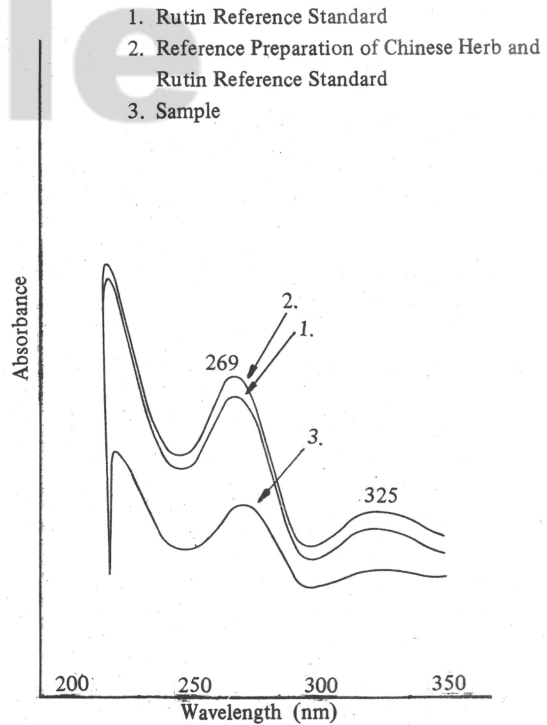


Fig. 3. UV-Spectrum of Rutin

相距約 1.5 cm 風乾。

7. 展開：將已點滴並風乾之薄層板置於盛有深約 1 cm 展開溶媒 (如 Table 1) 之展開槽。俟溶媒前端由起線上昇至約 10 cm 時，取出薄層板迅速於溶媒前端劃線，風乾後測定其 Rf 值。

8. 呈色及確認：將已風乾之薄層板置波長 254 nm 之紫外光下觀察，圈出層析點，移入已用碘蒸氣飽和之展開槽中 2 ~ 3 分鐘，比較其生成之斑點。取出薄層板，使碘揮發後，再噴射 Dragendorff's Spray 或 Acidified Iodoplatinate Spray 及 Potassium Permanganate Spray 觀察比較其呈色反應及 Rf 值以確認之，必要時，可另用不同之溶媒系作薄層層析，予以比較鑑定。

(二) 分光光度測定法^{4, 5, 6}：

為求更進一步之確認，將展開風乾後之 Kieselgel GF₂₅₄ 薄層板於紫外線照射下，分別以小藥匙挖取標準品與檢品所呈斑點部份，以乙醇 2ml 抽取三次，合併抽取液，予以離心分離，取上澄液用自動記錄分光光度計測繪其吸收光譜，若兩者之最大及最小吸收波長一致時即可予確認。(如 Fig 1、Fig 2 及 Fig 3)。

Table 1. Rf-Values of Various Antihypertensives, Diuretics and Related Compounds in Different Solvent Systems:

	Solvent System			
	S1	S2	S3	
1.0	.3 .4	.2	.9	1. Aminophylline
	9.2	6.4 3.3 .9	8.7 .5	2. Benzylidihydrochlorothiazide
0.8	7.6 .1	.1		3. Chlorothiazide
		.8	.2	4. Furosemide Hydrochloride
0.6	.8	.10 .7		5. Hydralazine Hydrochloride
	.5		6.1	6. Hydrochlorothiazide
0.4			.3	7. Prazosine Hydrochloride
			.4	8. Propranolol Hydrochloride
0.2		.5		9. Reserpine
				10. Rutin
0				S ₁ : Strong Ammonia Water : Methanol = 1.5 : 100
				S ₂ : n-Butanol : Acetic Acid Water = 7 : 1 : 2
				S ₃ : n-Butanol : Strong Ammonia Water = 9 : 1

中藥降壓利尿製劑參加西藥成分之檢驗法

Table 2. hRf-Values and Color of Spots for some Antihypertensives, Diuretics and Related Compounds:

No.	Compound	Developer			UV (254nm)	Visualization				Shape of Spots
		S1	S2	S3		A	B	C	D	
1	Aminophylline	76	78	44	+	orange		yellow		round
2	Benzylidihydrochlorothiazide	85	94	65	+		pink	yellow	yellow	round
3	Chlorothiazide	93	86	32	+					round
4	Furosemide HCl	91	89	22	+	orange	brown	yellow	yellow	round
5	Hydralazine HCl	44	19	86	+	orange	brown	yellow	yellow	round
6	Hydrochlorothiazide	80	87	44	+		pink	yellow	yellow	round
7	Prazosine HCl	79	56	88	+	orange	brown	yellow	yellow	round
8	Propranolol HCl	55	67	89	+	orange	violet-brown	yellow	yellow	round
9	Reserpine	85	82	94	+	orange	brown	yellow	yellow	round
10	Rutin	Tailing	58		+		brown	yellow	yellow	round

A : Dragendorff's Spray B : Iodoplatinate Spray, Acidified C : Potassium Permanganate Spray D : Iodine Vapor
 S1: Strong Ammonia Water : Methanol = 1.5 : 100 S2 : n-Butanol : Acetic Acid : Water = 7 : 1 : 2
 S3: n-Butanol : Strong Ammonia Water = 9 : 1

Table 3. UV Absorption of Some Antihypertensives, Diuretics and Related Compounds:

No.	Compound	UV Absorption (nm)		Solvent
		Max.	Min.	
1	Aminophylline	274,219	244	0.1N NaOH
2	Benzylidihydrochlorothiazide	314,271,226	294,241	Ethanol
3	Chlorothiazide	280,230	248	Ethanol
4	Furosemide HCl	332,274,231	297,248	Ethanol
5	Hydralazine HCl	314,302,259,238	310,296,250	H ₂ O
6	Hydrochlorothiazide	322,273,224	297,249	0.1N NaOH
7	Prazosine HCl	342,249	303	0.1N NaOH
8	Propranolol HCl	319,288,230	316,247	H ₂ O
9	Reserpine	294,267,228	287,246	Ethanol
10	Rutin	325,269,221	294,250	0.1N NaOH

結果與討論

一、利用薄層層析法將西藥標準品、中藥對照品及檢品溶液點滴於薄層板上，分別以展開溶媒S₁、S₂及S₃展開，以呈色劑A、B、C及D呈色後，檢視其所生成層析點之顏色、形狀及R_f值等，其結果如Table 1及Table 2。

二、應用分光吸光度測定法測定標準品及檢品溶液之吸光度，並繪製吸光譜，由其最大及最小吸收波

長予以鑑定。(如Table 3)

三、市售中藥降壓利尿類製劑43件檢體，經依上述試驗法檢驗結果，其中三件檢出Hydrochlorothiazide、Rutin等西藥成分。

四、倘若送驗檢體測定結果不明確或有疑問時，可另取較多量之檢體，再度抽取、分離、精製獲得純粹之結晶，然後照上述方法重新操作，必要時可應用紅外線吸光度測定法、高效液相層析法等作進一步之鑑定及含量測定。

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. FDB)

五、本研究擬定之檢驗方法，經配合本局檢驗業務，實際使用於不法藥物之檢驗案件，顯示本法操作簡單、迅速、正確，且又經濟；可作為中藥降壓利尿類製劑參加西藥成分之檢驗基準。

誌 謝

本研究承國防醫學院黎漢德教授指導，得以完成，謹此特表謝忱。

參 考 文 獻

1. 鄭建詒. 1981. 中藥製劑參加西藥之檢驗研究·藥物食品檢驗局調查研究年報·第1號, 213~

229.

2. Clarke, E.G.C. 1975. Isolation and identification of drugs. Vol. I & II.

3. 中國醫學大辭典第一冊 . p.189. 第二冊 . p.2340. 及第四冊 . p.4092.

4. 衛生署中華藥典編修委員會 1980. 中華藥典第三版. 附錄. 5~7.

5. The United State Pharmacopoeia XX.1980. p.979.

6. 日本公定書協會. 1981. 第十改正日本藥局方解說書. p.54. 廣川書店.

STUDY ON DETECTION OF ADDING DRUGS IN THE CHINESE HERB PREPARATIONS (7): THE DETECTIVE METHOD OF ADDING DRUGS IN THE CHINESE ANTIHYPERTENSIVE DIURETIC HERB PREPARATIONS

CHIEN-YI CHENG, SOH-SHIEUN CHENG, LING CHYN
AND MING-JER TSAI

ABSTRACT

The purpose of this study is to detect and identify medicine ingredients which have been found in some antihypertensive - diuretic Chinese Herb preparations.

The sample is extracted with a suitable solvent, at the same time the Reference preparation is also extracted with the same solvent. Using TLC to compare the chromatograms of the

sample extract, Reference preparation extract and adulterated reference standard. If the result is positive, then re-extraction and purification of the spots obtained from TLC plate, and use the UV spectrophotometry to conform it.

The above method is quick and precious, can be carried out satisfactorily to detect illegal Chinese Herb preparations.