

中國醫藥學院中國藥學研究所藥學博士論文

指 導 教 授：張永勳 博士

共 同 指 導 教 授：何禮剛 博士

溫國慶 博士

論文題目：中藥指標成分及摻加西藥成分之分析

方法研究

Analysis of Marker Constituents and Synthetic
Therapeutic Substances Adulterated in Traditional
Chinese Medicines



研究生 顧祐瑞

中國醫藥學院中國藥學研究所

中華民國八十九年六月五日

目 錄

謝辭.....	i
附圖目錄.....	iv
附表目錄.....	vii
縮寫字表.....	ix
中文摘要.....	1
第一章 前言.....	2
第二章 材料與方法.....	18
第一節 中藥製劑中摻加支氣管鬆弛劑之固相萃取與高效 相層析分析.....	18
第二節 中藥製劑中摻加類固醇之固相萃取與高效液相層	

析分析.....	22
第三節 中藥製劑中摻加減肥藥之固相萃取與毛細管電泳 層析分析.....	26
第四節 中藥製劑中摻加胃腸藥之毛細管電泳層析分析...	30
第五節 含茶葉方劑中 caffeine 之固相萃取與高效液相層 析分析.....	32
第三章 結果與討論.....	37
第一節 中藥製劑中摻加支氣管鬆弛劑之固相萃取與高效 相層析分析.....	37
第二節 中藥製劑中摻加類固醇之固相萃取與高效液相層 析分析.....	49
第三節 中藥製劑中摻加減肥藥之固相萃取與毛細管電泳 層析分析.....	57
第四節 中藥製劑中摻加胃腸藥之毛細管電泳層析分析...	68
第五節 含茶葉方劑中 caffeine 之固相萃取與高效液相層	

析分析.....	76
第四章 結論.....	89
參考文獻.....	93
英文摘要.....	106
榮譽.....	107
與本論文有關之論文發表.....	108
顧祐瑞發表著作一覽表.....	111
個人資料表.....	117

附圖目錄

Fig. 1. The chemical structures of five xanthine bronchodilators and internal 8-chlorotheophylline.....	15
Fig. 2. The chemical structures of six synthetic anorexics and internal standard fluorene 2,7-diammonium dichloride.....	16
Fig. 3. The chemical structures of six synthetic gastrointestinal drugs.....	17
Fig. 4. The HPLC Chromatogram of five standards with internal standard after Supelclean C-18 treatment. TB : theobromine, DP : diprophylline, TP : theophylline, PP : proxyphylline, CA : caffeine, CT : 8-chlorotheophylline. HPLC conditions, column: Merck RP-select B 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: methanol and 1 % (v/v) acetic acid (15:85, v/v); flow rate: 1.5 mL/min; detection wavelength: 270 nm.....	44
Fig. 5. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Sheau-Ching-Long-Tang, P1) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).....	45
Fig. 6. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Ma-Hwang-Tang, P2) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).....	46
Fig. 7. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Shing-Su-Yiin, P3) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).....	47
Fig. 8. The HPLC Chromatograms of samples A-D after SPE treatment with internal standard (CT).....	48
Fig. 9. The HPLC chromatogram of eight standards with internal standard in TCM after SPE treatment. BE : betamethasone, CO : cortisone acetate, DE : dexamethasone, HA : hydrocortisone acetate, ME : methylpred-nisolone, PR : prednisolone, PN : prednisone, TR : triamcinolone, IS = fludrocortisone	

acetate. HPLC conditions, column: Inertsil ODS-80A 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: acetonitrile and water (3:7, v/v); flow rate: 1.2 mL/min; detection wavelength: 240 nm..... 55

Fig. 10. Effect of pH on migration time. All experiments were conducted at a voltage of 16 kV across the 57 cm × 75 μm I.D. uncoated capillary filled with 120 mM sodium phosphate buffer (NaH₂PO₄/H₃PO₄) and 15 % acetonitrile; cartridge temperature, 30 °C; detection wavelength, 200 nm. () **CBZ** = clobenzorex; () **FEN** = fenfluramine; () **DEP** = diethylpropion; () **PPA** = phenylpropanolamine; () **PHE** = phentermine; () **MAM** = methamphetamine. 65

Fig. 11. Effect of NaH₂PO₄ concentration on migration time. The carriers were 90-180 mM sodium phosphate buffer (NaH₂PO₄/H₃PO₄, pH 2) and 15 % acetonitrile. Other conditions and symbols as in Fig. 10. 66

Fig. 12. (A): Capillary electropherogram of a mixture of the six synthetic anorexics. (B): electropherogram of real sample A after SPE treatment. IS = fluorene-2,7-diammonium chloride. 67

Fig. 13. Effect of pH on migration time. All experiments were conducted at a voltage of 20.5 kV across the 47 cm × 75 μm I.D. uncoated capillary filled with 100 mM sodium phosphate buffer (NaH₂PO₄/H₃PO₄) and 5 % acetonitrile; cartridge temperature, 30 °C; detection wavelength, 214 nm. () **PIR** = pirenzepine; () **SCO** = scopolamine butylbromide; () **MET** = metoclopramide; () **CIM** = cimetidine; () **HOM** = homatropine; () **RAN** = ranitidine. 73

Fig. 14. Effect of acetonitrile concentration on migration time. The carriers were 100 mM sodium phosphate buffer (NaH₂PO₄/H₃PO₄, pH 2.5) and 0-15 % acetonitrile. Other conditions and symbols as in Fig. 13. 74

Fig. 15. Capillary electropherogram of a mixture of the six synthetic gastrointestinal drugs. **RAN** = ranitidine; **HOM** = homatropine; **CIM** = cimetidine; **MET** = metoclopramide; **SCO** = scopolamine butylbromide; **PIR** = pirenzepine. IS= 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride. 75

Fig. 16. The HPLC chromatograms of solutions on the process of clean-up with Supelclean C-18 for Theae Folium extract. **CA**: caffeine, **CT**: 8-chlorotheophylline, HPLC conditions, column: Merck RP-select B 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: methanol and 1% (v/v) acetic acid (1:4, v/v); flow rate: 1.0 mL/min; detection wavelength: 270 nm. 82

Fig. 17. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P1 (**a-c**)

and blank decoction (prescription without Theae Folium; d) before and after clean-up with Supelclean C-18.	83
Fig. 18. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P2 (a-d) and blank decoction (prescription without Theae Folium; e-f) before and after clean-up with Supelclean C-18.	84
Fig. 19. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P3 (a-d) and blank decoction (prescription without Theae Folium; e-f) before and after clean-up with Supelclean C-18.	85
Fig. 20. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P4 (a-c) and blank decoction (prescription without Theae Folium; d) before and after clean-up with Supelclean C-18... ..	86
Fig. 21. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P5 (a-c) and blank decoction (prescription without Theae Folium; d) before and after clean-up with Supelclean C-18.	87
Fig. 22. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P6 (a-c) and blank decoction (prescription without Theae Folium; d) before and after clean-up with Supelclean C-18.	88

附表目錄

Table 1. Linear Regression and Limits of Detection of Five Xanthine Bronchodilators.	40
Table 2. Intraday and Interday Analytical Precisions of Five Xanthine Bronchodilators.	40
Table 3. Recoveries of Five Xanthine Bronchodilators after Solid-phase Extraction..	41
Table 4. Recoveries of Five Xanthine Bronchodilators from Chinese Herbal Prescriptions after Solid-phase Extraction.	42
Table 5. Chemical Drug Content in Samples.	43
Table 6. Calibration Curves and Detection Limits of Eight Steroids.	52
Table 7. Intraday and Interday Analytical Precisions of Eight Steroids.	53
Table 8. Recoveries (%) ^a of Eight Steroids after SPE with Optimum Conditions.	54
Table 9. Recoveries (%) ^a of Eight Steroids (120 µg/ml) from Cartridges Conditioned with Different Solvents.	54
Table 10. Recoveries (%) ^a of Eight Steroids (120 µg/ml) Eluted with Different Solvent Combinations.	54
Table 11. The effect of TCM Concentration on the Recoveries (%) ^a of Eight	

Steroids.	55
Table 12. Recoveries (%) ^a of Eight Steroids (120 µg/ml) using Different Brands of Silica Gel SPE.	55
Table 13. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of Six Synthetic Anorexics.	61
Table 14. Recoveries of Six Synthetic Anorexics after Solid-phase Extraction.	62
Table 15. Recoveries of Six Synthetic Anorexics in Three Spiked TCM Prescription after Solid-phase Extraction.	63
Table 16. The Retention Times (by GC/MS) and the Fragment Ions of Six Synthetic Anorexics.	63
Table 17. Contents of Synthetic Anorexics in Samples.	64
Table 18. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of Six Synthetic Drugs.	71
Table 19. Recoveries of Six Synthetic Drugs in Three Spiked TCM Prescription. ...	72
Table 20. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of CA.	79
Table 21. Recoveries of CA after SPE.	79
Table 22. Recoveries of CA in Six Traditional Chinese Medicinal Prescriptions after SPE.	80
Table 23. The Contents of CA in Theae Folium and the Standard Decoction of Six Prescriptions.	80
Table 24. The Contents of CA in Commercial Concentrated Preparations.	81

縮寫字表

BE	betamethasone
BHM	3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride
CA	caffeine
CBZ	clobenzorex
CIM	cimetidine
CO	cortisone acetate
DE	dexamethasone
DEP	diethylpropion
DP	diprophylline
FA	fludrocortisone acetate
FDA	fluorene-2,7-diammonium dichloride
FEN	fenfluramine
GC/MS	gas chromatography/mass spectrometry

HA	hydrocortisone acetate
HOM	homatropine
HPCE	high-performance capillary electrophoresis
HPLC	high-performance liquid chromatography
MAM	methamphetamine
ME	methylprednisolone
MET	metoclopramide
PHE	phentermine
PIR	pirenzepine
PN	prednisone
PP	proxyphylline
PPA	phenylpropanolamine
PR	prednisolone
RAN	ranitidine
SCO	scopolamine butylbromide
SPE	solid-phase extraction
TB	theobromine
TCM	traditional Chinese medicine
TLC	thin layer chromatography
TP	theophylline
TR	triamcinolone
UV	ultra-violet spectrometry

摘 要

中藥製劑中摻加西藥成分，若在不知情下而長期服用，對身體健康不無影響，另對毒、副作用較強之中藥，造成之危害恐更為顯著。因此行政院衛生署為保護國民之用藥安全，禁止於中藥製劑中摻加西藥成分。至於中藥材本身所含之化學成分很複雜，加上其基原、產地

無法充分掌握之情況下，要建立其品質管制標準有其困難，特別是由多味藥材組成之方劑，更加困難。

本研究以固相萃取 (SPE) 及高效液相層析 (HPLC) 或毛細管電泳層析 (HPCE)，系統性地分析支氣管鬆弛劑 (包括 caffeine, theophylline, theobromine, diprophylline 及 proxyphylline)、類固醇 (betamethasone, cortisone acetate, dexamethasone, hydrocortisone acetate, methylprednisolone, prednisolone, prednisone 及 triamcinolone)、減肥藥 (clobenzorex, diethylpropion, fenfluramine, methamphetamine, phenylpropanolamine 及 phentermine) 及胃腸藥 (cimetidine, homatropine, metoclopramide, pirenzepine, ranitidine 及 scopolamine butylbromide) 等四類西藥成分。在中藥製劑方面，則應用 SPE 及 HPLC 分析含茶葉方劑 (川芎茶調散、三黃石膏湯、滋腎明目湯、辛夷散、蒼耳散及香芎散) 中之 caffeine。

本研究建立了上述四類西藥成分摻加於中藥製劑及含茶葉方劑中之 caffeine 之前處理及分析方法，而這些方法均可用於實際檢體之分析。

第一章 前 言

中藥為取自動、植、礦三界之天然物，且常以複方使用之，其成分不似西藥之單純。一般民眾咸認其作用較為緩和，而喜用中藥。再者，目前之西藥對疑難病症，仍有其極限。亦常有遇上述情況之病患或家屬轉而使用中藥，或求助秘方、偏方，然而有不肖之徒常藉上述情況，而於中藥製劑中摻加西藥。

喜用中藥之患者，或多或少對使用西藥有其顧忌，如果在不知情下而長期服用摻有西藥成分之中藥，對身體健康不無影響，中藥與西藥是否產生作用相加乘之效果，值得深思。尤其服用之中藥中如果有毒、副作用較強之中藥，造成之危害恐怕更為顯著。關於中藥之急性毒性試驗以實驗動物半數致死量 (LD₅₀) 計算，如升麻、芫花等口服有微毒性 (5-15 g/kg)；巴豆、丁香、葛根等口服有中等毒性 (0.5-5 g/kg)，中藥毒性標的器官如天花粉、柴胡等有肝毒性；黃連、防己等有呼吸系統毒性⁽¹⁾。中藥之亞急性毒性試驗，以 50% 乙醇抽提液，對大白鼠進行實驗，車前子、厚朴、木通、牛膝、威靈仙等會影響肝功能；車前子、厚朴、馬兜鈴等會影響腎功能；茯苓、牛膝、山豆根、仙茅等

會導致中等至強度之抑制自發性運動作用；前胡、夏枯草等則會導致中等之自發性運動興奮作用^(2, 3)。由此可見，上述所舉例之藥材，可能與西藥之作用、代謝等作用相互影響。

因此行政院衛生署為保護國民之用藥安全，不准許中醫師處方使用西藥，藥品查驗登記審查原則上也不核准中藥製劑之處方添加西藥。而為配合行政管理取締非法，中藥摻加西藥之檢驗，一向為藥物食品檢驗局之重點工作，從早期篩檢方法之開發探討，建立各治療類別中藥製劑摻加西藥之檢驗方法^(4, 5)，累積多年之經驗對各類別方法加以評估，編印成專輯⁽⁶⁾，該專輯係就中藥摻加西藥檢驗之初步篩選步驟，如薄層層析法 (TLC) 及紫外光分光光度計 (UV) 確認之方法彙集而成；並有系統地建立其檢驗數據及圖譜^(7, 8)，以為例行性檢驗之參考，共就感冒類、氣喘類、風濕類、類固醇類、精神神經安定類、小兒驚風類、解毒抗過敏類、降壓利尿類、補腎滋養類、減肥類、健胃類、調經理帶類、治腎臟病類、蛋白同化賀爾蒙類、抗癩癩及鎮痙類、鎮吐類、治糖尿病類、治血管硬化類、治尿酸及痛風類與治心臟病類等二十種類別，除提供 TLC 及 UV 確認之方法外，並探討各該處方可能干擾西藥檢出之中藥材，及其所含指標成分與防腐劑成分之 UV

圖譜等資料，並附高效液相層析 (HPLC)及氣相層析質譜儀 (GC/MS) 等鑑定檢體之分析資料。另一方面也透過市售調查了解某種類別之製劑或某種提供藥品來源之違法摻加情形⁽⁹⁻²⁷⁾，如調查中醫診所、中藥房或國術館等調劑或販售之風濕鎮痛類、肝病類、消渴類、調經理帶類、鎮喘類、減肥製劑或中藥感冒糖漿等中藥製劑，其所摻加之西藥成分；如分析歷年來中藥檢出西藥成分及來源之變遷；分析八十五、八十六及八十七年度中藥檢出西藥之情形。1992 年，一項由全臺八家教學醫院藥局中針對其院內患者私下使用中藥，其摻加西藥成分之篩檢⁽²⁸⁾，在 2609 件檢體中，有 23.7 % (618 件) 檢出西藥成分，至於在 2246 件未標示廠牌之中藥檢體，篩檢出西藥成分者，則有 26.1 % (587 件) 之多。

上述所述中藥摻加西藥係屬違法行為，故在檢驗上只進行定性試驗，而且為因應龐大之檢體數量，檢驗方法以 TLC 篩檢後，再輔以 UV，或 GC/MS 等加以確認，惟進行此項檢驗之檢出對象雖為西藥，但檢體之基質均為中藥，而中藥之成分複雜以及遇有摻加多種西藥成分，或構造式類似之同類成分，或摻加西藥成分之量甚少時，以 TLC 短距離之展開，其分離效果仍屬有限，為此常需採用多種溶媒系，多

次或不同方向展開，再刮取比對其 UV 圖譜而耗時甚久。因此，近年來進一步開發建立 HPLC 或毛細管電泳層析 (HPCE) 之定性定量方法，可同時分析多種西藥成分，對於篩檢該類製劑則更趨迅速、精準，並對部分檢出西藥成分之檢體加以定量，俾以了解其摻加劑量之情形。

過去數年來，筆者曾系列的探討中藥摻加西藥篩檢方法之開發如次；1. 利用 HPLC 分析篩檢十七種經常於風濕鎮痛類中藥製劑中檢出之西藥成分，包含十種非類固醇類鎮痛消炎劑 acetaminophen, aminopyrine, bucetin, ethoxybenzamide, indomethacin, ketoprofen, mefenamic acid, phenylbutazone, piroxicam 及 salicylamide；二種類固醇 dexamethasone 及 prednisolone；二種肌肉鬆弛劑 chlormezanone 及 chlorzoxazone；利尿劑 hydrochlorothiazide；鎮靜安眠劑 diazepam 及中樞神經興奮劑 caffeine⁽²⁹⁾，本法選用 235 nm 之波長，以篩檢各成分，且輔以光二極體陣列檢出器檢視波峰之成分，在研究中並實際分析三種中藥丸檢體，效果優於 TLC 方法。2. 以 HPLC 分析七種磺胺藥摻加於中藥模擬方劑，包含 sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethoxypyridazine, sulfamethoxazole, sulfisoxazole 及 sulfadimethoxine⁽³⁰⁾，並以上述方法定量分析市售之二種作為治療性病之中藥粉檢體中摻加之 sulfamethoxazole 西藥成分，結果發現患者所服

食之 sulfamethoxazole 之量，實在不夠化學療法之開始及維持劑量，且磺胺藥本身並無抗病毒感染之作用，用於感染 疹之患者而言，實不具意義。3. 利用 HPLC 分析四種殺滴蟲劑摻加於中藥模擬方劑，包含 aminitrozole, metronidazole, ornidazole 及 tinidazole⁽³¹⁾，本研究以桂枝茯苓丸為模擬方劑，確定方法之精準性，並以上述方法定量分析市售之中藥丸中摻加之 tinidazole。4. 以 HPLC 分析中藥粉中摻加之心臟病藥 nifedipine⁽³²⁾，分析結果每公克中藥粉中含 nifedipine 12.1 mg，如依中藥之服用法，恐有超量之虞。5. 運用 HPLC 分析三種男性賀爾蒙摻加於中藥模擬方劑，包含 fluoxymesterone, methyltestosterone 及 testosterone⁽³³⁾，以八珍湯為模擬方劑，確定方法之精準性，並以上述方法定量分析市售之四種膠囊中摻加之 methyltestosterone 西藥成分。

HPCE 是近年開發出來的一種分析方法，係利用不同樣品離子電泳動速度的差異，配合毛細管內電解質在外加高電場下所產生的電滲流，形成各種樣品離子在毛細管中淨移動速度不同，因而達到分離效果。與傳統的平板電泳或 HPLC 比較，HPCE 的分離效率極高，理論板數常在 10^5 - 10^7 左右。另外，毛細管口徑愈小，散熱效果愈佳，因此可使用高電場進行電泳，大幅縮短樣品分離時間⁽³⁴⁻³⁶⁾。

HPCE 與 HPLC 皆屬液相分離技術，兩者之分離機制不同，各有其應用的價值，惟就分離效率、分析速度、成本花費及樣品用量而言，HPCE 之理論板數較高，分析速度更快，幾乎不消耗溶劑，而樣品用量僅 HPLC 的數百分之一。HPCE 只要針對不同的分子性質（如分子大小、電荷數、疏水性等）改變操作模式和緩衝液的成分，便可分離不同的樣品。相較之下 HPCE 具有更大的選擇性，欲分析不同的樣品亦不需更換價昂的管柱。

筆者亦曾利用 HPCE 探討中藥摻加西藥之方法開發如次；1. 以 HPCE 分析十四種經常於風濕鎮痛類中藥製劑中檢出之西藥成分，包含九種非類固醇類鎮痛消炎劑 acetaminophen, aminopyrine, buctin, ethoxybenzamide, indomethacin, ketoprofen, mefenamic acid, phenylbutazone 及 diclophenac sodium，二種類固醇 dexamethasone, prednisolone，肌肉鬆弛劑 chlorzoxazone，鎮靜安眠劑 diazepam 及中樞神經興奮劑 caffeine⁽³⁷⁾，以獨活寄生湯為模擬方劑以測定方法之精準性，並以上述方法定量分析市售二種中藥丸中摻加之 acetaminophen, caffeine, phenylbutazone, prednisolone 西藥成分及 aminopyrine, caffeine, ethoxybenzamide 西藥成分。2. 以 HPCE 及 GC/MS 分析減肥中藥中摻加之 clobenzorex 及 diazepam⁽³⁸⁾ 西藥成分，clobenzorex 係屬

amphetamine-like 之食慾抑制劑，為本國未核可上市之西藥成分，故檢驗該疑似摻加 clobenzorex 之中藥粉時，先經萃取、分離、濃縮及精製等步驟，在進行紅外線光譜分析、核磁共振測定及質譜分析等解析，配合美國 Dr. Cherif Kouidri 提供標準品，予以比對確認，並建立其 HPCE 之定性定量方法。

在美、日、澳、加等工業發達之國家，針對中藥中摻加之西藥成分，所造成之後遺症，及對這些西藥成分所進行之分析，發表之論文依年代之順序如下。Ries 等⁽³⁹⁾報告因服用摻加 aminopyrine 及 phenylbutazone 而引起之顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis)。Goromaru 等⁽⁴⁰⁾報告以 GC/MS 分析中藥中摻加之 aminopyrine、phenylbutazone 及 dexamethasone, betamethasone 等類固醇。Hatanaka 等⁽⁴¹⁾及 Hashimoto 等⁽⁴²⁾分別報告以 HPLC 分析方法，報導中藥粉中摻加之 prednisolone, dexamethasone, tocopherol acetate 及 phenacetin 等西藥成分，中藥丸中摻加之 dexamethasone, phenylbutazone 及 indomethacin 等西藥成分；以 Sep-Pak C₁₈ 固相萃取管前處理及 HPLC 分析方法，分析 dexamethasone, acetaminophen, buccetin, phenylbutazone 及 indomethacin 西藥成分。Yuen 等⁽⁴³⁾報告以 TLC 篩檢中藥製劑中摻加

之 acetaminophen, chlordiazepoxide, prednisolone, theophylline 等十七種西藥成分。Bowron 等⁽⁴⁴⁾ 報告因服用摻加了 aminopyrine 之中藥產生顆粒性白血球缺乏症副作用之病例。Bury 等⁽⁴⁵⁾ 亦報告三例風濕、氣喘及背痛患者因服用摻加了 phenylbutazone 及類固醇之中藥而引起顆粒性白血球缺乏症及月亮臉等之副作用。Cairns 等⁽⁴⁶⁾ 報告以 HPLC 及 GC/MS 鑑定中藥中摻加之 indomethacin 西藥成分。By 等⁽⁴⁷⁾ 報告以 TLC 及 HPLC 分析中藥丸中摻加之 hydrochlorothiazide, diazepam, indomethacin 及 mefenamic acid 西藥成分。Knoblauch 等⁽⁴⁸⁾ 報導氣喘病人服用摻加了 betamethasone 之 Amborum special F 及 ASFO 等兩種美國加州販售之中藥，而引起之副作用。Goldman 等⁽⁴⁹⁾ 亦報告因服用中藥丸引起顆粒性白血球缺乏症。Parodi 等⁽⁵⁰⁾ 報告以 TLC 及 HPLC 分析方法，分析中藥中摻加之減肥藥、降血糖藥及抗憂鬱劑。Lai 等⁽⁵¹⁾ 報告以 HPLC 系統分析中性及鹼性西藥成分，然此法於微酸性藥品仍無法兼顧。Gertner 等⁽⁵²⁾ 報導五個服用摻加了 mefenamic acid 及 diazepam 之中藥的病例報告。Fraser 等⁽⁵³⁾ 報告以 GC/MS 及 HPLC 分析黑藥丸中摻加之 diazepam, diclofenac, indomethacin 及 mefenamic acid 西藥成分。

此外，在國內亦有有關於中藥製劑中摻加西藥成分分析方法之研究⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾，尤其以液相層析質譜儀⁽⁵⁷⁾，用於中藥製劑中摻加西藥成分之分析，隨著液相層析質譜儀之商品化，該儀器應是未來最佳之分析工具。

綜上可知，中藥製劑中摻加西藥成分，非獨國內之衛生管理問題，也為先進國家所重視，並且發表中藥製劑中所摻加西藥成分，服食後之後遺症、副作用等病例報告，及建立各種檢驗方法，可見中藥製劑中摻加西藥成分之研究，實為刻不容緩之工作。因此本研究以 HPLC 與 HPCE，系統性地探討經常被指定檢驗之支氣管鬆弛劑、類固醇、減肥藥及胃腸藥等四類西藥成分。而這些成分有些 UV 在 210 nm 以上吸收較差，分析較不易，如某些減肥藥及胃腸藥；或摻加劑量較低，如類固醇；及化學結構相似，如某些支氣管鬆弛劑、類固醇及減肥藥。倘能建立這些西藥成分之 HPLC 或 HPCE 檢驗方法，對中藥製劑中摻加是類成分之分析，必有不少助益。

上述四類西藥成分包含五種支氣管鬆弛劑：Caffeine, theophylline, theobromine, diprophylline 及 proxyphylline 西藥成分；八種類固醇：betamethasone, cortisone acetate, dexamethasone, hydrocortisone acetate, methylprednisolone, prednisolone, prednisone 及 triamcinolone 西藥成

分。六種減肥藥：clobenzorex, diethylpropion, fenfluramine, methamphetamine, phenylpropanolamine 及 phentermine 西藥成分；六種胃腸藥：cimetidine, homatropine, metoclopramide, pirenzepine, ranitidine 及 scopolamine butylbromide 西藥成分。

HPCE 應用範圍很廣，可應用於蛋白質、胺基酸、藥物等分析，尤其適用於高極性物質，因此本研究乃應用 HPCE 分析六種 amphetamine-like 之減肥藥及六種胃腸藥。

至於中藥材本身所含之化學成分很複雜，加上其基原、產地無法充分掌握之情況下，要建立其品質管制有其困難，尤其是分析多味藥材組成之方劑，更加困難。在民國六十年代，中藥製劑之組成藥材鑑別均採用化學呈色法，以定性某些成分官能基之特異反應，作為鑑別。然藥材所含並非單一成分，且不同藥材常常具有相同成分或官能基，僅以化學呈色法時無法一一加以判別。為提昇中藥之檢驗，藥物食品檢驗局逐次發展薄層層析方法 (TLC) ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾，此法具有操作簡便且經濟之特點，又較化學呈色法具特異性，不失為用以鑑別中藥製劑組成藥材之方法。隨著管柱層析法 (column chromatography) 之進步與廉價化，此法之解析度比 TLC 佳，除可以作為定性外，亦可定量，故藥物

食品檢驗局亦開發 HPLC 應用於中藥成分之分析⁽⁶³⁻⁶⁹⁾，成為最近十餘年來品管之利器之一。

過去數年來，筆者曾利用 HPLC 分析天麻藥材⁽⁷⁰⁾中及含天麻方劑⁽⁷¹⁾（沉香天麻湯、半夏白朮天麻湯及順風勻氣散）中之指標成分 parishin, parishin B 及 parishin C；玄參藥材⁽⁷²⁾中及含玄參方劑⁽⁷³⁾（清熱補血湯、百合固金湯、天王補心丹及敗毒散）中之指標成分 2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl 1-O-[α -L-arabinopyranosyl (1 \rightarrow 6)]-feruloyl (1 \rightarrow 4) - α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 3) - β -D-glucopyranoside, harpagoside 及 cinnamic acid；大戟藥材⁽⁷⁴⁾中之指標成分 rubiadin, lucidin, nordamnacanthal, 6-hydroxy-nordamnacanthal, 3-hydroxymorindone。亦曾利用 HPCE 分析天麻藥材⁽⁷⁵⁾中及含天麻方劑⁽⁷⁶⁾（沉香天麻湯及半夏白朮天麻湯）中之上述指標成分；玄參藥材⁽⁷⁷⁾中及含玄參方劑⁽⁷⁸⁾（百合固金湯）中之上述指標成分。利用 GC/MS 分析甘遂藥材⁽⁷⁹⁾中之指標成分 euphol 及 tirucallol。

中藥製劑通常使用複方，而中藥材本身所含的化學成分相當複雜，而這些成分恐會干擾指標成分或西藥成分之分析，因此，經由適當之萃取，以除去中藥成分之干擾，對於西藥成分之分析，應有很大的幫助，而固相萃取法 (solid-phase extraction; SPE) 用於體液

(biological fluid) 及環境檢體之分析已有很長的歷史，本研究乃採用 SPE 法作為指標成分或西藥成分之萃取，至於 SPE 之優點及操作方法簡述如下。

SPE 係利用可拋棄式固相萃取管柱吸附溶液中待測分析物，而讓不純物通過，吸附後再以少量適當溶劑沖提所吸附之待測物，藉以達到濃縮及純化目的之樣品製備方法，所得溶液再經適當儀器分析。利用 SPE 萃取，其干擾物較液相液相萃取法少，可提高分析物濃度及回收率，且 SPE 通常僅需數毫升左右之溶劑，避免造成環境上之污染。SPE 由於具有純化、濃縮、操作簡便、溶劑使用少、可快速處理樣品、回收率高、裝備簡單等優點，因此可利用於微量物質之萃取⁽⁸⁰⁻⁸²⁾。

使用 SPE 處理樣品時，可依下列五個步驟行之：

(一) 選擇適當之固相萃取管柱

固相 (sorbent) 是 SPE 中最主要的部分，其充填物之選擇是由欲萃取出之分析物、介質之組成及樣品可溶之溶劑三個因素來決定。若樣品所在的溶液成分太多、太複雜或樣品的濃度太高時應使用充填量較多的固相萃取管以得到足夠的樣品量。固相依其性質可區分為四類即正相 (normal phase)、逆相

(reversed phase)、離子交換 (ion exchange phase) 及吸附相 (adsorption phase)。

(二) 活化固相萃取管柱

在萃取樣品前，必須先活化管柱內之固相。活化的目的在於去除固相內之雜質及製造吸附樣品的環境。

(三) 裝填樣品

此步驟在於如何將樣品滯留於固相上，並且和溶劑中其他物質分離。

(四) 沖洗

沖洗之目的在於去除裝填樣品後所殘留在固相的不純物質。

(五) 沖提

沖提是將滯留在固相中的樣品以適當的溶劑沖洗出。

本研究所欲探討之四類西藥成分，其選擇之動機、歷來檢出之頻率及重要性，分別敘述如下：

一、支氣管鬆弛劑西藥成分：

Caffeine (**CA**; 1,3,7-trimethylxanthine) 及其衍生物，如 theophylline (**TP**; 1,3-dimethylxanthine), theobromine (**TB**; 3,7-dimethylxanthine),

diprophylline [DP; (1,2-dihydroxy-3-propyl) theophylline], proxiphylline [PP; 7-(2-hydroxypropyl) theophylline] 均為熟知之支氣管鬆弛劑，用於治療氣喘。這些西藥成分之結構式如 Fig. 1 所示。CA、TP 及 TB 等亦存在於咖啡、茶、可及可樂等植物中。CA 及 TP 在茶葉中之最高含量不超過 5 % 及 0.04 %⁽⁸³⁾。因此一般而言，中藥製劑中如果檢出 TP 成分，依前述天然物之含量推測應屬違法摻加。

CA, TP 及 DP 三種西藥成分常於中藥製劑中檢出。1996 年藥物食品檢驗局於台灣地區受理 1100 件檢體，CA, TP 及 DP 之檢出率分別為 4.5 %、0.5 % 及 0.2 %⁽²⁵⁾。另一項調查，抽購自台灣地區之國術館販售之治療氣喘用之 34 件中藥檢體，結果 CA 及 TP 之檢出率分別為 17.6 % 及 5.9 %⁽²²⁾。

TP 過量恐導致毒性，且血漿中之 TP 值應加以監測以降低危險性。Xanthine 類藥物與 ephedrine 或其他 sympathomimetic drugs 並用會引起中樞神經過度興奮。因此，中藥製劑中摻加這類西藥成分可能會引起危險之藥物交互作用、過量及毒性⁽⁸⁴⁾。

雖有不少 HPLC 方法，針對上述 xanthine 類西藥成分在生體液內之分析^(85, 86)，但是，多數的中藥製劑均包含眾多之藥材，且其成分亦相當複雜，故與生體液中之基質有很大之差異。而使用 SPE 方法，用

於生體液內 xanthine 類成分萃取，亦有相關之報告^(87, 88)。因此，一個經濟且有用的方法，用來萃取中藥製劑中之 xanthine 類西藥成分，對於中藥摻加西藥之分析，有甚大之助益。

二、類固醇類西藥成分：

包括prednisolone, betamethasone及dexamethasone等類固醇之檢出率，在Huang等所報告之最常檢出之25種中藥摻加西藥成分⁽²⁸⁾中，分別排名五、九及十一名。類固醇因過量及長期使用所導致之副作用在文獻中已有詳盡之報導⁽⁸⁴⁾，因此，中藥中摻加類固醇可能導致嚴重之後果。就筆者所知，過去少有報告針對這些類固醇摻加在中藥中之研究。

在本研究中，建立了一個HPLC方法，來分析中藥製劑中摻加之八種類固醇⁽⁷⁾：betamethasone (**BE**), cortisone acetate (**CO**), dexamethasone (**DE**), hydrocortisone acetate (**HA**), methylprednisolone (**ME**), prednisolone (**PR**), prednisone (**PN**) 及triamcinolone (**TR**)，並使用SPE方法去除中藥成分之干擾。本研究亦進行一系列實驗以評估包括萃取管之活化、沖提、中藥基質的影響及萃取管廠牌之差異。

三、減肥藥西藥成分：

安非他命類 (amphetamine-like) 藥品包括 methamphetamine 及其

相似之化合物，如 clobenzorex, diethylpropion, phentermine 及 phenylpropanolamine 自中藥製劑中檢出，在過去已有相關之報導^(23, 24)。

儘管有不少 HPLC 及 HPCE 方法，針對上述西藥成分之分析，但這些論文僅對上述 amphetamine-like 成分在生體液內或 seized tablets 之研究⁽⁸⁹⁻⁹²⁾。經由一連串的試驗，發現以 HPLC 方法，分析 clobenzorex (**CBZ**), diethylpropion (**DEP**), fenfluramine (**FEN**), methamphetamine (**MAM**), phenylpropanolamine (**PPA**) 及 phentermine (**PHE**)等西藥成分(結構式如 Fig. 2)，有其困難。因此，在本研究，欲開發一個 HPCE 方法，定量分析中藥製劑中之上述 amphetamine-like 西藥成分，並以 GC/MS 作 HPCE 結果之確認。

四、胃腸藥西藥成分：

Cimetidine (**CIM**)及 ranitidine (**RAN**) 屬 H₂-receptor antagonist 用於治療胃潰瘍，這兩種西藥成分亦曾自中藥製劑中檢出⁽²⁶⁾。

本論文選擇 **CIM**, **RAN**, homatropine (**HOM**), scopolamine butylbromide (**SCO**), metoclopramide (**MET**) 及 pirenzepine (**PIR**) 等，作為治療胃腸不適之中藥製劑中西藥成分之篩檢⁽⁸⁾。雖然有不少 HPLC 及 HPCE 方法，針對上述西藥成分之分析，但這些論文僅對體液

內之一或二種成分研究⁽⁹²⁻⁹⁶⁾。故在本研究，欲開發一個 HPCE 方法，定量分析中藥製劑中之 CIM, HOM, MET, PIR, RAN 及 SCO 西藥成分（結構式如 Fig. 3）所示。

另外本論文以 HPLC 分析含茶葉方劑中之 caffeine，其研究之動機、目的及重要性，分別敘述如下：

茶葉 (Theae Folium) 是一種常用的中藥材，而 caffeine (CA) 則為其主成分之一，CA 在茶葉中之含量最高通常不會超過 5%，CA 或茶葉具有中樞神經作用及利尿作用，也會促使心肌興奮及心血管舒張，常用於克服睡意或加入中藥製劑中用於治療頭痛之用^(83,97)。

儘管有不少 HPLC 方法，用於茶葉或中藥製劑中 CA 之定量分析^(90, 91)，但是一種良好的前處理方法對於分析方法之建立仍是必要的。Zhang 及 Papadoyannis^(87, 88) 等報告以 SPE 處理生體液中之 CA。然而中藥製劑不同於體液，這些中藥製劑經水煎煮後含有複雜的高極性成分，如未經前處理，恐須隨方劑之不同而修改其移動相之條件。因此一種普通且適合的前處理方法對於分析中藥製劑中之 CA 是迫切需要的。在此篇研究中，選擇六種常用之含茶葉中藥方劑（川芎茶調散、三黃石膏湯、滋腎明目湯、辛夷散、蒼耳散及香芎散），作為研究之用。

Fig. 1. The chemical structures of five xanthine bronchodilators and internal standard 8-chlorotheophylline.

Fig. 2. The chemical structures of six synthetic anorexics and internal standard fluorene-2,7-diammonium dichloride.

Fig. 3. The chemical structures of six synthetic gastrointestinal drugs.
fluorene-2,7-diammonium dichloride

第二章 材料與方法

第一節 中藥製劑中摻加支氣管鬆弛劑之固相萃取與 高效液相層析分析

1. 試劑與材料

CA, 8-chlorotheophylline (CT), **DP, PP, TB** 及 **TP** 均購自 Sigma 公司 (St. Louis, MO, USA)。甲醇及氯仿均購自 Labscan 公司 (Dublin, Ireland) 且為 LC 級。異丙醇購自 Nakalai 公司 (Kyoto, Japan)。正丁醇購自 RDH 公司 (Seelze, Germany)。醋酸及鹽酸均為分析試藥級。超純度過濾水之電阻高於 18 M Ω 。乙醇購自台灣菸酒公賣局為中華藥典級。

三種市售中藥製劑之濃縮散作為模擬方劑之用。小青龍湯 (Sheau-Ching-Long-Tang; F1), 每日含量為：麻黃、芍藥、甘草、桂枝、

細辛 (各 2.19 g) ; 乾薑 (1.31 g) ; 五味子及半夏 (各 2.62 g)。

麻黃湯 (Ma-Hwang-Tang; F2) : 麻黃 (6.0 g) ; 甘草 (2.0 g) ; 桂枝及杏仁 (各 4.0 g)。

杏蘇飲 (Shing-Su-Yiin; F3) : 甘草 (2.0 g) ; 杏仁、紫蘇、前胡、桔梗、枳殼、桑白皮、黃芩、麥門冬及貝母 (各 1.5 g) ; 橘紅及生薑 (各 0.5 g)。

以上三種市售中藥製劑均購自台北。

檢體 A 及 B 係 1997 年 10 月收集得到，均為中國大陸中藥廠製造之黑色中藥丸。檢體 C 及 D 係 1995 年 11 月及 1996 年 1 月得自台北市政府衛生局消費者服務中心，為中醫診所及中藥房所配製之淺褐色粉末。

2. HPLC 儀器與條件

HPLC 儀器 : Hitachi L-6200 intelligent pump 連接 Hitachi L-3000 photodiode array detector 及 Shimadzu SIL-9A auto injector。

管柱 : Merck RP-select B (250 × 4.6 mm I.D.)。

移動相 : 甲醇及 1 % 醋酸 (15:85, v/v)。

流速：1.5 mL/min。

檢測波長：270 nm。

內部標準品：CT。

3. TLC 篩檢試驗

檢體 A 至 D (1 g) 以乙醇 (5 mL) 超音波震盪萃取 30 min，過濾，濾液用於 TLC 篩檢西藥成分。

TLC 層析板使用 1 mm E. Merck silica gel plates (60F₂₅₄)。以 UV light 254 nm 作檢測。展開溶媒為正丁醇、水及醋酸 (7/1/2, v/v)。

4. UV 及 GC/MS 確認

(1) UV

刮取相對於 DP 及 TP 標準品處之 TLC 層析板色點，以乙醇 (3 mL) 抽取。此乙醇溶液過濾後進行 UV 分析。紫外光分光光度計為 Hitachi U-3210 spectrophotometer。

(2) GC-MS

氣相層析儀：使用 Hewlett-Packard (HP) 5890 gas chromatography。

Electron impact mass：使用 HP 5970 mass selective detector。

Ionization voltage : 70 eV。

Source temperature : 300 °C。

檢液配製：檢體 (1 g) 以乙醇 (5 mL) 萃取，萃取液過濾作為檢液。

注入量：1 μ L。

管柱：25 m \times 0.25 mm I.D. fused silica column coated with 0.25 μ m of HP-1。

分析溫度：120 °C 至 280 °C (10 °C /min)。

5. 標準品溶液之配製及檢量線製作

精確稱取 TB, DP, TP, PP, CA 標準品，並加入內部標準品 (CT) 溶液 (1.0 mg/mL) 0.1 mL，以水稀釋調配成一系列濃度依序為 8.08~161.60 μ g/mL, 10.10~202.0 μ g/mL, 10.12~202.4 μ g/mL, 10.02~200.4 μ g/mL 及 10.08~201.6 μ g/mL。以各標準品與內部標準品波峰面積比及標準品之濃度，作檢量線並求出其線性迴歸方程式及相關係數。

6. 檢體溶液之配製

檢體 A 至 C (0.5 g) 及檢體 D (1.0 g) 分別精確稱重後, 各以水 (25 mL) 於 40 °C 超音波震盪, 萃取 30 分鐘。過濾後濾液加水至 25.0 mL。再取各溶液 A, C 及 D 各 1.0 mL 分別以水稀釋至 50.0, 50.0 及 10.0 mL (溶液 B 不稀釋), 作為檢體溶液。

模擬方劑一公克精確稱重後, 以水 (25 mL) 於 40 °C 超音波震盪, 萃取 30 分鐘, 過濾後加水至 25.0 mL。

7. 檢體以固相萃取法 (SPE) 萃取

(1) 檢體前處理：檢體之水溶液 (5 mL) 以 1 N HCl (一滴) 酸化後, 投入萃尿管柱。

(2) 活化固相萃尿管柱：甲醇 (5 mL) 及水 (5 mL)。

(3) 裝填樣品：固相萃尿管使用 Supelclean C-18, 500 mg, 3 mL column volume。

(4) 沖洗：0.01 M ammonium acetate (2 × 5 mL)。

(5) 沖提：氯仿-異丙醇 (19:1, v/v; 10 mL)。

收集沖提液並減壓濃縮至乾後, 溶於 50 % 乙醇 2 mL 移至 5.0 mL 容量瓶。加入 CT (內部標準品) 溶液 (1.0 mg/mL) 0.1 mL 並加入 50 % 乙醇至 5.0 mL。此液以 0.45 μ m 之濾膜過濾後以 HPLC 分析。

8. 精密度試驗

於各標準品檢量線之範圍內，選取三種濃度，分別為 **TB**: 8.08, 32.32 及 161.60 $\mu\text{g/mL}$; **DP**: 10.10, 40.40 及 202.00 $\mu\text{g/mL}$; **TP**: 10.12, 40.48 及 202.40 $\mu\text{g/mL}$; **PP**: 10.02, 40.08 及 200.40 $\mu\text{g/mL}$; **CA**: 10.08, 40.32 及 201.60 $\mu\text{g/mL}$ ，於同一日及不同的五天重複分析各五次，計算其相對標準差。

9. 回收率試驗

三種不同濃度 (**TB**: 16.16, 32.32 及 64.64 $\mu\text{g/mL}$; **DP**: 20.20, 40.40 及 80.80 $\mu\text{g/mL}$; **TP**: 20.24, 40.48 及 80.96 $\mu\text{g/mL}$; **PP**: 20.04, 40.08 及 80.16 $\mu\text{g/mL}$; **CA**: 20.16, 40.32 及 80.64 $\mu\text{g/mL}$) 之標準品溶液 (含五種西藥成分) 分別添加於水 (5.0 mL)，及各別之模擬方劑中 (5.0 mL)。西藥成分之回收率以測定之數據及已知濃度之西藥成分計算之。這些混合之檢液依前述方法萃取及分析。

第二節 中藥製劑中摻加類固醇之固相萃取與高效液相 層析分析

1. 試劑與材料

BE, CO, DE, HA, ME, PN, TR 及 fludrocortisone acetate (FA) 均購自Sigma公司 (St. Louis, MO, USA)。PR 購自Nakalai公司 (Kyoto, Japan)。乙 、 氯仿、二氯甲烷及甲醇均購自Labscan公司 (Dublin, Ireland) 且為LC級。超純度過濾水之電阻高於18 MΩ。乙醇購自台灣菸酒公賣局為中華藥典級。八種不同品牌之矽膠固相萃取管 (500 mg, 3 mL) 分別購自Baker (Phillipsburg, NJ, USA; Brand 8), Chrom (Apple Valley, MN, USA; Brand 7), Macherey-Nagel (Duren, Germany; Brand 5), Merck (Darmstadt, Germany; Brand 6), Restek (Bellefonte, PA, USA; Brand 3), Supelco (Bellefonte, PA, USA; Brand 1), Varian (Harbor City, CA, USA; Brand 4) 及Waters (Milford, MA, USA; Brand 2)。

三種市售中藥製劑之濃縮散作為模擬方劑之用。其組成如下：小青龍湯 (Sheau-Ching-Long-Tang; F4)：麻黃、芍藥、甘草、桂枝、細辛、乾薑、五味子 (各3.0 g) 及半夏 (6.0 g)。

獨活寄生湯 (Dwu-Hwo-Jin-Sheng-Tang; F5)：桔皮 (0.3 g)；人參、

芍藥、當歸、甘草、茯苓、川牛膝、細辛、桑寄生、秦艽、防風、川芎、杜仲、地黃 (各0.4 g) 及獨活 (0.6 g)。

八珍湯 (Ba-Jen-Tang; F6) : 甘草 (1.5 g) ; 川芎 (2.3 g) ; 人參、白朮、芍藥、茯苓 (各3.0 g) ; 當歸及生地 (各4.5 g)。

以上三種市售中藥製劑均購自台北。

2. HPLC儀器與條件

HPLC 儀器 : Hitachi L-6200 intelligent pump 連接 Hitachi L-3000 photodiode array detector 及 Shimadzu SIL-9A auto injector。

管柱 : Inertsil ODS-80A (250 × 4.6 mm I.D.)。

移動相 : 乙 及水 (3:7, v/v)。

流速 : 1.2 mL/min。

檢測波長 : 240 nm。

內部標準品 : **FA**。

3. 標準品溶液之配製及檢量線製作

精確稱取 **BE, CO, DE, HA, ME, PN, PR, TR** 標準品 , 並加入內部

標準品 (FA) 溶液 (1.0 mg/mL) 0.5 mL, 以乙醇稀釋調配成一系列濃度依序為 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$, 6.24~99.84 $\mu\text{g/mL}$, 6.00~96.00 $\mu\text{g/mL}$, 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$, 6.00~96.00 $\mu\text{g/mL}$, 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$, 6.12~97.92 $\mu\text{g/mL}$ 及 6.24~99.84 $\mu\text{g/mL}$ 。以各標準品與內部標準品波峰面積比及標準品之濃度, 作檢量線並求出其線性迴歸方程式及相關係數。

4. 模擬方劑檢體溶液之製備

三種市售中藥製劑小青龍湯、獨活寄生湯及八珍湯濃縮散作為模擬方劑, 以試驗西藥成分之干擾及回收率。分別精確稱取三種模擬方劑 1 g, 各以氯仿 (25 mL) 於 30 °C 超音波震盪, 萃取 30 分鐘, 過濾後加氯仿至 25.0 mL。

上述中藥製劑萃取液以氯仿依 1:4 (v/v) 及 1:24 (v/v) 稀釋以探討八種類固醇經 SPE 處理之基質的影響。八種類固醇標準品溶液 (120 $\mu\text{g/mL}$) 添加至不同濃度之三種市售中藥製劑萃取液, 以探討這些西藥成分之回收率。

5. 檢體以固相萃取法 (SPE) 萃取

(1) 活化固相萃取管柱: 依序以不同溶媒 (甲醇或乙醇或異丙醇) 5

mL 及氯仿 5 mL 活化固相萃取管柱。

(2) 裝填樣品：裝填檢體溶液 (5 mL)，固相萃取管使用 SiOH, 500 mg, 3 mL column volume。

(3) 沖提：以不同比例之二氯甲烷-異丙醇 (10 mL) 沖提。

收集沖提液並減壓濃縮至乾後，溶於乙醇 8 mL，移至 10.0 mL 容量瓶。加入 FA (內部標準品) 溶液 (1.0 mg/mL) 0.5 mL 並加入乙醇定容。此液以 0.45 μm 之濾膜過濾後以 HPLC 分析。

6. 精密度試驗

於各標準品檢量線之範圍內，選取三種濃度，分別為 **BE**: 6.18, 24.72 及 98.88 $\mu\text{g/mL}$; **CO**: 6.24, 24.96 及 99.84 $\mu\text{g/mL}$; **DE**: 6.0, 24.0 及 96.0 $\mu\text{g/mL}$; **HA**: 6.18, 24.72 及 98.88 $\mu\text{g/mL}$; **ME**: 6.0, 24.0 及 96.0 $\mu\text{g/mL}$; **PN**: 6.18, 24.72 及 98.88 $\mu\text{g/mL}$; **PR**: 6.12, 24.48 及 97.92 $\mu\text{g/mL}$; **TR**: 6.24, 24.96 及 99.84 $\mu\text{g/mL}$ ，於同一日及不同的六天重複分析各六次，計算其相對標準差。

7. 回收率試驗

已知濃度 (120, 240 及 360 $\mu\text{g/mL}$) 之標準品溶液 (含八種西藥成

分) 分別添加於氯仿中 (5.0 mL)。西藥成分之回收率以測定之數據及已知濃度之西藥成分計算之。這些混合之檢液依前述方法做 SPE 萃取及 HPLC 分析。

第三節 中藥製劑中摻加減肥藥之固相萃取與毛細管電泳層析分析

1. 試劑與材料

DEP, FEN, MAM, PHE 及 PPA 均購自 Sigma 公司 (St. Louis, MO, USA)。**CBZ** 係 Roussel Uclaf 公司 (Paris, France) 所贈。二氯甲烷及乙 均購自 Labscan 公司 (Dublin, Ireland) 且均為 HPLC 級。異丙醇及 sodium dihydrogenphosphate 均購自 Nakalai 公司 (Kyoto, Japan)。Ammonium chloride 及 fluorene-2,7-diammonium dichloride (**FDA**) 均購自 E. Merck 公司 (Darmstadt, Germany)。磷酸及氨水均為分析試藥級。超純度過濾水之電阻高於 18 MΩ。

一種市售中藥製劑濃縮散作為模擬方劑之用。防風通聖散 (Fang-Feng-Tong-Sheng-San) 其組成如下：甘草、滑石 (各 2.5 g)；黃芩、桔梗、石膏 (各 2.0 g)；麻黃、芍藥、防風、連翹、薄荷、川芎、當歸、大黃、芒硝 (各 1.0 g)；白朮、生薑及荊芥 (各 0.5 g)。此市售中藥製劑購自台北。

檢體 A 及 B 係 1998 年 2 月收集得到，均為中國大陸中藥廠製造之中藥膠囊。檢體 C 及 D 係 1994 年 6 月及 1990 年 10 月由台北市政府衛生局消費者服務中心送驗，為中醫診所及中藥房所配製之淺褐色粉末。

2. 儀器與條件

(1) CE system

儀器：Beckman P/ACE 2200 CE system 配備 UV detector。

波長：200 nm。

毛細管：57 cm × 75 μm I.D. uncoated capillary (Beckman),
detection window placed at 50 cm。

進樣時間：2 sec, hydrostatic。

分析時間：15 min。

電壓：16 kV (constant voltage, positive to negative polarity)。

溫度：30 °C。

緩衝液：含 15 % 乙 之 120 mM sodium phosphate buffer
($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH 2.0)。

內部標準品：FDA。

緩衝液使用前以 0.45 μm syringe filter (Gelman) 過濾。分析實驗結束後，毛細管依序以 1.0 % sodium hydroxide 2 min 及水 3 min 清洗。
使用 Gold software (Beckman) 作為系統控制及數據處理。

(2) GC-MS system

儀器：HP 6890 gas chromatograph 連接 HP 6890 series injector ,
配備 HP 5973 mass selective detector。

管柱：HP-5MS capillary column (fused-silica coated with 5 %
phenylmethylsilicone phase), 0.25 μm (film thickness) \times 0.25
mm i.d. \times 30 m length。

攜行氣體：氦氣。

Column head pressure：10.5 psi。

注入量：1 μL (splitless mode) 。

溫度條件：初始為 65 °C 維持 1 min, 10 °C/min 增加至 280 °C ,

維持 5 min。

Full-scan mass range : 40~550 amu at 2.89 scan/sec。

MS ionization mode : electron impact (EI) 。

Electron energy : 70 eV。

Ion source temperature : 230 °C。

Quadrupole temperature : 150 °C。

3. 標準品溶液之配製及檢量線製作

精確稱取六種減肥藥標準品，並加入內部標準品 (FDA) 水溶液 (0.5 mg/mL) 0.5 mL，以水稀釋調配成 4~128 $\mu\text{g/mL}$ 。以各標準品與內部標準品波峰面積比及標準品之濃度，作檢量線並求出其線性迴歸方程式及相關係數。

4. 檢體溶液之配製

檢體 A 及 B (25 mg) 及檢體 C 及 D (100 mg) 分別精確稱重後，各以水 (25 mL) 於 40 °C 超音波震盪，萃取 30 分鐘。過濾後濾液加水至 25.0 mL，作為檢體溶液。

模擬方劑一公克精確稱重後，以水 (50 mL) 於 40 °C 超音波震

盪，萃取 30 分鐘，過濾後加水至 50.0 mL。

5. 檢體以固相萃取法 (SPE) 萃取

(1) 活化固相萃取管柱：甲醇 (5 mL)、水 (5 mL) 及 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ buffer, pH 6.0 (10 mL)。

(2) 裝填樣品：裝填檢體溶液 10 mL，固相萃取管使用 mixed adsorbent $\text{C}_8\text{-SCX}$ (1:4), Evidex, J&W Scientific, 400 mg, 6 mL column volume。

(3) 沖提： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{isopropanol}/\text{NH}_4\text{OH}$ (78/20/2, v/v/v, 2×10 mL)，vacuum set at 2.5 mmHg。

收集沖提液並減壓濃縮至乾後，溶於 50 % 甲醇 8 mL 移至 10.0 mL 容量瓶。加入 FDA (內部標準品) 溶液 (0.5 mg/mL) 0.5 mL 後，再加水定容。此液以 0.45 μm 之濾膜過濾後以 HPLC 分析。

6. 精密度試驗

於各標準品檢量線之範圍內，選取三種濃度，分別為 **CBZ**: 4.016, 16.064 及 128.512 $\mu\text{g}/\text{mL}$; **DEP**: 4.032, 16.128 及 129.024 $\mu\text{g}/\text{mL}$; **FEN**: 4.0, 16.0 及 128.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$; **MAM**: 4.08, 16.32 及 130.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$; **PHE**:

4.016, 16.064 及 128.512 $\mu\text{g/mL}$; **PPA**: 3.984, 15.936 及 127.488 $\mu\text{g/mL}$,
於同一日及不同的五天重複分析各五次 , 計算其相對標準差。

7. 回收率試驗

三種不同濃度 (**CBZ**: 80.32, 160.64 及 321.28 $\mu\text{g/mL}$; **DEP**: 80.64, 161.28 及 322.56 $\mu\text{g/mL}$; **FEN**: 80.0, 160.0 及 320.0 $\mu\text{g/mL}$; **MAM**: 81.6, 163.2 及 326.4 $\mu\text{g/mL}$; **PHE**: 80.32, 160.64 及 321.28 $\mu\text{g/mL}$; **PPA**: 79.68, 159.36 及 318.72 $\mu\text{g/mL}$) 之標準品溶液 (含六種西藥成分) 分別添加於水 (10.0 mL) , 及各別之模擬方劑中 (10.0 mL)。西藥成分之回收率以測定之數據及已知濃度之西藥成分計算之。這些混合之檢液依前述方法做 SPE 萃取及 HPCE 分析。

第四節 中藥製劑中摻加胃腸藥之毛細管電泳層析分析

1. 試劑與材料

CIM, HOM, MET, PIR, RAN 及 SCO 均購自 Sigma 公司 (St. Louis, MO, USA)。乙 及 甲醇均購自 Labscan 公司 (Dublin, Ireland) 且為 LC 級。Disodium hydrogenphosphate 及 sodium dihydrogenphosphate 均購自 Nakalai 公 司 (Kyoto, Japan) 。

3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (BHM) 購自 E. Merck (Darmstadt, Germany)。磷酸為分析試藥級。超純度過濾水之電阻高於 18 MΩ。

一種市售中藥製劑濃縮散作為模擬方劑之用。小建中湯 (Sheau-Jiann-Jong-Tang) 其組成如下：甘草 (2.0 g)；生薑、桂枝及大棗 (各 3.0 g)；飴糖 (4.0 g) 及芍藥 (6.0 g)。此市售中藥製劑購自台北。

2. 儀器與條件

儀器：Beckman P/ACE 5500 CE system 配備 photodiode array detector。

波長：214 nm。

毛細管：47 cm × 75 μm I.D. uncoated capillary (Beckman), detection window placed at 40 cm。

進樣時間：2 sec, hydrostatic。

分析時間：7 min。

電壓：20.5 kV (constant voltage, positive to negative polarity)。

溫度：30 °C。

緩衝液：含 15 % 乙 之 100 mM sodium phosphate buffer

($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH 2.5)。

內部標準品：**BHM**。

緩衝液使用前以 0.45 μm syringe filter (Gelman) 過濾。分析實驗結束後，毛細管依序以 1.0 % sodium hydroxide 2 min 及水 2 min 清洗。分析實驗開始前以緩衝液充填 2 min。使用 Gold software (Beckman) 作為系統控制及數據處理。

3. 標準品溶液之配製及檢量線製作

精確稱取六種胃腸藥標準品，並加入內部標準品 (**BHM**) 水溶液 (1.2 mg/mL) 0.5 mL，以水稀釋調配成 16~260 $\mu\text{g/mL}$ 。以各標準品與內部標準品波峰面積比及標準品之濃度，作檢量線並求出其線性迴歸方程式及相關係數。

4. 模擬方劑檢體溶液之配製

模擬方劑一公克精確稱重後，以水 (50 mL) 於 40 °C 下超音波震盪，萃取 30 分鐘，過濾後加水至 50.0 mL。

5. 精密度試驗

於各標準品檢量線之範圍內，選取三種濃度，分別為 **CIM**: 16.4, 65.6 及 262.4 $\mu\text{g/mL}$; **HOM**: 16.2, 64.6 及 258.6 $\mu\text{g/mL}$; **MET**: 16.4, 65.6 及 262.4 $\mu\text{g/mL}$; **PIR**: 16.3, 65.3 及 261.1 $\mu\text{g/mL}$; **RAN**: 16.2, 64.6 及 258.6 $\mu\text{g/mL}$ 及 **SCO**: 16.4, 65.6 及 262.4 $\mu\text{g/mL}$ ，於同一日及不同的六天重複分析各六次，計算其相對標準差。

6. 回收率試驗

三種不同濃度 (**CIM**: 32.8, 65.6 及 131.2 $\mu\text{g/mL}$; **HOM**: 32.4, 64.6 及 129.2 $\mu\text{g/mL}$; **MET**: 32.8, 65.6 及 131.2 $\mu\text{g/mL}$; **PIR**: 32.6, 65.3 及 130.6 $\mu\text{g/mL}$; **RAN**: 32.4, 65.0 及 130.0 $\mu\text{g/mL}$ 及 **SCO**: 32.8, 65.6 及 131.2 $\mu\text{g/mL}$) 之標準品溶液 (含六種西藥成分) 添加於模擬方劑中 (10.0 mL)，並加入 **BHM** (1.2 mg/mL) 0.5 mL 作為內部標準品。西藥成分之回收率以測定之數據及已知濃度之西藥成分計算之。這些混合之檢液依前述方法分析。

第五節 含茶葉方劑中 caffeine 之固相萃取與高效液相 層析分析

1. 材料

六種中藥方劑之組成藥材如下⁽¹⁰⁰⁾：

川芎茶調散 (Chuan-Chyong-Char-Tyau-Saan, P1)：細茶 (1.5 g)；
香附子 (4.0 g)；川芎 (3.0 g)；荊芥、白芷、薄荷、防風及羌活 (各 2.0
g)；甘草 (1.5g)。

三黃石膏湯 (San-Hwang-Shyr-Gau-Tang, P2)：細茶 (1.0 g)；石膏
(10.0 g)；黃芩及麻黃 (各 3.0 g)；梔子、淡豆豉 (各 2.0 g)；黃連及黃
柏 (各 1.5 g)；大棗及生薑 (各 1.0 g)。

滋腎明目湯 (Tzy-Shenn-Ming-Mu-Tang, P3)：細茶 (1.5 g)；地黃
(6.0 g)；川芎、防風、芍藥及當歸 (各 3.0 g)；白芷、黃連、梔子、桔
梗、菊花、燈心草、蔓荊子、人參及甘草 (各 1.5g)。

辛夷散 (Shin-Yi-Saan, P4)：細茶 (3.0 g)；川芎、白芷、甘草、木

通、蒿本、細辛、升麻、辛夷 (各 3.0g)。

蒼耳散 (Tsang-Eel-Saan, P5) : 細茶 (0.5 g) ; 白芷 (10.0 g) ; 辛夷 (5.0 g) ; 蒼耳 (2.5 g) ; 薄荷及蔥白 (各 0.5g)。

香芎散 (Shiang-Chyong-Saan, P6) : 細茶 (1.0 g) ; 川芎、薄荷、香附、甘草、白芷及石膏 (各 1.0 g) ; 川烏 (0.5 g)。

所有藥材均購自台北，且均切成碎片。二種廠牌之市售中藥製劑濃縮散 (P2、P4 及 P5) ; 三種廠牌之市售中藥製劑濃縮散 (P3) 及一種市售中藥製劑濃縮散 (P1) 亦均購自台北。

2. 試劑

CA 及 CT 均購自 Sigma 公司 (St. Louis, MO, USA)。甲醇購自 Labscan 公司 (Dublin, Ireland) 且為 LC 級。醋酸及二氯甲烷均為分析試藥級。超純度過濾水之電阻高於 18 MΩ。

3. HPLC 儀器與條件

HPLC 儀器 : Hitachi L-6200 intelligent pump 連接 Hitachi L-3000 photodiode array detector 及 Shimadzu SIL-9A auto-injector。

管柱：Merck RP-select B (250 × 4.6 mm I.D.)。

移動相：甲醇及 1 % 醋酸 (1:4, v/v)。

流速：1.0 mL/min。

檢測波長：270 nm。

內部標準品：CT。

4. 標準品溶液之配製及檢量線製作

精確稱取 CA 標準品，並加入內部標準品 (CT) 水溶液 (0.404 mg/mL) 0.1 mL，以水稀釋調配成 4.0, 20.0, 40.0, 80.0 及 200.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

以各標準品與內部標準品波峰面積比及標準品之濃度，作檢量線並求出其線性迴歸方程式及相關係數。

5. 標準及空白湯劑檢體溶液之配製

(1) 標準湯劑

取藥材粗末，依標準湯劑處方稱取一日量，加二十倍量水，煮沸時間至少三十分鐘，至煎煮液略少於半量，趁熱以紗布過濾，取適量水洗滌藥渣後，併入濾液定容至原加水之半量即為標準湯劑。

(2) 空白湯劑

扣除茶葉之藥材粗末，依標準湯劑處方秤取一日量，再依標準湯劑之處理方法，即得空白湯劑。

6. 市售茶葉與市售濃縮處方檢體溶液之製備

市售茶葉與市售濃縮處方一公克分別精確秤重後，各以水 (20 mL) 於 40 °C 超音波震盪，萃取 30 分鐘，過濾後加水至 25.0 mL。

7. 檢體以固相萃取法 (SPE) 萃取

- (1) 活化固相萃取管柱：甲醇 (5 mL) 及水 (5 mL)。
- (2) 裝填樣品：裝填檢液 5 mL。固相萃取管使用 Supelclean C-18, 500 mg, 3 mL column volume。
- (3) 沖洗：水 (2 × 5 mL)。
- (4) 沖提：二氯甲烷 (10 mL)。

收集沖提液並減壓濃縮至乾後，溶於 50 % 甲醇 2 mL 移至 5.0 mL 容量瓶。加入 CT (內部標準品) 溶液 (0.404 mg/mL) 0.1 mL 後，以 50 % 甲醇定容。此液以 0.45 μm 之濾膜過濾後以 HPLC 分析。

8. 精密度試驗

於各標準品檢量線之範圍內，選取三種濃度 (4.0, 40.0 及 200.0 $\mu\text{g/mL}$)，於同一日及不同的五天重複分析各五次，計算其相對標準差。

9. 回收率試驗

三種不同濃度之標準品溶液 (20.0, 40.0 及 80.0 $\mu\text{g/mL}$) 分別添加於水 (5.0 mL)，及各別之六種空白湯劑中 (5.0 mL)。CA 之回收率以測定之數據及已知濃度之 CA 計算之。這些混合之檢液依前述方法做 SPE 萃取及 HPLC 分析。

第三章 結果與討論

第一節 中藥製劑中摻加支氣管鬆弛劑之固相萃取與高

效液相層析分析

1. 鑑定與確認

TP, PP, CA, DP 及 **TB** 等五種標準品溶液經 TLC 展開，以 UV 254 nm 檢視，其 Rf 值分別為 0.51, 0.44, 0.36, 0.33 及 0.30。檢體 A 至 C 於 Rf 值 0.51 處亦顯示 **TP** 之色點；檢體 D 於 Rf 值 0.33 處亦顯示 **DP** 之色點。**DP** 及 **TP** 之紫外光分光吸收圖譜之最大吸收波長分別為 273 nm 及 271 nm，而其圖譜亦相當相近。

檢體 D 於與 **DP** 之 Rf 值相同之色點，以 GC/MS 分析，其質譜裂片經與 **DP** 比對，結果一致。**DP** 之分子離子為 m/z 254，其離子裂片 m/z 223, 194 及 180 分別為失去 CH_2OH , CHOHCH_2OH 及 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ group 之離子，其他的離子裂片為 m/z 109, 95, 193 及 166。

2. 檢量線與最低檢出量

以各標準品與內部標準品波峰面積比為 y 軸，標準品之濃度為 x 軸（五種西藥成分之濃度範圍分別為 **TB** 8.08~161.60 $\mu\text{g/mL}$, **DP** 10.10~202.0 $\mu\text{g/mL}$, **TP** 10.12~202.4 $\mu\text{g/mL}$, **PP** 10.02~200.4 $\mu\text{g/mL}$ 及 **CA**

10.08~201.6 $\mu\text{g/mL}$)，作圖並求出其回歸方程式及相關係數。五種西藥成分之回歸方程式及相關係數如 Table 1 所示，相關係數之範圍為 0.99993 至 0.99997，顯示線性關係良好。以產生三倍於雜訊之波峰高度比之標準品濃度為最低檢出量，五種西藥成分之最低檢出量亦示於 Table 1，五種西藥成分之最低檢出量之範圍由 1.61 至 2.02 $\mu\text{g/mL}$ 。

3. 再現性與回收率試驗

同日內之相對標準偏差 [relative standard deviation (R.S.D.)] 為 0.21~2.95%，異日間之相對標準偏差為 1.08~3.01% (Table 2)，顯示再現性可以接受。

三種市售中藥製劑：小青龍湯 (Sheau-Ching-Long-Tang, F1)、麻黃湯 (Ma-Hwang-Tang, F2) 及杏蘇飲 (Shing-Su-Yiin, F3) ⁽¹⁰⁰⁾等作為模擬方劑，以探討中藥成分是否干擾西藥成分及回收率，這三種處方傳統上作為感冒、鎮痛及補腎之用 ⁽¹⁰¹⁾。五種西藥成分添加於水之回收率如 Table 3，五種西藥成分之平均回收率分別為 **TB** 95.4%，**DP** 98.8%，**TP** 101.2%，**PP** 101.4% 及 **CA** 99.2%，顯示準確性可以接受。五種西藥成分添加於三種模擬方劑之回收率則如 Table 4 所示，五種西藥成分之平均回收率的範圍分別為 **TB** 81.5~95.5%，**DP** 95.6~99.6%，**TP**

93.3~101.9 % , **PP** 87.7~99.8 % 及 **CA** 93.9~99.4 % , 顯示準確性亦可接受。

4. 定量分析

標準品溶液以 HPLC 分析 , 其層析圖如 Fig. 4 , 滯留時間分別為 **TB** 6.4 min, **DP** 7.5 min, **TP** 9.7 min, **PP** 16.3 min, **CA** 18.6 min 及 **CT** (內部標準品) 21.0 min , 五種西藥成分之分析可於 22 min 內完成。模擬方劑 F1 (小青龍湯) 經 SPE 處理前及後之 HPLC 層析圖如 Fig. 5。層析圖 1 顯示小青龍湯未前處理時 , 在與 **TB**, **DP** 及 **PP** 相對位置之滯留時間處所出現之中藥成分 , 會干擾 **TB**, **DP** 及 **PP** 等三成分之分析 , 層析圖 3 顯示經 SPE 處理後 , 這些中藥成分均可除去 , 而不會干擾 **TB**, **DP** 及 **PP** 等三成分之分析 (如層析圖 4)。模擬處方 F2 (麻黃湯) 及 F3 (杏蘇飲) 經 SPE 處理後之情形與 F1 相似 , 如 Fig. 6 及 Fig. 7 所示。

檢體 A 至 D 經 SPE 處理後之層析圖如 Fig. 8 所示 , 其中檢體 A, B 及 C 檢出 **TP** , 檢體 D 檢出 **DP** , 四種檢體之平均重量及其所含 **TP** 及 **DP** 之含量如 Table 5 所示 , 其中檢體 A 及 B 均為中藥丸 , 其數量各為 13 粒及 16 粒 , 每粒之平均重量分別為 0.209 g 及 0.214 g ; 檢體 C 及 D 均為中藥粉 , 其數量各為 9 包及 8 包 , 每包之平均重量分別為 1.631 g

及 2.455 g，而這些檢體所摻加之西藥成分之含量如下：檢體 A、B 及 C 之 TP 含量分別為 30.96 mg/pill, 2.02 mg/pill 及 181.0 mg/pack；檢體 D 之 DP 含量為 60.2 mg/pack。其中檢體 A 及 B 之服用量分別為每日三次，每次四至六粒；及每日二次，每次三十粒。上述服用量雖不致造成過量，但患者在不知情之情況下服用 TP 恐會受到傷害。

Table 1. Linear Regression and Limits of Detection of Five Xanthine Bronchodilators

Chemical drug	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Linear regression	r	Limit of detection ($\mu\text{g/mL}$)
TB	8.08-161.60	$Y=17.60X+1.64$	0.99994	1.61
DP	10.10-202.00	$Y=24.14X+3.93$	0.99993	2.02
TP	10.12-202.40	$Y=14.47X+1.76$	0.99997	2.02
PP	10.02-200.40	$Y=25.20X+0.82$	0.99995	2.00
CA	10.08-201.60	$Y=17.74X+3.58$	0.99993	2.01

Table 2. Intraday and Interday Analytical Precisions of Five Xanthine Bronchodilators

Chemical drug	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Intraday (R.S.D., %)*	Interday (R.S.D., %)*
TB	8.08	1.83	2.81
	32.32	0.71	1.67
	161.60	1.07	2.57
DP	10.10	2.11	2.33
	40.40	0.21	2.04
	202.00	1.18	2.35
TP	10.12	2.25	2.36
	40.48	0.29	1.08
	202.40	0.53	2.01
PP	10.02	2.95	3.01
	40.08	0.44	1.26
	200.40	0.28	1.68
CA	10.08	2.93	2.98
	40.32	1.74	1.94
	201.60	1.19	1.63

* n=5.

Table 3. Recoveries of Five Xanthine Bronchodilators after Solid-phase Extraction

Chemical drug	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3) $\mu\text{g/mL}$	Recovery (mean, n=3) %	Mean \pm SD (%)	RSD(%)
TB	16.16	15.51	96.0	95.4 \pm 0.4	0.45
	32.32	30.70	95.0		
	64.64	61.54	95.2		
DP	20.20	19.78	98.2	98.8 \pm 0.6	0.66
	40.40	39.31	99.7		
	80.80	80.64	98.5		
TP	20.24	18.84	101.1	101.2 \pm 1.1	1.09
	40.48	37.77	99.9		
	80.96	75.62	102.6		
PP	20.04	19.54	102.0	101.4 \pm 3.1	3.04
	40.08	41.00	97.4		
	80.16	79.44	104.9		
CA	20.16	18.75	98.5	99.2 \pm 0.7	0.67
	40.32	38.26	99.1		
	80.64	75.64	100.1		

Table 4. Recoveries of Five Xanthine Bronchodilators from Chinese Herbal Prescriptions after Solid-phase Extraction

Prescription	Chemical drug	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3) $\mu\text{g/mL}$	Recovery (mean, n=3) %	Mean \pm SD (%)	RSD(%)
F1	TB	16.16	15.32	94.8	95.5 \pm 0.5	0.55
		32.32	31.03	96.0		
		64.64	61.93	95.8		
	DP	20.20	19.78	97.9	98.3 \pm 1.1	1.08
		40.40	39.31	97.3		
		80.80	80.64	99.8		
	TP	20.24	18.84	93.1	93.3 \pm 0.1	0.13
		40.48	37.77	93.3		
		80.96	75.62	93.4		
	PP	20.04	19.54	97.5	99.6 \pm 2.0	2.00
		40.08	41.00	102.3		
		80.16	79.44	99.1		
CA	20.16	18.75	93.0	93.9 \pm 0.8	0.82	
	40.32	38.26	94.9			
	80.64	75.64	93.8			
F2	TB	16.16	13.07	80.9	81.5 \pm 0.5	0.57
		32.32	26.50	82.0		
		64.64	52.81	81.7		
	DP	20.20	19.65	97.3	95.6 \pm 1.6	1.71
		40.40	38.86	96.2		
		80.80	75.47	93.4		
	TP	20.24	19.88	98.2	97.3 \pm 0.9	0.92
		40.48	38.90	96.1		
		80.96	79.10	97.7		
	PP	20.04	20.14	100.5	99.8 \pm 0.7	0.66
		40.08	39.64	98.9		
		80.16	80.08	99.9		
CA	20.16	20.32	100.8	99.4 \pm 2.1	2.06	
	40.32	38.91	96.5			
	80.64	81.37	100.9			

continued

F3	TB	16.16	13.28	82.2	84.4 ± 1.6	1.85
		32.32	27.67	85.6		
		64.64	55.20	85.4		
	DP	20.20	20.30	100.5	99.6 ± 0.8	0.78
		40.40	40.28	99.7		
		80.80	79.67	98.6		
	TP	20.24	20.22	99.9	101.9 ± 1.6	1.57
		40.48	41.41	102.3		
		80.96	81.61	100.8		
	PP	20.04	20.80	103.8	87.7 ± 3.9	1.45
		40.08	40.40	100.8		
		80.16	83.45	104.1		
	CA	20.16	19.45	96.5	96.3 ± 1.6	1.66
		40.32	39.59	98.2		
		80.64	76.04	94.3		

Table 5. Chemical Drug Content in Samples

Sample	Amount*	Weight mean ± SD(RSD, %)	Adulterated chemical drug	Content (%, mean ± SD, n=3)	Content (mg/pill or pack)
A	13	0.209 ± 0.015(7.0)	TP	14.85 ± 0.61	30.96
B	16	0.214 ± 0.018(8.6)	TP	0.94 ± 0.02	2.02
C	9	1.631 ± 0.035(2.2)	TP	11.10 ± 0.13	181.04
D	8	2.455 ± 0.084(3.5)	DP	2.45 ± 0.06	60.15

*A and B were pills, weight: g/pill
C and D were packs, weight: g/pack

Fig. 4. The HPLC chromatogram of five xanthine bronchodilators standards with internal standard after Supelclean C-18 treatment. **TB:** theobromine, **DP:** diprophylline, **TP:** theophylline, **PP:** proxy-phylline, **CA:** caffeine, **CT:** 8-chlorotheophylline. HPLC conditions, column: Merck RP-select B 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: methanol and 1 % (v/v) acetic acid (15:85, v/v); flow rate: 1.5 mL/min; detection wavelength: 270 nm.

Fig. 5. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Sheau-Ching-Long-Tang, F1) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).

Fig. 6. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Ma-Hwang-Tang, F2) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).

Fig. 7. Comparison of HPLC chromatograms of model preparation water solution (Shing-Su-Yiin, F3) before and after SPE treatment (1-3). 1: solution without treatment; 2: washed with 0.01 M ammonium acetate; 3: eluted with chloroform-isopropanol (19:1, v/v); 4: eluate of five xanthine bronchodilators added in model preparation with internal standard (CT).

Fig. 8. Chromatograms of samples A-D after SPE treatment with internal standard (CT).

第二節 中藥製劑中摻加類固醇之固相萃取與高效液相層析分析

1. 檢量線與最低檢出量

以各標準品與內部標準品波峰面積比為 y 軸，標準品之濃度為 x 軸（八種西藥成分之濃度範圍分別為 **BE** 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$ ，**CO** 6.24~99.84 $\mu\text{g/mL}$ ，**DE** 6.00~96.00 $\mu\text{g/mL}$ ，**HA** 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$ ，**ME** 6.00~96.00 $\mu\text{g/mL}$ ，**PN** 6.18~98.88 $\mu\text{g/mL}$ ，**PR** 6.12~97.92 $\mu\text{g/mL}$ 及 **TR** 6.24~99.84 $\mu\text{g/mL}$ ），作圖並求出其回歸方程式及相關係數。八種西藥成分之回歸方程式及相關係數如 Table 6 所示，相關係數範圍為 0.9983 至 0.9996，顯示線性關係良好。以產生三倍於雜訊之波峰高度比之標準品濃度為最低檢出量，八種西藥成分之最低檢出量亦示於 Table 6。八種西藥成分之最低檢出量之範圍由 0.25 至 1.00 $\mu\text{g/mL}$ 。

標準品溶液以 HPLC 分析，其層析圖如 Fig. 9 所示，八種類固醇及內部標準品滯留時間分別為 **TR** 3.6 min, **PR** 5.9 min, **PN** 6.4 min, **ME** 9.7 min, **BE** 11.1 min, **DE** 11.7 min, **HA** 23.3 min, **CO** 31.2 min 及 **FA** (內部標準品) 25.8 min，由層析圖顯示八種西藥成分之分析可於 32 min 內完

成。

2. 再現性與回收率試驗

同日內之相對標準偏差 [relative standard deviation (R.S.D.)] 為 0.7~4.1 %，異日間之相對標準偏差為 1.0~4.4 % (Table 7)，顯示再現性可以接受。

八種類固醇之三種標準溶液 (濃度為120, 240及360 $\mu\text{g/mL}$) 添加於氯仿，測定其回收率 (結果如Table 8)。平均值分別為**BE** 104.0 %，**CO** 66.4 %，**DE** 102.1 %，**HA** 99.8 %，**ME** 94.7 %，**PN** 97.2 %，**PR** 101.3 %及**TR** 91.6 %，各成分之相對標準偏差均低於5.0 %。除**CO**之回收率較差外，顯示準確性亦可接受。

3. 固相萃取管之活化

固相萃取管之活化分兩階段完成，首先分別以不同之高極性溶媒：甲醇、乙醇及異丙醇活化，再依序以低極性之氯仿活化之。回收率之結果如Table 9。使用甲醇作為活化之溶媒，顯示**CO**有最佳之回收率 (66.4 %)，對其他成分而言則皆不錯。使用乙醇作為活化之溶媒，**CO**之回收率僅有46.8 %，其他成分之回收率則在80 %以上；使用異丙

醇作為活化之溶媒，CO之回收率僅有44.7%，而其他成分之回收率亦僅有50%左右。

4. 檢體沖提

不同溶媒比例之二氯甲烷及異丙醇 (6:4, 7:3, 8:2及9:1) 用於比較檢體沖提之回收率，結果如Table 10。除CO之回收率為66.4%外，其他七種類固醇以二氯甲烷及異丙醇 (6:4) 沖提之回收率最好。而八種類固醇中，除ME外，二氯甲烷及異丙醇 (6:4) 之回收率，均高於7:3、8:2及9:1。雖然更高的異丙醇比例 (如50%)，可以沖提出更多的西藥成分，但同時也會將更多的中藥成分沖提出，因而干擾八種類固醇之分析。因此，二氯甲烷及異丙醇 (6:4) 是最好的沖提溶媒。

5. 基質的影響

八種類固醇標準溶液添加至中藥製劑模擬方劑中，以上述所得之最佳SPE條件萃取之，結果 (Table 11) 顯示模擬方劑中之成分，經SPE萃取後，不會干擾八種類固醇之定量。而八種類固醇添加於三種濃度下之三種模擬處方中之回收率沒有顯著之差異。此外除CO (64.9%) 外，其他成分之回收率則令人滿意。

6. 固相萃取管廠牌之差異

八種不同廠牌之silica gel固相萃取管用於比較回收率。所有之萃取管均以上述建立之最佳條件進行之（結果如Table 12）。對不同廠牌之萃取管而言，CO則有最大的差異，其回收率由27.5至79.3%，對CO而言，Brand 5雖是最佳的選擇，但是就八種類固醇之回收率而言，則以Brand 1最好。其他類固醇以八種廠牌萃取管之最低回收率分別為BE 93.1%，DE 93.0%，HA 83.1%，ME 88.3%，PN 85.8%，PR 80.1%及TR 79.7%。

Table 6. Calibration curves and detection limits of eight steroids

Chemical drug	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Calibration curves	r	Limit of detection ($\mu\text{g/mL}$)
BE	6.18-98.88	$Y=48.11X-0.52$	0.9986	0.50
CO	6.24-99.84	$Y=45.05X+0.20$	0.9986	1.00
DE	6.00-96.00	$Y=46.84X-0.26$	0.9992	0.50
HA	6.18-98.88	$Y=56.81X+0.01$	0.9988	1.00
ME	6.00-96.00	$Y=55.50X-1.01$	0.9996	0.25
PN	6.18-98.88	$Y=44.51X-0.71$	0.9986	0.25
PR	6.12-97.92	$Y=52.93X-0.85$	0.9983	0.25
TR	6.24-99.84	$Y=50.82X-1.74$	0.9990	0.25

Table 7. Intraday and interday analytical precisions of eight steroids

Chemical drug	Concentration (µg/ml)	Intraday (R.S.D., %) ^a	Interday (R.S.D., %) ^a
BE	6.18	0.7	1.7
	24.72	4.1	3.7
	98.88	2.3	3.1
CO	6.24	1.0	4.2
	24.96	2.8	3.5
	99.84	3.4	3.2
DE	6.0	1.6	2.1
	24.0	3.9	4.4
	96.0	1.9	3.5
HA	6.18	1.3	3.4
	24.72	0.4	1.0
	98.88	3.6	2.8
ME	6.0	1.8	3.6
	24.0	3.1	4.1
	96.0	1.5	1.7
PN	6.18	2.9	2.6
	24.72	1.5	3.5
	98.88	2.4	3.9
PR	6.12	2.1	3.7
	24.48	1.3	4.3
	97.92	3.1	3.5
TR	6.24	2.0	3.6
	24.96	1.5	2.3
	99.84	0.9	2.0

^a n =6

Table 8. Recoveries (%)^a of eight steroids after SPE with optimum conditions

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	BE	CO	DE	HA	ME	PN	PR	TR
120	100.5	66.4	103.1	96.7	88.3	94.9	106.4	89.5
240	101.6	67.2	101.9	99.3	98.8	97.0	97.2	92.9
360	110.0	65.7	101.4	103.5	97.1	99.8	100.2	92.5
Mean (%)	104.0	66.4	102.1	99.8	94.7	97.2	101.3	91.6
R.S.D.	4.0	0.9	0.7	2.8	4.6	2.1	3.7	1.7

^a n =3

Table 9. Recoveries (%)^a of eight steroids (120 $\mu\text{g/mL}$) from cartridges conditioned with different solvents

Conditioning solvent	BE	CO	DE	HA	ME	PN	PR	TR
Methanol	100.5	66.4	103.1	96.7	88.3	94.9	106.4	89.5
Ethanol	94.6	46.8	98.0	98.6	99.4	92.0	92.4	80.9
Isopropanol	51.0	44.7	49.5	68.1	55.3	47.3	48.4	42.9

^a n =3

Table 10. Recoveries (%)^a of eight steroids (120 $\mu\text{g/mL}$) eluted with different solvent combinations

Elution solvent (CH_2Cl_2 :isopropanol)	BE	CO	DE	HA	ME	PN	PR	TR
6:4	100.5	66.4	103.1	96.7	88.3	94.9	106.4	89.5
7:3	99.3	63.3	99.3	86.5	101.3	96.2	96.0	87.7
8:2	106.9	63.4	106.9	84.6	101.4	95.8	94.8	85.0
9:1	100.9	61.9	100.9	75.0	104.2	94.1	91.7	74.8

^a n =3

Table 11. The effect of TCM concentration on the recoveries (%)^a of eight steroids

Formula	TCM Extract:CHCl ₃	BE	CO	DE	HA	ME	PN	PR	TR
F4	1	98.4	65.8	99.5	94.6	90.3	93.9	100.3	87.5
	1:4	99.8	67.3	100.8	95.6	87.6	95.8	102.1	88.9
	1:24	97.6	65.0	104.3	97.5	85.3	94.7	102.8	87.6
F5	1	100.1	66.9	100.5	98.6	91.3	94.9	100.7	90.2
	1:4	101.2	67.2	98.6	98.1	89.0	95.6	99.8	87.2
	1:24	98.3	66.5	99.7	98.2	87.6	96.5	97.3	85.0
F6	1	99.7	68.3	104.2	95.6	87.7	95.7	98.5	89.1
	1:4	102.1	66.5	102.5	94.3	85.3	95.0	98.0	87.6
	1:24	98.4	64.9	100.7	93.2	86.1	96.1	100.5	86.5

^a n =3

Table 12. Recoveries (%)^a of eight steroids (120 µg/mL) using different brands of silica gel SPE

Brand	BE	CO	DE	HA	ME	PN	PR	TR
1	100.5	66.4	103.1	96.7	88.3	94.9	106.4	89.5
2	102.8	41.3	103.1	107.7	97.7	98.6	97.5	93.3
3	100.9	43.5	98.4	96.5	97.0	97.1	101.2	75.7
4	100.2	44.5	94.4	100.5	106.6	99.1	102.0	99.7
5	98.6	79.3	99.7	99.9	105.7	85.8	90.5	85.7
6	100.3	27.8	99.8	101.1	103.1	90.6	91.0	96.5
7	95.8	27.5	95.2	83.1	91.7	91.2	80.1	82.2
8	93.1	39.7	93.0	86.8	92.9	89.0	89.5	79.7

^a n =3

Fig. 9. The HPLC chromatogram of eight steroids standards with internal standard in TCM after SPE treatment. **BE**: betamethasone, **CO**: cortisone acetate, **DE**: dexamethasone, **HA**: hydrocortisone acetate, **ME**: methylprednisolone, **PR**: prednisolone, **PN**: prednisone, **TR**: triamcinolone, **IS** = fludrocortisone acetate. HPLC conditions, column: Inertsil ODS-80A 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: acetonitrile and water (3:7, v/v); flow rate: 1.2 mL/min; detection wavelength: 240 nm.

第三節 中藥製劑中摻加減肥藥之固相萃取與毛細管電泳層析分析

1. 分析條件

六種減肥藥因在 210 nm 以上之吸收波峰不顯著，故選擇 200 nm 作毛細管電泳檢測之波長，在此低波長下，選擇磷酸鹽作為緩衝液之用。另外採二銨鹽 FDA 作為內部標準品之用，此成分可以較六種減肥藥更早分離出。

最初應用先前用於分析中藥製劑中之 CBZ 與 diazepam 之 HPCE 方法⁽³⁸⁾，來分析這六種西藥成分，結果因 PHE 與 MAM 重疊而無法套用，故需開發一個新的 HPCE 方法來分析六種減肥藥成分。

實驗最初使用不加乙□之 pH 1.5, 2.0, 2.5 及 3.0 (120 mM NaH₂PO₄) 之溶液作為緩衝液，結果此四種緩衝液在 MAM, DEP, FEN, CBZ 及內部標準品均可完全分離，但 PHE 與 PPA 重疊，顯示在這些 pH 條件下，這兩種藥品具有相似的質量與電荷比。當加入乙□則這兩種藥品得以分離，因此，本實驗乃於緩衝液加入適量之乙□。

為了了解 pH 值、NaH₂PO₄ 濃度、乙□濃度、溫度及電壓之影響，

而進行了一系列之實驗。Fig. 10 顯示六種減肥藥之遷移時間 (migration time) 隨著緩衝液之 pH 值增加而遞減，在 pH 2.5 及 3.0 之遷移時間雖較短，惟 **PHE** 與 **PPA** 之分離較差。Fig. 11 則顯示六種減肥藥在 90, 120, 150 及 180 mM 之 NaH_2PO_4 濃度下，可以完全分離，而 120 mM NaH_2PO_4 具有較短之遷移時間。在 120 mM NaH_2PO_4 緩衝液加入不同濃度之乙□ (0, 10, 15, 20 及 25 %) 以研究有機溶媒在分析上之作用，結果 15 % 之乙□ 溶液得到最好的解析度與最短的遷移時間。其他的實驗亦顯示，六種減肥藥在電壓為 16 kV 及溫度 30 °C 下，有最好的解析度。

綜合以上之實驗，可以得到最佳之條件：緩衝液為含 15 % 乙□ 之 120 mM NaH_2PO_4 (pH 2.0) 溶液，毛細管卡匣之溫度及電壓分別為 30 °C 及 16 kV。標準品溶液以此條件分析，其層析圖如 Fig. 12 所示，六種減肥藥及內部標準品之遷移時間分別為 **MAM** 10.0 min, **PHE** 10.4 min, **PPA** 10.6 min, **DEP** 11.0 min, **FEN** 11.6 min, **CBZ** 12.0 min 及 **FDA** (內部標準品) 8.1 min，六種西藥成分之分析可於 13 min 內完成。

2. 檢量線與最低檢出量

以各標準品與內部標準品波峰面積比為 y 軸，標準品之濃度為 x 軸 (六種西藥成分之濃度範圍分別為 **CBZ** 4.016~128.512 $\mu\text{g/mL}$, **DEP**

4.032~129.024 $\mu\text{g/mL}$, **FEN** 4.0~128.0 $\mu\text{g/mL}$, **MAM** 4.08~130.56 $\mu\text{g/mL}$, **PPA** 3.984~127.488 $\mu\text{g/mL}$ 及 **PHE** 4.016~128.512 $\mu\text{g/mL}$), 作圖並求出其回歸方程式及相關係數。六種西藥成分之回歸方程式及相關係數 (r) 分別為 **CBZ** $y = 14.46x + 2.00$ ($r = 0.9998$), **DEP** $y = 30.56x + 0.71$ ($r = 0.9999$), **FEN** $y = 40.75x + 0.33$ ($r = 0.9999$), **MAM** $y = 33.02x + 1.92E-03$ ($r = 0.9999$), **PPA** $y = 31.78x + 0.93$ ($r = 0.9999$) 及 **PHE** $y = 30.96x + 0.44$ ($r = 0.9999$) , 其相關係數之範圍由 0.9998 至 0.9999 , 顯示線性關係良好。以產生三倍於雜訊之波峰高度比之標準品濃度為最低檢出量 , 六種西藥成分之最低檢出量分別為 **CBZ** 2.01 $\mu\text{g/mL}$, **DEP** 4.03 $\mu\text{g/mL}$, **FEN** 4.00 $\mu\text{g/mL}$, **MAM** 4.08 $\mu\text{g/mL}$, **PPA** 3.98 $\mu\text{g/mL}$ 及 **PHE** 4.02 $\mu\text{g/mL}$ 。

3. 再現性與回收率試驗

同日內之相對標準偏差 [relative standard deviation (R.S.D.)] 為 0.49~2.71 % , 異日間之相對標準偏差為 1.05~2.90 % (Table 13) , 顯示再現性可以接受。

市售防風通聖散 (Fang-Feng-Tong-Sheng-San)⁽¹⁰⁰⁾ 作為模擬方劑之用。添加六種減肥藥標準品溶液至水 (當作空白試驗) , 並經 SPE 處

理，其回收率之結果如 Table 14 所示。添加六種減肥藥標準品溶液至模擬方劑萃取液，並經 SPE 處理，其回收率之結果如 Table 15 所示。MAM 之回收率為 84.3 %，與 Lee⁽⁸⁹⁾ 之報告相近。上述回收率試驗之相對標準偏差 (n=3) 分別低於 2 % 及 4 %，顯示本法具有很好的準確性。比較模擬處方萃取液經 SPE 處理前及處理後之 HPCE 電泳圖，顯示經處理後，中藥成分並不會干擾西藥成分之分析。

4. 中藥檢體之應用

六種減肥藥之 GC/MS 之滯留時間及質譜裂片 (EI mass) 如 Table 16 所示，這兩種資料可用於檢體之進一步確認。四種可能摻有減肥藥之檢體以上述 HPCE 定量分析，並經 GC/MS 確認，其中檢體 A 及 B 檢出 FEN，檢體 C 檢出 CBZ，檢體 D 檢出 DEP，四種檢體之平均重量及所含之減肥藥的含量如 Table 17 所示，其中檢體 A 及 B 均為中藥膠囊，每粒膠囊之平均重量各為 256.5 mg 及 254.3 mg；檢體 C 及 D 均為中藥粉，每包藥粉之平均重量各為 1.284 g 及 3.215 g，而這些檢體所摻加之西藥成分之含量如下：檢體 A 及 B 所含 FEN 之含量分別為 1.14 % 及 1.62 %，即每粒膠囊所含之 FEN 分別為 2.91 mg 及 4.14 mg；檢體 C 所含 CBZ 之含量為 1.19 %，即每包所含之 CBZ 為 16.51 mg；檢

體 D 所含 **DEP** 之含量為 0.22 % , 即每包所含之 **DEP** 為 7.06 mg。

Table 13. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of Six Synthetic Anorexics

Synthetic anorexics	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Intraday (R.S.D., %)*	Interday (R.S.D., %)*
CBZ	4.016	0.55	2.01
	16.064	1.61	1.78
	128.512	0.79	1.87
DEP	4.032	0.49	1.05
	16.128	1.82	2.01
	129.024	2.71	2.75
FEN	4.0	1.32	2.03
	16.0	1.40	1.88
	128.0	2.03	2.15
MAM	4.08	1.29	2.01
	16.32	0.51	1.06
	130.56	1.35	1.99
PHE	4.016	2.15	2.90
	16.064	2.31	2.42
	128.512	1.77	2.07
PPA	3.984	1.29	2.16
	15.936	2.01	2.84
	127.488	1.70	1.97

* n=5.

Table 14. Recoveries of Six Synthetic Anorexics after Solid-phase Extraction

Synthetic anorexics	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3, $\mu\text{g/mL}$)	Recovery (mean, n=3, %)	Mean \pm SD (%)	RSD(%)
CBZ	80.32	71.48	89.0	89.6 \pm 1.3	1.41
	160.64	146.82	91.4		
	321.28	284.33	88.5		
DEP	80.64	70.40	87.3	88.2 \pm 0.7	0.76
	161.28	142.57	88.4		
	322.56	286.76	88.9		
FEN	80.0	69.9	87.4	88.7 \pm 0.9	1.06
	160.0	143.4	89.6		
	320.0	285.1	89.1		
MAM	81.6	68.1	83.4	84.3 \pm 0.7	0.87
	163.2	139.0	85.2		
	326.4	275.2	84.3		
PHE	80.32	68.19	84.9	84.0 \pm 0.6	0.76
	160.64	134.30	83.6		
	321.28	268.67	83.5		
PPA	79.68	65.89	82.7	84.2 \pm 1.1	1.32
	159.36	135.93	85.3		
	318.72	269.96	84.7		

Table 15. Recoveries of Six Synthetic Anorexics in Three Spiked TCM Prescription after Solid-phase Extraction

Synthetic anorexics	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3, $\mu\text{g/mL}$)	Recovery (mean, n=3, %)	Mean \pm SD (%)	RSD(%)
CBZ	80.32	69.80	86.9	88.6 \pm 1.6	1.76
	160.64	145.70	88.3		
	321.28	284.01	88.4		
DEP	80.64	71.37	88.5	88.3 \pm 1.5	1.76
	161.28	139.18	86.3		
	322.56	290.63	90.1		
FEN	80.0	68.7	85.9	87.4 \pm 1.2	1.32
	160.0	140.2	87.6		
	320.0	283.3	88.7		
MAM	81.6	69.4	85.1	84.0 \pm 1.2	1.45
	163.2	138.1	84.6		
	326.4	268.6	82.3		
PHE	80.32	65.94	82.1	84.5 \pm 1.8	2.11
	160.64	138.79	86.4		
	321.28	272.77	84.9		
PPA	79.68	65.26	81.9	83.7 \pm 2.1	2.50
	159.36	131.47	82.5		
	318.72	276.01	86.6		

Table 16. The Retention Times (by GC/MS) and the Fragment Ions of Six Synthetic Anorexics

Synthetic anorexics	Retention time (min)	Fragment ions (m/z)
CBZ	17.9	168, 125, 91, 170, 127, 77
DEP	12.7	100, 72, 79, 56
FEN	9.1	72, 159, 109, 216
MAM	8.3	58, 91, 65, 134, 77
PHE	8.0	58, 91, 134, 65
PPA	10.4	77, 105, 51, 132, 91, 117

Table 17. Contents of Synthetic Anorexics in Samples

Sample	Weight* mean \pm SD	Adulterated Synthetic Anorexics	Content (%, mean \pm SD, n=3)	Content (mg/cap. or pk.)
A	256.5 \pm 12.8	FEN	1.14	2.91
B	254.3 \pm 13.5	FEN	1.62	4.14
C	1.284 \pm 0.035	CBZ	1.19	16.51
D	3.215 \pm 0.194	DEP	0.22	7.06

*A and B were capsules, weight: mg/cap.

C and D were packaged powders, weight: g/pk.

Fig. 10. Effect of pH on migration time. All experiments were conducted at a voltage of 16 kV across the 57 cm \times 75 μ m I.D. uncoated capillary filled with 120 mM sodium phosphate buffer ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$) and 15 % acetonitrile; cartridge temperature, 30 $^\circ\text{C}$; detection wavelength, 200 nm. () **CBZ**=clobenzorex; () **FEN**=fenfulramine; () **DEP**=diethylpropion; () **PPA**=phenylpropanolamine; () **PHE**=phentermine; () **MAM**=methamphetamine.

Fig. 11. Effect of NaH_2PO_4 concentration on migration time. The carriers were 90-180 mM sodium phosphate buffer ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH 2.0) and 15 % acetonitrile. Other conditions and symbols as in Fig. 2.

Fig. 12. (A): Capillary electropherogram of a mixture of the six synthetic anorexics. (B): electropherogram of real sample A after SPE treatment. IS= fluorene-2,7-diammonium chloride.

第四節 中藥製劑中摻加胃腸藥之毛細管電泳層析分析

1. 分析條件

六種胃腸藥在長波長處無一致可用之波長，故選擇 214 nm 作檢測之波長，在此低波長下，選擇磷酸鹽作為緩衝液之用。採 BHM 作內部標準品，其較六種胃腸藥早分離出。在分析實驗中每一成分波峰均以 photodiode array detector 加以確認，以確保各成分波峰之 UV 吸收光譜均與標準品相同。

對本分析方法而言，緩衝液之 pH 值及乙 濃度，具有關鍵之影響，在 HPCE 分析中，pH 值是一重要的因子，其會改變分析物之選擇性；而緩衝液中如果添加有機溶媒，則會改變分析物之遷移時間、選擇性及解析度。因此為了解這些變化，而進行了一系列之實驗。

在保持其他的條件不變下，緩衝液之 pH 值由 2.0 至 3.5，以 0.5 個單位改變，其結果如 Fig. 13，顯示在 pH 2.5 有最佳之解析度及最短之遷移時間。本分析方法所添加之有機溶媒為乙 ，緩衝液添加之乙

由 0 % 至 15 % (v/v) ，以 5 % (v/v) 改變，結果如 Fig. 14 所示，雖然 10 % 乙 有較短之遷移時間，但是 CIM 與 MET 之分離較差，故以 5 %

之乙□溶液可以得到最好的解析度。

綜合以上之實驗，可以得到最佳之條件：緩衝液為含 5 %乙 之 100 mM NaH₂PO₄ (pH 2.5) 溶液，毛細管卡匣之溫度及電壓分別為 30 °C 及 20.5 kV。標準品溶液以 HPCE 分析，其層析圖如 Fig. 15 所示，六種胃腸藥及內部標準品之遷移時間分，別為 **RAN** 4.6 min, **HOM** 5.0 min, **CIM** 5.1 min, **MET** 5.2 min, **SCO** 5.4 min, **PIR** 5.7 min 及 **BHM** (內部標準品) 4.4 min, 層析圖顯示六種西藥成分之分析可於 6 min 內完成。

2. 檢量線與最低檢出量

以各標準品與內部標準品波峰面積比為 y 軸，標準品之濃度為 x 軸 (六種西藥成分之濃度範圍分別為 **CIM** 16.4~262.4 $\mu\text{g/mL}$, **HOM** 16.2~258.6 $\mu\text{g/mL}$, **MET** 16.4~262.4 $\mu\text{g/mL}$, **PIR** 16.3~261.1 $\mu\text{g/mL}$, **RAN** 16.2~259.8 $\mu\text{g/mL}$ 及 **SCO** 16.4~262.4 $\mu\text{g/mL}$)，作圖並求出其回歸方程式及相關係數。六種西藥成分之回歸方程式及相關係數 (r) 分別為 **CIM** $y = 23.29x + 1.93$ ($r = 0.9997$)，**HOM** $y = 101.77x + 1.18$ ($r = 0.9996$)，**MET** $y = 26.59x + 3.78$ ($r = 0.9997$)，**PIR** $y = 23.22x + 3.26$ ($r = 0.9993$)，**RAN** $y = 58.96x + 1.30$ ($r = 0.9997$) 及 **SCO** $y = 111.96x + 5.00$ ($r = 0.9990$)，其相關係數之範圍由 0.9990 至 0.9997，顯示線性關係良好。以產生三倍於雜訊之波峰高度比之標準品濃度為最低檢出量，六

種西藥成分之最低檢出量分別為 **CIM** 1.0 $\mu\text{g/mL}$, **HOM** 4.0 $\mu\text{g/mL}$, **MET** 1.0 $\mu\text{g/mL}$, **PIR** 1.0 $\mu\text{g/mL}$, **RAN** 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 及 **SCO** 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

3. 再現性與回收率試驗

同日內之相對標準偏差 [relative standard deviation (R.S.D.)] 為 0.78~2.15 % , 異日間之相對標準偏差為 1.10~2.75 % (Table 18) , 顯示再現性可以接受。

市售小建中湯 (Sheau-Jiann-Jong-Tang)⁽¹⁰⁰⁾ 作為模擬方劑之用。添加六種胃腸藥標準品溶液至模擬方劑萃取液 , 其回收率之結果如 Table 19 所示。上述回收率試驗之相對標準偏差 (n=3) 低於 2 % , 顯示本法具有很好的準確性。

Table 18. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of Six GI Synthetic Drugs

Synthetic Drugs	Concentration (µg/mL)	Intraday (R.S.D., %)*	Interday (R.S.D., %)*
CIM	16.4	1.07	1.46
	65.6	1.27	1.24
	262.4	0.93	1.27
HOM	16.2	1.10	1.33
	64.6	0.78	1.31
	258.6	1.15	1.75
MET	16.4	1.16	1.86
	65.6	0.84	1.10
	262.4	1.11	1.76
PIR	16.3	1.33	1.90
	65.3	1.05	1.38
	261.1	1.71	1.92
RAN	16.2	1.43	1.96
	65.0	1.25	1.85
	259.8	1.22	1.72
SCO	16.4	2.15	2.75
	65.6	1.99	2.67
	262.4	2.03	2.40

* n=6.

Table 19. Recoveries of Six GI Synthetic Drugs in Three Spiked TCM Prescription

Synthetic drugs	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3, $\mu\text{g/mL}$)	Recovery (mean, n=3, %)	Mean \pm SD (%)	RSD(%)
CIM	32.8	32.7	99.8	100.6 \pm 0.7	0.7
	65.6	66.5	101.4		
	131.2	131.9	100.5		
HOM	32.4	32.0	98.7	99.7 \pm 1.9	1.9
	64.6	63.3	98.0		
	129.2	132.3	102.4		
MET	32.8	32.1	97.8	99.0 \pm 1.0	1.0
	65.6	64.9	98.9		
	131.2	131.6	100.3		
PIR	32.6	32.7	100.4	101.2 \pm 0.6	0.5
	65.3	66.2	101.4		
	130.6	132.8	101.7		
RAN	32.4	33.1	102.3	100.0 \pm 1.6	1.6
	65.0	64.4	99.1		
	130.0	128.2	98.6		
SCO	32.8	31.9	97.3	99.5 \pm 1.5	1.5
	65.6	65.9	100.5		
	131.2	132.0	100.6		

Fig. 13. Effect of pH on migration time. All experiments were conducted at a voltage of 20.5 kV across the 47 cm × 75 μm I.D. uncoated capillary filled with 100 mM sodium phosphate buffer (NaH₂PO₄/H₃PO₄) and 5 % acetonitrile; cartridge temperature, 30 °C; detection wavelength, 214 nm. () **PIR** = pirenzepine; () **SCO** = scopolamine butylbromide; () **MET** = metoclopramide; () **CIM** = cimetidine; () **HOM** = homatropine; () **RAN** = ranitidine.

Fig. 14. Effect of acetonitrile concentration on migration time. The carriers were 100 mM sodium phosphate buffer ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH 2.5) and 0-15 % acetonitrile. Other conditions and symbols as in Fig. 13.

Fig. 15. Capillary electropherogram of a mixture of the six synthetic gastrointestinal drugs. RAN = ranitidine; HOM = homatropine; CIM = cimetidine; MET = metoclopramide; SCO = scopolamine butylbromide; PIR = pirenzepine. IS = 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride.

第五節 含茶葉方劑中 caffeine 之固相萃取與高效液相層析分析

中藥方劑通常以水煎煮，故在煎煮液含有多量之高極性成分。而煎煮液之化學成分相當複雜，使得分析變得不容易。在此研究中，每一種方劑中至少含有六種以上之藥材，六種方劑中 (P1 至 P6) 所含藥材數及茶葉之重量比例分別為 P1: 9 種 (7.5 %)、P2: 10 種 (3.8 %)、P3: 15 種 (4.5 %)、P4: 9 種 (11.1 %)、P5: 6 種 (2.7 %) 及 P6: 8 種 (13.3 %)。可見這些方劑均含有複雜之成分，而且茶葉所佔的比例亦不高，因此檢體如未經前處理，其成分之分析可能會遭遇很大的困難。

在分析實驗中 CA 波峰均以 photodiode array detector 加以確認，以確保各成分波峰之 UV 吸收光譜均與標準品相同。

以各標準品與內部標準品波峰面積比為 y 軸，標準品之濃度為 x 軸 (CA 4.0~200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)，作圖並求出其回歸方程式及相關係數。其回歸方程式及相關係數分別為 $y = 37.55x + 0.60$ 及 0.9999，顯示線性關係良好。以產生三倍於雜訊之波峰高度比之標準品濃度為最低檢出量，CA 之最低檢出量為 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

CA 之同日內之相對標準偏差 [relative standard deviation (R.S.D.)] 為 0.86~1.97 % , 異日間之相對標準偏差為 1.04~3.90 % (Table 20) , 顯示再現性可以接受。

CA 標準品溶液經 SPE 處理後 , 其回收率之範圍為 88.7 % 至 91.5 % , 如 Table 21 所示。CA 標準品溶液添加至空白湯劑並經 SPE 處理後 , 其回收率如 Table 22 所示 , 相對標準偏差之範圍為 0.42~2.29 % , 顯示準確性可以接受。

茶葉萃取液經 SPE 處理後 , 以 HPLC 分析 , 其層析圖如 Fig. 16 , 滯留時間分別為 CA 18.2 min 及 CT (內部標準品) 21.4 min , CA 波峰未為其他成分所干擾。比較 P1 (川芎茶調散) 之標準湯劑及空白湯劑經 SPE 處理前及後之層析圖 , (如 Fig. 17 所示) , 可見此方劑無論是否以 SPE 處理 , CA 均無干擾。P4 (辛夷散)、 P5 (蒼耳散) 及 P6 (香芎散) 均與 P1 相似 (Fig. 20~22)。

在 P2 (三黃石膏湯) , 層析圖顯示 CA 若未以 SPE 處理則會有干擾 (如 Fig. 18 所示) , 層析圖 a (標準湯劑未經 SPE 處理) 可見 CA 波峰呈現一個寬的波峰 , 可知 CA 夾雜其他成分 , 而在空白湯劑 (層析圖 e) 顯示有一成分出現在 CA 波峰處 , 此成分經 SPE 處理後可被滯留在

SPE 管柱中而未出現在層析圖中 (層析圖 b) , 此成分如以極性高之溶媒 , 如甲醇沖洗則可被沖洗出 (層析圖 d)。層析圖 c 則顯示標準湯劑經 SPE 處理後 , CA 則無干擾。P3 (滋腎明目湯) 之情形 (Fig. 19)則與 P2 相似。

由以上之結果顯示 , 在 P2 及 P3 兩方劑如未經 SPE 處理 , 則 CA 會受到干擾而影響到定量分析之結果。在 P1, P4, P5 及 P6 四方劑顯示不需以 SPE 處理檢體 , 即可得到很好的分析結果。

至於市售茶葉及標準湯劑中 CA 之含量如 Table 23 所示 , 計算對照藥材 (茶葉) 與標準湯劑中 CA 之含量的比值是為 CA 之移行率 , P1~P6 中 CA 之移行率分別為 82.0, 97.2, 73.7, 94.4, 77.8 及 103.5 % , 其變異之原因可能與分子間相互作用或萃取不足所致。市售濃縮湯劑中 CA 之含量如 Table 24 所示 , 市售濃縮湯劑之含量均明顯地偏低 , 值得注意的是 P3 中 , 竟有一個檢體未檢出 CA , 這樣的變異可能來自於茶葉的來源不同或製造過程有所差異 ,

Table 20. Intraday and Interday Analytical Precisions of Three Concentrations of CA

Intraday (R.S.D., %)*			Interday (R.S.D., %)*		
4 µg/mL	40 µg/mL	200 µg/mL	4 µg/mL	40 µg/mL	200 µg/mL
1.97	1.41	0.86	3.90	2.29	1.04

* n=5.

Table 21. Recoveries of CA after SPE

Added (µg/mL)	Measured (mean, n=3) µg/mL	Recovery (mean, n=3) %	Mean (%)	R.S.D.(%)
20.0	17.7	88.7	90.1	1.27
40.0	36.0	90.1		
80.0	73.2	91.5		

Table 22. Recoveries of CA in Six Traditional Chinese Medicinal Prescriptions after SPE

Prescription	Added ($\mu\text{g/mL}$)	Measured (mean, n=3) $\mu\text{g/mL}$	Recovery (mean, n=3) %	Mean (%)	R.S.D.(%)
P1	20.0	18.5	92.3	89.5	2.29
	40.0	35.0	87.4		
	80.0	71.1	88.9		
P2	20.0	17.7	88.7	89.1	0.42
	40.0	35.8	89.6		
	80.0	71.2	89.0		
P3	20.0	18.4	91.8	90.5	1.60
	40.0	35.4	88.5		
	80.0	73.0	91.3		
P4	20.0	18.1	90.5	91.3	0.68
	40.0	36.8	92.0		
	80.0	73.1	91.4		
P5	20.0	17.7	88.6	89.1	0.46
	40.0	35.6	89.1		
	80.0	71.7	89.6		
P6	20.0	18.1	90.7	91.7	0.74
	40.0	36.8	92.1		
	80.0	73.8	92.2		

Table 23. The Contents of CA in Theae Folium and the Standard Decoction of Six Prescriptions

Sample	Content (mg/g, mean \pm S.D., n=3)
Theae Folium	18.96 \pm 0.41
P1	15.55 \pm 0.31
P2	18.42 \pm 0.25
P3	13.98 \pm 0.47
P4	17.90 \pm 0.47
P5	14.75 \pm 0.35
P6	19.62 \pm 0.13

Table 24. The Contents of CA in Commercial Concentrated Preparations

Prescription	Commercial sample	Content (mg/g, mean \pm S.D., n=3)
P1	A	3.98 \pm 0.17
P2	A	2.94 \pm 0.30
	B	1.97 \pm 0.07
P3	A	4.39 \pm 0.20
	B	Not detected
	C	2.70 \pm 0.11
P4	A	4.09 \pm 0.18
	B	3.63 \pm 0.18
P5	A	7.02 \pm 0.09
	B	6.26 \pm 0.21

Fig. 18. HPLC chromatograms of solutions on the process of clean-up with Supelclean C-18 for Theae Folium extract. CA: caffeine, CT: 8-chlorotheophylline, HPLC conditions, column: Merck RP-select B 250 × 4.6 mm I.D.; mobile phase: methanol and 1% (v/v) acetic acid (1:4, v/v); flow rate: 1.0 mL/min; detection wavelength: 270 nm.

Fig. 19. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P1 (**a-c**) and blank decoction (prescription without *Theae Folium*; **d**) before and after clean-up with Supelclean C-18.

Fig. 20. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P2 (**a-d**) and blank decoction (prescription without Theae Folium; **e-f**) before and after clean-up with Supelclean C-18.

Fig. 21. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P3 (**a-d**) and blank decoction (prescription without Theae Folium; **e-f**) before and after clean-up with Supelclean C-18.

Fig. 22. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P4 (**a-c**) and blank decoction (prescription without Theae Folium; **d**) before and after clean-up with Supelclean C-18.

Fig. 23. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P5 (**a-c**) and blank decoction (prescription without Theae Folium; **d**) before and after clean-up with Supelclean C-18.

Fig. 24. Comparison of HPLC chromatograms of standard decoction of P6 (a-c) and blank decoction (prescription without Theae Folium; d) before and after clean-up with Supelclean C-18.

第四章 結 論

本研究建立了 xanthine 類支氣管鬆弛劑、類固醇、減肥藥及胃腸藥等四類西藥成分之分析方法，並建立了 xanthine 類支氣管鬆弛劑、類固醇及減肥藥等三類西藥成分摻加於中藥製劑中之 SPE 前處理方法，至於所分析之六種胃腸藥西藥成分，因六種成分之物理化學性質差異頗大，較不易以單一之 SPE 前處理方法，而得到很好的結果。本研究亦建立了含茶葉方劑中 caffeine 之併用 SPE 前處理及 HPLC 之分析方法，而這些分析方法均可快速而實際的用於現有檢體之分析。

本研究所建立四類西藥成分及含茶葉方劑中 caffeine 之分析方法，其成果分述如下：

一、以 SPE 前處理及 HPLC 分析中藥製劑中摻加 caffeine, theophylline, theobromine, diprophylline 及 proxyphylline 等五種支氣管鬆弛劑。五種西藥成分之分析，可於 22 分鐘內完成。SPE 管柱使用 Supelco C₁₈ (內容量 500 mg)，檢體經 SPE 前處理後，不會干擾五種成分之分析。於 theobromine 之濃度 8~160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、其餘四種成分之濃度 10~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下，其線性迴歸方程式之相關係數範圍為 0.99993 至

0.99997，顯示線性關係良好。同日內及異日間之相對標準差分別為 0.21~2.95 % 及 1.08~3.01 %，顯示再現性可以接受，三種市售中藥製劑 (小青龍湯、麻黃湯及杏蘇飲)，作為模擬方劑之回收率由 81.5 至 101.9 %，相對標準差由 0.13 至 2.06 %，顯示準確性亦可以接受。

四件含此類西藥成分之檢體，其檢出之西藥成分及含量分別為：大陸藥廠製造之黑色藥丸二種，檢出 theophylline 西藥成分，每粒含量分別為 30.96 mg 及 2.02 mg；中醫診所及中藥房配製之中藥粉，檢出 theophylline 及 diprophylline 西藥成分，每包含量分別為 181.0 mg 及 60.2 mg。

二、以 SPE 前處理及 HPLC 分析中藥製劑中摻加 betamethasone, cortisone acetate, dexamethasone, hydrocortisone acetate, methylprednisolone, prednisolone, prednisone 及 triamcinolone 等八種類固醇。SPE 之萃取管柱使用 silica gel (500 mg)，萃取管以甲醇作活化及檢體以二氯甲烷及異丙醇 (6:4) 沖提之回收率最佳。八種成分之濃度範圍在 6~96 $\mu\text{g/mL}$ 下，其線性迴歸方程式之相關係數範圍為 0.9983 至 0.9996，顯示線性關係良好。同日內及異日間之相對標準差分別為 0.4~4.1 % 及 1.0~4.4 %，顯示再現性可以接受，三種市售中藥製劑 (小青龍湯、獨活寄生湯及八珍湯)，作為模擬方劑之回收率由 65.8 至 104.2

%，除 cortisone acetate 之回收率較差外（平均 67.0 %），其他則大約在 90 % 以上。

三、以 SPE 前處理及 HPCE 分析中藥製劑中摻加 clobenzorex, diethylpropion, fenfluramine, methamphetamine, phenylpropanolamine 及 phentermine 等六種減肥藥，可於 15 分內完成。SPE 之固相萃取管使用 mixed adsorbent C₈-SCX (Evidex, J&W Scientific, 400 mg, 6 mL column volume)，檢體經 SPE 前處理後，不會干擾六種成分之分析。六種成分之濃度範圍在 4~128 µg/mL 下，其線性迴歸方程式之相關係數範圍為 0.9998 至 0.9999，顯示線性關係良好。同日內及異日間之 R.S.D. 分別為 0.49~2.71 % 及 1.05~2.90 %，顯示再現性可以接受，市售中藥製劑 (防風通聖散)，作為模擬方劑之回收率由 84.0 至 89.6 %，相對標準差由 1.32 至 2.50 %，顯示準確性亦可以接受。

四件含此類西藥成分之檢體，其檢出之西藥成分及含量分別為：大陸藥廠製造之膠囊二種，檢出 fenfluramine 西藥成分，每粒含量分別為 2.91 mg 及 4.14 mg；中醫診所及中藥房配製之中藥粉，檢出 clobenzorex 及 diethylpropion 西藥成分，每包含量分別為 16.51 mg 及 7.06 mg。

四、以 HPCE 分析 cimetidine, homatropine, metoclopramide,

pirenzepine, ranitidine 及 scopolamine butylbromide 等六種胃腸藥，六種西藥成分之分析，可於 7 分鐘內完成。六種成分之濃度範圍在 16~260 $\mu\text{g/mL}$ 下，其線性迴歸方程式之相關係數範圍為 0.9990 至 0.9997，顯示線性關係良好。同日內及異日間之相對標準差分別為 0.78~2.15 % 及 1.10~2.75 %，顯示再現性可以接受，市售中藥製劑（小建中湯），作為模擬方劑之回收率由 99.0 至 101.2 %，相對標準差由 0.5 至 1.9 %，顯示準確性亦可以接受。

五、以SPE前處理及HPLC分析含茶葉方劑中caffeine成分，caffeine之濃度範圍在4~200 $\mu\text{g/mL}$ 下，其線性迴歸方程式之相關係數為0.9999，顯示線性關係良好。同日內及異日間之相對標準偏差為0.86~1.97 %及1.04~3.90 %，顯示再現性可以接受。caffeine標準品溶液經SPE處理後，其回收率之範圍為88.7 %至91.5 %。caffeine標準品溶液添加至空白湯劑並經SPE處理後，其回收率相對標準偏差之範圍為0.42~2.29 %，顯示準確性亦可以接受。

三黃石膏湯及滋腎明目湯中之caffeine，經SPE處理則可除去干擾物，顯示這兩個方劑未經SPE處理，會影響到定量分析之結果，至於川芎茶調散、辛夷散、蒼耳散及香芎散四方劑，則不需經SPE處理，也可

得到很好的分析。川芎茶調散、三黃石膏湯、滋腎明目湯、辛夷散、蒼耳散及香芎散中caffeine之移行率分別為82.0, 97.2, 73.7, 94.4, 77.8及103.5 % , 其變異之原因可能與分子間相互作用或萃取不足所致。

參 考 文 獻

1. Ueng TH, Kang JJ, Wang HW and Lin PC. An overview of toxicology of commonly used traditional Chinese medicine. Journal of Food and Drug Analysis 1997; 5: 241-263.
2. Yang HY and Chen CF. Subacute toxicity and bioactivity evaluation of commonly used Chinese drugs: Analgesic Chinese drugs. Journal of Chinese Medicine 1992; 3: 41-60.
3. Yang HY and Chen CF. Subacute toxicity of 15 commonly used Chinese drugs (II). Journal of Food and Drug Analysis 1997; 5: 355-379.
4. 鄭建詒、林麗令、陳本、蔡明哲、王昭昭、謝伯舟、劉宜祝、鄭守訓，中藥製劑摻加西藥之檢驗研究（第一~六報），藥物食品檢驗局調查研究年報 1981; 1: 213-225。
5. 鄭建詒、鄭守訓、秦玲、蔡明哲，中藥製劑摻加西藥之檢驗研究（第七報）中藥降壓利尿類製劑摻加西藥成分之檢驗法，藥物食品檢驗局調查研究年報 1983; 3: 1-5。
6. 劉宜祝、林哲輝，中藥檢驗方法專輯（四）中藥製劑摻加西藥之檢驗，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1991: 1-64。
7. 溫國慶、蔡明哲、顧祐瑞、曾木全、林小華、陳本、林美智、揚禮安、蔡文惠，中藥檢驗方法專輯（七）中藥摻加西藥數據圖譜（I），行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1995: 1-166。

8. 溫國慶、蔡明哲、顧祐瑞、曾木全、林小華、陳本、林美智、揚禮安，中藥檢驗方法專輯（十）中藥摻加西藥數據圖譜（II），行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1996: 1-371。
9. 鄭守訓、陳婉淑、歐天賜、陳本、莊清堯、林哲輝，七十四年度台灣地區中醫診所及中藥房調製中藥製劑摻加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1984; 4: 33-42。
10. 劉宜祝、劉芳淑、莊清堯，七十四年度台灣地區市售風濕鎮痛類中藥製劑摻加西藥成分之調查研究，藥物食品檢驗局調查研究年報 1984; 4: 43-44。
11. 秦玲、曾人和、林哲輝、曾千芳，市售中藥感冒糖漿摻加未經核准西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1987; 5: 204-205。
12. 劉芳淑、劉宜祝、陳繼昌、計惠卿、林隆達、曾千芳，市售肝病類中藥製劑摻加未經核准西藥成分及微生物污染情形調查研究，藥物食品檢驗局調查研究年報 1987; 5: 208-209。
13. 蔡明哲、賈東明、陳繼昌、林哲輝、曾千芳，市售消渴類中藥製劑摻加未經核准西藥成分及微生物污染情形調查研究，藥物食品檢驗局調查研究年報 1987; 5: 210-211。

14. 鄭守訓、劉宜祝、徐廷光、莊清堯，台灣地區市售中藥感冒糖漿劑
參加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1988; 6:
135-136。
15. 劉宜祝、徐廷光、鄭守訓、謝伯舟、莊清堯，台灣地區中醫診所及
中藥房調製中藥製劑參加西藥成分之調查報告（第二報），藥物食品
檢驗局調查研究年報 1988; 6: 146-148。
16. 劉宜祝、徐廷光、莊清堯，七十五年度市售風濕鎮痛類中藥製劑參
加西藥成分之調查研究，藥物食品檢驗局調查研究年報 1988; 6:
150-151。
17. 方燕嬌、劉宜祝、徐廷光、孫慈悌，市售調經理帶類中藥製劑參加
西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1989; 7: 144-145。
18. 楊美華、劉宜祝、徐廷光、孫慈悌，七十六年度市售感冒鎮咳類中
藥製劑參加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1989; 7:
148-149。
19. 劉宜祝、徐廷光、孫慈悌，七十六年度市售風濕鎮痛類中藥製劑參
加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1989; 7:
197-199。

20. 楊美華、方燕嬌、徐廷光、張柏林，七十八年度台灣地區中醫診所及中藥房調製風濕鎮痛類中藥製劑摻加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1991; 9: 48-53。
21. 楊美華、劉宜祝、方燕嬌、邵清益、徐廷光、張柏林，七十九年度台灣地區中醫診所及中藥房自行調製之調經理帶類中藥製劑摻加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1991; 9: 56-59。
22. 曾木全、李佩瑜、劉宜祝、林哲輝、溫國慶、周秀冠、楊福麟、詹榮弘，八十年度台灣地區國術館販售風濕鎮痛及鎮喘類中藥製劑摻加西藥成分之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報 1992; 10: 42-46。
23. 簡俊生、林春惠、孫慈悌，減肥製劑中含安非他命類藥物之調查，中華衛誌 1992; 11: 44-48。
24. 溫國慶、朱芳玉、楊玉美、陳玉儀，歷年來中藥檢出西藥成分及來源變遷分析，藥物食品檢驗局調查研究年報 1996; 14: 223-232。
25. 林美智、蔡明哲、溫國慶，八十五年調製劑中藥檢出西藥情形之分析，藥物食品檢驗局調查研究年報 1997; 15: 90-98。
26. 林美智、蔡明哲、溫國慶、廖俊亨，八十六年度調製劑中藥檢出西藥情形之分析，藥物食品檢驗局調查研究年報 1998; 16: 43-50。

27. 林美智、蔡明哲、溫國慶、廖俊亨，八十七年度調製劑中藥檢出西藥情形之分析，藥物食品檢驗局調查研究年報 1999; 17: 114-122。
28. Huang WF, Wen KC and Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. Journal of Clinical Pharmacology 1997; 37: 344-350.
29. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，利用高效液相層析法篩檢中藥製劑中摻加之風濕鎮痛類西藥成分，藥物食品分析 1995; 3: 51-56。
30. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，中藥摻加 Sulfamethoxazole 之定量探討，藥物食品分析 1995; 3: 115-119。
31. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，中藥製劑中摻加 Aminitrozole，Metronidazole，Ornidazole 及 Tinidazole 之高效液相層析分析，藥物食品分析 1996; 4: 141-148。
32. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，中藥製劑中摻加 Nifedipine 之高效液相層析定量之探討，臺灣臨床藥學雜誌 1996; 5: 16-21。
33. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，中藥製劑中摻加 Fluoxymesterone, Methyltestosterone 及 Testosterone 之高效液相層析法定量探討，藥物食品分析 1997; 5: 121-129。
34. Mc Laughlin GM, Nolan JA, Lindahl JL, Palmieri RH, Anderson KW, Morris SC, Morrison JA and Bronzert TJ. Pharmaceutical drug

- separations by HPCE: Practical guidelines. *Journal of Liquid Chromatography* 1992; 15: 961-1021.
35. Tagliaro F, Turrina S and Smith FP. Capillary electrophoresis: principles and applications in illicit drug analysis. *Forensic Science International* 1996; 77: 211-229.
36. Beale SC. Capillary electrophoresis. *Analytical Chemistry* 1998; 70: 279R-300R.
37. 顧祐瑞、蔡明哲、溫國慶，毛細管電泳法定量風濕鎮痛類中藥製劑中摻加西藥成分之探討，*藥物食品分析* 1995; 3: 185-192。
38. Ku YR, Tsai MJ, Lin JH and Wen KC. Micellar electrokinetic capillary chromatography of clobenzorex HCl and diazepam adulterated in anorexiants traditional Chinese medicine, *The Chinese Pharmaceutical Journal* 1996; 48: 157-165.
39. Ries CA and Sahtud MA. Agranulocytosis caused by Chinese herbal medicines. *JAMA* 1975; 231: 352-355.
40. Goromaru T, Mihara M, Iguchi S, Mizushima Y. Detection of synthetic drugs in illegally enriched Chinese medicine. *Iyakuhin Kenkyu* 1977; 8: 212-217.
41. Hatanaka H and Hashimoto K. Addition of synthetic medicines in herbal medicines. *Hyogo-ken Eisei Kenkyusho Kenkyu Hokoku* 1984; 19: 106-108.
42. Hashimoto K and Hatanaka H. Determination of synthetic drugs illegally enriched to Chinese medicine. *Yakugaku Zasshi* 1984; 104: 287-292.
43. Yuen S and Lau-Cam CA. Thin-layer chromatographic screening

- procedure for undeclared synthetic drugs in Chinese herbal preparations. *Journal of Chromatography* 1985; 329: 107-112.
44. Bowron P and Lewis JH. Possible contamination of a herbal product with a prohibited substance. *The Medical Journal Austral* 1987; 146: 325.
 45. Bury RW, Fullinfaw RO, Barraclough D, Muirden KD, Moulds RFW and Anghie T. Problems with herbal medicines. *The Medical Journal Austral* 1987; 146: 324-325.
 46. Cairns T, Siegmund EG and Rader BR. Identification of prescription drugs in adulterated Chinese herbal medications. *Pharmaceutical Research* 1987; 4: 126-129.
 47. By A, Ethier JC, Lauriault G, LeBelle M, Lodge BA, Savard C, Sy WW and Wilson WL. Traditional oriental medicines I. Black pearl: identification and chromatographic determination of some undeclared medicinal ingredients. *Journal of Chromatography* 1989; 469: 406-411.
 48. Knoblauch A, Schafroth A, Paky A and Galeazzi RL. Amborum special F and ASFO: two glucocorticoid containing herbal remedies. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 796-802.
 49. Goldman JA. Chinese herbal medicine: Camouflaged prescription antiinflammatory drugs, corticosteroids, and lead. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 1207.
 50. Parodi B, Caviglioli G, Bachi A, Cafaggi S and Romussi G. Herbal mixtures with claimed slimming activity: determination by TLC and HPLC of illegally added drugs. *Pharmazie* 1993; 48: 678-681.
 51. Lai SJ, Binder SR, Essien H and Wen KC. Identification of western medicines as adulterants in Chinese herbal medicines using a broad-spectrum drug screening HPLC system. *Journal of Liquid*

- Chromatography 1995; 18: 2861-2875.
52. Gertner E, Marshall PS, Filandrinos D, Potek AS and Smith TM. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38: 614-617.
53. Fraser DB, Tomlinson J, Turner J and Satzger RD. Determination of undeclared prescription drugs in black pearl products. *Journal of Food and Drug Analysis* 1997; 5: 329-335.
54. 陳瓊雪、林慧玲、王韻嫵、潘賢隆，抗風濕痛類中藥摻加之苯丁噻酮 (Phenylbutazone) 及其分解物之分析研究，*台灣藥學雜誌* 1985; 37: 169-178
55. 曾木全、蔡明哲、溫國慶，一種固精補元氣中藥丸摻加 Acetaminophen, Piroxicam, Ethoxybenzamide, Hydrochlorothiazide, Chlorzoxazone, Caffeine 及 Nicotinamide 西藥成分之分析與定量研究，*藥物食品分析* 1996; 4: 49-56。
56. 曾木全、蔡明哲、溫國慶，治療心臟病與牌尿酸用之中藥丸摻加 Caffeine, Diazepam, Chlorzoxazone, Ethoxybenzamide 及 Indomethacin 西藥成分之分析與定量研究，*藥物食品分析* 1997; 5: 73-80。
57. Song Y, Her GR and Wen KC. Analysis of synthetic drugs in adulterated Chinese medicine by high performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *Journal of Food and Drug Analysis* 1997; 5: 295-301.

58. 林隆達、劉芳淑、盧芬鈴、黃坤森、廖幸淑，中藥檢驗方法專輯（一），行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1988: 1-88。
59. 蔡明哲、林秀珍、高麗華、林美智，中藥檢驗方法專輯（二）製劑薄層層析法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1989: 1-222。
60. 蔡明哲、范純慧、林美智、謝王昭昭，中藥檢驗方法專輯（三）製劑薄層層析法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1991: 1-241。
61. 蔡明哲、謝王昭昭、秦玲、黃坤森、盧芬鈴、楊慧美、曾人和，中藥檢驗方法專輯（六）製劑薄層層析法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1994: 1-518。
62. 黃成禹、秦玲、黃坤森、盧芬鈴、楊慧美、曾人和、傅瓊慧，中藥檢驗方法專輯（八）製劑薄層層析法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1995: 1-566。
63. 溫國慶、黃成禹、劉芳淑、黃坤森、盧芬鈴、秦玲、蔡文惠、林秀珍，中藥檢驗方法專輯（九）中藥濃縮製劑指標成分定量方法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1996: 1-454。
64. 溫國慶、曾信雄、秦玲、黃坤森、盧芬鈴、劉芳淑、林秀珍、顧祐瑞、林雅姿，中藥檢驗方法專輯（十一）中藥濃縮製劑指標成分定量

方法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1999: 1-154。

65. Wen KC, Huang CY and Liu FS. Determination of cinnamic acid and paeoniflorin in traditional Chinese medicinal preparations by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 1992; 593: 191-199.
66. Wen KC, Huang CY, and Lu FL. Determination of baicalin and puerarin in traditional Chinese medicinal preparations by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 1993; 631: 241-250.
67. Lee YC, Huang CY, Wen KC and Suen TT. Determination of paeoniflorin, ferulic acid and baicalin in the traditional Chinese medicinal preparation Dang-Guei-San by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 1994; 660: 299-306.
68. Lee YC, Huang CY, Wen KC and Suen TT. Determination of liquiritin, glycyrrhizin, hesperidin, cinnamic acid, cinnamaldehyde, honokiol and magnolol in the traditional Chinese medicinal preparation Wu-Ji-San by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 1995; 692: 137-145.
69. Lin SJ, Tseng HH, Wen KC and Suen TT. Determination of gentiopicoside, mangiferin, palmatine, berberine, baicalin, wogonin and glycyrrhizin in the traditional Chinese medicinal preparation Sann-Joong-Kuey-Jian-Tang by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 1996; 730: 17-23.
70. 顧祐瑞、劉宜祝、郝景平、溫國慶、林哲輝、黃文鴻，天麻藥材中指標成分 Parishin, Parishin B 及 C 之高效液相層析定量法之探討，藥

物食品分析 1995; 3: 287-293。

71. Ku YR, Lin YT, Wen KC, Lin JH and Liao CH. Determination of parishin, parishins B and C in traditional Chinese medicinal preparations by high performance liquid chromatography, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* 1996; 19: 3265-3277.
72. 林哲輝、顧祐瑞、黃韻笙、顏芳玫、溫國慶、黃文鴻，玄參藥材中高極性成分之分離及高效液相層析定量研究，*藥物食品分析* 1996; 4: 131-139。
73. Lin JH, Ku YR, Huang YS, Wen KC and Liao CH. Determination of polar constituents of *Scrophulariae Radix* in traditional Chinese medicinal preparations by high performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* 1997; 20: 1617-1632.
74. 林哲輝、顧祐瑞、邱怡寧、溫國慶、廖俊亨，Determination of anthraquinones in *Knoxiae Radix* by high performance liquid chromatography，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。
75. Ku YR, Lin YT, Wen KC, Lin JH and Liao CH. Analysis of parishin, parishin B and parishin C in *Gastrodiae Rhizoma* by micellar electrokinetic capillary chromatography, *Journal of Chromatography A* 1998; 805: 330-336.
76. Ku YR, Lin YT, Lin JH, Wen KC, Liao CH. Determination of parishin, parishin B and parishin C in traditional Chinese medicinal formulas by

- micellar electrokinetic capillary chromatography *Journal of Chromatography A*. 1998; 805: 301-308.
77. Ku YR, Lin JH, Wen KC and Liao CH. Determination of polar constituents in *Scrophulariae Radix* by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Journal of Food and Drug Analysis* 1998; 6: 413-422.
78. Ku YR, Chou FC, Wen KC, Lin JH and Liao CH. Determination of polar constituents of *Scrophulariae Radix* in Bai-He-Gu-Jin-Tang by micellar electrokinetic capillary chromatography, *The Chinese Pharmaceutical Journal* 1998; 50: 157-165.
79. 林哲輝、顧祐瑞、鄧書芳、溫國慶、廖俊亨，甘遂藥材中Triterpenoid 成分之分離及氣相層析質譜儀定量研究，第五屆海峽兩岸及香港中藥研討會暨第十四屆天然藥物研討會（國立中國醫藥研究所，台北），1999。
80. 黃寶慧、李茂榮，固相萃取技術，*化學* 1996; 56: 319-326。
81. Gillespie AM, Daly SL, Gilvydis DM, Sehneider F and Walters SM. Multicolumn solid-phase extraction cleanup of organophosphorus and organochlorine pesticide residues in vegetable oils and butterfat. *Journal of AOAC International* 1995; 78: 431-437.
82. Liska I. On-line versus off-line solid-phase extraction in the determination of organic contaminants in water. *Journal of Chromatography A* 1993; 655: 163-176.
83. Tyler VE. *Herbs of Choice--The therapeutic use of phytomedicinals*. Pharmaceutical Products Press. New York. 1994; p 87
84. Covington TR, Dipalma JR, Hussar DA, Kunkel FE, Lasagna L, Tatro

- DS and Whitsett TL. Drug facts and comparisons. Lippincott Co. St. Louis. 1992.
85. Paterson N. High-performance liquid chromatographic method for the determination of diprophylline in human serum. *Journal of Chromatography B* 1982; 232: 450-455.
 86. Scott NR, Chakraborty J, Marks V. Determination of the urinary metabolites of caffeine and theophylline by high-performance Liquid chromatography: A comparative study of a direct injection and ion-pair extraction procedure. *Journal of Chromatography B* 1986; 375: 321-329.
 87. Zhang ZY, Fasco MJ and Kaminsky LS. Determination of theophylline and its metabolites in rat liver microsomes and human urine by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography B* 1995; 665: 201-208.
 88. Papadoyannis IN, Samanidou VF and Georga KA. Solid-phase extraction study and photodiode array RP-HPLC analysis of xanthine derivatives in human biological fluids. *Journal of Liquid Chromatography and Relative Technology* 1996; 19: 2559-2578.
 89. Lee MR, Yu SC, Lin CL, Yeh YC, Chen YL and Hu SH. Solid-phase extraction in amphetamine and methamphetamine analysis of urine. *Journal of Analytical Toxicology* 1997; 21: 278-282.
 90. Sadeghipour F, Varesio E, Giroud C, Rivier L and Veuthey JL. Analysis of amphetamines by capillary electrophoresis and liquid chromatography: application to drug seizures and cross-validation. *Forensic Science International* 1997; 86: 1-13.
 91. Gross AS, Phillips AC, Boutagy J and Shenfield GM. Determination of dexfenfluramine and nordexfenfluramine in urine by high-performance liquid chromatography using ultraviolet detection. *Journal of Chromatography Biomedical Applications* 1993; 621: 115-120.

92. Krogh M, Brekke S, Tonnesen F and Rasmussen KE. Analysis of drug seizures of heroin and amphetamine by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A* 1994; 674: 235-240.
93. Russel FGM, Creemers MCW, Tan Y, Riel PLC and Gribnau FWJ. Ion-pair solid-phase extraction of cimetidine from plasma and subsequent analysis by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B* 1994; 661: 173-177.
94. Catlow JT, Barton RD, Clemens M, Gillespie TA, Goodwin M and Swanson SP. Analysis of olanzapine in human plasma utilizing reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B* 1995; 668: 85-90.
95. Ascalone V, Ripamonti M and Malavasi B. Stereospecific determination of amisulpride, a new benzamide derivative, in human plasma and urine by automated solid-phase extraction and liquid chromatography on a chiral column: Application to pharmacokinetics. *Journal of Chromatography B* 1996; 676: 95-105.
96. Farthing D, Brouwer KLR, Fakhry I and Sica D. Solid-phase extraction and determination of ranitidine in human plasma by a high-performance liquid chromatographic method utilizing midbore chromatography. *Journal of Chromatography B* 1997; 688: 350-353.
97. Keys JD. Chinese herbs - their botany, chemistry, and pharmacodynamics, Charles E. Tuttle Company, Tokyo, 1976; p. 189.
98. Dulitzky M, Teja EDL and Lewis HF. Determination of caffeine in tea by high-performance liquid chromatography and a modified digestion procedure. *Journal of Chromatography* 1984; 317: 403-405.

99. Finger A, Kuhr S and Engelhardt UH. Chromatography of tea constituents. *Journal of Chromatography* 1992; 624: 293-315.
100. Hsu HY and Hsu CS. Commonly used Chinese herb formulas with illustrations. Oriental Health Arts Institute. Taipei. 1980; pp. 26, 86, 130-131, 490-491.
101. Hara M. Proper usage of Chinese medicinal preparations--bronchial asthma. *Journal of Practical Pharmacy* 1997; 48: 33-35.

ABSTRACT

The adulteration by synthetic therapeutic substances in traditional Chinese medicines (TCM) has been reported on many occasions and has been a public health concern in Taiwan over the past years. The term "adulteration" refers to TCM tested and found to contain chemical substances not prescribed or labeled as part of the intended use. The

adulteration by synthetic therapeutic substances in TCM was banned for the reasons of public safety by the health authorities in Taiwan.

Four pharmacological categories of chemical drugs, xanthine bronchodilators: caffeine, diprophylline, proxiphylline, theobromine and theophylline; steroids: betamethasone, cortisone acetate, dexamethasone, hydrocortisone acetate, methylprednisolone, prednisolone, prednisone and triamcinolone; anorexics: clobenzorex, diethylpropion, fenfluramine, methamphetamine, phenylpropanolamine and phentermine and gastrointestinal drugs: cimetidine, homatropine, metoclopramide, pirenzepine, ranitidine and scopolamine butylbromide, adulterated in TCM were assayed by solid-phase extraction with high-performance liquid chromatography or high-performance capillary electrophoresis.

A high-performance liquid chromatographic method in combination with C₁₈ reversed phase SPE was also developed for the determination of caffeine in traditional Chinese medicinal prescriptions which contain *Theae Folium*. Six frequently used prescriptions were studied by above methods. These prescriptions include Shin-Yi-San, Chuan-Chyong-Char-Tyau-San, Tsang-Eel-San, San-Hwang-Shyr-Gau-Tang, Tzy-Shenn-Ming-Mu-Tang and Shiang-Chyong-San.

與本論文有關之論文發表

一、學術期刊發表：

1. Ku YR, Wen KC, Ho LK and Chang YS, Determination of Xanthine Bronchodilators in Adulterated Chinese Herbal Preparations by High

Performance Liquid Chromatography, The Chinese Pharmaceutical Journal, 1998; 50: 337-350.

2. Ku YR, Wen KC, Ho LK and Chang YS, Solid-phase for the Determination of Caffeine in Traditional Chinese Medicinal Prescriptions Containing Theae folium by High Performance Liquid Chromatography, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1999; 20: 351-356.
3. Ku YR, Chang YS, Wen KC and Ho LK, Analysis and Confirmation of Synthetic Anorexics in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High-Performance Capillary Electrophoresis, Journal of Chromatography A, 1999; 848: 537-543.
4. Ku YR, Wen KC, Ho LK and Chang YS, Solid-phase Extraction and High Performance Liquid Chromatographic Determination of Steroids Adulterated in Traditional Chinese Medicines, Journal of Food and Drug Analysis, 1999; 7: 123-130.
5. Chang YS, Ku YR, Wen KC and Ho LK, Analysis of Synthetic Gastrointestinal Drugs in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High Performance Capillary Electrophoresis, Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies (in press).

二、學會論文發表：

1. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，Determination of Xanthine Bronchodilators in Adulterated Chinese Herbal Preparations by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十六年度年會暨藥學學術研討會（台北醫學院，台北），1997。
2. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，Determination of Caffeine in Theae Folium Containing Traditional Chinese Medicinal Prescriptions by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十六年度年會暨藥學學術研討會（台北醫學院，台北），1997。
3. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，Analysis and Confirmation of Synthetic Anorexics in Adulterated Traditional Chinese Medicines by HPCE and GC-MS，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。
4. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，Solid-phase Extraction for the Determination of Steroids in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。

5. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，中藥製劑中摻加西藥成分之固相萃取與高效液相層析法或毛細管電泳研究，中國藥學會八十八年度生藥學組年會暨推動中藥進入國際市場研討會（南元休閒農場，台南），1999。
6. 顧祐瑞、溫國慶、何禮剛、張永勳，Analysis of Synthetic Therapeutic Substances in Traditional Chinese Medicines: High-performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis，第五屆海峽兩岸及香港中藥研討會暨第十四屆天然藥物研討會（國立中國醫藥研究所，台北），1999。
7. 張永勳、顧祐瑞、溫國慶、何禮剛，Analysis of Synthetic Gastrointestinal Drugs in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High-performance Capillary Electrophoresis, 中國藥學會八十八年度年會暨藥學學術研討會（高雄醫學大學，高雄），1999。

顧祐瑞發表著作論文一覽表

一、學術期刊發表：

1. 何禮剛，顧祐瑞，黃順爵，臺灣產藥用植物資源之化學成分研究 (XI) —臺灣產豨薟 (*Siegesbeckia orientalis*) 之成分研究，私立中國醫藥學院研究年報，1989; 15: 375-400.
2. 何禮剛，顧祐瑞，Isodarutigenol B 的核磁共振氫譜和其 C (15) 結構之決定，Chemistry (The Chinese Chem. Soc. Taiwan China)，1989; 47(1): 38-39.
3. 顧祐瑞，周令玫，張秋芳，劉宜祝，林哲輝，溫國慶，中藥濃縮製劑製程中微生物污染之探討，藥物食品分析，1994; 2(1): 49-62.
4. 顧祐瑞，蔡明哲，溫國慶，利用高效液相層析法篩檢中藥製劑中摻加之風濕鎮痛類西藥成分，藥物食品分析，1995; 3(1): 51-56.
5. 顧祐瑞，蔡明哲，溫國慶，中藥摻加 Sulfamethoxazole 之定量探討，藥物食品分析，1995; 3(2): 115-119.
6. 顧祐瑞，蔡明哲，溫國慶，毛細管電泳法定量風濕鎮痛類中藥製劑中摻加西藥成分之探討，藥物食品分析，1995; 3(3): 185-192.
7. 顧祐瑞，劉宜祝，郝景平，溫國慶，林哲輝，黃文鴻，天麻藥材中指標成分 Parishin, Parishin B 及 C 之高效液相層析定量法之探討，藥物食品分析，1995; 3(4): 287-294.

8. Yoe-Ray Ku, Ming-Jer Tsai, Jer-Huei Lin and Kuo-Ching Wen, Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography of Clobenzorex HCl and Diazepam Adulterated in Anorexiant Traditional Chinese Medicine, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 1996; 48: 157-165.
9. 林哲輝, 顧祐瑞, 黃韻笙, 顏芳玫, 溫國慶, 黃文鴻, 玄參藥材中高極性成分之分離及高效液相層析定量研究, *藥物食品分析*, 1996; 4(2): 131-140.
10. 顧祐瑞, 蔡明哲, 溫國慶, 中藥製劑中摻加 Aminitrozole, Metronidazole, Ornidazole 及 Tinidazole 之高效液相層析分析, *藥物食品分析*, 1996; 4(2): 141-148.
11. 顧祐瑞, 蔡明哲, 溫國慶, 中藥製劑中摻加 Nifedipine 之高效液相層析定量之探討, *臺灣臨床藥學雜誌*, 1996; 5(1&2): 16-21.
12. Yoe-Ray Ku, Yaa-Tzy Lin, Kuo-Ching Wen, Jer-Huei Lin and Chun-Heng Liao, Determination of Parishin, Parishins B and C in Traditional Chinese Medicinal Preparations by High Performance Liquid Chromatography, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 1996; 19(20): 3265-3277.
13. Jer-Huei Lin, Yoe-Ray Ku, Yuhn-Sheng Huang, Kuo-Ching Wen and Chun-Heng Liao, Determination of Polar Constituents of Scrophulariae Radix in Traditional Chinese Medicinal Preparations by High Performance Liquid Chromatography, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 1997; 20(10): 1617-1632.
14. 顧祐瑞, 蔡明哲, 溫國慶, 中藥製劑中摻加 Fluoxymesterone, Methyltestosterone 及 Testosterone 之高效液相層析法定量探討, *藥物食品分析*, 1997; 5(2): 121-130..

15. Yoe-Ray Ku, Jer-Huei Lin, Kuo-Ching Wen, and Chun-Heng Liao, Determination of Polar Constituents in *Scrophulariae Radix* by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, *Journal of Food and Drug Analysis*, 1998; 6(1): 413-422.
16. Yoe-Ray Ku, Yaa-Tzy Lin, Jer-Huei Lin, Kuo-Ching Wen, Chun-Heng Liao, Determination of Parishin, Parishin B and Parishin C in Traditional Chinese Medicinal Formulas by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1998; 805: 301-308.
17. Yoe-Ray Ku, Yaa-Tzy Lin, Kuo-Ching Wen, Jer-Huei Lin, and Chun-Heng Liao, Analysis of Parishin, Parishin B and Parishin C in *Gastrodiae Rhizoma* by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1998; 805: 330-336.
18. Yoe-Ray Ku, Fehng-Chirn Chou, Kuo-Ching Wen, Jer-Huei Lin and Chun-Heng Liao, Determination of Polar Constituents of *Scrophulariae Radix* in Bai-He-Gu-Jin-Tang by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 1998; 50: 157-165.
19. Yoe-Ray Ku, Kuo-Ching Wen, Li-Kang Ho and Yuan-Shiun Chang, Determination of Xanthine Bronchodilators in Adulterated Chinese Herbal Preparations by High Performance Liquid Chromatography, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 1998; 50: 337-350.
20. Yoe-Ray Ku, Kuo-Ching Wen, Li-Kang Ho and Yuan-Shiun Chang, Solid-phase Extraction for the Determination of Caffeine in Traditional Chinese Medicinal Prescriptions Containing *Theae folium* by High Performance Liquid Chromatography, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1999; 20: 351-356.
21. Yoe-Ray Ku, Yuan-Shiun Chang, Kuo-Ching Wen and Li-Kang Ho, Analysis and Confirmation of Synthetic Anorexics in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High-Performance Capillary Electrophoresis, *Journal of Chromatography A*, 1999; 848: 537-543.

22. Yoe-Ray Ku, Kuo-Ching Wen, Li-Kang Ho and Yuan-Shiun Chang, Solid-phase Extraction and High Performance Liquid Chromatographic Determination of Steroids Adulterated in Traditional Chinese Medicines, *Journal of Food and Drug Analysis*, 1999; 7(2): 123-130.
23. Yuan-Shiun Chang, Yoe-Ray Ku, Kuo-Ching Wen and Li-Kang Ho, Analysis of and Confirmation of Synthetic Gastrointestinal Drugs in Adulterated Traditional Chinese Medicines by HPCE, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 2000; (in press).
24. Kuo-Liang Lu, Yoe-Ray Ku, Kuo-Ching Wen, Li-Kang Ho and Yuan-Shiun Chang, Analysis of Flavonoids and Coumarins in *Ixeris laevigata var. oldhami* by High-performance Liquid Chromatography, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 2000; (in press)

二、學會論文發表：

1. 顧祐瑞，林雅姿，周鳳琴，林哲輝，溫國慶，廖俊亨，玄參藥材中高極性成分之毛細管電泳定量法之探討，第十一屆天然藥物研討會（高雄醫學院，高雄），1996。
2. 林雅姿，顧祐瑞，周鳳琴，溫國慶，林哲輝，廖俊亨，天麻藥材中指標成分 Parishin，Parishin B 及 C 之毛細管電泳定量法之探討，第十一屆天然藥物研討會（高雄醫學院，高雄），1996。
3. 林雅姿，顧祐瑞，周鳳琴，溫國慶，林哲輝，廖俊亨，Determination of Polar Constituents of Scrophulariae Radix in Bai-He-Gu-Jin-Tang by MEKC，中國藥學會八十五年度年會暨藥學學術研討會（中國醫藥

學院，台中)，1996。

4. 顧祐瑞，蔡明哲，溫國慶，中藥製劑中摻加 Fluoxymesterone, Methyltestosterone 及 Testosterone 之高效液相層析法定量探討，中國藥學會八十五年年度年會暨藥學學術研討會（中國醫藥學院，台中），1996。
5. 顧祐瑞，周鳳琴，林哲輝，溫國慶，廖俊亨， Optimization of MEKC Methods for the Assay of Constituents in Gastrodiae Rhizoma And Scrophulariae Radix，一九九七中草藥國際研討會（台灣大學，台北），1997。
6. Yoe-Ray Ku, Yaa-Tzy Lin, Fehng-Chirn Chou, Kuo-Ching Wen, Jer-Huei Lin, and Chun-Heng Liao, Determination of Parishin, Parishins B and C in Traditional Chinese Medicinal Formulas by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, 21st International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (Birmingham, U.K.), 1997.
7. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳， Determination of Xanthine Bronchodilators in Adulterated Chinese Herbal Preparations by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十六年度年會暨藥學學術研討會（台北醫學院，台北），1997。
8. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳 Determination of Caffeine in Theae Folium Containing Traditional Chinese Medicinal Prescriptions by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十六年度年會暨藥學學術研討會（台北醫學院，台北），1997。

9. 林哲輝，顧祐瑞，周鳳琴，溫國慶，廖俊亨，Anthraquinones from *Knoxiae Radix*，中國藥學會八十六年度年會暨藥學學術研討會（台北醫學院，台北），1997。
10. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳，Analysis and Confirmation of Synthetic Anorexics in Adulterated Traditional Chinese Medicines by HPCE and GC-MS，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。
11. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳，Solid-phase Extraction for the Determination of Steroids in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。
12. 林哲輝，顧祐瑞，邱怡寧，溫國慶，廖俊亨，Determination of Anthraquinones in *Knoxiae Radix* by High Performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十七年度年會暨藥學學術研討會（台大醫學院，台北），1998。
13. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳，中藥製劑中摻加西藥成分之固相萃取與高效液相層析法或毛細管電泳研究，中國藥學會八十八年度生藥學組年會暨推動中藥進入國際市場研討會（南元休閒農場，台南），1999。
14. 林哲輝，顧祐瑞，林雅姿，劉宜祝，邱怡寧，溫國慶，天麻之指標成分分離及分析，中國藥學會八十八年度生藥學組年會暨推動中藥進入國際市場研討會（南元休閒農場，台南），1999。

15. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳，Analysis of Synthetic Therapeutic Substances in Traditional Chinese Medicines: High-performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis，第五屆海峽兩岸及香港中藥研討會暨第十四屆天然藥物研討會（國立中國醫藥研究所，台北），1999。
16. 林哲輝，顧祐瑞，鄧書芳，溫國慶，廖俊亨，甘遂藥材中 Triterpenoid 成分之分離及氣相層析質譜儀定量研究，第五屆海峽兩岸及香港中藥研討會暨第十四屆天然藥物研討會（國立中國醫藥研究所，台北），1999。
17. 顧祐瑞，溫國慶，何禮剛，張永勳，Analysis of Synthetic Gastrointestinal Drugs in Adulterated Traditional Chinese Medicines by High-performance Capillary Electrophoresis, 中國藥學會八十八年度年會暨藥學學術研討會（高雄醫學大學，高雄），1999。
18. 顧祐瑞，盧國樑，溫國慶，何禮剛，張永勳，Analysis of Flavonoids and Coumarins in *Ixeris laevigata* by High-performance Liquid Chromatography，中國藥學會八十八年度年會暨藥學學術研討會（高雄醫學大學，高雄），1999。

三、其他：

1. 溫國慶，蔡明哲，顧祐瑞，曾木全，林小華，陳本，林美智，楊禮安，中藥檢驗方法專輯（十）中藥摻加西藥數據圖譜（II），行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1996。

2. 溫國慶，曾信雄，秦玲，黃坤森，盧芬鈴，劉芳淑，林秀珍，顧祐瑞，林雅姿，中藥檢驗方法專輯（十一）中藥濃縮製劑指標成分定量方法，行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北，1999。

個人資料表

一、基本資料

姓名：顧祐瑞

性別：男

出生日期：民國 50 年 5 月 4 日

住宅地址：台北市信義區光復南路 417 巷 52 號 4 樓，電話：(02)27233394

服務機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局，電話：(02)27895136

傳真：(02)26514662，電子信箱：ayoe1344@nlf.gov.tw

服務機關地址：台北市南港區昆陽街 161-2 號 3 樓

二、主要學歷

1997/9-2000/6 中國醫藥學院中國藥學研究所博士班畢業
1986/9-1988/6 中國醫藥學院中國藥學研究所碩士班畢業
1981/10-1986/6 中國醫藥學院藥學系畢業

三、現職及專長相關之經歷

現職：

85/1- 藥物食品檢驗局，第三組，薦任技士

經歷：

79/10-84/12 藥物食品檢驗局，第三組，技士

79/7-79/9 藥物食品檢驗局，第三組，技佐