

市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查(IV)

黃坤森 盧芬鈴 秦玲 林秀珍 林雅姿 劉宜祝 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，本計畫係延續第四年之品質調查計畫，99年度選定葛根湯、補中益氣湯及小青龍湯等三種處方，於99年2至5月間由各縣市衛生局抽查計52件中藥濃縮製劑，利用高效液相層析法檢測其指標成分含量。檢驗結果，52件中有8件不符合廠商自訂之規格範圍，占15.4%，本計畫之檢驗結果均逐案函覆原送地方衛生機關依法處理，且提供給中醫藥委員會做為行政管理之參考。

關鍵詞：中藥濃縮製劑、葛根湯、補中益氣湯、小青龍湯、高效液相層析法、指標成分

前言

有鑑於中藥材成分複雜，且中藥製劑大多為複方製劑，為有效控管中藥製劑之品質，衛生署分別於89⁽¹⁾及91⁽²⁾年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20方中藥濃縮製劑；包括89年葛根湯、小青龍湯等10方及91年知柏地黃丸、龍膽瀉肝湯等10方。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⁽³⁾開始針對已公告的中藥製劑之指標成分含量進行調查，97⁽⁴⁾及98⁽⁵⁾年持續進行，3年度分別調查各4種中藥濃縮製劑之指標成分含量，經檢驗結果其不合格率分別為26.9、7.9及23.7%。由於該3年度檢體之來源均是本局自行向各中藥廠價購，其檢驗結果僅能作為行政參考之用，為達到藥品管理之需求，99年度改由地方衛生機關抽驗，未達規定之產品才能依法處理，達到督促藥廠改善品質之目標。

有關製劑指標成分之定量，本局曾於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前3年之方式，選擇較常使用且指標成分相同之處方予以檢驗，選定葛根湯、補中益氣湯及小青龍湯等3種處方，抽查52件市售中藥濃縮製劑檢體，委託美和技術學院農水產品檢驗服務中心予以檢驗，執行期間以能力試驗及實驗室之實地查核，來確保檢驗數據之品質。藉此調查檢驗除可了解各藥廠其指標成分含量是否符合規定外，亦可監督中藥廠確實執行指標成分定量之品管工作，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係於99年2至5月間由各縣市衛生局抽查，葛根湯22件(含4種同批號之檢體計8件)、補中益氣湯21件(含5種同批號之檢體計10件)及小青龍湯21件(含3種同批號之檢體計6件)等3種

中藥濃縮製劑，計64件。另同批號之檢體僅選一檢體檢驗統計，共計52件，包括葛根湯18件、補中益氣湯16件及小青龍湯18件。

(二)標準品：Paeoniflorin、Glycyrrhizin、Hesperidin、Puerarin、Cinnamic acid及Ferrulic acid對照用標準品(HPLC級，其中Glycyrrhizin成分為本局所標定，其餘購自Nacalia公司或米山藥品公司，日本)共計6個對照用標準品。

(三)試藥：甲醇(Methanol)及乙腈(Acetonitrile)採HPLC級，磷酸二氫鉀(Potassium Biphosphate)、冰醋酸(Glacial Acetic acid)、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Paeoniflorin、Glycyrrhizin、Hesperidin、Puerarin、Cinnamic acid及Ferrulic acid對照用標準品，依原藥廠檢驗規格方法配製，供作標準儲備溶液。

(二)檢液之調製：

精確稱取檢體，依原藥廠檢驗規格方法配製，供作檢液。

(三)高效液相層析法之條件：依原藥廠檢驗規格方法

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，其原藥廠檢驗規格含量測定項指標成分之選擇大多數為含有白芍之Paeoniflorin、

炙甘草之Glycyrrhizin、陳皮之Hesperidin、葛根之Puerarin、桂枝之Cinnamic acid及當歸之Ferrulic acid。因所定量之中藥濃縮製劑須選擇來自不同原料藥材之二種以上指標成分予以定量，共定量52件，104個成分，但其中葛根湯6件及小青龍湯5件，因其藥廠選定Ephedrine及Pseudoephedrine做總量定量，惟Pseudoephedrine屬管制成分，標準品不易購得，故未加以檢驗比對，因此本調查共定量93個指標成分(表一)。本實驗係依原藥廠檢驗規格內高效液相層析法條件予以檢驗，如有指標成分檢驗數據不符合原藥廠規格範圍的情形時，受委託檢驗單位均須再次檢驗確認。經檢驗為不合格檢體者，本局須自行進行複驗，以確保檢驗數據之正確。

二、本次計畫檢體檢驗結果(表二)，指標成分含量不符合規格範圍者計8件，佔總件數52件之15.4%。不符合規格範圍者以處方分類比較，以葛根湯5件，佔購得18件之27.8%為首、其次為小青龍湯2件，佔購得18件之11.1%居次，而補中益氣湯1件，佔購得16件之6.3%最低，此外52件檢體中沒有同時有2個指標成分含量均不合格者。以定量之93個指標成分比較，共計8個成分不合格，不合格率為8.6%。其中檢測Puerarin 7件，有5件不

表一、各處方指標成分項目及件數

| 成分 | 處方及件數 | | |
|--------------------------------|--------------|-------------|------------|
| | 補中益氣湯 16件 | 小青龍湯 18件 | 葛根湯 18件 |
| Glycyrrhizin | 16 | 18 | 18 |
| Paeoniflorin | | 8 | 5 |
| Hesperidin | 14 | | |
| Puerarin | | | 7 |
| Cinnamic acid | | 5 | |
| Ferrulic acid | 2 | | |
| Ephedrine 及 Pseudoephedrine | | 5* | 6* |

*小青龍湯與葛根湯有藥廠選定Ephedrine及Pseudoephedrine總量定量，然Pseudoephedrine屬管制成分，標準品不易購得，故未加以檢驗比對

表二、各處方指標成分超出規格範圍之件數

| 成分 | 處方 補中 益氣湯 16件 | 小青龍湯 18件 | 葛根湯 18件 | 合 計** |
|----------------|------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Glycyrrhizin | 1/16* | 0/18 | 0/18 | 1/52 (1.9) |
| Paeoniflorin | | 2/8 | 0/5 | 2/13 (15.4) |
| Hesperidin | 0/14 | | | 0/14 (0.0) |
| Puerarin | | | 5/7 | 5/7 (71.4) |
| Cinnamic acid | | 0/5 | | 0/5 (0.0) |
| Ferrulic acid | 0/2 | | | 0/2 (0.0) |
| 成分不合格 合計** | 1/32 (3.1) | 2/31 (6.5) | 5/30 (16.7) | 8/93 (8.6)** |
| 檢體不合格 合計*** | 1/16 (6.3) | 2/18 (11.1) | 5/18 (27.8) | 8/52 (15.4)*** |

註：*不合格件數/件數，**以成分計之不合格數率(%)，***以檢體計之不合格數率(%)

符合規格範圍，不合格率佔71.4%居首。

三、分析96、97、98及99四年檢驗結果(表三、四)，其檢驗處方及成分雖有不同，然檢驗方法係依據原檢體藥廠所制定之規格方法操作，且以各藥廠針對該廠處方產品自行制定之指標成分含量規格範圍做為判定之依據，現以檢體不合格率來比較，4年結果分別為26.9、7.9、23.7及15.4%。以廠家不合格率來比較，則分別為61.1、23.5、52.9及20.0%。與前三年之數據比較，99年度雖有下降的趨勢，惟仍須繼續執行本計畫，以便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。

表五、99年度抽驗廠家超出規格範圍之件數

| 廠家代號 | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J |
|------------------|------------|------------|------------|------------|---------------|------------|-------------|------------|---------------|-------------|
| 葛根湯 | | | 1 | 1 | 5* | 1 | 4 | | 1 | 5 |
| 小青龍湯 | 1 | | | 1 | 2* | 1 | 5 | 1 | 3 | 4 |
| 補中益氣湯 | 2 | 1 | | 1 | 2 | 2 | 2 | | 1* | 5 |
| 不合格件數/ 總件數(%) | 0/3 (0) | 0/1 (0) | 0/1 (0) | 0/3 (0) | 7/9 (78.8) | 0/4 (0) | 0/11 (0) | 0/1 (0) | 1/5 (20.0) | 0/14 (0) |

註：*數字表示不合格件數

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15.4% (8/52)，廠家不合格率為20.0% (2/10)，其中以廠家E，不合格件數占78% (表五)，可見其指標成分含量測定項之品管工作須加強改進。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

表三、96-99年度檢體不合格率之比較

| 年度 | 項目 | 檢體 件數 | 處方指標成 分超出規格 範圍之件數 | 不合格件數/ 檢體件數(%) |
|----|----|----------|-------------------------|-------------------|
| 96 | | 67 | 18 | 26.9 |
| 97 | | 63 | 5 | 7.9 |
| 98 | | 59 | 14 | 23.7 |
| 99 | | 52 | 8 | 15.4 |

表四、96-99年度廠家不合格率之比較

| 年度 | 項目 | 廠家數 | 處方指標成 分超出規格 範圍之廠家 | 不合格廠家 數/廠家數(%) |
|----|----|-----|-------------------------|-------------------|
| 96 | | 18 | 11 | 61.1 |
| 97 | | 17 | 4 | 23.5 |
| 98 | | 17 | 9 | 52.9 |
| 99 | | 10 | 2 | 20.0 |

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、本調查之檢驗結果均逐案函覆原送地方衛生機關做後續處理，並將結果彙整成報告提送中醫藥委員會參考，藉以能使中藥廠商提升中藥濃縮製劑製程管制，以維護民眾用藥之品質。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2000。中藥濃縮製劑制訂指標成分定量法及規格注意事項。89.07.24衛署中會字第89040256號公告。
2. 行政院衛生署。2002。增列知柏地黃丸等十方，其品管應執行處方中不同藥材共二種(或以上)指標成分之HPLC定量。91.12.23衛署中會字第0910079191號公告。
3. 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。
4. 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。
5. 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。2010。市售中藥濃縮製劑指標成分含量調查。食品藥物研究年報，1: 248-253。
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。

Investigation on the Marker Constituents of Chinese Medicinal Concentration Preparations

KUEN-SEN HUANG, FEN-LING LU, LING CHIN, SHION-JANE LIN,
YA-TZY LIN, YI-CHU LIU AND CHI-FANG LO

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to assess the quality of the Chinese medicinal concentration preparations (CMCP), a continuous investigation plan has been initiated since 2007. In 2010, 52 samples including Sheau-Qing-Long-Tang, Buu-Jong-Yih-Chih-Tang and Ger-Gen-tang were collected from CMCP stores and pharmaceutical manufacturers by local health authorities. Based on the registered specifications, HPLC method was applied to determine the contents of marker constituents in these preparations. The results revealed that 8 (15.4%) samples were out of specifications. The report will be provided to the local health governments and the central authority for administrative reference.

Key words: Chinese medicinal concentration preparations, Sheau-Qing-Long-Tang, Buu-Jong-Yih-Chih-Tang and Ger-Gen-tang, HPLC, marker constituents