

中藥濃縮製劑製程中微生物污染之探討

顧祐瑞 周令玫 張秋芳 劉宜祝 林哲輝 溫國慶

行政院衛生署藥物食品檢驗局

摘 要

本研究報告就五家藥廠其產製之小建中湯、黃連解毒湯、葛根湯、大青龍湯及小柴胡湯等五種濃縮製劑，就其原料藥材(119件)、賦形劑(23件)、煎煮液(20件)、濃縮液(25件)、半製品(61件)、成品(20件)、作業室室內落菌試驗檢體(95件)及接觸容器塗抹試驗檢體(104件)等進行生菌數、大腸桿菌群、仙人掌桿菌及孢子、長桿菌屬孢子、金黃色葡萄球菌、沙門氏桿菌、變形菌、酵母菌及黴菌等項目之檢驗，以探討製程中微生物污染之原因。實驗結果數據顯示原料藥材均受重度污染，賦形劑中單用澱粉或乳糖者，則結果頗佳。製程中造粒製程是重要的污染關鍵，與使用生藥粉末或添加生藥粉末作賦形劑、機械普受污染及作業室落菌程度高有關。五種製劑及五藥廠之污染情形經統計分析，顯示具有顯著之差異。作業室落菌試驗顯示以易造成粉塵者污染率高。塗抹試驗顯示作業人員易造成高度之污染。

前 言

中藥製劑使用之藥材來自動、植、礦三界之天然物，其中動、植物富營養源，易遭微生物之污染，若保存不當，非但易受微生物污染繁殖，甚有發霉蟲蛀之虞。再者加上傳統之丸、散、膏、丹等劑型，製造過程甚少經加熱處理之製程，在微生物之管制實為較弱之一環。對中藥材及傳統劑型之微生物污染情形橫山浩⁽¹⁾，李志恆與游祥榮⁽²⁾亦曾有報告。惟對於中藥濃縮製劑則甚少有報告，尤其在現行之查驗登記，對是類製劑行政院衛生署亦未規範微生物之項目。就濃縮製劑之製程而言，大部分均以沸水經一小時以上之煎煮抽取，微生物應大為減少，成品之微生物數及種類亦應不致太高，然據藥物食品檢驗局曾初步進行中藥濃縮製劑市售品之調查(未發表)，發現微生物普遍存在於成品中，單就生菌數而言亦有高達 2.0×10^6 CFU/g之情形，故實有探討其製程中微生物污染原因之必要。

本實驗特別針對製造過程中各階段製程、作業室落菌數及直接接觸藥品之管線、器械及容器等污染情形，進行試驗。本實驗參考橫山浩⁽¹⁾報告中微生物污染情形嚴重之藥材作為選取製劑之依據，而

選擇小建中湯、黃連解毒湯、葛根湯、大青龍湯及小柴胡湯等五種方劑作為實驗之材料，並洽妥五家中藥濃縮製劑廠為對象，配合藥廠之生產過程，就上述方劑之濃縮製劑採取其原料藥材、賦形劑、半製品、成品、作業室室內落菌及接觸容器塗抹檢體等，進行生菌數(total plate count)、大腸桿菌群(coliforms)、仙人掌桿菌(*Bacillus cereus*)及孢子(spore count of *Bacillus cereus*)、長桿菌屬孢子(spore count of bacilli)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、沙門氏桿菌(*Salmonella*)、變形菌(*Proteus*)、酵母菌及黴菌(yeast and mold)等項目進行檢驗。

材料與方法

一、檢體來源

自80年11月至81年4月，以五家藥廠各別產製之小建中湯、黃連解毒湯、葛根湯、大青龍湯及小柴胡湯等五種濃縮製劑，就其同一批號之原料藥材(119件)、賦形劑(23件)、半製品(106件)、成品(20件)、室內落菌試驗檢體(95件)及器械、容器……等之塗抹試驗檢體(104件)等進行檢驗。

二、培養基

Plate count agar, BGLB(brilliant green lactose bile) broth, LST(lauryl sulfate tryptose) broth, Baird-Parker medium, brain heart infusion broth, trypticase soy agar, trypticase soy broth, nutrient agar, lactose broth, selenite cystine broth, tetrathionate broth, HeKtoen enteric agar, xylose lysine deoxycholate agar, bismuth sulfite agar, urea broth, triple sugar iron agar, lysine iron agar 及 potato dextrose agar 均購自 Difco 公司, mannitol-egg yolk-polymyxin agar 購自 Merck 公司。

三、試藥

氯化鈉、碘、碘化鉀及磷酸二氫鉀均是試藥級, 購自和光純藥工業株式會社。煌綠染料(brilliant green dye)為試藥級, 購自Sigma公司。氯黴素為經藥物食品檢驗局標定之標準品。

四、儀器

微生物自動鑑定儀 Vitek System (McDonnell Douglas Health Systems Company, U.S.A.)

五、實驗方法

(一)室內落菌試驗:

以 Plate count agar 培養基於作業室室內不定點, 開蓋30分鐘後蓋上, 以35°C培養2~5天後計算菌落數。

(二)塗抹試驗

1. 容器:

檢查方法參考東京都衛生局檢查法⁽³⁾, 採用定量菌數採集瓶, 加入10毫升之滅菌生理食鹽水, 連續於10個地方按壓後蓋上振盪後, 進行生菌數、大腸桿菌群及金黃色葡萄球菌之檢驗。

2. 作業人員:

檢查法與上述容器相同, 塗抹作業人員雙手後蓋上搖動混合, 進行生菌數、大腸桿菌群及金黃色葡萄球菌之檢驗。

(三)微生物檢驗方法:

生菌數⁽⁴⁾、大腸桿菌群⁽⁵⁾、金黃色葡萄球菌⁽⁶⁾、仙人掌桿菌⁽⁷⁾、沙門氏桿菌⁽⁸⁾、變形菌⁽⁸⁾等項目分別依照中國國家標準進行檢驗, 仙人掌桿菌之生化反應試驗依API檢驗法, 沙門氏桿菌及變形菌之生化反應試驗依VITEK檢驗法, 仙人掌桿菌孢子、長桿菌屬孢子等項目依照Deak與Timar⁽⁹⁾之方法檢驗, 黴菌及酵母菌數等項目依照Mislivec與Stack⁽¹⁰⁾之方法檢驗。

結 果

一、原料藥材及賦形劑其微生物檢出情形

本實驗探討之五種製劑, 其使用之19種原料藥材及添加之賦形劑其各項微生物試驗之情形綜合如Table 1及Table 2所示, 個別檢體之微生物污染簡述如下:

(一)生菌數

生菌數試驗之結果其範圍為 $1.0 \times 10^2 \sim 1.4 \times 10^8$ CFU/g。目前藥材均無是項規範, 以世界衛生組織(WHO)或本國食品衛生標準中, 就食品之此項標準需 $< 10^4$ CFU/g觀之, 其生菌數 $\geq 10^4$ CFU/g者, 藥材占47%, 分別為 $\geq 10^5$ CFU/g者14件, $\geq 10^6$ CFU/g者13件, $\geq 10^7$ CFU/g者12件, $\geq 10^8$ CFU/g者1件, 另就個別藥材之情形而言, 較高者依序為生薑(100%)、人參(100%)、甘草(92%)、麻黃(86%)。賦形劑一般使用澱粉、乳糖、生藥粉末或生藥粉末與澱粉混合添加者, 賦形劑其生菌數 $> 10^4$ CFU/g者占30%, 個別情形以生藥粉末及生藥粉末與澱粉混合者為最高, 均超過 10^4 CFU/g, 其中生藥粉末3件均超過 10^5 CFU/g, 生藥粉末與澱粉混合者4件中亦有1件超過 10^5 CFU/g, 以乳糖之情形較佳。

(二)大腸桿菌群

大腸桿菌群試驗之結果, 藥材之檢出陽性率占66%, 另個別藥材之檢出陽性率較高者依序為黃柏(100%)、人參(100%)、生薑(93%)、甘草(93%)、黃芩(89%)、麻黃(86%)、半夏(75%)及桂枝(皮)(70%)。賦形劑檢出陽性率占30%, 賦形劑添加生藥粉末之檢出率最高(100%), 澱粉及乳糖則均未檢出。

(三)仙人掌桿菌數

藥材中檢出率較高者依序為桂枝(皮)(80%)、甘草(62%)、黃芩(67%), 而人參有一件高達 2.0×10^4 CFU/g。賦形劑檢出陽性率以生藥粉末最高(100%), 賦形劑添加生藥粉末(75%), 乳糖及澱粉則未檢出。

(四)長桿菌屬孢子數

藥材中檢出率較高依序為生薑(87%)、桂枝(皮)(80%)、石膏(67%)、黃芩(56%), 而生薑中有一件高達 1.1×10^4 CFU/g。賦形劑檢出陽性率以賦形劑添加生藥粉末為最高(100%), 生藥粉末(66%), 而乳糖及澱粉則未檢出。

(五)仙人掌桿菌孢子數

藥材中檢出率, 麻黃及黃芩均為100%, 其次較

高者依序爲生薑(93%)、甘草(85%)、桂枝(皮)(80%)。賦形劑檢出陽性率以生藥粉末(100%)，賦形劑添加生藥粉末(50%)，乳糖及澱粉則未檢出。

(六)沙門氏桿菌及金黃色葡萄球菌

藥材中檢出沙門氏桿菌者有甘草1件(8%)，檢出金黃色葡萄球菌者僅有生薑2件(13%)及芍藥1件(13%)。賦形劑均未檢出。

(七)變形菌

藥材及賦形劑中均未檢出。

(八)酵母菌與黴菌

菌數>10⁴CFU/g者藥材部分占23%，而個別藥材中以生薑(73%)最高。賦形劑其菌數>10⁴CFU/g者占17%，其中以添加生藥粉末之檢出率最高(57%)，澱粉與乳糖均未超過。

二、五廠各製劑製程中各階段半製品之微生物檢出情形，如Table 3所示

(一)煎煮液半製品

生菌數、酵母菌與黴菌均少於10⁴CFU/g，僅仙人掌桿菌孢子檢出1件，其他則均未檢出。

(二)濃縮液半製品

生菌數超過10⁴CFU/g有12%。大腸桿菌群及長桿菌屬孢子均檢出12%。酵母菌與黴菌超過10⁴CFU/g有4%。其他各微生物均未檢出。

(三)造粒半製品

生菌數超過10⁴CFU/g有17件達71%，其中7件≥10⁵CFU/g。大腸桿菌群檢出58%。仙人掌桿菌及孢子檢出分別爲83%及71%。長桿菌屬孢子檢出54%，其中有1件(4%)超過10⁴CFU/g。

(四)過篩半製品

生菌數超過10⁴CFU/g有14件達74%，其中7件≥10⁵CFU/g。大腸桿菌群檢出79%。長桿菌屬孢子檢出42%，其中有1件超過10⁴CFU/g。

(五)研粉半製品

長桿菌屬孢子檢出6件，有1件(5%)超過10⁴CFU/g。

(六)包裝成品

生菌數超過10⁴CFU/g有10件(50%)，其中5件(25%)≥10⁵CFU/g。長桿菌屬孢子有1件(5%)超過10⁴CFU/g。

藥物食品檢驗局未出版之市售中藥濃縮製劑衛生調查之31件成品中，生菌數超過10⁴CFU/g有

Table 1. Incidence of Microbes of Crude Drugs

Crude drug and excipient	Zin. Rh	Gin. Rad.	Gly. Rad.	Eph. Her.	Cin. Ram.	Cin. Cx	Pin. Tu	Gyp. Fib.	Pue. Rad.	Pae. Rad.
collected number	15	4	13	7	8	2	4	3	4	8
Colonies>10 ⁴	15	4	12	6	4	1	2	1	1	2
Coliforms	14	4	12	6	5	2	3	1	2	3
Bacillus cereus	2	1	8	4	7	1	0	2	1	2
Spore count of bacilli	13	2	3	4	6	2	2	2	2	4
Spore count of Bacillus cereus	14	0	11	7	7	1	1	2	1	1
Salmonella	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Yeast and Mold*	11	0	2	1	1	1	1	1	1	0

*Colonies more than 10⁴ CFU g

Zin.Rh : Zingiber Rhizoma(生薑)

Gin.Rad. : Ginseng Radix(人參)

Gly.Rad. : Glycyrrhizae Radix(甘草)

Eph.Her. : Ephedrae Herba(麻黃)

Cin.Ram. : Cinnamomi Ramulus(桂枝)

Cin.Cx : Cinnamomi Cortex(桂皮)

Pin.Tu : Pinellae Tuber(半夏)

Gyp.Fib. : Gypsum Fibrosum(石膏)

Pue.Rad. : Puerariae Radix(葛根)

Pae.Rad. : Paeoniae Radix(芍藥)

Table 1. (continue)

Crude drug and excipient	Bup. Rad.	Scu. Rad.	Cop. Rh	Phe. Cx	Ziz. Fr	Arm. Se	Mal.	Gly. ext.	Gar. Fr	Total
collected number	4	9	5	5	15	2	4	2	5	119
Colonies>10 ⁴	1	2	1	1	3	0	0	0	0	56(47%)
Coliforms	3	8	2	5	3	1	0	1	3	78(66%)
Bacillus cereus	2	6	3	1	4	0	0	0	3	47(39%)
Spore count of bacilli	4	5	0	1	7	0	0	0	1	58(49%)
Spore count of Bacillus cereus	2	9	3	3	6	0	0	0	2	70(59%)
Salmonella	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1%)
Staphylococcus aureus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(3%)
Yeast and Mold*	0	0	0	1	6	0	0	0	1	27(23%)
Bup.Rad. : Bupleuri Radix(柴胡) Arm.Se : Armeniacae Semen(杏仁)										
Scu.Rad. : Scutellariae Radix(黃芩) Mal. : Maltose(膠飴)										
Cop.Rh : Coptidis Rhizoma(黃連) Gly.ext. : Glycyrrhizae Radix extracts(甘草膏)										
Phe.Cx : Phellodendri Cortex(黃柏) Gar.Fr : Gardeniae Fructus(梔子)										
Ziz.Fr : Zizyphi Fructus(大棗)										

65%，其中超過10⁵CFU/g者有4件(13%)，更有1件超過10⁷CFU/g，大腸桿菌群檢出率為22%，仙人掌桿菌檢出率為26%，其中一件高達2.8×10⁵CFU/g。仙人掌桿菌孢子檢出率為35%。長桿菌屬孢子檢出71%，酵母菌與黴菌均低於10⁴CFU/g。

三、依製劑別在五家藥廠製程中各階段之微生物檢出情形綜合如Table 4所示，而各製劑在製程中之污染情形分述如下

(一)小建中湯

1.生菌數

煎煮液半製品及濃縮液半製品均未超過10⁴CFU/g，造粒半製品有60%，過篩半製品有50%，研粉半製品有67%及成品50%超過10⁴CFU/g。

2.大腸桿菌群

煎煮液半製品及濃縮液半製品均未檢出，造粒半製品檢出60%，過篩半製品檢出75%，研粉半製品檢出67%及成品檢出100%。

3.仙人掌桿菌

造粒、過篩、研粉半製品及成品均檢出100%。

4.長桿菌屬孢子

造粒半製品檢出80%，成品檢出50%。

5.仙人掌桿菌孢子

造粒半製品檢出40%，過篩半製品檢出100%，成品檢出75%。

6.酵母菌與黴菌

研粉半製品有33%超過10⁴CFU/g。

(二)黃連解毒湯

1.生菌數

煎煮液半製品未超過10⁴CFU/g，濃縮液半製品14%，造粒半製品有40%，過篩半製品有50%，研粉半製品有40%超過10⁴CFU/g。

2.大腸桿菌群

煎煮液半製品未檢出，濃縮液半製品檢出14%，造粒半製品檢出60%，過篩半製品檢出75%，研粉半製品檢出80%及成品檢出40%。

3.仙人掌桿菌

造粒半製品檢出80%，成品檢出60%。

4.長桿菌屬孢子

濃縮液半製品檢出29%，過篩半製品檢出25%，成品檢出20%。

5.仙人掌桿菌孢子

造粒半製品檢出80%，成品檢出60%。

6.酵母菌與黴菌

Table 2. Incidence of Microbes of Excipients

Crude drug and excipient	Cru. pow.	Cru. with sta.	Lac.	Sta.	Total
collected number	3	4	2	14	23
Colonies>10 ⁴	3	4	0	0	7(30%)
Coliforms	3	4	0	0	7(30%)
Bacillus cereus	3	3	0	0	6(26%)
Spore count of bacilli	2	4	0	0	6(26%)
Spore count of Bacillus cereus	3	2	0	0	5(22%)
Salmonella	0	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	0	0	0	0	0
Yeast and Mold*	3	1	0	0	4(17%)

*Colonies more than 10⁴ CUF/g

Cru.pow. : Crude drugs powder(生藥粉末)
Cru.with sta. : Crude drugs with starch(生藥粉末加澱粉)

Lac. : Lactose(乳糖)
Sta. : Starch(澱粉)

煎煮液、造粒及研粉半製品未超過10⁴CFU/g,濃縮液半製品14%,過篩半製品有25%及成品有20%超過10⁴CFU/g。

(三)葛根湯

1.生菌數
煎煮液半製品未超過10⁴CFU/g,濃縮液半製品有20%,造粒半製品有80%,過篩半製品有100%,研粉半製品有40%及成品75%超過10⁴CFU/g。

2.大腸桿菌群
煎煮液半製品未檢出,濃縮液半製品檢出20%,造粒半製品檢出20%,過篩及研粉半製品及成品均檢出50%。

3.仙人掌桿菌
造粒半製品檢出60%,成品檢出50%。

4.長桿菌屬孢子
造粒半製品檢出60%,成品檢出25%。

5.仙人掌桿菌孢子
造粒半製品檢出60%,成品檢出75%。

6.酵母菌與黴菌
所有半製品及成品均少於10⁴CFU/g。

(四)大青龍湯

1.生菌數
煎煮液半製品及濃縮液半製品均未超過10⁴CFU/g,造粒及過篩半製品均有75%,研粉半製品

及成品均有66%超過10⁴CFU/g。

2.大腸桿菌群
煎煮液半製品及濃縮液半成品未檢出,造粒、過篩、研粉半製品及成品均檢出100%。

3.仙人掌桿菌
造粒半製品檢出75%,成品檢出67%。

4.長桿菌屬孢子
造粒半製品檢出50%。

5.仙人掌桿菌孢子
造粒半製品檢出100%,成品檢出33%。

6.酵母菌與黴菌
所有半製品及成品均少於10⁴CFU/g。

(五)小柴胡湯

1.生菌數
煎煮液半製品未超過10⁴CFU/g,濃縮液半製品有20%,造粒及過篩半製品均有100%,研粉半製品有66%及成品75%超過10⁴CFU/g。

2.大腸桿菌群
煎煮液半製品未檢出,濃縮液半製品檢出20%,造粒半製品檢出60%,過篩半製品檢出100%,研粉半製品檢出66%及成品檢出75%。

3.仙人掌桿菌
造粒半製品檢出80%,成品檢出75%。

4.長桿菌屬孢子

造粒半製品檢出60%，過篩半製品檢出100%，成品檢出100%。過篩及研粉半製品及成品各有1件超過10⁴CFU/g。

5. 仙人掌桿菌孢子

造粒半製品檢出60%，成品檢出50%。

6. 酵母菌與黴菌

煎煮液半製品、濃縮液半製品及成品均未超過10⁴CFU/g，造粒半製品有20%，過篩及研粉半製品有33%超過10⁴CFU/g。

四、各製劑依廠牌別於製程中之各微生物檢出情形如Table 5所示，而各廠在製程中之污染情形分述如下

(一)A廠

1. 生菌數

煎煮液半製品及濃縮液半製品均未超過10⁴CFU/g，造粒、過篩半製品及成品各階段均有80%超過10⁴CFU/g。

2. 大腸桿菌群

造粒半製品檢出5件(50%)，成品檢出4件(80%)。

3. 酵母菌與黴菌

研粉半製品1件(20%)高於10⁴CFU/g。

4. 仙人掌桿菌

造粒半製品檢出9件(90%)，成品檢出5件(100%)。

5. 仙人掌桿菌孢子

造粒、研粉、過篩半製品各檢出80%，成品檢出5件(100%)。

6. 長桿菌屬孢子

濃縮液半製品檢出2件(40%)，造粒半製品檢出7件(70%)，成品檢出3件(60%)。

(二)B廠

1. 生菌數

濃縮液半製品有2件(33%)，造粒半製品5件(100%)及成品4件(80%)超過10⁴CFU/g。

2. 大腸桿菌群

濃縮液半製品檢出1件(17%)，造粒半製品、過篩半製品及成品各階段均檢出大腸桿菌群(100%)。

3. 酵母菌與黴菌

所有半製品及成品均少於10⁴CFU/g。

4. 仙人掌桿菌

濃縮液半製品檢出1件(17%)，造粒、過篩、研粉半製品及成品各階段均檢出(100%)。

5. 仙人掌桿菌孢子

濃縮液半製品檢出1件(17%)，造粒、過篩、研粉半製品及成品各階段均檢出(100%)。

6. 長桿菌屬孢子

造粒半製品檢出2件(40%)，成品3件(60%)。

(三)C廠

1. 生菌數

煎煮液半製品及濃縮液半製品均未超過10⁴

Table 3. Incidence of Microbes on the Processes of Semiproductions and Products

Samples	Decoction	Concentrated decoction	Granulated semiproduct	Sieved semiproduct	Powdered semiproduct	Packed product
Amount and percentages of contamination						
Items of microbes						
Colonies>10 ⁴	0/20	3/25(12%)	17/24(71%)	14/19(74%)	11/18(61%)	10/20(50%)
Coliforms	0/20	3/25(12%)	14/24(58%)	15/19(79%)	13/18(72%)	14/20(70%)
Bacillus cereus	0/20	1/25(4%)	20/24(83%)	17/19(89%)	12/18(66%)	16/20(80%)
Spore count of bacilli	0/20	3/25(12%)	13/24(54%)	8/19(42%)	6/18(33%)	11/20(55%)
Spore count of Bacillus cereus	1/20(5%)	1/25(4%)	17/24(71%)	17/19(89%)	12/18(66%)	14/20(70%)
Yeast and Mold*	0/20	1/25(4%)	1/24(4%)	2/19(11%)	2/18(11%)	1/20(5%)
Total	1/120(1%)	12/150(8%)	82/144(72%)	73/144(64%)	56/108(52%)	66/120(55%)

*Colonies more than 10⁴ CFU/g

Table 4. Incidence of Microbes on the Processes of Semiproduct and Product of Five Concentrated Preparations

Prescription		Sheau-Jiann-Jong-Tang	Hwang-Lian-Jiee-Dwu-Tang	Ger-Gen-Tang	Dah-Ching-Long-Tang	Sheau-Chair-Hwu-Tang
Amount and percentage of contamination						
Samples	Items of microbes					
Decoction	Colonies>10 ⁴	0/4	0/5	0/4	0/3	0/4
	Coliforms	0/4	0/5	0/4	0/3	0/4
	Bacillus cereus	0/4	0/5	0/4	0/3	0/4
	Spore count of bacilli	0/4	0/5	0/4	0/3	0/4
	Spore count of Bacillus cereus	0/4	0/5	0/4	0/3	1/4(25%)
	Yeast and Mold*	0/4	0/5	0/4	0/3	0/4
Concentrated decoction	Colonies>10 ⁴	0/5	1/7(14%)	1/5(20%)	0/3	1/5(20%)
	Coliforms	0/5	1/7(14%)	1/5(20%)	0/3	1/5(20%)
	Bacillus cereus	0/5	0/7	0/5	1/3(33%)	0/5
	Spore count of bacilli	0/5	2/7(29%)	1/5(20%)	0/3	0/5
	Spore count of Bacillus cereus	0/5	0/7	0/5	1/3(33%)	0/5
	Yeast and Mold*	0/5	1/7(14%)	0/5	0/3	0/5
Granulated semiproduct	Colonies>10 ⁴	3/5(60%)	2/5(40%)	4/5(80%)	3/4(75%)	5/5(100%)
	Coliforms	3/5(60%)	3/5(60%)	1/5(20%)	4/4(100%)	3/5(60%)
	Bacillus cereus	5/5(100%)	4/5(80%)	3/5(60%)	4/4(100%)	4/5(80%)
	Spore count of bacilli	4/5(80%)	0/5	3/5(60%)	3/4(75%)	3/5(60%)
	Spore count of Bacillus cereus	2/5(40%)	4/5(80%)	3/5(60%)	4/4(100%)	4/5(80%)
	Yeast and Mold*	0/5	0/5	0/5	0/4	1/5(20%)
Sieved semiproduct	Colonies>10 ⁴	2/4(50%)	2/4(50%)	4/4(100%)	3/4(75%)	3/3(100%)
	Coliforms	3/4(75%)	3/4(75%)	2/4(50%)	4/4(100%)	3/3(100%)
	Bacillus cereus	4/4(100%)	3/4(75%)	3/4(75%)	4/4(100%)	3/3(100%)
	Spore count of bacilli	1/4(25%)	1/4(25%)	2/4(50%)	1/4(25%)	3/3(100%)
	Spore count of Bacillus cereus	4/4(100%)	3/4(75%)	4/4(100%)	4/4(100%)	2/3(67%)
	Yeast and Mold*	0/4	1/4(25%)	0/4	0/4	1/3(33%)
Powdered semiproduct	Colonies>10 ⁴	2/3(67%)	2/5(40%)	3/4(75%)	2/3(67%)	2/3(67%)
	Coliforms	2/3(67%)	4/5(80%)	2/4(50%)	3/3(100%)	2/3(67%)
	Bacillus cereus	3/3(100%)	3/5(60%)	1/4(25%)	3/3(100%)	2/3(67%)
	Spore count of bacilli	1/3(33%)	0/5	2/4(50%)	1/3(33%)	2/3(67%)
	Spore count of Bacillus cereus	2/3(67%)	3/5(60%)	2/4(50%)	3/3(100%)	2/3(67%)
	Yeast and Mold*	1/3(33%)	0/5	0/4	0/3	1/3(33%)
Packed product	Colonies>10 ⁴	2/4(50%)	0/5	3/4(75%)	2/3(67%)	3/4(75%)
	Coliforms	4/4(100%)	2/5(40%)	2/4(50%)	3/3(100%)	3/4(75%)
	Bacillus cereus	4/4(100%)	3/5(60%)	3/4(75%)	3/3(100%)	3/4(75%)
	Spore count of bacilli	2/4(50%)	1/5(20%)	3/4(75%)	1/3(33%)	4/4(100%)
	Spore count of Bacillus cereus	3/4(75%)	3/5(60%)	3/4(75%)	2/3(67%)	3/4(75%)
	Yeast and Mold*	0/4	1/5(20%)	0/4	0/3	0/4

Sheau-Jiann-Jong-Tang:小建中湯

Hwang-Lian-Jiee-Dwu-Tang:黃連解毒湯

Ger-Gen-Tang:葛根湯

Dah-Ching-Long-Tang:大青龍湯

Sheau-Chair-Hwu-Tang:小柴胡湯

Table 4. (continue)

Prescription Amount and percentage of contamination	Sheau- Jiann- Jong- Tang	Hwang- Lian- Jiee- Dwu-Tang	Ger- Gen- Tang	Dah- Ching- Long- Tang	Sheau- Chair- Hwu- Tang
Items of microbes					
Colonies > 10 ⁴	9/25(36%)	7/31(23%)	15/26(58%)	10/20(50%)	14/24(58%)
Coliforms	12/25(48%)	13/31(42%)	8/26(31%)	14/20(70%)	12/24(50%)
Bacillus cereus	16/25(64%)	13/31(42%)	10/26(38%)	15/20(75%)	12/24(50%)
Spore count of bacilli	8/25(32%)	4/31(13%)	11/26(42%)	6/20(30%)	12/24(50%)
Spore count of Bacillus cereus	11/25(44%)	13/31(42%)	12/26(46%)	14/20(70%)	12/24(50%)
Yeast and Mold*	1/25(4%)	3/31(10%)	0/26	0/20	3/24(13%)
Total	57/150(38%)	53/186(28%)	56/156(44%)	59/120(49%)	65/144(45%)

*Colonies more than 10⁴ CFU/g

CFU/g, 造粒半製品有(60%), 過篩半製品及成品各有2件(40%)超過10⁴CFU/g。

2. 大腸桿菌群

煎煮液半製品及濃縮液半製品均未檢出, 造粒半製品有3件(60%), 過篩半製品及成品各有4件(80%)檢出大腸桿菌群。

3. 酵母菌與黴菌

造粒、過篩及研粉半製品各有1件(20%)超過10⁴CFU/g。

4. 仙人掌桿菌

造粒半製品及成品均檢出(100%), 過篩及研粉半製品各檢出4件(80%)。

5. 仙人掌桿菌孢子

造粒、研粉半製品及成品各檢出80%, 過篩半製品檢出5件(100%)。

6. 長桿菌屬孢子

造粒、過篩半製品及成品各檢出4件(80%)。

(四)D廠

1. 生菌數

僅1件過篩半製品(50%)超過10⁴CFU/g。

2. 大腸桿菌群

濃縮液半製品檢出1件(25%), 過篩及研粉半製品各檢出1件(50%)。

3. 酵母菌與黴菌

有1件過篩半製品及成品(50%)超過10⁴CFU/g。

4. 仙人掌桿菌

造粒半製品檢出1件(100%), 過篩、研粉半製品及成品各檢出1件(50%)。

5. 仙人掌桿菌孢子

過篩及研粉半製品各檢出1件(50%)。

6. 長桿菌屬孢子

濃縮液半製品檢出1件(25%)。

(五)E廠

1. 生菌數

有1件濃縮液(20%)及造粒半製品(33%)超過10⁴CFU/g。

2. 大腸桿菌群

濃縮液半製品檢出1件(20%), 造粒半製品及成品各檢出1件(33%), 研粉半製品均檢出(100%)。

3. 酵母菌與黴菌

濃縮液半製品1件(20%)高於10⁴CFU/g。

4. 仙人掌桿菌

所有半製品及成品均未檢出。

5. 仙人掌桿菌孢子

所有半製品及成品均未檢出。

6. 長桿菌屬孢子

成品檢出1件(33%)。

五、塗抹試驗之微生物檢出情形

(一)各作業點檢出情形

生菌數超過10⁴CFU/g以上者均為作業員, 達21%件數比(4/19)。檢出大腸桿菌群之檢出率, 依序為濃縮機(66%), 造粒機(46%), 煎煮桶(36%), 濃縮液儲放桶(20%), 作業員(16%)。

(二)各廠塗抹試驗檢出大腸桿菌群之統計如Table 6所示

Table 5. Incidence of Microbes on the Processes of Five Factories

		Factory				
		A	B	C	D	E
Amount and percentage of contamination						
Samples	Items of microbes					
Decoction	Colonies>10 ⁴	0/5	0/5	0/5	0/2	0/3
	Coliforms	0/5	0/5	0/5	0/2	0/3
	Bacillus cereus	0/5	0/5	0/5	0/2	0/3
	Spore count of bacilli	0/5	0/5	0/5	0/2	0/3
	Spore count of Bacillus cereus	1/5(20%)	0/5	0/5	0/2	0/3
	Yeast and Mold*	0/5	0/5	0/5	0/2	0/3
Concentrated decoction	Colonies>10 ⁴	0/5	2/6(33%)	0/5	0/4	1/5(20%)
	Coliforms	0/5	1/6(17%)	0/5	1/4(25%)	1/5(20%)
	Bacillus cereus	0/5	1/6(17%)	0/5	0/4	0/5
	Spore count of bacilli	2/5(40%)	0/6	0/5	1/4(25%)	0/5
	Spore count of Bacillus cereus	0/5	1/6(17%)	0/5	0/4	0/5
	Yeast and Mold*	0/5	0/6	0/5	0/4	1/5(20%)
Granulated semiproduct	Colonies>10 ⁴	8/10(80%)	5/5(100%)	3/5(60%)	0/1	1/3(33%)
	Coliforms	5/10(50%)	5/5(100%)	3/5(60%)	0/1	1/3(33%)
	Bacillus cereus	9/10(90%)	5/5(100%)	5/5(100%)	1/1(100%)	0/3
	Spore count of bacilli	7/10(70%)	2/5(40%)	4/5(80%)	0/1	0/3
	Spore count of Bacillus cereus	8/10(80%)	5/5(100%)	4/5(80%)	0/1	0/3
	Yeast and Mold*	0/10	0/5	1/5(20%)	0/1	0/3
Sieved semiproduct	Colonies>10 ⁴	4/5(80%)	7/7(100%)	2/5(40%)	1/2(50%)	0
	Coliforms	3/5(60%)	7/7(100%)	4/5(80%)	1/2(50%)	0
	Bacillus cereus	5/5(100%)	7/7(100%)	4/5(80%)	1/2(50%)	0
	Spore count of bacilli	3/5(60%)	1/7(14%)	4/5(80%)	0/2	0
	Spore count of Bacillus cereus	4/5(80%)	7/7(100%)	5/5(100%)	1/2(50%)	0
	Yeast and Mold*	0/5	0/7	1/5(20%)	1/2(50%)	0
Powdered semiproduct	Colonies>10 ⁴	5/5(100%)	3/3(100%)	3/5(60%)	0/2	0/3
	Coliforms	3/5(60%)	3/3(100%)	4/5(80%)	1/2(50%)	2/2(100%)
	Bacillus cereus	4/5(80%)	3/3(100%)	4/5(80%)	1/2(50%)	0/3
	Spore count of bacilli	3/5(60%)	0/3	3/5(60%)	0/2	0/3
	Spore count of Bacillus cereus	4/5(80%)	3/3(100%)	4/5(80%)	1/2(50%)	0/3
	Yeast and Mold*	1/5(20%)	0/3	1/5(20%)	0/2	0/3
Packed product	Colonies>10 ⁴	4/5(80%)	4/5(80%)	2/5(40%)	0/2	0/3
	Coliforms	4/5(80%)	5/5(100%)	4/5(80%)	0/2	1/3(33%)
	Bacillus cereus	5/5(100%)	5/5(100%)	5/5(100%)	1/2(50%)	0/3
	Spore count of bacilli	3/5(60%)	3/5(60%)	4/5(80%)	0/2	1/3(33%)
	Spore count of Bacillus cereus	5/5(100%)	5/5(100%)	4/5(80%)	0/2	0/3
	Yeast and Mold*	0/5	0/5	0/5	1/2(50%)	0/3

Table 5. (continue)

Factory	A	B	C	D	E
Amount and percentage of contamination					
Items of microbes					
Colonies>10 ⁴	21/35(60%)	21/31(68%)	10/30(33%)	1/13(8%)	2/17(12%)
Coliforms	15/35(43%)	21/31(68%)	15/30(50%)	3/13(23%)	5/17(29%)
Bacillus cereus	23/35(67%)	21/31(68%)	19/30(63%)	4/13(31%)	0/17
Spore count of bacilli	22/35(63%)	21/31(68%)	17/30(57%)	2/13(15%)	0/17
Spore count of Bacillus cereus	18/35(51%)	6/31(19%)	15/30(50%)	1/13(8%)	0/17
Yeast and Mold*	1/35(3%)	0/31	3/30(10%)	2/13(15%)	1/17(6%)
Total	100/210(48%)	90/186(48%)	79/180(44%)	13/78(17%)	8/102(8%)

*Colonies more than 10⁴ CFU/g

Table 6. Container Contact Swab Test of Coliforms and Settling Plate Test of Processing Rooms of Five Factories

Factory	Container contact swab test		Settling plate test	
	Number of collection	Number of contamination(%)	Number of collection	Number of contamination*(%)
A	27	2(7%)	21	14(67%)
B	27	6(22%)	26	20(77%)
C	27	7(26%)	24	21(88%)
D	9	5(56%)	9	8(89%)
E	13	2(15%)	15	7(47%)

*The number of its colonies more than 20 CFU/30min.

1. A廠：檢出率平均為7%，各作業點檢出情形以煎煮液儲放桶(33%)，濃縮液儲放桶 (33%)最高。
2. B廠：檢出率平均為22%，各作業點檢出情形以濃縮機(100%)，造粒機(60%)最高。
3. C廠：檢出率平均為26%，各作業點檢出情形以煎煮液儲放桶(50%)，濃縮機(100%)，造粒機(60%)最高。
4. D廠：檢出率平均為56%，各作業點檢出情形以作業員(50%)，煎煮槽(66%)，研粉機(100%)，造粒機(50%)最高。
5. E廠：檢出率平均為15%，各作業點檢出情形以濃縮液儲放桶(100%)，濃縮機(100%)最高。

六、室內落菌試驗微生物檢出情形

- (一)製程中作業室室內落菌試驗情形
- 以菌數大於20個／30分鐘計，其檢出率由大而小依序為烘乾室100%，篩粉室89%，造粒室86%，混合室67%，粉碎室65%及濃縮室50%。
- (二)各廠作業室室內落菌數統計如Table 6所示
1. A廠：菌數大於20個／30分鐘者有研粉室(80%)、粉碎室(100%)及分裝室(100%)，平均檢出率為67%。
2. B廠：菌數大於20個／30分鐘者有煎煮室(100%)、濃縮室(100%)、研粉室(33%)、篩粉室(71%)、造粒室(100%)、混合室(66%)、烘乾室(100%)及分裝室(80%)，平均檢出率為77%。
3. C廠：菌數大於20個／30分鐘者有煎煮室(100%)、濃縮室(75%)、研粉室(80%)、篩粉室(100%)、造粒室(100%)及分裝室(100%)，平均檢

出率為87%。

4.D廠：菌數大於20個/30分鐘者有煎煮室(100%)、濃縮室(100%)、研粉室(100%)、篩粉室(100%)、造粒室(100%)及分裝室(50%)，平均檢出率為89%。

5.E廠：菌數大於20個/30分鐘者有煎煮室(50%)、研粉室(25%)、造粒室(66%)、混合室(66%)及分裝室(100%)，平均檢出率為47%。

討 論

本研究所探討藥材之微生物污染情形，均係下料煎煮前之藥材，添加稀釋液攪拌作為檢液，故係檢驗附著於藥材表面之微生物，非藥材之萃取液之微生物。本研究進行時，為求統計之便，依我國食品衛生標準及橫山浩⁽¹⁾之報告，將生菌數、酵母菌與黴菌之cutoff定為colonies $>10^4$ CFU/g。

原料藥材中生菌數高於 10^4 CFU/g之比率達47%，而各種致病菌中以大腸桿菌群及仙人掌桿菌孢子檢出之比率各為66%及59%，顯示原料藥材受污染之情形嚴重，就各別藥材而言，其生菌數較高者為生薑、人參、甘草、麻黃及桂枝，此與橫山浩⁽¹⁾之報告中以甘草、麻黃及桂枝受重度污染(10^4 CFU/g以上)之結果類似。而上述生菌數較高之藥材中以生薑、甘草及桂枝受大腸桿菌群、仙人掌桿菌及孢子之污染亦較高，甚且檢出沙門氏桿菌及金黃色葡萄球菌。推測其原因，生薑可能是其使用之部位為新鮮之根莖，易沾染泥沙且未經完全之洗淨所致，甘草使用根莖亦易沾染泥沙，Doyle⁽¹¹⁾指出土壤為金黃色葡萄球菌、仙人掌桿菌及孢子之污染源之一。其他如人參、半夏亦使用地下部分，雖經炮炙，然其本身含豐富之營養源如澱粉或糖質等，較易受到污染所致。

賦形劑中單獨使用澱粉或乳糖者，其生菌數、酵母菌與黴菌均低於 10^4 CFU/g，而各種微生物亦均未檢出。至於以生藥粉末或添加生藥粉末作賦形劑者，其生菌數均高於 10^4 CFU/g，而各種微生物之檢出率均達100%或接近100%，均高於澱粉或乳糖，污染情形甚嚴重。賦形劑一般於造粒之製程中加入，蓋原料藥材經煎煮而後濃縮，於造粒時加入混合，因此使用高污染性之生藥粉末或添加生藥粉末作賦形劑，使已經煎煮濃縮之半製品再度受到污染。

煎煮液及濃縮液半製品所有試驗項目之總檢出率均大為降低分別為1%及8%，就其各別之微生物污染種類而言，仙人掌桿菌、沙門氏桿菌及金黃色葡萄球菌均未檢出，煎煮液半製品僅仙人掌桿菌孢

子檢出1件，由此可知雖經過沸騰煎煮，一至二小時仍有微生物存在，可能係藥材體積龐大無法充分攪拌，而達到殺菌之效果所致。在濃縮過程，一般使用減壓濃縮，溫度設定約50°C，濃縮液半製品，生菌數 $>10^4$ CFU/g者有12%，大腸桿菌、長桿菌屬孢子、酵母菌與黴菌各有少數檢出，可能與環境及器械容器之污染有關。惟造粒半製品以所有試驗項目之總檢出率達72%，而過篩、研粉半製品及成品分別為62%、52%及55%。由此可見造粒製程是重要的污染關鍵，比起前一製程，其生菌數、大腸桿菌群、仙人掌桿菌孢子及仙人掌桿菌之檢出率分別增加達6、5、18及21倍，微生物污染顯著提高，以各廠之造粒製程觀之，除E廠係以碾壓法造粒外，其餘各廠均以流層法造粒，進入口溫度為90°C，出口溫度約50°C，其加熱殺菌之效果不大，故若使用生藥粉末或添加生藥粉末作賦形劑，又使造粒製成品之微生物污染再度提昇，加以造粒機之塗抹試驗之生菌數 $>10^4$ CFU/g者有46%，造粒室經30分鐘室內落菌試驗，其菌數 >20 個者亦達86%，故造粒半製品各微生物之檢出率均偏高，亦為造成污染之關鍵點。至於過篩而至研粉、包裝製成成品，所有試驗項目之總檢出率及各別微生物污染之檢出率則稍低。是否與各半製品之乾燥程度降低有關，則有待進一步研究。

五種製劑就其製程中各階段之半製品其檢出率合計，經卡方分析(chi-square analysis)($\chi^2=16.79 > X^2(n=4, p=0.005)=14.86$)⁽¹²⁾，顯示各製劑間有顯著之差異，至於各種污染情形，在生菌數方面以小柴胡湯及葛根湯最高，大青龍湯次之；大腸桿菌群以大青龍湯最高，小柴胡湯次之；就仙人掌桿菌而言以大青龍湯最高，小建中湯次之；仙人掌桿菌孢子則以大青龍湯最高，小柴胡湯次之；長桿菌屬孢子方面以小柴胡湯最高，葛根湯次之；就酵母菌與黴菌而言以小柴胡湯為最高，黃連解毒湯次之。總括而言，大青龍湯與小柴胡湯二者之污染情形較為嚴重，這可能與其處方中所用之藥材多為根莖及果實類(如人參、大棗、半夏)等含有多量醣類，較易使微生物增殖之物質有關。黃連解毒湯微生物污染情形最低，可能與其處方中含黃連、黃柏等具有抑菌效果之中藥材有關⁽¹³⁾。

就五家藥廠分別以其製程中各階段半製品及成品之檢出率合計，經卡方分析(chi-square analysis)($X^2=90.34 > X^2(n=4, p=0.005)=14.86$)⁽¹²⁾，顯示各製藥廠間有顯著之差異，至於各種污染情形，在生菌數方面以B廠最高，A廠次之；在檢出大腸桿菌方面以B廠最高，C廠次之；就檢出仙人掌桿菌方面以B廠最高，A廠次之；在檢出仙人掌桿菌孢子

則以A廠最高,C廠次之;在檢出長桿菌屬孢子以B廠最高,A廠次之;就檢出酵母菌與黴菌而言以D廠最高,C廠次之。總括而言,以A廠及B廠所產製之各半製品污染率最高(48%),C廠次之(44%),E廠污染率最低(8%)。各廠之污染情形,D廠收集之檢體件數較少,且部分製程半製品收集不全,以致於實驗之結果較無特異性外,以E廠之污染率最低,其作業室室內落菌試驗之檢出率亦最低,而各作業點塗抹試驗之大腸桿菌群之平均檢出率亦低。B廠及C廠則反之,其作業室室內落菌試驗之檢出率及各作業點塗抹試驗之大腸桿菌群之平均檢出率偏高,除環境及器械之高污染外,在B廠則有部份產品、C廠之全部產品添加生藥粉末作為賦形劑,故其污染率均比其他廠偏高。

作業室經30分鐘室內落菌試驗,其落菌數大於20個者頗高,尤以易造成粉塵之作業室,如篩粉室、造粒室及分裝室等更為顯著,顯見集塵機及有關空調之改善有其必要性。而各廠中以B、C及D廠之檢出率較高,A及E廠較低。作業點塗抹試驗結果,生菌數檢出超過 10^4 CFU/g者為作業員,以各廠製程中作業人員之服裝觀之,常有未遵守廠規帶手套之情形,Bloomfield等⁽¹⁴⁾指出,人員可能是工廠內污染之最大來源之一。而各機具之塗抹試驗檢出大腸桿菌群之比率以濃縮機、造粒機及煎煮槽最高。由此可見作業室之落菌及機具人員之污染,亦是造成製品污染之主要原因之一。

中藥製劑現今尚無微生物之標準,在食品方面,依我國食品衛生標準觀之,一般食品類之規定應為大腸桿菌陰性⁽¹⁵⁾、食用綠藻(含製品)總菌數應為每公克五萬以下⁽¹⁶⁾,在藥品方面,Kallings等⁽¹⁷⁾建議非滅菌性藥品之微生物上限為100個/g。英國⁽¹⁸⁾對於原料及製品之微生物標準,在有許可證製品之規定為大腸桿菌等不可檢出,生菌數則依各廠自定,對醫院生產之藥品,規定為大腸桿菌等不可檢出,生菌數為 $10 \sim 10^3$ CFU/g。在日本⁽¹⁹⁾,日本漢方生藥製劑協會自主基準,對於微生物試驗,僅希望在許可申請所載之規格及試驗方法外,另作為品質管制之指標,而未規定其標準。

由本研究中發現藥材中約有半數以上受到微生物之重度污染,半製品及成品亦有超過此項規定者。藥品之使用對象為病患,抵抗力較低,受微生物污染之藥品不但影響品質,且對患者之治療亦將有很大之影響。本研究探討之污染原因,如藥材污染之管制,煎煮、濃縮、造粒、研粉、過篩等過程,及作業人員、環境、設備等之管制,以及賦形劑之污染管制等,均為爾後藥廠產製時深入探討管制之問題點。

參考文獻

1. 橫山浩. 1987. 生藥漢方製劑の微生物汚染. pp. 31-38. 生藥製劑の品質管理からみた微生物對策.
2. 李志恆, 游祥榮. 1983. 臺北地區市售「非無菌性要求藥品」之微生物污染情形調查. 藥物食品檢驗局調查研究年報. 3: 24-28.
3. 榮研器材株式會社. スタンプスブレード法(表面附生菌數の簡易測定法). 東京都衛生局公衆衛生部. 東京. 日本.
4. 經濟部中央標準局. 1988. 食品微生物之檢驗法-生菌數之檢驗法. 中國國家標準10890, N6186.
5. 經濟部中央標準局. 1988. 食品微生物之檢驗法-大腸桿菌群之檢驗法. 中國國家標準10951, N6192.
6. 經濟部中央標準局. 1988. 食品微生物之檢驗法-金黃色葡萄球菌之檢驗法. 中國國家標準12542, N6214.
7. 經濟部中央標準局. 1988. 食品微生物之檢驗法-仙人掌桿菌之檢驗法. 中國國家標準12540, N6212.
8. 經濟部中央標準局. 1988. 食品微生物之檢驗法-沙門氏桿菌之檢驗法. 中國國家標準10952, N6193.
9. Deak, T. and Timar, E. 1988. Simplified identification of aerobic spore-formers in the investigation of foods. *International Journal of Food Microbiology*. 6: 115-125.
10. Mislivec, P. B. and Stack, M. E. 1984. Chapt 19. Enumeration of Yeasts and Molds and Production of Toxins. In "Bacteriological Analytical Manual. 6th ed". pp. 19.01-19.06. U.S. Food and Drug Administration(ed). AOAC International. Arlington. U.S.A.
11. Doyle, M. P. 1989. Foodborn Bacterial Pathogens. Marcel Dekker Inc. New York. USA.
12. 戴久永. 1992. 統計概念與方法. 三民書局. 臺北.
13. 周邦靖. 1987. 常用中藥的抗菌作用及其測定方法. pp. 222-225. 科學技術文獻出版社. 重慶. 中國.
14. Bloomfield, S. F., Baird, R., Leak, R. E. and Leech, R. 1988. Microbial Quality Assurance in Pharmaceuticals, Cosmetics and Toiletries. pp. 58. Ellis Horwood Limited. England.

15. 行政院衛生署. 1990. 食品衛生法規彙編. pp.13-10-1. 76.5.19衛署食字第661565號公告.
16. 行政院衛生署. 1990. 食品衛生法規彙編. pp.13-14-1. 72.3.22衛署食字第422070號公告.
17. Bloomfield, S.F., Baird, R., Leak, R.E. and Leech, R. 1988. Microbial Quality Assurance in Pharmaceuticals, Cosmetics and Toiletries. pp.63. Ellis Horwood Limited. England.
18. Bloomfield, S.F., Baird, R., Leak, R.E. and Leech, R. 1988. Microbial Quality Assurance in Pharmaceuticals, Cosmetics and Toiletries. pp.67. Ellis Horwood Limited. England.
19. 原田正敏. 1990. 續醫藥品の開発. 第15卷. 漢方生薬と製剤の品質評価. pp.140. 廣川書局. 東京.

Study of Microbial Contamination in Concentrated Chinese Medicine

YOE-RAY KU, LING-MEI CHOU, CHIOU-FANG JANG, YI-CHU LIU,
JER-HUEI LIN AND GUO-CHING WEN

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

ABSTRACT

To better understand sources of microbial contamination during manufacturing of traditional concentrated Chinese medicines, examinations of total plate count, coliforms, *Bacillus cereus*, spore count of bacilli, spore count of *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Proteus*, yeasts and molds were made on crude drugs (119 samples), decoctions (20 samples), concentrated decoctions (25 samples), excipients (23 samples), semiproducts (61 samples), products (20 samples), container contact swab tests (104 samples) and settling plate tests (95 samples) from five pharmaceutical factories. They were Sheau-Jiann-Jong-Tang (小建中湯), Hwang-Lian-Jee-Dwu-Tang (黃連解毒湯), Ger-Gen-Tang (葛根湯), Dah-Ching-Long-Tang (大青龍湯) and Sheau-Chair-Hwu-Tang (小柴胡湯).

Results showed that crude drugs such as

Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix and Zingiber Rhizoma had serious contamination, while using starch or lactose as excipients showed lesser degree of microbial contamination. Granulation process during pharmaceutical manufacturing was the key source of contamination, as well as affected by using crude drug powder as excipients, or using contaminated tools, containers and/or processing rooms.

Based on statistical analysis, there existed significant differences among the five pharmaceutical products and five factories concerning microbial contamination. Container contact swab test indicated that the workers themselves had a high degree of contamination, while settling plate tests showed that the processing rooms producing flying powders had increased risk of contamination.

Key words : Traditional Chinese medicine, Concentrated preparation, Microbial contamination, Contamination source