

溫清飲、三黃瀉心湯及小青龍湯中 Geniposide、 Berberine 及 Paeoniflorin 成分安定性探討

林秀珍 劉芳淑 盧芬鈴 黃成禹 溫國慶

行政院衛生署藥物食品檢驗局

摘 要

本研究以高效液相層析分析方法,分別探討溫清飲、三黃瀉心湯、小青龍湯等湯劑之指標成分 geniposide、berberine 及 paeoniflorin 於老化加速試驗之含量變化及製劑本身之物性如性狀、pH 值、乾燥減重等變化情形,藉以推求該三種成分於其配合湯劑—濃縮劑型中之架儲期。實驗結果數據顯示各指標成分於六個月的老化加速試驗期中其含量變化對測試時間及測試溫度依 Arrhenius Equation 作圖,其 Arrhenius Plot 均呈零級反應,預估架儲期均在三年以上。

前 言

中藥因其成分複雜,且療效成分並非完全明瞭,故藥材及其製劑之品質實難確切掌握。近年來定量製劑中之指標成分,以保證其品質之化學相等性報告甚多⁽¹⁻⁴⁾⁽⁹⁻¹⁷⁾惟安定性試驗只有少數報告論及藥材中指標成分之安定性^(5,6),而指標成分在在製劑中之安定性則甚少報告,故為了解其在製劑中之安定性,選擇處方中含梔子之溫清飲、含黃連之三黃瀉心湯及含芍藥之小青龍湯等以其主成分 geniposide, berberine, paeoniflorin 分別依 Paranjothy & Agarwal^(7,8)提出之方法,於室溫、37℃、45℃及 53℃等之測試溫度下存放,依取樣時間進行老化加速試驗及常溫架儲期並行試驗,視指標成分變化情形依 Arrhenius Equation:⁽⁸⁾ $C = C_0 \exp \{-t(0.1054/t_{90}) \exp [(E_a/R)(1/298 - 1/T)]\}$ 計算所得結果,配合製劑之物理及化學性質變化相印証下,預估 geniposide, berberine, paeoniflorin 於其濃縮製劑中之架儲期。

材料與方法

一、材料:

(一)原料生藥

原料生藥包括黃連、黃芩、大黃、當歸、生地

黃、川芎、梔子、黃柏、麻黃、芍藥、細辛、乾薑、甘草、桂枝、半夏、五味子。

(二)製劑(委託藥廠製造)

1.溫清飲濃縮散及顆粒,其組成及分量如下:

每 4.5g 中含當歸 0.7g 生地黃 0.7g 白芍藥 0.7g 川芎 0.7g 黃連 0.5g 黃芩 0.4g 梔子 0.4g 黃柏 0.4g。

2.三黃瀉心湯濃縮散及顆粒,其組成及分量如下:

每 4.5g 中含黃連 3.0g 黃芩 3.0g 大黃 3.0g。

3.小青龍湯濃縮散及顆粒,其組成及分量如下:

每 4.5g 中含麻黃 1.0g 芍藥 1.0g 細辛 2.0g 乾薑 1.0g 甘草 2.0g 桂枝 0.5g 半夏 2.0g 五味子 2.0g

(三)標準品、內部標準品與試藥

1.對照用標準品

berberine HCl, geniposide 及 paeoniflorin 均購自日本半井公司。

2.內部標準品

phenanthrene 及 methyl paraben 均購自美國 Sigma 公司。

3.溶媒與試藥

甲醇、氘甲烷(LC 級, E. Merck); 甲醇、氘甲烷(LC 級, 皓峰公司) 酒石酸鈉、月桂子酸鈉(和光試藥一級); 醋酸(E. Merck)。

(四)恆溫恆濕箱(鑫隆 AG-216 型)

溫度設定各為 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $45.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $53.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 濕度設定為 $75 \pm 5\%$ 。

二、實驗方法

(一)標準溶液之配製:

分別精確秤取對照用標準品 geniposide 1 mg, berberine HCl 10 mg, paeoniflorin 10 mg 並分別以 70% 甲醇定容至 100 ml, 即為 geniposide, berberine HCl, paeoniflorin 之標準溶液。

(二)內部標準溶液之配製:

分別精確秤取標準品 phenanthrene 20 mg, methyl paraben 50 mg 並分別以 70% 甲醇定容至 100 ml, 供作 phenanthrene, methyl paraben 內部標準溶液。

(三)高效液相層析法

1. 高效液相層析系統

(1)溶媒輸送系統(Pump)

a. Waters 510 HPLC Pump.

b. Waters 6000A Pump.

c. Gilson 303 HPLC Pump.

(2)紫外線檢出器(Detector)

a. Waters 990 Photodiode Array Detector.

b. Waters 450 Variable Wavelength Detector.

c. Gilson Holochrome U.V. Detector.

(3)記錄器(Printer)

a. Waters 5200 Printer Plotter.

b. Epson LQ-1000.

(4)資料處理系統(Data Master)

a. 訊華實驗室數據處理系統。

b. Gilson Model 621.

2. 高效液相層析條件

(1)溫清飲中梔子之 Geniposide 分析(Figure. 1)

a. 層析管: Merck, LiChrospher RP-18,

125 x 4 mm I.D., 5 μm 。

b. 移動相: 水·氰甲烷·醋酸(85:15:0.1)。

c. 流速: 1.0 ml/min.。

d. 檢測波長: U.V. 238 nm。

(2)三黃瀉心湯中黃連之 Berberine 分析(Figure. 2)

a. 層析管: TSK-GEL, ODS-120A, 150 x 4.6 mm I.D., 5 μm 。

b. 移動相: 氰甲烷·甲醇·水·月桂子酸鈉·酒石酸鈉(50 : 5 : 45 : 1.06 : 0.58)。

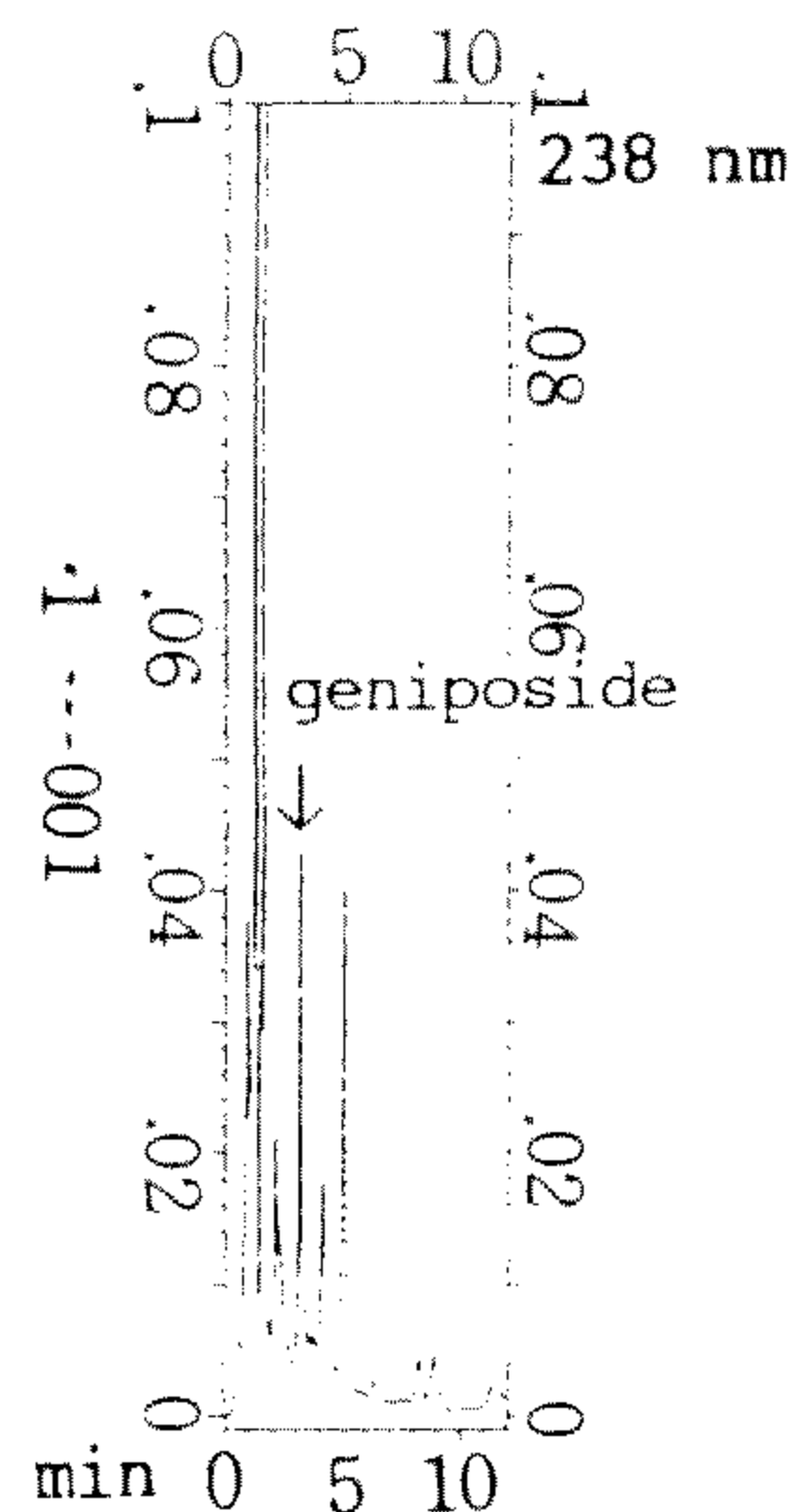


Figure 1. Chromatogram of geniposide in Uen-Ching-Yiin

c. 流速: 1.0 ml/min.。

d. 檢測波長: U.V. 270 nm.。

(3)小青龍湯中芍藥之 Paeoniflorin 分析(Figure 3)

a. 層析管: Merck, LiChrospher RP-18, 125 x 4 mm I.D., 5 μm 。

b. 移動相: 1% 醋酸水溶液·氰甲烷(87:23)。

c. 流速: 1.0 ml/min.。

d. 檢測波長: U.V. 232 nm.。

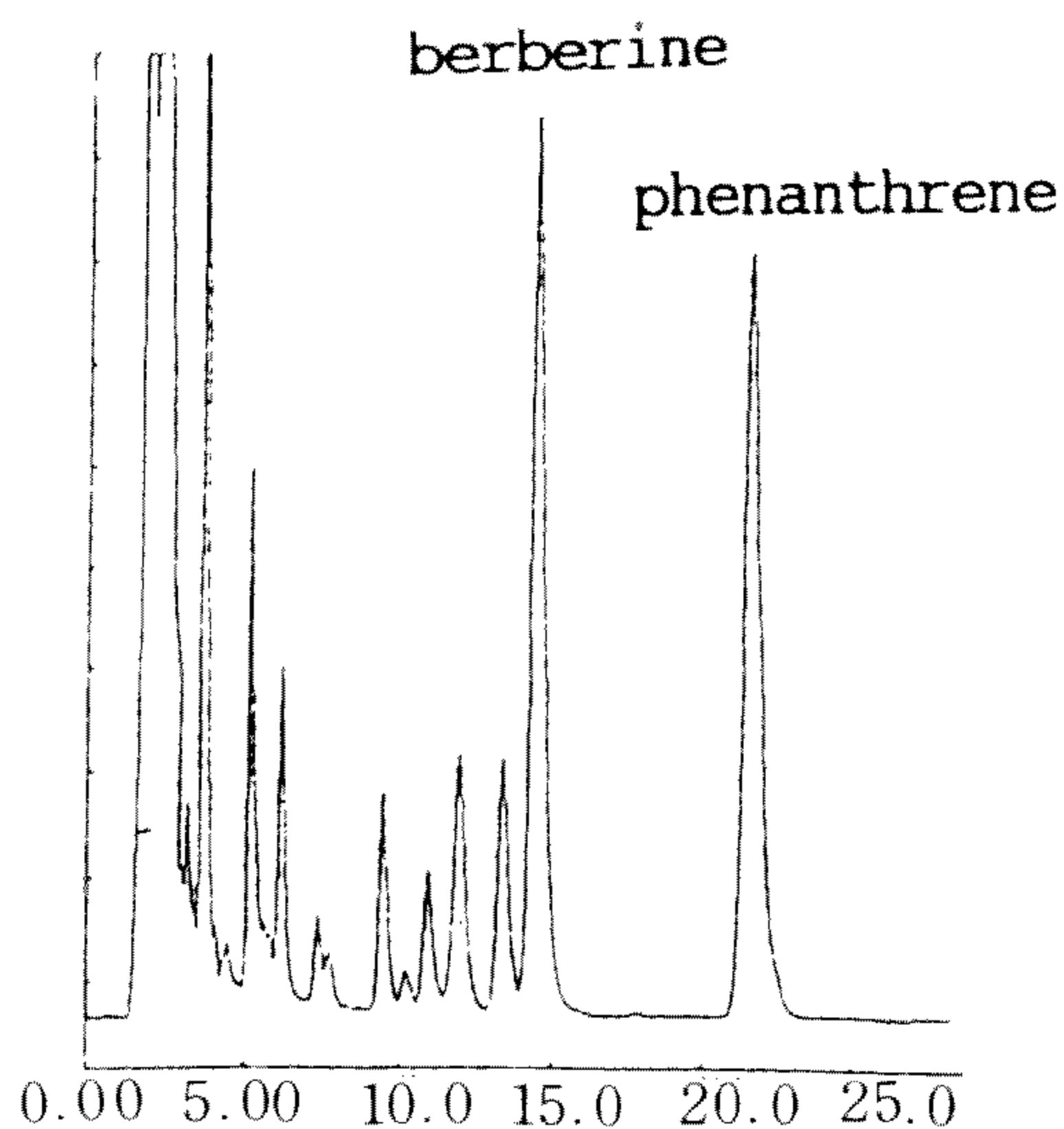


Figure 2. Chromatogram of berberine in San-Hwang-Shieh-Shin-Tang

(四)檢量線之製作

1. Geniposide:

精確量取 geniposide 標準溶液適量,以 70% 甲醇稀釋調配成一系列濃度,依序為: geniposide 0.0250、0.0375、0.0500、0.0625、0.0750、0.1000 mg/ml 之溶液,分別取不同濃度之標準品溶液 10

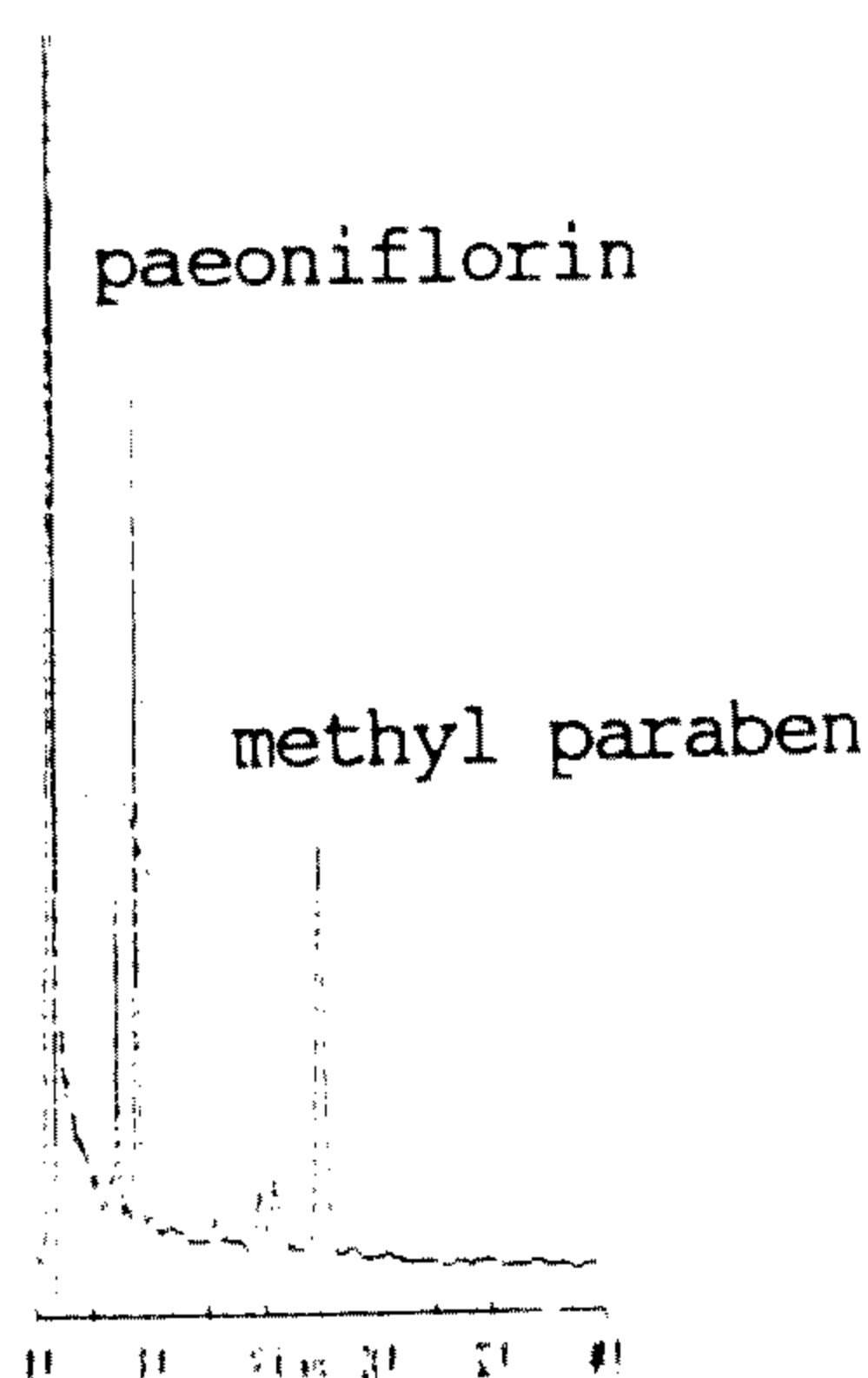


Figure 3. Chromatogram of paeoniflorin in Sheau-Ching-Long Tang

μl 注入高效液相層析儀分析。以各標準品之波峰面積為 Y 軸,標準品之濃度為 X 軸作圖,並求出檢量線之線性迴歸方程式($Y = -0.1087 + 14.43X$, $r = 0.9998$)。

2. Berberine HCl:

精確量取 berberine HCl 標準溶液及 phenanthrene 內部標準溶液適量,以 70% 甲醇稀釋調配成系列濃度依序為: berberine HCl 0.015、0.030、0.050、0.070 mg/ml 之溶液;且各溶液均含內部標準品 phenanthrene 0.040 mg/ml 之溶液,分別取不同濃度之標準溶液 10 μl 注入高效液相層析儀分析,以各標準品與內標準品之波峰面積比值為 Y 軸,標準品之濃度為 X 軸作圖,並求出檢量線之線性迴歸方程式($Y = 0.115 + 43.18X$, $r = 0.9989$)。

3. Paeoniflorin:

精確量取 paeoniflorin 標準溶液及 methylparaben 內部標準溶液適量,以 70% 甲醇稀釋調配成一系列濃度依序為: paeoniflorin 0.0125、0.0250、

0.0500、0.1000、0.2000 mg/ml 之溶液;且各溶液均含內部標準品 methyl paraben 0.0500 mg/ml;分別取不同濃度之標準品溶液 10 μl 注入高效液相層析儀分析,以各標準品與內標準品之波峰面積比值為 Y 軸,標準品之濃度為 X 軸作圖,並求出檢量線之線性迴歸方程式 ($Y = 0.300 - 1.226 \times 10^{-3}X$, $r = 0.9997$)

(五)檢液之調製

1. 溫清飲檢液之調製:精確秤取溫清飲約 1.0 g (若為顆粒劑型,抽取前先粉碎),移入圓形平底燒瓶,加 70% 甲醇約 90 ml,以水溫約 60°C 之超音波水浴振盪抽提 30 分鐘後過濾,濾液定容至 100 ml 混勻後,經微孔過濾器(孔徑約 0.45 μm)過濾即為檢液,取檢液 10 μl 注入高效液相層析儀中分離測定之,並由檢量曲線求得各指標成分之含量。

2. 三黃瀉心湯檢液之調製:精確秤取三黃瀉心湯約 500 mg,移入圓形平底燒瓶,加 70% 甲醇約 50 ml,以加熱迴流裝置抽提 30 分鐘後離心過濾,殘渣重覆上述步驟抽提一次,合併濾液定容至 100 ml。取 10 ml 容量瓶分別加入內部標準溶液及上述抽提液各 2 ml,定容至 10 ml 混均勻後,經微孔過濾器(孔徑約 0.45 μm)過濾即為檢液。取檢液 10 μl 注入高效液相層析儀中分離測定之,並由檢量線求得各指標成分之含量。

3. 小青龍湯檢液之調製:精確秤取小青龍湯約 500 mg,加 70% 甲醇約 25 ml,以超音波水浴振盪抽提 40 分鐘後離心過濾,殘渣重覆上述步驟抽提一次,合併濾液定容至 50 ml。取 10 ml 容量瓶分別加入內部標準溶液及上述抽提液各 1 ml,定容至 10 ml 混勻後,經微孔過濾器(孔徑約 0.45 μm)過濾即為檢液。取檢液 10 μl 分別注入高效液相層析儀中分離測定之,並由檢量線求得各指標成分之含量。

(六)安定性試驗測試條件的設計與方法

1. 溫度的選擇:參照 Paranjothy & Agarwal 方法推測本實驗以室溫為常溫架儲期試驗之測試溫度,以 37°C, 45°C 及 53°C 為老化加速試驗之測試溫度。

2. 樣品的數目:

(1) 老化加速試驗每一種製劑一個批次,每次測試,各溫度取三個檢品數。

(2) 常溫架儲期試驗每種製劑各取三批次,每次測試,每一批各取三個檢品數。

3. 測試檢品容器為 PE 材質之 50 ml 塑膠瓶,瓶蓋加內襯後緊蓋,瓶內未充填惰性氣體。

4.取樣流程：

(1)老化加速試驗：於檢品放入恆溫恆濕箱前及各測試溫度於第 1、2、3、4、週及第 3、6 個月取樣測試。

(2)常溫架儲期試驗：於檢品放入前及第 1、3、6、12、18 及 24 個月取樣測試。

結果與討論

溫清飲、三黃瀉心湯及小青龍湯檢品經一系列採樣，其檢驗結果分述如下：

一、外觀與性狀

試驗期間小青龍湯濃縮散及濃縮顆粒顏色均未改變，僅散劑於一個月起，開始有結塊出現；溫清飲濃縮顆粒顏色亦未改變，試驗三個月開始有結塊現象產生；其他製劑外觀，顏色均有變化，尤

其溫度愈高經時愈久，性狀改變愈明顯。如 Table 1 有的檢品甚至結塊，且由容器色澤改變可知藥品成分滲入容器材質之情形。

二、製劑 pH 值之變化

就溫清飲及三黃瀉心湯觀之，無論是濃縮散或濃縮顆粒，隨時間之增長 pH 值有增加之現象，溫清飲之增加較少，變幅為 0.02-0.11，三黃瀉心湯之增加較大，變幅為 0.20-0.34，其隨時間變動情形詳見 Figure 4, 5；小青龍湯濃縮散反呈遞減現象，變幅為 0.01-0.12，而小青龍湯濃縮顆粒則無任何規則可尋，見 Fig. 6；三種湯劑 pH 值之差異於不同溫度間並無顯著之區別，其詳細數據如 Table-2 至 Table-7 所示。足見不同藥材配伍之湯劑，其受溫度及時間影響程度各不相同；究竟何種因素導致 pH 值改變，可能與其所含成分之理化

Table 1. The variation of apparence in Uen-Ching -Yiin (A), San-Hwang-Shieh-Shin-Tang (B) and Sheau-Ching-Long-Tang (C).

Temperature	37℃						45℃						53℃					
Prescription and dosage form	A(P)	A(G)	B(P)	B(G)	C(P)	C(G)	A(P)	A(G)	B(P)	B(G)	C(P)	C(G)	A(P)	A(G)	B(P)	B(G)	C(P)	C(G)
Day																		
0	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5
7	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5
14	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5	1	6	2	4	4	5
21	1	6	2	4	4	5	2	6	2	4	4	5	2	6	2	4	4.0	5
28	1	6	2	4	4.0	5	2.0	6	2	4	4.0	5	2.0	6	4	4	4.0	5
90	1	6	4	4	4.0	5	5.0	6.0	4.0	5.0	4.0	5	5.0	6.0	4.0	4.0	4.0	5
180	2	6	5.0	5.0	4.0	5	5.0	6.0	5.0	5.0	4.0	5	5.0	6.0	5.0	5.0	4.0	5

P:powder G:granule 0:caking, 1:yellow, 2:yellowish brown, 3:pale brown, 4:brown, 5:dark brown 6:blackish brown

Table 2. The variation of pH value, loss on drying and content of geniposide in Uen-Ching-Yiin of concern-trated preparation (powder form)

Temp.	37℃				45℃				53℃			
Day	pH	Loss on drying(%)		Content of geniposide (%)	pH	Loss on drying(%)		Content of geniposide (%)	pH	Loss on drying(%)		Content of eniposide (%)
0	5.99	7.09		100.30	5.99	7.09		100.30	5.99	7.09		100.30
7	5.97	7.03		101.81	5.96	9.43		100.00	5.92	9.29		99.02
14	5.90	7.71		100.24	5.89	10.27		101.71	5.89	9.99		99.91
21	5.89	9.02		100.28	5.90	10.92		100.02	5.91	9.70		100.24
28	5.91	9.93		99.80	5.91	13.27		94.73	5.91	15.05		95.92
90	5.99	12.06		99.33	6.00	14.28		93.90	5.98	13.87		95.89
180	5.97	12.30		99.30	6.02	13.73		96.64	6.01	13.88		94.60

Table 3. The variation of pH value, loss on drying and content of geniposide in Uen-Ching-Yiin of concern-
trated preparation(granule form)

Temp .		37℃		45℃		53℃			
Day	pH	Content of		Content of		Content of			
		Loss on drying(%)	geniposide (%)	Loss on drying(%)	geniposide (%)	Loss on drying(%)	geniposide (%)		
0	5.87	7.84	100.30	5.87	7.84	100.30	5.87	7.84	100.30
7	5.84	7.81	97.57	5.85	7.78	97.54	5.85	8.04	97.27
14	5.87	7.80	97.56	5.87	7.91	97.76	5.86	10.09	97.26
21	5.90	12.03	95.97	5.87	12.24	96.20	5.89	12.38	95.78
28	5.90	12.20	95.58	5.91	12.93	95.23	5.86	12.81	95.67
90	5.90	13.04	95.83	5.88	13.72	96.66	5.89	12.91	95.47
180	5.90	12.03	98.78	5.89	12.68	96.11	5.90	12.99	95.29

Table 4. The variation of pH value, loss on drying and content of berberine in San-Hwang-Shieh-Shin-Tang
of concerntrated preparation(powder form).

Temp .		37℃		45℃		53℃			
Day	pH	Content of		Content of		Content of			
		Loss on drying(%)	berberine (%)	Loss on drying(%)	berberine (%)	Loss on drying(%)	berberine (%)		
0	4.45	8.25	101.20	4.45	8.25	101.20	4.45	8.25	101.20
7	4.47	8.75	101.22	4.50	8.65	101.35	4.48	8.77	101.25
14	4.52	9.86	100.45	4.67	11.05	100.68	4.66	11.51	101.00
21	4.72	11.51	99.52	4.68	12.22	99.78	4.77	12.60	99.99
28	4.68	12.62	99.92	4.70	12.77	97.25	4.77	12.85	99.22
90	4.76	12.66	100.00	4.78	12.75	99.92	4.78	13.00	99.78
180	4.80	12.70	99.92	4.78	12.80	99.22	4.79	13.65	98.00

Table 5. The variation of pH value, loss on drying and content of berberine in San-Hwang-Shieh-Shin-Tang
of concerntrated preparation(granule form)

Temp .		37℃		45℃		53℃			
Day	pH	Content of		Content of		Content of			
		Loss on drying(%)	berberine (%)	Loss on drying(%)	berberine (%)	Loss on drying(%)	berberine (%)		
0	4.59	8.05	100.00	4.59	8.05	100.00	4.59	8.05	100.00
7	4.56	8.75	101.20	4.60	8.78	100.00	4.66	9.22	99.20
14	4.52	9.22	99.60	4.57	9.05	98.66	4.62	11.34	99.26
21	4.68	9.23	99.55	4.70	10.25	98.22	4.72	11.50	98.56
28	4.72	10.00	101.52	4.78	10.20	98.90	4.77	11.70	98.25
90	4.78	9.55	99.95	4.78	10.95	99.22	4.79	12.75	98.01
180	4.79	9.58	98.22	4.80	11.20	97.95	4.80	13.00	98.00

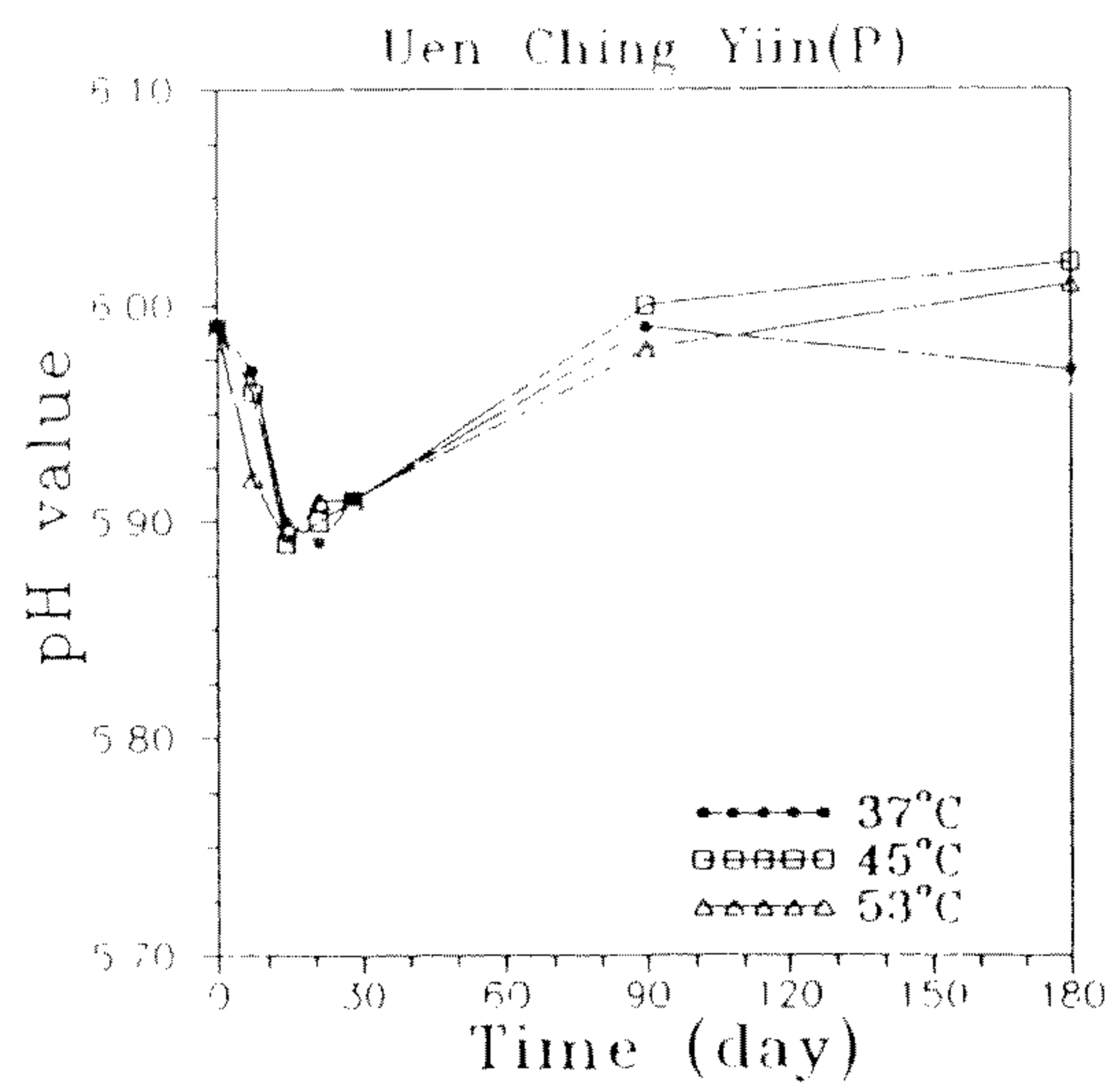
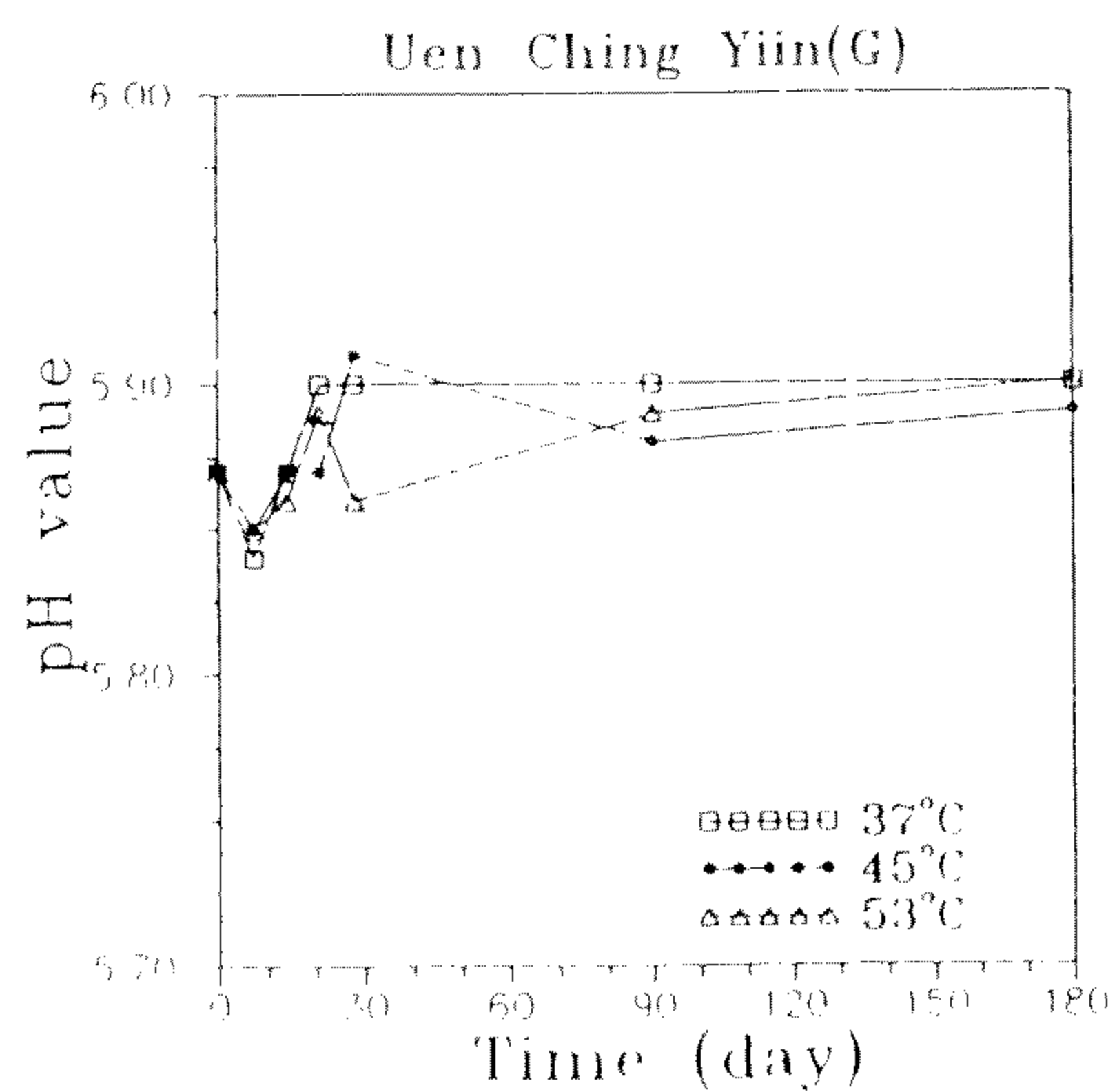


Figure 4. The effect of time on pH in Uen-Ching- Yiin P: Powder G: granule

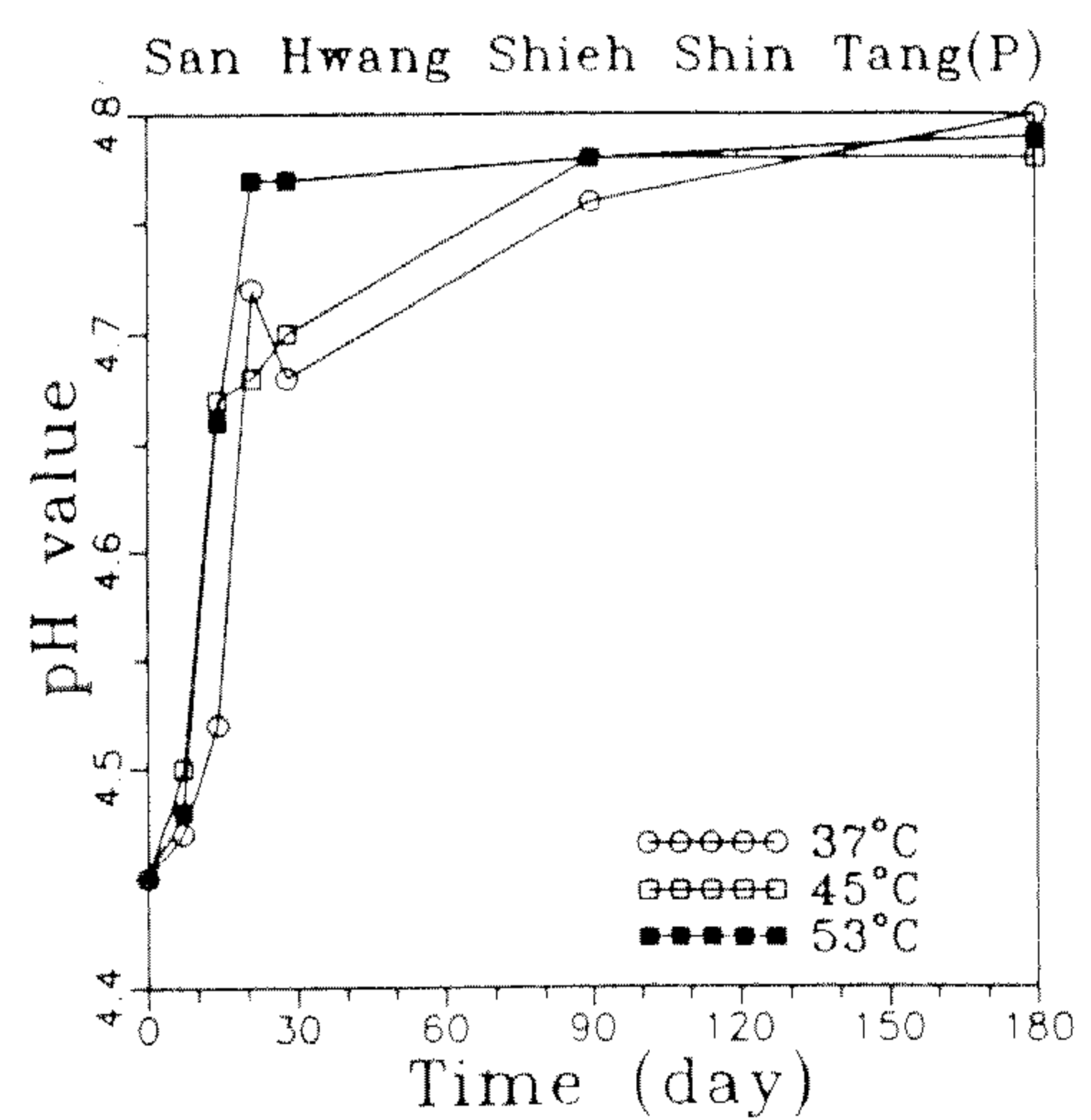
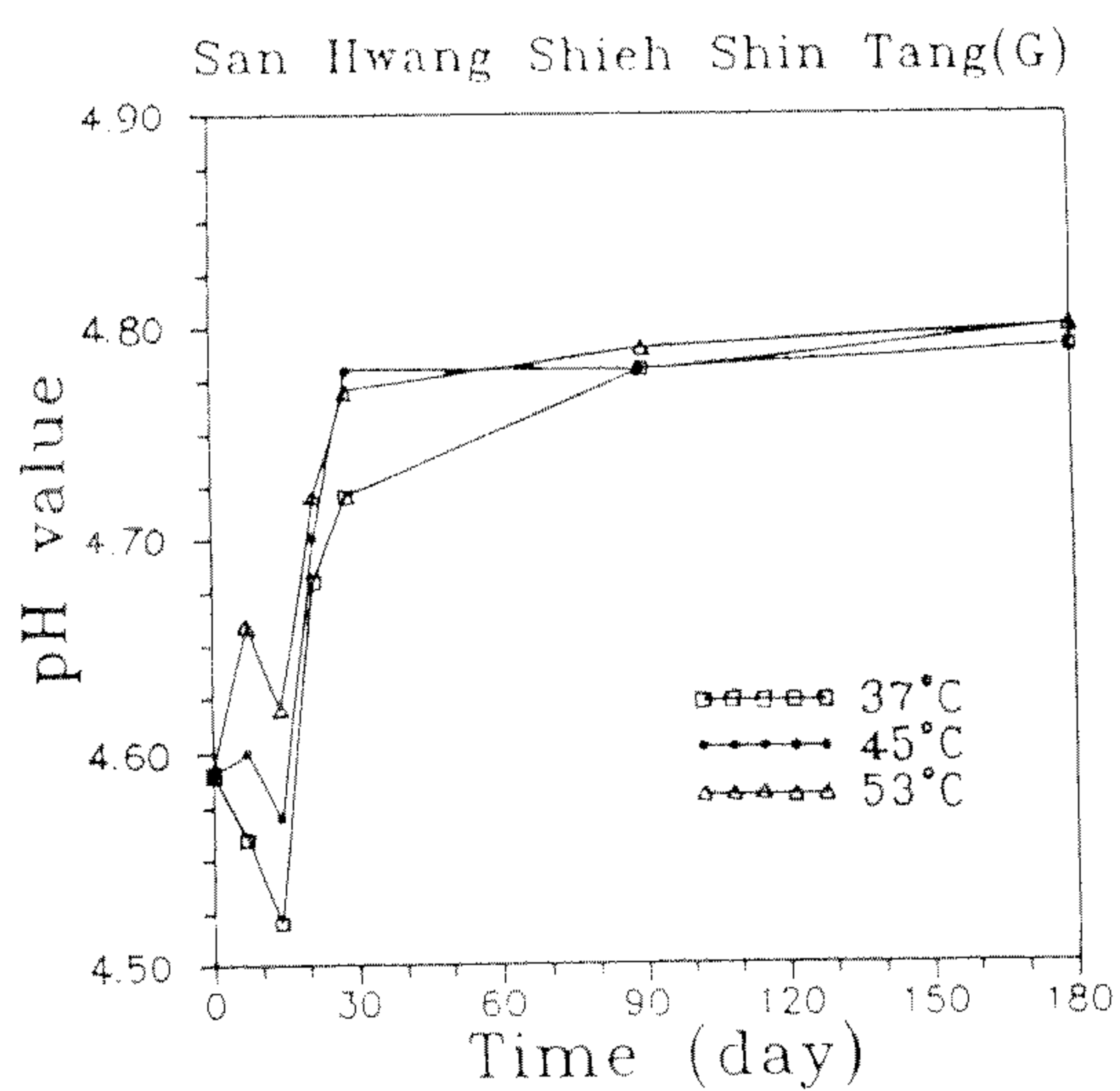


Figure 5. The effect of time on pH in San-Hwang- Shin-Tang

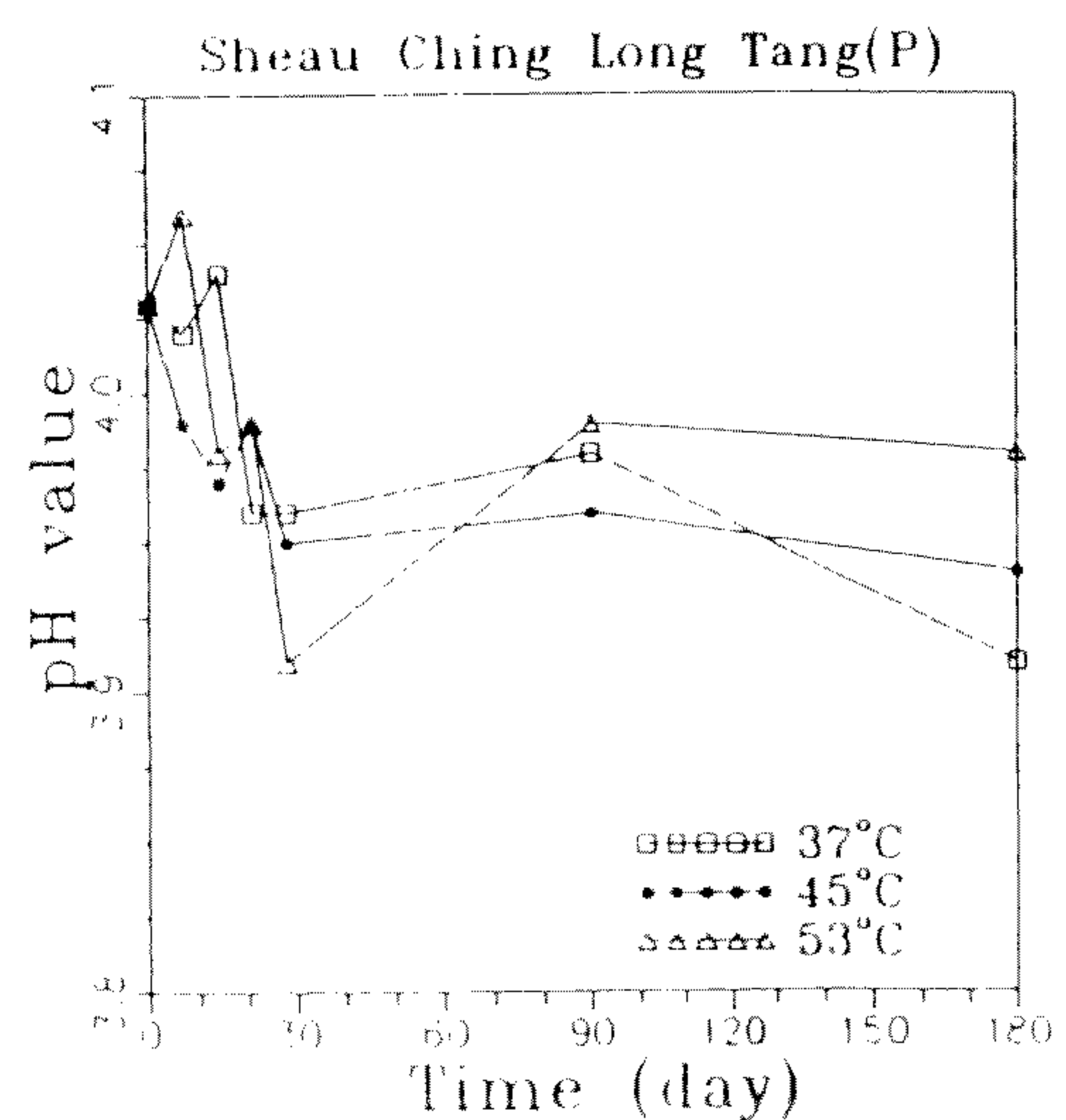
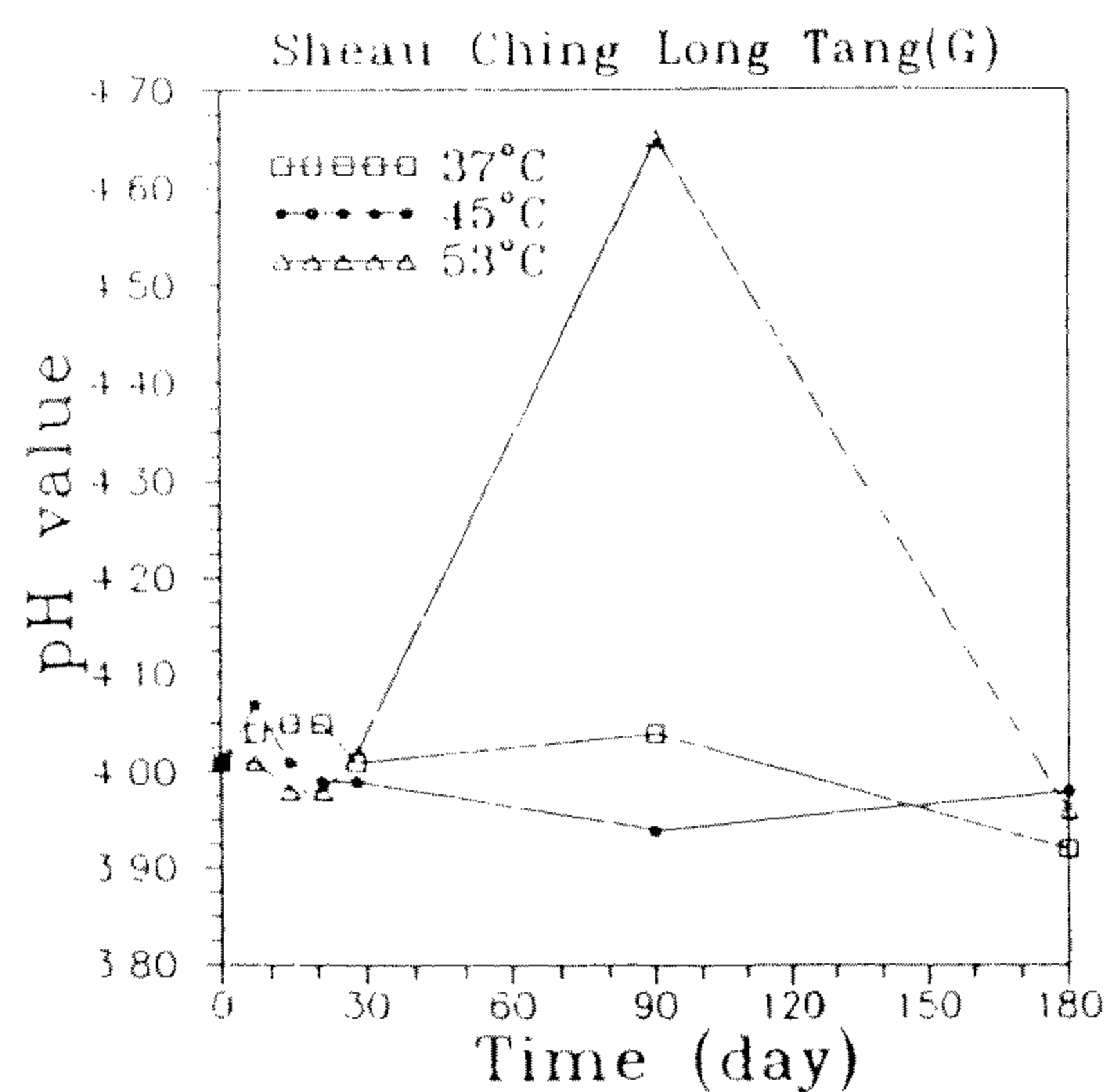


Figure 6. The effect of time on pH in Sheau-Ching- Long-Tang

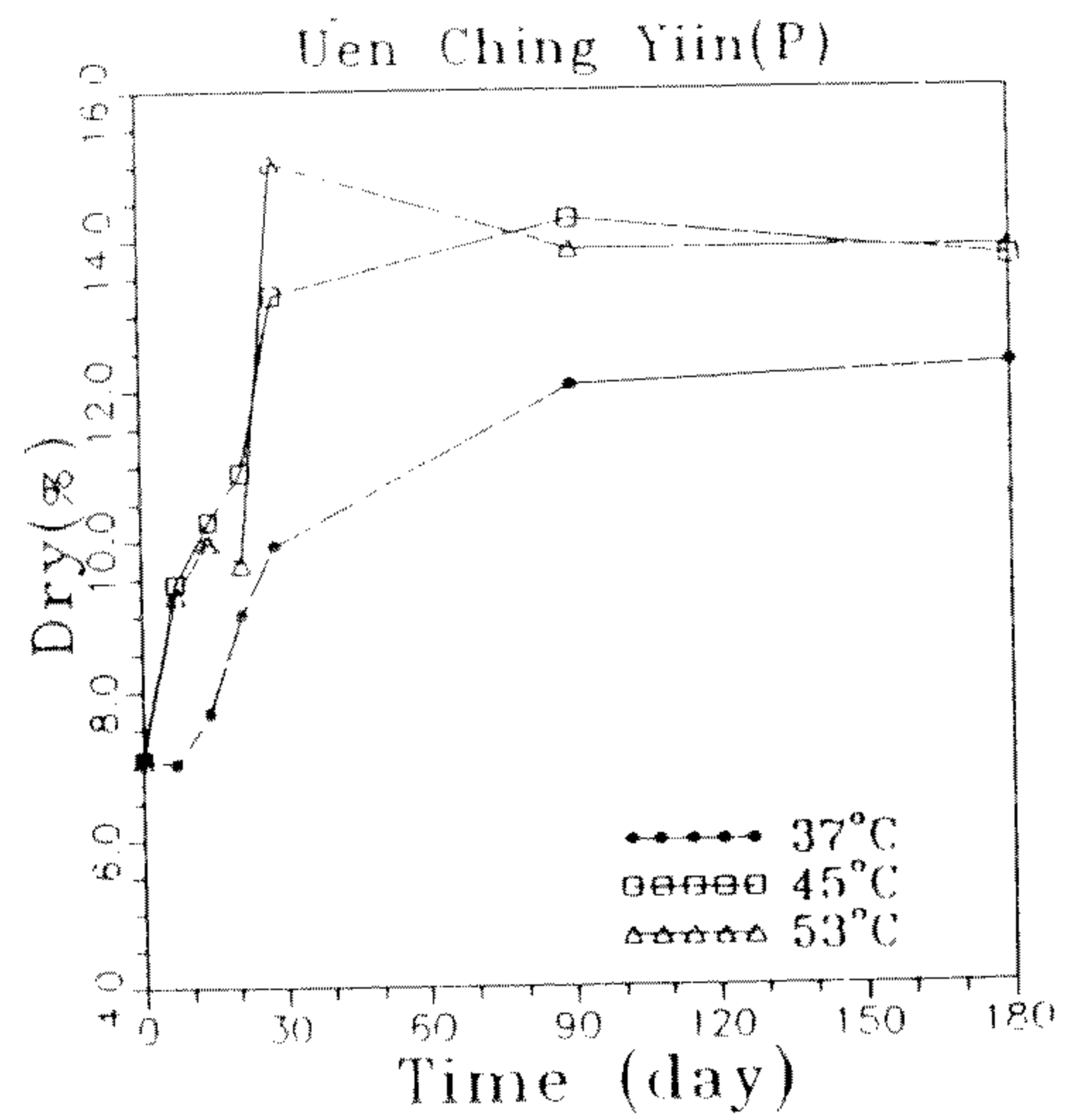
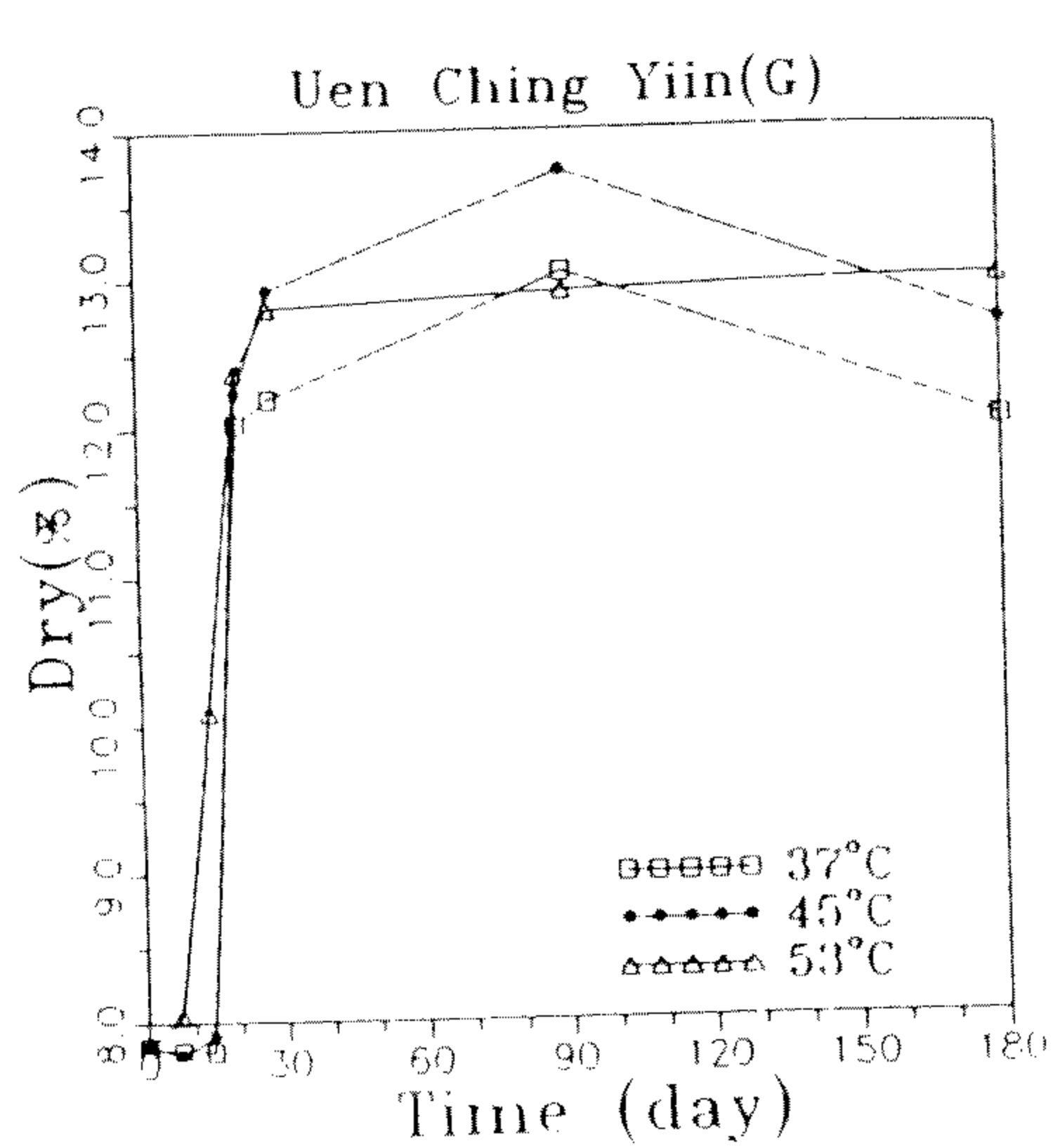


Figure 7. The effect of time on Loss on drying in Uen-Ching-Yiin

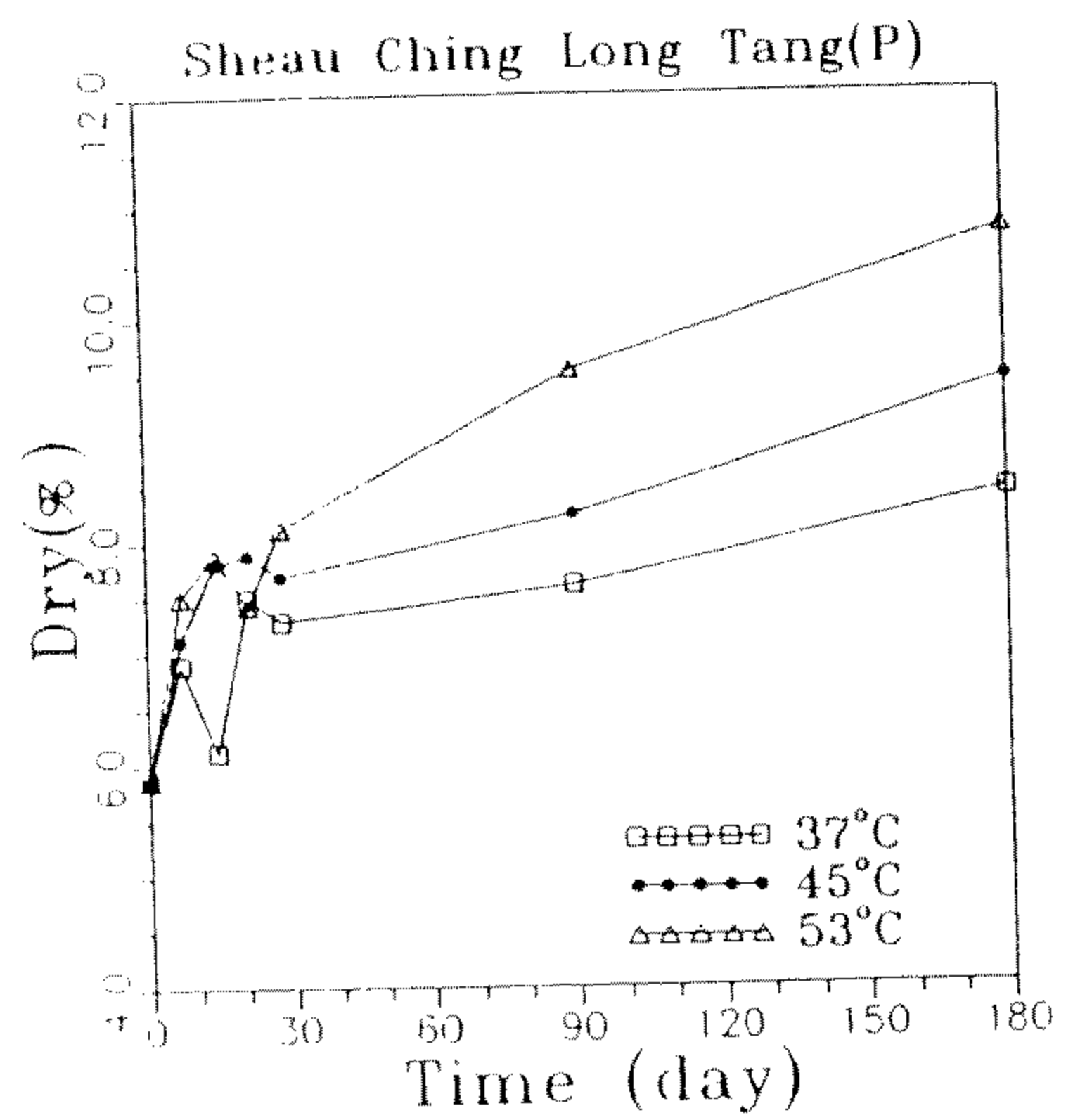
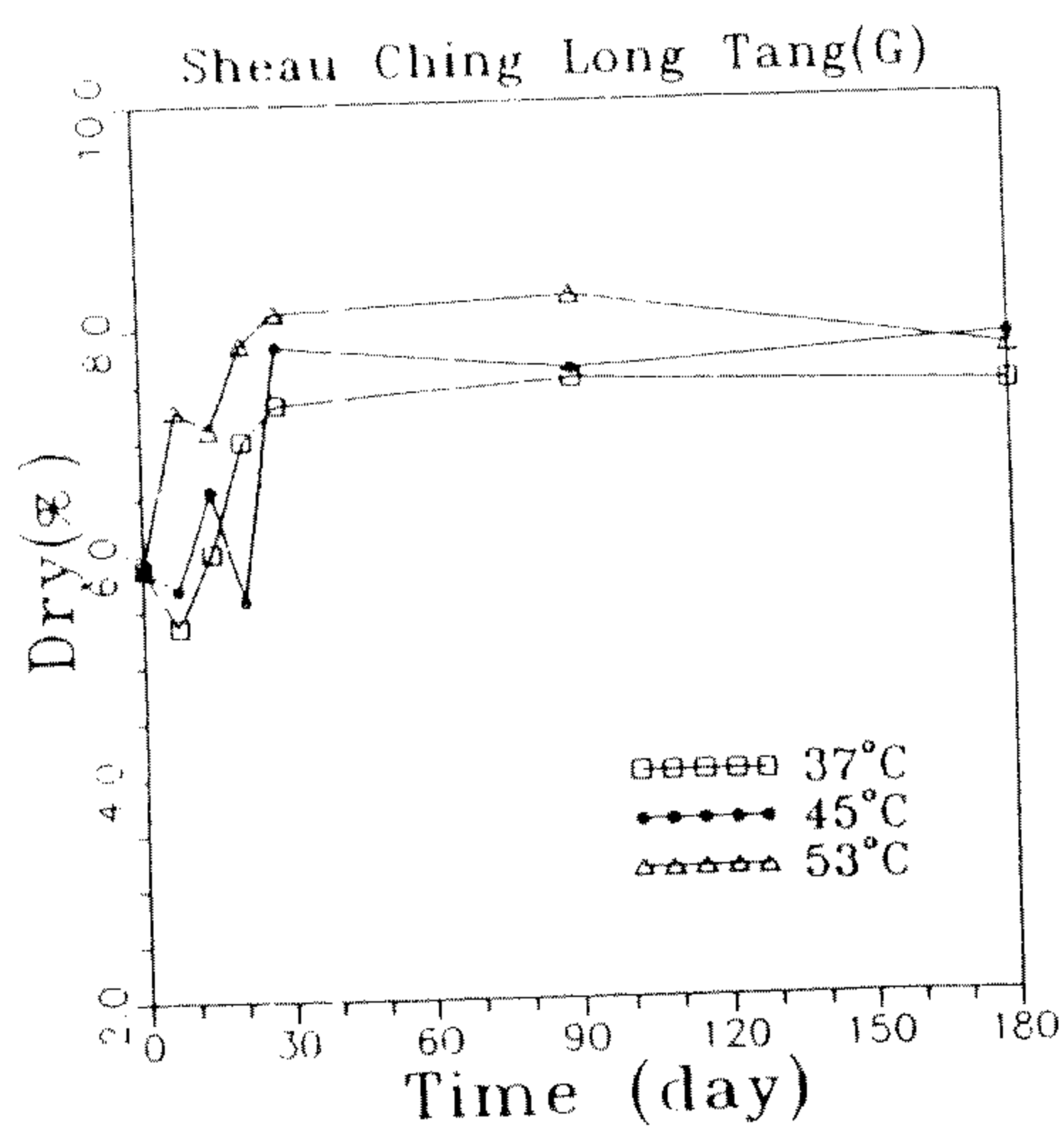


Figure 8. The effect of time on Loss on drying in San-Hwang-Shieh-Shin Tang

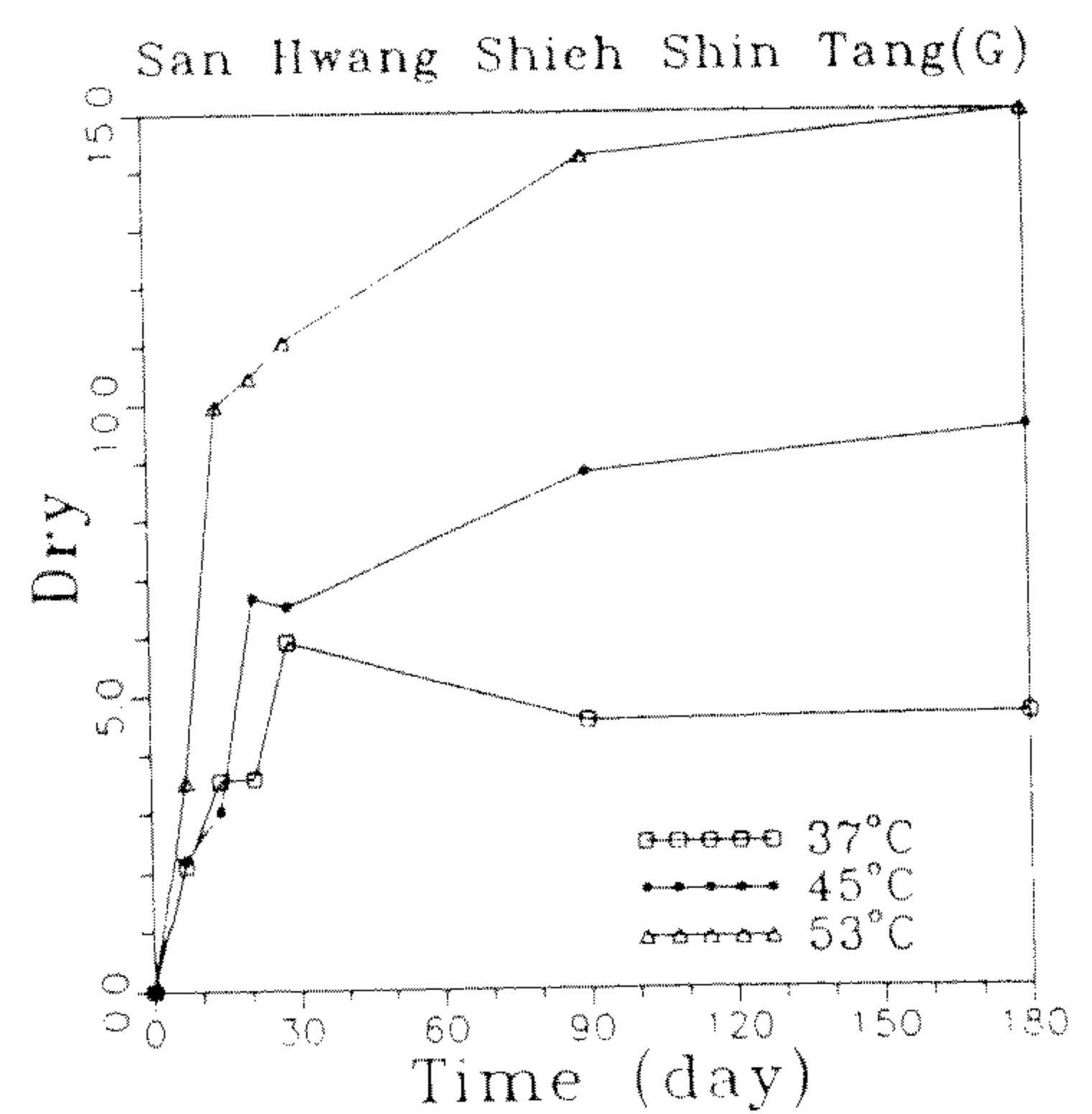
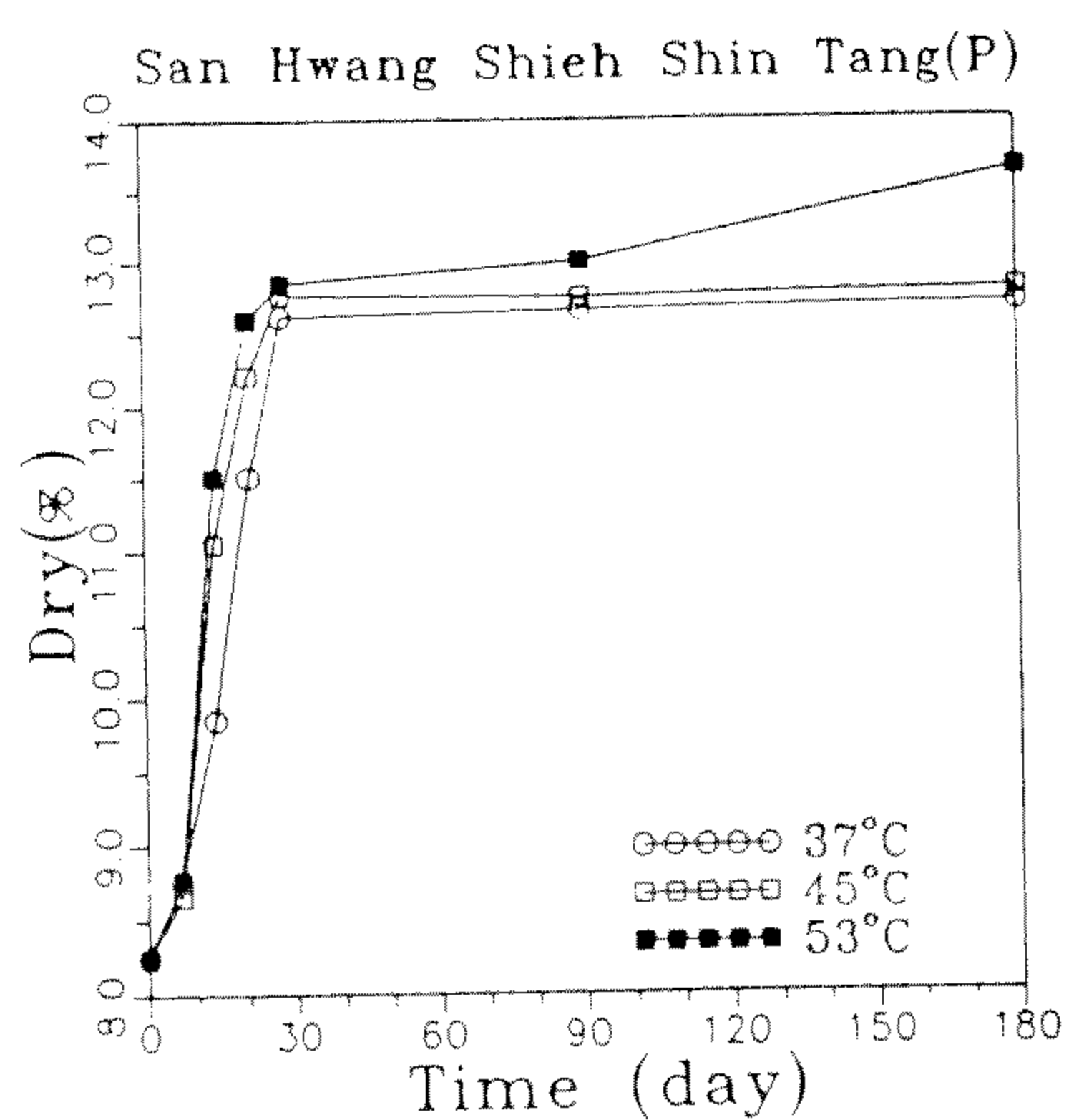


Figure 9. The effect of time on Loss on drying in Sheau-Ching-Long-Tang

Table 6. The variation of pH value, loss on drying and content of paeoneflorin in Sheau-Ching-Long-Tang of concerntrated preparation(powder form).

Temp .		37℃		45℃		53℃			
Day	pH	Loss on	Content of	pH	Loss on	Content of	pH	Loss on	Content of
		drying(%)	paeoni-florin (%)		drying(%)	paeoni-florin (%)		drying(%)	paeoni-florin (%)
0	4.03	5.87	102.97	4.03	5.87	102.97	4.03	5.87	102.97
7	4.02	6.90	102.55	3.99	7.12	100.23	4.06	7.51	100.53
14	4.04	6.11	100.25	3.97	7.80	100.12	3.98	7.88	99.99
21	3.96	7.49	100.65	3.99	7.88	100.22	3.99	7.42	100.90
90	3.98	7.59	100.58	3.96	8.23	99.86	3.99	9.53	97.55
180	3.91	8.42	99.25	3.94	9.42	99.85	3.98	10.78	99.67

Table 7. The varation of pH value, Loss on drying and content of paeoniflorin in Sheau-Ching-Long-Tong of concerntrated preparation(granule form).

Temp .		37℃		45℃		53℃			
Day	pH	Loss on drying(%)	Content of	pH	Loss on drying(%)	Content of	pH	Loss on drying(%)	Content of
			peoni- florin (%)			paeoni- florin (%)			paeonin- florin (%)
0	4.01	5.88	100.55	4.01	5.88	100.55	4.01	5.88	100.55
7	4.04	5.36	99.16	4.07	5.69	94.61	4.01	7.29	97.91
14	4.05	6.01	106.39	4.01	6.57	97.15	3.98	7.11	99.37
21	4.05	7.01	99.75	3.99	5.59	98.25	3.98	7.87	99.00
28	4.01	7.33	101.22	3.99	7.85	100.00	4.02	8.15	100.05
90	4.04	7.53	98.25	3.94	7.62	100.50	4.65	8.27	98.75
180	3.92	7.44	99.25	3.98	7.87	99.05	3.96	7.76	100.05

Table 8. The t90 and Ea/R values of geniposide, berberine nad paeoniflorin obtained by Arrhenius Equation during the study period

Maker substance	Geniposide		Berberine		Paeoniflorin	
Dosage form	P	G	P	G	P	G
t90	1467.8	1311.7	1993.6	2273.2	1464.6	2497.0
Ea/R	385.7	415.9	301.3	274.0	389.2	225.5

P:powder form G:granule form

性質變化及微生物之存在及其代謝物有關,種種因素有待日後進一步探討。

三、乾燥減重

就乾燥減重而言,由 Table2 至 Table 7 之結果顯

示溫度之增高及時間之增長皆有增加趨勢。增加值以溫清飲為最,因時間,之變化情形見 Fig7;三黃瀉心湯次之,見 Fig8;小青龍湯再次之,見 Fig9;溫清飲其吸濕性可能與處方中含有較高醣類之地黃有關。

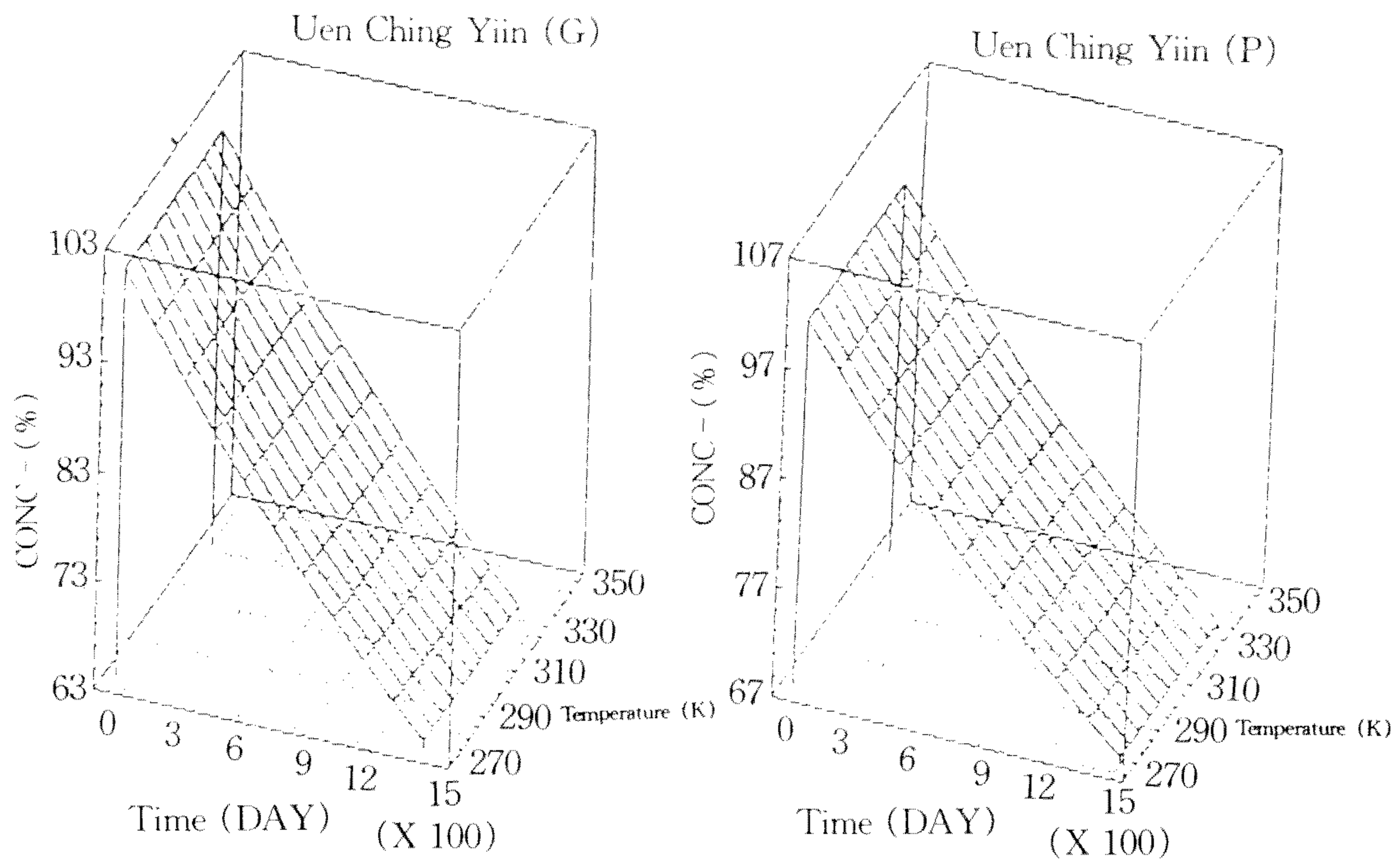


Figure 10. The relationship between the content variation of geniposide in Uen-Ching-Yiin with storage time and temperature change.

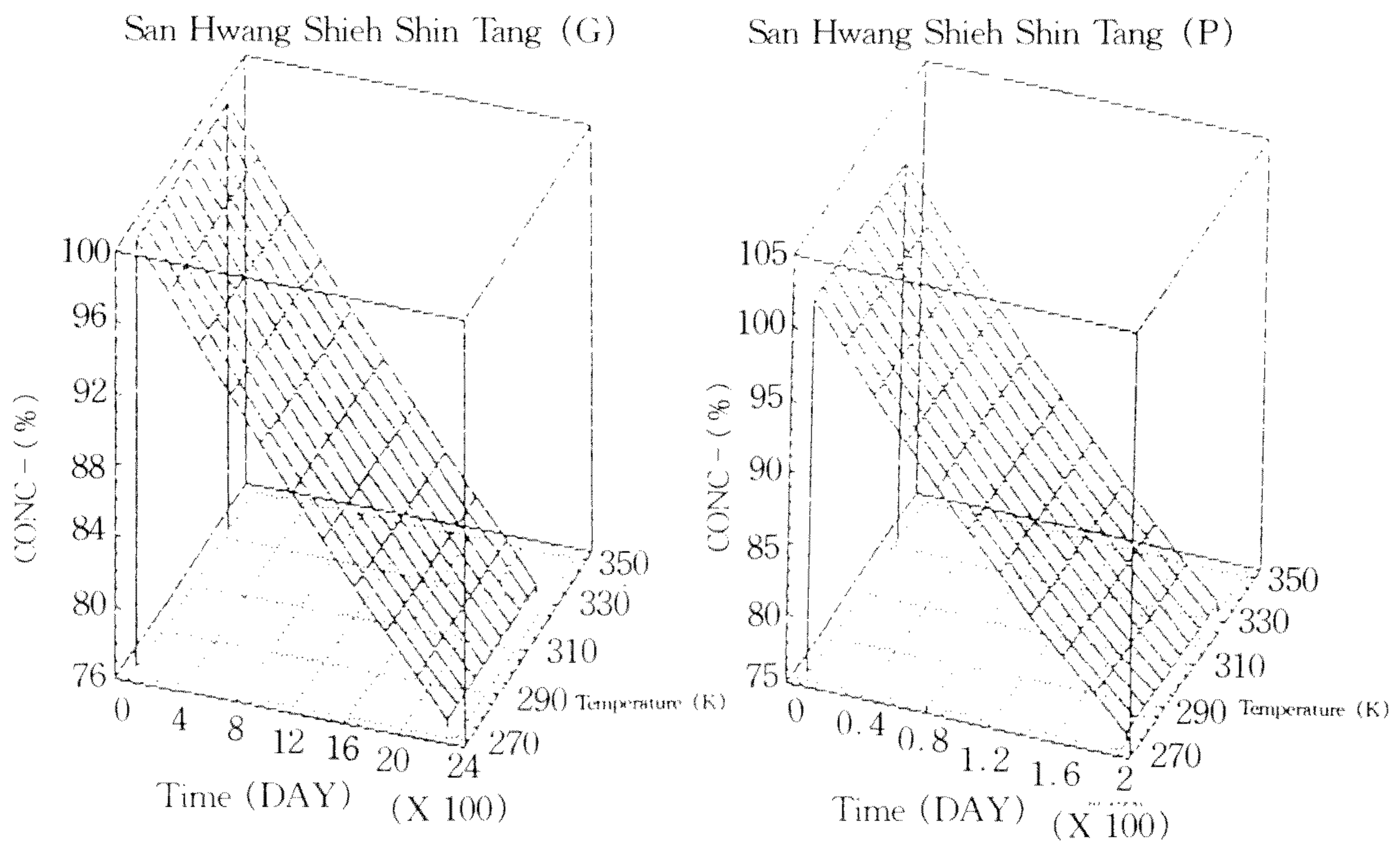


Figure 11. The relationship between the content variation of berberine in San-Hwang-Shieh-Shin-Yin with storage time and temperature change.

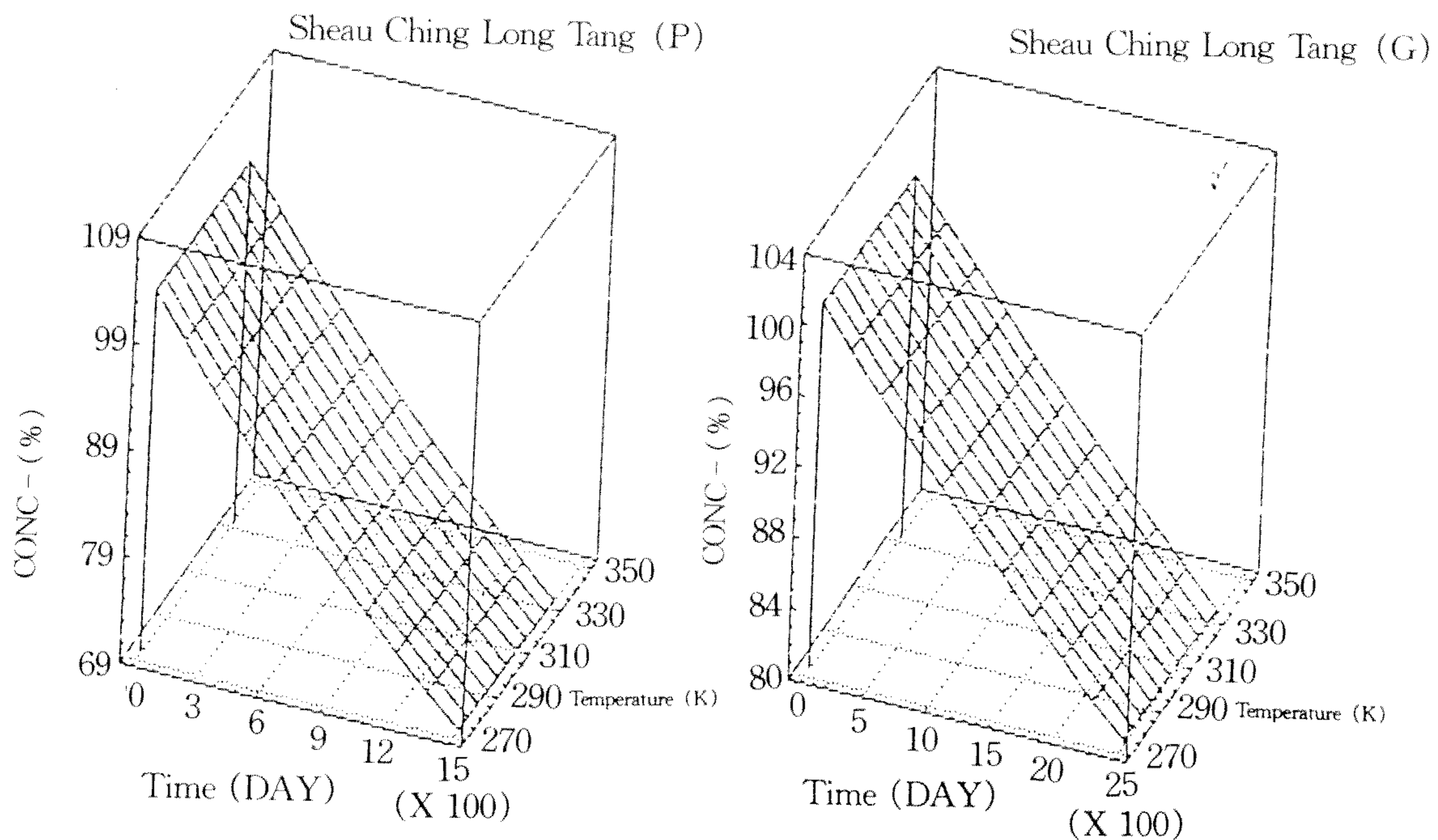


Figure 12. The relationship between the content variation of paeoniflorin in Sheau-Ching-long-Tang with storage time and temperature change.

四、Geniposide、Berberine 及 Paeoniflorin 含量變化

指標成分含量變化情形可由幾方面來討論：

(一)本研究為為期二年之常溫架儲期試驗與老化加速試驗同時進行，表 2~7 所列藥物初始濃度係以常溫架儲期試驗批號 1 之檢體濃度為 100 換算之結果。

(二)Arrhenius Equation: $C = C_0 \exp \{-t (0.1054/t_{90}) \exp[(E_a/R)(1/298 - 1/T)]\}$ 其中

C : t 時間後之藥物濃度

C_0 : 藥物初始濃度

t : 時間

E_a : Arrhenius Equation 中之活化能

T : 絕對溫度°(K)

R : 一級反應速率常數

將各指標成分之測試結果依 Arrhenius Equation 求得各湯劑之 t_{90} 、 E_a/R 值如 Table-8. 其中無論是散劑或顆粒劑 t_{90} 皆在三年以上， E_a/R 值不高，顯示各指標成分雖在高溫之虐待試驗環境仍然相當穩定。

(三)將 Geniposide、Berberine 及 Paeoniflorin 之含量 (Conc.) 變化，依 Arrhenius Equation 對時間 (Time)、溫度 (Temp.) 作圖，其關係溫清飲如 Fig10，三黃瀉心湯如 Fig11，小青龍湯如 Fig12，分

析圖形變化可看出三種湯劑之指標成分無論其於濃縮散或於濃縮粒劑中，濃度變化與時間變化有很好的線性函數關係，顯示各成分之老化加速試驗皆為零級反應，各成分之反應進行與反應速率常數無關。

綜合以上各項討論及結果，溫清飲、三黃瀉心湯及小青龍湯，無論是濃縮散或濃縮顆粒，其指標成分 Geniposide、Berberine、Paeoniflorin 在製劑中皆相當穩定。即使在整個老化加速試驗過程中，其 pH 值、乾燥減重甚至部分製劑的外觀有所改變，對該等成分而言，設定三年的儲存期限，應可維持在 90% 以上的含量。然而對製劑其他成分而言，或有或無的變化可由各製劑之高效液相層析圖譜中各成分之變化及 pH 值改變得到訊息，這些改變的成分或是變化因素關係到有效期限的訂定及儲存環境的控制。本實驗僅對三種指標成分之架儲期作分析探討，至於製劑方面的其他安定性問題，則有待日後進一步探討。

參考文獻

1. M. Harada, Y. Ogihara, Y. Kano, A. Akahori, Y. Ichic, O. Miura and H. Suzuki. 1988. Quantitative Analysis of Chinese Pharmaceutical Preparations(I). Iyaku-hin Kenkyu. 19(5):852-860.

2. M. Harada, Y. Ogigara, Y. Kano, A. Akahori, Y. Ichio, O. Miura, K. Yamamoto and H. Suzuki. 1988. Quantitative Analysis of Chinese Pharmaceutical Preparations (II). *Iyakuhin kenkyu*. 20 (6):1300-1309.
3. J. Hayakawa, N. Noda, S. Yamada, E. Mikami and K. Uno. 1985. Studies on Physical and Chemical Quality Evaluation of Crude Drugs Preparations III. Analysis of Gardenia Fruits and Its Preparations. *Yakugaku Zasshi*. 105 (10): 996-1000.
4. F. S. Liu, L. D. Lin and K. C. Wen. 1990. Quantitative Analysis of Geniposide Content in Gardenia Fructus and Processing Gardenia Fructus Crude Drug by HPLC. *Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C.* 8:125-130.
5. T. Tai, K. Idaka, S. Kondo and A. Akahori. 1990. Quantitative Analysis of Atractylenolide III in *Atractylodes Japonica*. *Shoyakugaku Zasshi*. 44 (1):1-4.
6. M. Harada. 1989. *Phellodendron Bark and Coptis Rhizoma*. 常用生薬成分定量. pp. 49-74, 408-416. 廣川書店.
7. B. S. Wang. 1986. Stability of Medicine. *The Journal of Pharmacy*. 1(3):79-90
8. S. Yoshioka, Y. Aso and M. Uchiyama. 1987. Statistical Evaluation of Nonisothermal Prediction of Drug Stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 76(10):794-798.
9. K. I. Saito, M. Konoshima and Y. Kano. 1985. Quantitative Determination of the Components (Narigin, Neohesperidin, Paeoniflorin) of Immature Orange and Peony Root Prescribed in "Hainosan". *Shoyakugaku Zasshi*. 39 (2):126-130.
10. Y. Kano, Y. Arimoto, C. D. Cho, K. Tamura and M. Yasuda. 1987. On the Evaluation of the Preparation of Chinese Medicinal Prescriptions (3) Marker Substance for "Pinelliae Tuber" Prescribed in Shohange-kabkuryo-To. *Shoyakugaku Zasshi*. 41(4): 282-288.
11. X. H. Sun, H. Kizu and T. Tomimori. 1992. Quantitative Analysis of Timosaponin B-II, Timosaponin A-III and Mangiferin in *Anemarrhenae Rhizoma* and Kampo Prescription Containing This Crude Drug. *Shoyakugaku Zasshi*. 46(1):19-24.
12. J. Hayakawa, N. Noda, S. Yamada and K. Uno. 1984. Studies on Physical and Chemical Quality Evaluation of Crude Drugs Preparations. I. Analysis of *Pueraria Radix* and Species *Puerariae*. *Yakugaku Zasshi*. 104(1):50-56
13. T. Tomimori, H. Jin, Y. Miyaichi, S. Toyofuku and T. Namba. 1985. Studies on the Constituents of *Scutellaria Baicalensis* GEORGI(5) Quantitative Analysis of Flavonoids in *Scutellaria* Roots by High Performance Liquid Chromatography. *Yakugaku Zasshi*. 105(2):148-155.
14. N. Nishimoto, S. Masaki, S. Hayashi, T. Takemoto, T. Hayashi and N. Tsuji. 1986. Analysis of Dammarane-Type Saponin (I) High Performance Liquid Chromatographic Method for Determination of Ginsenosides in *Panax ginseng*. *Shoyakugaku Zasshi*. 40(3):345-351.
15. Y. Kano, K. Saito, T. Sakurai, S. Kanemaki, M. Tanabe and M. Yasuda. 1986. On the Evaluation of the Preparation of Chinese Medicinal Prescriptions (1) 6-Gingerol in "Zingiberis Rhizoma". *Shoyakugaku Zasshi*. 40(3):333-339.
16. Y. Kano, K. Saito, M. Tanabe and M. Yasuda. 1987. On the Evaluation of the Preparation of Chinese Medicinal Prescriptions (2) [6]-Shogol in Steam Dried "Ginger". *Shoyakugaku Zasshi*. 41 (4):277-281.
17. H. Kanazawa, Y. Nagata, Y. Matsushima, M. Tomoda and N. Takai. 1989. High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Ginsenosides in Pharmaceutical Preparations. *Shoyakugaku Zasshi*. 43(2):121-128.

(Accepted for Publication: Oct. 8, 1992)

Stability of Geniposide, Berberine and Paeoniflorin in Uen-Ching-Yiin, San-Hwang-Shieh-Shin-Tang and Sheau-Ching-Long-Tang

SHIOW – JANE LIN, FANG – SU LIN, FEN – LING LU, CHENG – YU HWANG AND KUO – CHING WEN

National Laboratories of Foods and Drugs, Department of Health, Executive Yuan

ABSTRACT

Stability of three marker substances – geniposide, berberine and paeoniflorin in traditional Chinese medicines Uen-Ching-Yiin, San-Hwang-Shieh-Shin-Tang and Sheau-Ching-Long-Tang, was studied by HPLC methods with accelerated aging test.

The effect of various conditions such as storage time, temperature programs and sampling time pro-

grams on the kinetic parameters were also studied. The results showed that the Arrhenius Plots obtained from Arrhenius Equation of the three marker substances were all belonged to zero order reactions and we can expect all the shelf lives of the three marker substances in these three traditional medicines would last for three years.

Key Words : stability, geniposide, berberine, paeoniflorin.