

市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查

林雅姿 鄭淑晶 秦玲 黃坤森 林秀珍 盧芬鈴
曾木全 劉宜祝 林哲輝 羅吉方

研究檢驗組

摘要

為瞭解國人使用中藥濃縮製劑之品質，本計畫係延續第3年之品質調查計畫，98年度選定六味地黃丸、黃連解毒湯、知柏地黃丸及杞菊地黃丸等4種中藥濃縮製劑，並於98年2月至5月間向17家中藥廠價購該4類產品，共計購得59件市售檢體，採高效液相層析法檢測其指標成分含量，檢驗結果，59件中有14件不符合廠商自訂之規格範圍，本計畫檢驗結果將提供作為行政管理之參考。

關鍵詞：中藥濃縮製劑、六味地黃丸、黃連解毒湯、知柏地黃丸、杞菊地黃丸、高效液相層析法、指標成分

前言

有鑑於中藥材成分複雜，且中藥製劑多為複方製劑，為有效控管中藥製劑之品質，衛生署分別於89⁽¹⁾、91⁽²⁾及95⁽³⁾年陸續公告規定中藥濃縮製劑，在辦理查驗登記及藥品許可證展延時，應依「中藥濃縮製劑制定指標成分定量法及規格注意事項」，選擇來自不同原料藥材之二種以上指標成分予以定量，共規範33方中藥濃縮製劑，包括89年葛根湯、小青龍湯等10方、91年知柏地黃丸、龍膽瀉肝湯等10方及95年炙甘草湯、八味地黃丸等13方，其中95年之公告目前為止仍為草案。為了解藥廠是否確實執行指標成分之分析檢驗，因此於96年度開始針對已公告的中藥製劑之指標成分含量進行調查^(4,5)，96、97年度分別調查各4種中藥濃縮製劑，經調查其不合格率分別為26.9%及7.9%，目前完成之品項數僅8種，仍有必要繼續執行本調查計畫，調查不同處方之製劑，以配合現階段藥品管理之需求。

有關製劑指標成分之定量，曾於83年10月至

84年5月間，利用已確立之HPLC定量方法，調查市售398件中藥濃縮製劑中指標成分之含量分布情形⁽⁶⁾，由於當時尚未公告執行指標成分之定量，所以該計畫之檢驗結果僅作為背景值調查之用。本調查計畫之檢驗延續97年之定量方式，選擇較常使用且指標成分相同之處方予以檢驗，選定六味地黃丸、黃連解毒湯、知柏地黃丸及杞菊地黃丸等四種製劑，共計59件市售濃縮製劑檢體予以檢驗，藉以追溯藥廠對這四種處方指標成分含量所訂定之規格範圍是否適當，以維護民眾用藥之品質及安全。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：本調查之中藥濃縮製劑檢體總計59件(六味地黃丸、黃連解毒湯、知柏地黃丸各15件及杞菊地黃丸14件)係於98年2月至5月間購自17家中藥廠。
- (二)標準品：Loganin、Paeoniflorin、Paeonol、Gallic acid、Geniposide、Baicalin、

市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查

Berberine、Woganin及Mangiferin對照用標準品(HPLC級購自Nacalia公司或米山藥品公司，日本)共計9個對照用標準品。

(三)試藥：甲醇(Methanol)及乙腈(Acetonitrile)採HPLC級，SDS (Sodium Lauryl Sulfate)、磷酸二氫鉀(Potassium Biphosphate)及磷酸(Phosphoric acid)均採試藥特級。

二、儀器裝置

高效液相層析儀：Agilent 1100 series

1. 溶媒傳送系統(G13114 QuatPump)
2. 除氣裝置(G1322A DEGASSER)
3. 檢測器(G1315B DAD)
4. 自動注射裝置(G1329A ALS)
5. 管柱溫度控制器(G1316A COLCOM)

三、實驗方法

(一)標準品溶液之配製：

分別精確稱取適量之Loganin、Paeoniflorin、Paeonol、Gallic acid、Geniposide、Baicalin、Berberine、Woganin及Mangiferin標準品，以70%甲醇溶解，並定容，供作標準儲備溶液。

(二)檢液之調製：

精確稱取檢體1.0 g，加70%甲醇10 mL，超音波振盪抽取30分鐘，過濾，殘渣再以70%甲醇10 mL，同樣操作一次，合併上述濾液，以70%甲醇定容至25 mL，供作檢液。

(三)高效液相層析法之條件：

1. 層析管：

- (1)Cosmosil 5C18 AR-II，5 μm ，4.6 \times 250 mm
- (2)Inertsil ODS-3，3 μm ，4.6 \times 150 mm
- (3)Inertsil ODS-2，5 μm ，4.6 \times 250 mm
- (4)Inertsil ODS-SP，5 μm ，4.6 \times 250 mm

2. 移動相：

0.1%或0.01% Phosphoric acid、water和Acetonitrile，依下述3項所列，以等比例或梯度沖提條件調配。

3. 各別製劑之分析條件如下：

(1)六味地黃丸之HPLC分析條件

指標成分*	Loganin Paeoniflorin	Paeonol	Gallic acid	Time (min)	A : B
移動相比例**	A : B 87 : 13	A : B 58 : 42		0 10 15	A : B 97 : 3 95 : 5 97 : 3
檢測波長(nm)	240	280	254		
流速(mL/min)	1.0				
層析管柱及溫度	Inertsil ODS-2，5 μm ，4.6 \times 250 mm，30 $^{\circ}\text{C}$				

* Loganin及Paeoniflorin之分析條件相同

** A: 0.1% Phosphoric acid；B: Acetonitrile

(2)黃連解毒湯之HPLC分析條件

指標成分*	Geniposide Baicalin Woganin	Berberine	Time (min)	A : B
移動相比例**			0 13 15 25 30 38	A : B 88 : 12 85 : 15 62 : 38 62 : 38 55 : 45 55 : 45
檢測波長(nm)	240	270		
流速(mL/min)	1.0			
層析管柱及溫度	Inertsil ODS-SP，5 μm ，4.6 \times 250 mm，30 $^{\circ}\text{C}$			

* Geniposide、Baicalin及Woganin之分析條件相同

** A: 0.01% Phosphoric acid；B: Acetonitrile；C:

H₂O : KH₂PO₄ : SDS (530 mL : 3.4 g : 1.7 g)

(3)知柏地黃丸之HPLC分析條件

指標成分*	Loganin Paeoniflorin	Paeonol	Berberine	Mangiferin	Time (min)	A : B
移動相比例**	A : B 87 : 13	A : B 58 : 42	B : C 1 : 1		0 5 18 20 25	A : B 88 : 12 88 : 12 85 : 15 88 : 12 88 : 12
檢測波長(nm)	240	280	345	260		
流速(mL/min)	1.0					
層析管柱及溫度	Cosmosil 5C18 AR-II，5 μm ，4.6 \times 250 mm，30 $^{\circ}\text{C}$					

* Loganin及Paeoniflorin之分析條件相同

** A: 0.1% Phosphoric acid；B: Acetonitrile；C:

H₂O : KH₂PO₄ : SDS (1 L : 3.4 g : 1.7 g)

(4) 杞菊地黃丸之HPLC分析條件

指標成分*	Loganin		Gallic acid	
	Paeoniflorin	Paeonol	Time (min)	A : B
移動相比例**			0	87 : 13
			12	87 : 13
			30	50 : 50
			40	50 : 50
			45	87 : 13
檢測波長 (nm)	240		254	
流速 (mL/min)	1.0			
層析管柱及溫度	Inertsil ODS-3, 3 μm, 4.6 × 150 mm, 35°C			

* Loganin、Paeoniflorin及Paeonol之分析條件相同

** A: 0.1% Phosphoric acid ; B: Acetonitrile

(四) 上述檢測結果若不符合廠規，則依原廠商自訂之檢體調製方法及分析條件，重新操作。

結果與討論

一、本計畫中處方之選擇，係以市場上需求量大，容易購得，且定量之指標成分一致的處方為原則，其原廠檢驗規格含量測定項指標成分之選擇大多數為含有山茱萸之Loganin、白芍之Paeoniflorin或Paeonol、黃連之Berberine及黃芩之Baicalin或Wogonin，其餘為Geniposide、Gallic acid及Mangiferin(見表一)，依本署公告之「中藥濃縮製劑制定指標成分定量法及規格注意事項」規定每一處方應選擇來自不同原料藥材之二種以上指標成分予以定量。參考「中藥檢驗專輯(九)、(十一)中藥濃縮製劑指標成分定量方法」^(7,8)所收載之檢驗方法，先針對各處方以一種適當之高效液相層析法條件予以分析檢驗，購得檢體59件，共定量118個成分。如有指標成分分離效果不佳或檢驗數據不符合原廠規格範圍的情形時，則依原廠檢驗規格內之方法檢驗予以確認。

二、本次計畫檢體經檢驗，指標成分含量不符合規格範圍者計14件，佔總件數59件之

表一、各處方指標成分項目及件數

成分	處方及件數	六味地黃丸	黃連解毒湯	知柏地黃丸	杞菊地黃丸
		15	15	15	14
Loganin		12		9	12
Paeoniflorin		10		7	10
Paeonol		5		5	4
Gallic acid		3			2
Geniposide			6		
Baicalin			11		
Berberine			10	8	
Wogonin			3		
Mangiferin				1	
合計		30	30	30	28

表二、各處方指標成分以檢體計超出規格範圍之件數

成分	處方及件數	六味地黃丸	黃連解毒湯	知柏地黃丸	杞菊地黃丸
Loganin		2/12 ^a		0/9	0/12
Paeoniflorin		1/10		1/7	2/10 ^a
Paeonol		3/5 ^a		1/5 ^a	0/4
Gallic acid		2/3			1/2 ^a
Geniposide			1/6		
Baicalin			1/11 ^a		
Berberine			1/10 ^a	1/8 ^a	
Wogonin			1/3		
Mangiferin				0/1	
合計					
不合格件數/件數 (%)		7/15 (46.7)	3/15 (20.0)	2/15 (13.3)	2/14 (14.3)

備註：^a一件檢體同時二種成分不合格

23.7%。不符合規格範圍者以處方分類比較，以六味地黃丸7件，佔購得15件之46.7%為首、其次為黃連解毒湯3件，佔購得15件之20.0%居次。此外，此4種處方中其2個指標成分含量均不合格者各有1件檢體(見表二)。而若以定量之118個指標成分比較，共計18個成分不合格，不合格率為15.3%。其中檢測Gallic acid 5件，有3件不符合規格範圍，不合格率佔60%居首(見表三)。

三、分析96、97及98三年調查結果，96年度調查

市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查

表三、各處方指標成分以成分計超出規格範圍之件數

成分	處方及件數				合計 不合格成分件數/件數* (%)
	六味地黃丸	黃連解毒湯	知柏地黃丸	杞菊地黃丸	
Loganin	2/12		0/9	0/12	2/33 (6.1)
Paeoniflorin	1/10		1/7	2/10	4/27 (14.8)
Paeonol	3/5		1/5	0/4	4/14 (28.6)
Gallic acid	2/3			1/2	3/5 (60.0)
Geniposide		1/6			1/6 (16.7)
Baicalin		1/11			1/11 (9.1)
Berberine		1/10	1/8		2/18 (11.1)
Wogonin		1/3			1/3 (33.3)
Mangiferin			0/1		0/1 (0)

備註：*件數係以檢測該項成分之檢體件數計算

表四、96、97及98年度抽樣檢體不合格率之比較

年度	項目 抽樣 件數	處方指標成分超出 規格範圍之件數	不合格件數/抽樣件 數(%)
96	67	18	26.9
97	63	5	7.9
98	59	14	23.7

表五、96、97及98年度抽樣廠家不合格率之比較

年度	項目 抽樣廠 家數	處方指標成分超出 規格範圍之廠家	不合格廠家數/抽 樣廠家數(%)
96	18	11	61.1
97	17	4	23.5
98	17	9	52.9

結果顯示，檢體不合格率及廠家不合格率分別為26.9%及61.1%、97年度調查結果顯示，檢體不合格率及廠家不合格率分別為7.9%及23.5%、98年度調查結果顯示，檢體不合格率及廠家不合格率分別為23.7%及52.9% (見表四及表五)，以97年度的不合格率較低，98年度之不合格率與96年度相比較，稍有降低，惟仍須擴大執行本計畫，使更能深入瞭解中藥濃縮製劑之品質，並繼續對市售產品執行嚴謹之管理。

四、中藥濃縮製劑之品質，由於不同批中藥材原料品質之差異，對於製劑中指標成分含量控制相對不易，所以其規格範圍之制定就必須相當謹慎。綜觀此次檢驗結果不合格率分析，檢體數不合格率為23.7% (14/59)，廠家不合格率為52.9% (9/17)，約有二分之一的廠家生產之部分產品不合格，可見各廠家對於指標成分含量測定項之品管工作尚須改進。

推測其不合格之原因，可能是制定該製劑指標成分規格範圍時不夠嚴謹，標準湯劑批量不足、HPLC分析條件欠妥或分析檢驗時所使用之標準品純度欠佳，造成標誌量的訂定不合理，亦有可能未確實執行原料品管或製程之控管所致。

五、本調查之檢驗結果除供為日後中藥濃縮製劑指標成分含量監測之參考數據外，已將本結果報告提送中醫藥委員會，並書面告知廠商該產品之檢驗結果，提醒其注意產品之品質管控，期望能有效管理中藥廠商提升濃縮製劑製程管制，以維護民眾購買中藥濃縮製劑之品質。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2000。89.07.24衛署中會字第89040256號公告。
2. 行政院衛生署。2002。91.12.23衛署中會字第

- 0910079191號公告。
3. 行政院衛生署。2006。95.08.23衛署授藥字第0950002532號公告。
 4. 秦玲、黃坤森、林秀珍、盧芬鈴、林雅姿、鄭淑晶、黃秋羽、黃成禹、林哲輝。2008。市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 70-73。
 5. 盧芬鈴、黃坤森、秦玲、林秀珍、林雅姿、鄭淑晶、黃秋羽、黃成禹、林哲輝。2009。97年市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，27: 112-117。
 6. 秦玲、蔡文惠、黃成禹、溫國慶。1997。市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，15: 99-110。
 7. 中藥檢驗專輯(九)。1996。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。
 8. 中藥檢驗專輯(十一)。1999。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。

Investigation on the Marker Constituents of Concentrated Chinese Medicinal Preparations

YA-TZE LIN, SHU-CHONG CHENG, LING CHIN, KUEN-SEN HUANG, SHION-JANE LIN, FEN-LING LU, MU-CHUAN TSENG, YI-CHU LIU, JER-HUEI LIN AND CHI-FANG LO

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to assess the quality of the concentrated traditional Chinese medicinal preparations, a continuous investigation plan has been implemented since 2007. In 2009, 59 samples, including Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Huang-Lian-Jie-Du-Wan, Zhi-Bo-Di-Huang-Wan and Qi-Ju-Di-Huang-Wan, were purchased from pharmaceutical manufacturers from Feb. to Apr. 2009. Based on the registered specifications, HPLC method was applied to determine the marker constituents in these preparations. The results indicated that 14 samples were out of specifications. That will provide as a reference of the administration.

Key words: concentrated Chinese medicinal preparations, Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Huang-Lian-Jie-Du-Wan, Zhi-Bo-Di-Huang-Wan, Qi-Ju-Di-Huang-Wan, HPLC, marker constituents