

編號：CCMP100-CP-002

中藥（查驗登記）藥品安定性試驗基準之 探討與改善方法研究計畫

江淑端

台灣區製藥工業同業公會

摘要

本計畫除了研修中藥安定性試驗基準，更藉此探討有關中藥製劑的製程配方、賦形劑運用等與安定性的關係，希望藉此找到提升中藥製劑品質的合理規範。

本計畫由選定的 5 家藥廠實驗室，聯合分工進行 11 個製劑（包括 4 種甘草製劑及 7 種六味地黃丸製劑），為期一年之安定性試驗；包括 40°C 之六個月的加速試驗及 30°C、25°C 及室溫之 1 年的長期試驗，以品管指標成分含量及總生菌數試驗為安定性指標，全程計畫共完成 285 個樣品試驗。藉由不同製劑的試驗結果來評估「中藥藥品安定性試驗基準」草案的適用性；在計畫進行當中，我們同時收集世界上有關中草藥製劑的賦形劑使用規定，並由專家會議中探討製劑之製程設計及賦形劑對安定性的有關議題，提出具體可行的改善建議。

研究結果顯示中藥製程配方設計對六味地黃丸之指標成分 Paeonol 的安定性有明顯的意義，採用特殊製程設計可以有效的得到含量高的 Paeonol，但若沒有配合特殊賦形劑的運用，無法有效控制該成分的揮散，造成製劑的安定性不佳之情況。而直接採用含 paeonol 藥材粉末進行配方製造者，其 paeonol 的安定性則顯著優於先抽出成分再直接加回製劑之設計。但直接採用生藥粉末調製製劑時，不易管控制劑的總生菌數；因此，透過本計畫之專家小組討論後，認為建立賦形劑的使用規範及修改產品中賦形劑的標示規定，是改善中藥製劑品質的有效方法；因此，針對本議題，也作出具體的建議，提供政府施政之參考。

關鍵詞：中藥製劑、安定性試驗、賦形劑、指標成分

Number: CCMP100-CP-002

Study of the Guideline of Stability Testing for TCM, and Research the Method of Improvement

Shu Tuan Chiang

Taiwan Pharmaceutical Manufacturer's Association

ABSTRACT

The major of this project revised stability testing guideline for traditional Chinese medicine (TCM), also researched the formulation for TCM preparation recipes, the relation of excipients application and stability, and try to find reasonable provision to improve the quality of TCM preparation.

Total 5 selected pharmaceutical laboratories work cooperatively in this project for 11 Preparation (including 4 kind of liquorice preparations and 7 kinds of liu wei di huang wan formulations) for a one-year stability test, there are including six-month 40°C accelerated test and 1 Year of long term stability test at 30°C, 25°C, room temperature condition, and based on QC marker compound assay and stability indicating item of total count of bacterias test to complete 285 samples test in whole test plan. According the test results of different preparation to assess the suitability of the draft of "TCM stability testing guideline"; Also collect guideline of excipients in Chinese herbal medicine in the world during project proceeding, and through the discussion between experts for the issue of preparation process of design and excipients on the stability then advise specific and feasible improvement recommendations.

From study results show that there is a significant meaning for marker compound in paeonol of liu wei di huang wan preparation process formulation design of TCM, when using a special manufacturing process design can get high content of paeonol, but it will cause poor preparation of stability when it does not meet special application of excipient that result in unable to control effectively on the component of the composition. The paeonol stability for using of Moutan Cortex powder to formulation manufacture medicinal powder directly is remarkable better than that extracting constituents first then put it back directly to the preparation of the design. But when using crude drug powder prepare TCM preparations directly, it is difficult to control

preparations of the total count of bacterias; hence, through the panel discussion of this project's experts, they believe that it is effective method of improving the quality of TCM preparation from establishing guidelines on the use of excipients and excipient to modify the labeling requirements in the product. Therefore, for this issue, also provide a specific recommendation of a reference to government policy

Keywords: TCM preparations, Stability Test, Excipients, Marker compound

壹、前言

安定性試驗是藥品製劑研究的重要手段，是評價藥品品質的主要內容；在藥品的研究、開發、查驗登記管理及藥品上市後的長期品質監控管理中佔有重要的地位。西藥常以有效成分的降解情況及成分的溶離速率來評估製劑的安定性品質；但這種模式並不適用於我國現行之大多數中藥製劑。因此，建立一個適用於中藥藥品安定性試驗基準是非常重要的，且切合實際需要的工作。

目前臺灣被核准上市的中藥製劑，大多遵循固有典籍紀載之調配方法，少有創新之製程或劑型，因此似乎很難以西藥的模式來探討製劑的安定性。

本計畫聯合國內五家藥廠實驗室（勝昌、科達、京都念慈菴、明通及莊松榮），分工合作製備了 11 個本計畫試驗用製劑，其中包括目前國內常見之 4 種單方製劑，選擇以甘草製劑為代表，包括甘草生藥製劑與甘草濃縮製劑；及目前國內常見之五種複方製劑配方與中國藥典所收載的兩種製劑配方，以六味地黃丸製劑為代表，共 7 種六味地黃丸製劑，其包括純生藥之傳統製劑、以生藥末不同製程調配之濃縮製劑與以賦形劑調配之濃縮製劑。本計畫首度嘗試採用製劑中之指標成分為安定性指標，依據 99 年度計畫(CCMP99-CP006)所制定的「中藥藥品安定性試驗基準草案」⁽¹⁾，由五個實驗室分配進行一年的安定性試驗，包括六個月 40°C/75%RH 之加速試驗及十二個月之 30°C/75%RH、25°C/60%RH 及室溫室濕之長期試驗。由於本計畫選定之安定性指標成分（甘草製劑之 Glycyrrhizin 及 Liquiritin，六味地黃丸製劑之 Loganin、Paeoniflorin 及 Paeonol）係為品管指標，並非已確定之療效成分，因此，本計畫之成分含量試驗結果將只探討成分的變化趨勢，並用以探討製劑配方與賦形劑運用對製劑安定性品質的影響之有關議題。此外，本計畫也將製劑的總生菌數試驗列入評估項目。

觀察目前國內銷售之國產中藥製劑，鮮少有較為先進的或仿西藥之特殊劑型，因此難以在國際上與國外藥廠的中藥製劑競爭，而藥廠為何違反常理，不開發具高經濟價值的製劑，其乃受限於中藥法規對中藥製劑配方的完全公開之規定，使得藥廠投入龐大成本所產生的智慧財產無法得到應有的保護與保障，因此藥廠不敢在國內銷售的製劑配方技術上投入心力。藉由本計畫的不同製程配方設計之六味地黃丸製劑，模擬查驗登記之要求，進行一年的安定性試驗，預期可以驗證「中藥藥品安定性試驗基準草案」的適用性，同時可藉由本計畫之結果提出有關中藥製劑管理的合理化建議。

依本計畫書既定時程，每個試驗點完成後即召開專家委員會議，討論試驗之結果及製劑安定性之有關議題；從中研討解決製劑安定性的方法。

貳、材料與方法

一、試驗材料：

製備甘草製劑及六味地黃丸製劑所需藥材及賦形劑，統一購自於莊松榮製藥廠，每種藥材均符合藥典規格(表六十七~表七十三)。甘草為烏拉爾甘草(*Glycyrrhiza uralensis*)的乾燥根及根莖。熟地黃為地黃(*Rehmannia glutinosa* Libosch.)之蒸製品。山茱萸為山茱萸(*Cornus officinalis* Sieb.et Zucc)之乾燥成熟果肉。澤瀉為澤瀉(*Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.)之乾燥塊莖。山藥為薯蕷(*Dioscorea opposita* Thunb)之乾燥根莖。茯苓為真菌茯苓(*Poria cocos* (Schw.) Wolf)之乾燥菌核。牡丹皮為牡丹(*Paeonia suffruticosa* Andr.)之乾燥根皮。賦形劑有澱粉(Starch)、結晶性纖維素(Microcrystalline cellulose)及糊精(Dextrin)。

二、儀器與試藥：

1. 五家實驗室(A Lab、B Lab、C Lab、D Lab 及 E Lab)所使用的儀器型號：

- 1.1 A Lab：Waters 600E HPLC/Waters 2996 PDA/Waters 717
- 1.2 B Lab：Waters 2695 HPLC/Waters 2996 PDA Autosample
- 1.3 C Lab：Hitachi L-21300pump/L-2455 Diode Array Detector/L2200 Autosample
- 1.4 D Lab：Waters 2695 HPLC/Waters 2996 PDA
- 1.5 E Lab：Waters 2690 HPLC/Waters 2996 PDA

2. 試藥

- 2.1 甘草苷(Liquiritin)：松浦藥業株式會社，Lot：R1。
- 2.2 甘草酸(Glycyrrhizic acid)：衛生署食品藥物管理局(Lot：GLY0612)，含量99.5%。
- 2.3 番木鱉苷(Loganin)：EXTRASYNTHÈSE (Lot：0062510) Assay $\geq 99\%$ 。
- 2.4 芍藥苷(Paeoniflorin)：Nacalai tesque (Lot：MOK0222)純度 $>98.0\%$ 。
- 2.5 丹皮酚(Paeonol)：Nacalai tesque，(Lot：MOH8978)，純度 $>98.0\%$ 。

三、各製劑之製備方法：

3.1 樣品編號：01

樣品名稱：甘草粉末(粉劑)

樣品批量：2.5kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：取甘草藥材研成粉末，過 100mesh 篩網，以 50°C 乾燥，使水分低於 8%。

3.2 樣品編號：02

樣品名稱：甘草濃縮細粒

樣品批量：3.41kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：

- (1) 取甘草藥材 2.0kg，研成粉末，過 100mesh 篩網，取 1.5kg 備用。
- (2) 取 4.6kg 甘草藥材，加 46L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 46L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (3) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀；加入步驟 1)之甘草末 1.5kg 混合造粒及乾燥(乾燥溫度不超過 70°C)，取 30~200mesh 之細顆粒。

3.3 樣品編號：03

樣品名稱：甘草濃縮細粒

樣品批量：10.0 kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：

- (1) 取 13.5kg 甘草藥材，加 135L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 135L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (2) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀。
- (3) 取 4.4kg 澱粉，加入濃縮液中混合造粒及乾燥(乾燥溫度不超過 70°C)，取 30~200mesh 之細顆粒。

3.4 樣品編號：04

樣品名稱：甘草濃縮細粒

樣品批量：10.0 kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：

- (1) 取 13.5kg 甘草藥材，加 135L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 135L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (2) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀。
- (3) 取 4.4kg MCC，加入濃縮液中混合造粒及乾燥(乾燥溫度不超過 70°C)，取 30~200 mesh 之細顆粒。

3.5 樣品編號：05

樣品名稱：六味地黃丸顆粒

樣品批量：3.0 kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：將所有藥材共 3.0kg（熟地黃 960g、山茱萸 480g、山藥 480g、澤瀉 360g、牡丹皮 360g、茯苓 360g）混合研成粉末，過 100mesh 篩網，混勻；加入預先配製好的少量澱粉糊進行造粒，過 10mesh 篩網，以不超過 60°C 乾燥，使水分 < 8%。

3.6 樣品編號：06

樣品名稱：六味地黃丸顆粒⁽²⁾（參考中國藥典 2010 年版第 601 頁）

樣品批量：3.0 kg，分裝規格為 50g/瓶。

製備方法：

- (1) 取山茱萸 480g、山藥 480g 及牡丹皮 360g，粉碎成細粉，過 100mesh 篩網後備用。
- (2) 取熟地黃 960g、澤瀉 360g 及茯苓 360g，加 16.8L 純淨水，以 100°C 萃取 1 小時，然後以 200mesh 篩網過濾；藥渣加 16.8L 純淨水，以 100°C 萃取 1 小時，再以 200mesh 篩網過濾。
- (3) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀；加入步驟 1) 之細粉混合，乾燥（乾燥溫度不超過 70°C）後得 1.94 kg；加糊精 1.06 kg 使總量達 3.0kg，混勻後進行造粒及乾燥，取 30~200mesh 之細顆粒。

3.7 樣品編號：07

樣品名稱：六味地黃丸濃縮細粒

樣品批量：4.32 kg，分裝規格為 50g/瓶。

原料：熟地黃 1.92kg、山茱萸 960g、山藥 960g、澤瀉 720g、牡丹皮 720g、茯苓 720g（共 6.0kg），澱粉 0.88kg。

註：一日量 25g 飲片製成 18g 製劑時，6kg 藥材可製成 4.32kg 理論量。

製備方法：

- (1) 取熟地黃 480g、山茱萸 240g、山藥 240g、澤瀉 180g、牡丹皮 180g、茯苓 180g 混合粉碎成細粉，過 100mesh 篩網後備用。
- (2) 取熟地黃 1.44kg、山茱萸 720g、山藥 720g、澤瀉 540g、牡丹皮 540g、茯苓 540g 加 45L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 45L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (3) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀；加入步驟 1) 之細粉及澱粉 0.88kg，混合造粒，乾燥，混勻，取 30~200mesh 之細顆粒。

3.8 樣品編號：08

樣品名稱：六味地黃丸濃縮細粒

樣品批量：4.32 kg，分裝規格為 50g/瓶。

原料：熟地黃 1.92kg、山茱萸 960g、山藥 960g、澤瀉 720g、牡丹皮 720g、茯苓 720g（共 6.0kg），澱粉 1.12 kg。

註：一日量 25g 飲片製成 18g 製劑時，6kg 藥材可製成 4.32kg 理論量。

製備方法：

- (1) 取山藥末 480g、澤瀉末 360g、牡丹皮末 360g、茯苓末 360g，分別過 100mesh 篩網，混合備用。（共 1.56kg）
- (2) 取熟地黃 1.92kg、山茱萸 960g、山藥 480g、澤瀉 360g、牡丹皮 360g、茯苓 360g 加 45L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 45L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (3) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀；加入步驟(1)之細粉及澱粉 1.12 kg，混合造粒，乾燥，混勻後取 30~200mesh 之細顆粒。

3.9 樣品編號：09

樣品名稱：六味地黃丸濃縮細粒⁽²⁾

樣品批量：4.32 kg，分裝規格為 50g/瓶。

原料：熟地黃 1.92kg、山茱萸 960g、山藥 960g、澤瀉 720g、牡丹皮 720g、茯苓 720g（共 6.0kg），澱粉 770g。

註：一日量 25g 飲片製成 18g 製劑時，6kg 藥材可製成 4.32kg 理論量。

製備方法：

- (1) 取山茱萸 640.8g、山藥 960g 混合粉碎成細粉，過 100mesh 篩網後備用。
- (2) 取牡丹皮 720g 用水蒸氣蒸餾法提取揮發性成分備用；藥渣則併入下一步驟(3)與其他藥材合併萃取。
- (3) 取熟地黃 1.92kg、山茱萸 319.2g、澤瀉 720g、茯苓 720g 及前項 2)之牡丹皮藥渣，加 44L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 44L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (4) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀；加入步驟(1)之細粉及澱粉 770g，混合造粒，乾燥；
- (5) 加入(2)取得之牡丹皮揮發性成分，混勻後取 30~200mesh 之細顆粒。

3.10 樣品編號：10

樣品名稱：六味地黃丸濃縮細粒

樣品批量：15.84kg，分裝規格為 50g/瓶。

原料：熟地黃 5.28kg、山茱萸 2.64kg、山藥 2.64kg、澤瀉 1.98kg、牡丹皮 1.98kg、茯苓 1.98kg（共 16.5kg），澱粉 7.8kg。

註：一日量 25g 飲片製成 24g 製劑，16.5kg 藥材可製成 15.84kg 理論量。

製備方法：

- (1) 取熟地黃 5.28kg、山茱萸 2.64kg、山藥 2.64kg、澤瀉 1.98kg、牡丹皮 1.98kg、茯苓 1.98kg(共 16.5kg)，加 165L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 165L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (2) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀
- (3) 取澱粉 7.8kg，加入濃縮液中混合造粒，60°C 乾燥至水分<6%，過篩，取 30~200mesh 之細顆粒。

3.11 樣品編號：11

樣品名稱：六味地黃丸濃縮細粒

樣品批量：15.84kg，分裝規格為 50g/瓶。

原料：熟地黃 5.28kg、山茱萸 2.64kg、山藥 2.64kg、澤瀉 1.98kg、牡丹皮 1.98kg、茯苓 1.98kg（共 16.5kg），MCC(Avicel 101) 7.8kg。

註：一日量 25g 飲片製成 24g 製劑時，16.5kg 藥材可製成 15.84kg 理論量。

製備方法：

- (1) 取熟地黃 5.28kg、山茱萸 2.64kg、山藥 2.64kg、澤瀉 1.98kg、牡丹皮 1.98kg、茯苓 1.98kg(共 16.5kg)，加 165L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾；藥渣加 165L 純淨水，100°C 萃取 1 小時，以 200mesh 之篩網過濾。
- (2) 合併兩次萃取過濾溶液，以不超過 60°C 之減壓方式濃縮至稠膏狀。
- (3) 取 MCC 7.8kg，加入濃縮液中混合造粒，60°C 乾燥至水分<6%，取 30~200mesh 之細顆粒。

由實際製備之樣品換算得到各甘草製劑之單位配方組成(表一)，及各六味地黃丸製劑之一日量配方組成(表二~表四)。

表一、甘草製劑之單位配方組成

樣品編號	生藥末(01)	濃縮(02)		濃縮(03)	濃縮(04)
製程配方	研粉	研粉	萃取	萃取	萃取
甘草藥材	1.0 g ^(a)	0.44 g ^(b)	1.35 g	1.35 g	1.35 g
製得乾浸膏			0.56 g	0.56 g	0.56 g
賦形劑		無		Starch 0.44 g	MCC 0.44g
製成製劑	1.0 g	1.0 g		1.0 g	1.0 g

註：(a) 1.0g 甘草粉係由 1.15g 研粉後篩去無法過篩之甘草纖維而得。

(b) 0.44g 甘草粉係由 0.51g 研粉後篩去無法過篩之甘草纖維而得。

表二、六味地黃丸生藥製劑（非濃縮製劑）之一日量配方組成

		六味地黃丸(05)		六味地黃丸(06)	
一日飲片處方量		研粉(g)		研粉(g)	萃取(g)
熟地黃	8 g	8			8
山茱萸	4 g	4		4	
山藥	4 g	4		4	
澤瀉	3 g	3			3
牡丹皮	3 g	3		3	
茯苓	3 g	3			3
藥材總量	25 g	25		11	14
賦形劑		少量 Starch (黏著劑)		加糊精 8.8g 定量至 25g	

表三、六味地黃丸濃縮製劑（含生藥製劑）

樣品編號	濃縮(07)		濃縮(08)		濃縮(09)		
	粉末(g)	萃取(g)	研粉(g)	萃取(g)	研粉(g)	萃取 A(g)	萃取 B(g)
熟地黃	2	6		8		8	
山茱萸	1	3		4	2.67	1.33	
山藥	1	3	2	2	4		
澤瀉	0.75	2.25	1.5	1.5		3	
牡丹皮	0.75	2.25	1.5	1.5			3 ^(a)
茯苓	0.75	2.25	1.5	1.5		3	
Total	6.25	18.75	6.5	18.5	6.67	15.33	3
製得乾浸膏		8.08		6.83		8.11	
賦形劑	加 Starch 至 18		加 Starch 至 18		加 Starch 至 18		
製劑1日量	18		18		18		

註：(a)先萃取牡丹皮，取出丹皮酚(paeonol)後再併入萃取 A 與其他藥材一起萃取。

表四、六味地黃丸濃縮製劑

樣品編號	濃縮(10)	濃縮(11)
製程配方	萃取 (g)	萃取 (g)
熟地黃	8	8
山茱萸	4	4
山藥	4	4
澤瀉	3	3
牡丹皮	3	3
茯苓	3	3
Total	25	25
製得乾浸膏	12.2	12.2
賦形劑	加 Starch 11.8	加 MCC 11.8
製劑 1 日量	24	24

四、試驗分配：

由五家實驗室(勝昌、科達、京都念慈菴、明通及莊松榮等五家藥廠實驗室以 A~E 代號表示)依表五各分配三~四個製劑，依表六之試驗條件及試驗間隔，進行一年的安定性試驗。

表五、每個實驗室執行試驗的樣品製劑分配表

實驗室代號 樣品名稱(編號)	A	B	C	D	E
甘草(01)					x
甘草(02)		x			
甘草(03)	x	x		x	
甘草(04)		x	x		x
六味地黃丸(05)	x				
六味地黃丸(06)	x				
六味地黃丸(07)				x	
六味地黃丸(08)				x	
六味地黃丸(09)			x		
六味地黃丸(10)			x	x	x
六味地黃丸(11)	x	x			x

表六、安定性試驗之儲存條件及試驗間隔計畫表

樣品儲存條件	初值	3M	6M	9M	12M
40±2°C/75±5%RH		X ^(*)	X ^(*)		
30±2°C/75±5%RH		X ^(*)	X	X	X ^(*)
25±2°C/60±5%RH		X ^(*)	X	X	X ^(*)
室溫室溼	X ^(*)	X ^(*)	X		X ^(*)

註：試驗項目為外觀性狀、乾燥減重、指標成分含量及微生物限量試驗。

(*)微生物試驗於第0個月、第3個月、第6個月加速試驗及第12個月執行。

五、分析方法確效

五家實驗室在進行樣品分析前已完成指標成分含量之分析方法確效，確認99年度完成確效之HPLC分析方法具有適當的再現性，能適用於選定之五家實驗室共同執行甘草及六味地黃丸樣品之指標成分分析。

(一)分析方法再現性確效用樣品之製備

1. 甘草樣品之製備：

1.1 甘草生藥粉：取甘草藥材研成粉末，過100mesh篩網，混合後均分為五等份。

1.2 甘草濃縮粉：取甘草藥材，加10倍水煮沸迴流60分鐘，趁熱過濾，重覆兩次；合併濾液，減壓濃縮至稠膏狀，加入等量之澱粉混合，乾燥後再研成粉末，過100mesh篩網，混合後均分為五等份。

2. 六味地黃丸樣品之製備：

2.1 六味地黃丸生藥粉：取熟地黃、山茱萸、澤瀉、山藥、茯苓、牡丹皮藥材，依處方比例稱量調配後研成粉末，過100mesh篩網，混合後均分為五等份。

2.2 六味地黃丸濃縮粉：取熟地黃、山茱萸、澤瀉、山藥、茯苓、牡丹皮藥材，依處方比例稱量調配後加10倍水煮沸迴流60分鐘，趁熱過濾，重覆兩次；合併濾液，減壓濃縮至稠膏狀，加入等量之澱粉混合，乾燥後再研成粉末，過100mesh篩網，混合後均分為五等份。

(二)分析方法之再現性確效：

1. 甘草：

1.1 標準品儲備溶液之配製

(1) Liquiritin標準品儲備溶液之配製

精確稱取Liquiritin對照標準品2.0mg，以70%甲醇溶解後定容至10.0mL。(其濃度為Liquiritin 200 µg/mL)

(2) Glycyrrhizin標準品儲備溶液之配製

精確稱取Glycyrrhizin對照標準品4.0mg，以70%甲醇溶解後定容至10.0mL。(其濃度為Glycyrrhizin 400 µg/mL)

1.2 檢品溶液之配製

稱取甘草檢品粉末約0.2g，精確稱重後，置於35mL 離心管中，加入70%甲醇30 mL，在超音波震盪器中震盪15分鐘，離心(5 min 3000rpm)，將上清液倒入100 mL 容量瓶中，殘留物再加70%甲醇30 mL，同上操作。重複萃取3次後合併3次上清液，以70%甲醇定量至100.0 mL，再從中取5.0mL加70%甲醇定量至10.0mL，混合均勻後經0.5µm 濾膜過濾，供作檢品溶液。

1.3 層析條件

Column : Cosmosil 5C18-AR- II , 4.6×250mm (5µm)

Column Temperature : 30°C

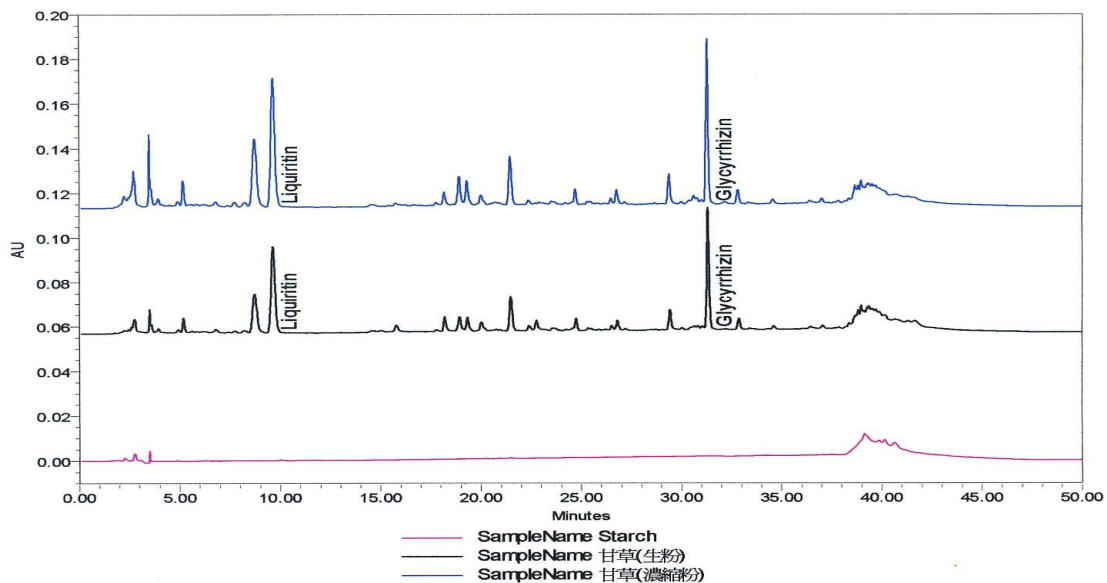
Injecting volume : 20µL

Detector : UV237nm

Flow rate : 1.0mL/min

Mobile phase : A : 0.03% H₃PO₄ in H₂O ; B : CH₃CN

Time(min)	A%	B%
0	81	19
8	81	19
35	50	50
36	20	80
43	81	19
50	81	19



1.4 合格標準：

實驗室內重覆精密度以相對標準偏差表示時其RSD不得大於3.0%，實驗室間之精密度再現性以相對標準偏差表示時其RSD不得大於6.0%。

1.5 確效結果：

(1) 甘草生藥粉

各實驗室重覆分析六次所得 Liquiritin 含量(表七)之廠內 RSD 落在 0.88%~2.86%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.81%。

各實驗室重覆分析六次所得 Glycyrrhizin 含量(表八)之 RSD 落在 0.64%~2.37%，全部 30 組數據之 RSD 為 4.66%。

(2) 甘草濃縮粉

各實驗室重覆分析六次所得 Liquiritin 含量(表九)之 RSD 落在 0.45%~1.60%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.91%。

各實驗室重覆分析六次所得 Glycyrrhizin 含量(表十)之 RSD 落在 0.46%~1.93%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.89%。

表七、甘草生藥粉之 Liquiritin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	1.202%	1.103%	1.285%	1.276%	1.190%
2	1.245%	1.089%	1.299%	1.222%	1.185%
3	1.217%	1.099%	1.290%	1.240%	1.177%
4	1.218%	1.109%	1.298%	1.318%	1.186%
5	1.219%	1.124%	1.317%	1.258%	1.151%
6	1.229%	1.101%	1.305%	1.228%	1.198%
Mean	1.222%	1.10 %	1.299%	1.257%	1.181%
SD	0.000143	0.000118	0.000114	0.000359	0.000165
RSD	1.7%	1.06%	0.88%	2.86%	1.40%
Mean	1.213%				
SD	0.000704				
RSD	5.81%				

表八、甘草生藥粉之 Glycyrrhizin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	3.743%	3.713%	3.814%	4.042%	3.654%
2	3.74 %	3.659%	3.854%	4.061%	3.597%
3	3.636%	3.697%	3.822%	3.962%	3.536%
4	3.687%	3.718%	3.869%	4.016%	3.521%
5	3.675%	3.720%	3.927%	4.187%	3.425%
6	3.703%	3.683%	3.87 %	3.986%	3.549%
Mean	3.699%	3.698%	3.860%	3.914%	3.547%
SD	0.000427	0.000238	0.000410	0.000956	0.000770
RSD	1.16%	0.64%	1.06%	2.37%	2.17%
Mean	3.766%				
SD	0.001756				
RSD	4.66%				

表九、甘草濃縮粉之 Liquiritin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	2.103%	1.827%	2.172%	2.162%	1.928%
2	2.105%	1.861%	2.167%	2.133%	1.921%
3	2.095%	1.862%	2.159%	2.152%	1.934%
4	2.157%	1.898%	2.154%	2.150%	1.962%
5	2.051%	1.896%	2.145%	2.198%	1.958%
6	2.099%	1.890%	2.155%	2.108%	1.940%
Mean	2.102%	1.872%	2.159%	2.150%	1.941%
SD	0.000337	0.000275	0.000097	0.000301	0.000163
RSD	1.60%	1.47%	0.45%	1.40%	0.84%
Mean	2.045%				
SD	0.001208				
RSD	5.91%				

表十、甘草濃縮粉之 Glycyrrhizin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	5.667%	5.52%	5.949	6.446%	5.530%
2	5.600%	5.342%	5.949%	6.289%	5.497%
3	5.571%	5.342%	5.910%	6.324%	5.557%
4	5.743%	5.435%	5.897%	6.306%	5.631%
5	5.419%	5.427%	5.884%	6.189%	5.583%
6	5.607%	5.406%	5.90 %	6.206%	5.519%
Mean	5.601%	5.367%	5.916%	6.293%	5.553%
SD	0.001081	0.000695	0.000270	0.000927	0.000487
RSD	1.93%	1.30%	0.46%	1.47%	0.88%
Mean	5.746%				
SD	0.003385				
RSD	5.89%				

2. 六味地黃丸：

2.1 標準品儲備溶液之配製

(1) Loganin 標準品儲備溶液之配製

精確稱取Loganin對照標準品2.5mg，以70% 甲醇溶解後定容至10.0mL。(其濃度為Loganin 250 µg/mL)

(2) Paeonol 標準品儲備溶液之配製

精確稱取Paeonol對照標準品5.0mg，以70% 甲醇溶解後定容至10.0mL。(其濃度為Paeonol 500 µg/mL)

(3) Paeoniflorin 標準品儲備溶液之配製

精確稱取Paeoniflorin 對照標準品5.0mg，以70% 甲醇溶解後定容至10.0mL。(其濃度為Paeoniflorin 500 µg/mL)

2.2 檢品溶液之配製

稱取檢品粉末約1.0g，精確秤重後，加70% 甲醇35mL，於超音波震盪器中震盪30分鐘，過濾，濾液加入70% 甲醇定容至50mL，混合均勻後經0.5µm濾膜過濾，供作檢品溶液。

2.3 層析條件

Column：Cosmosil 5C18-AR- II, 4.6×250mm (5µm)

Column Temperature：30°C

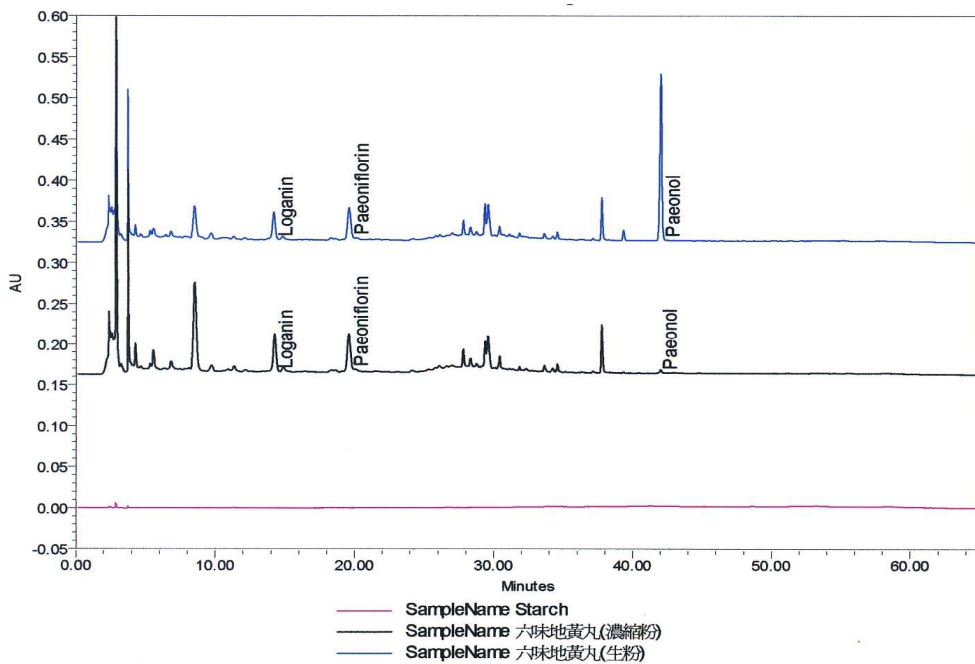
Injecting volume：20µL

Detector：UV237nm

Flow rate : 1.0mL/min

Mobile phase : A : 0.03% H₃PO₄ in H₂O ; B : CH₃CN

Time(min)	A%	B%
0	90	10
20	85	15
40	55	45
50	50	50
55	50	50
60	90	10
65	90	10



2.4 合格標準：

實驗室內重覆精密度以相對標準偏差表示時其 RSD 不得大於 3.0%，實驗室間之精密度再現性以相對標準偏差表示時其 RSD 不得大於 6.0%。

2.5 確效結果：

(1) 六味地黃丸生藥粉

各實驗室重複分析六次所得 Loganin 含量(表十一)之 RSD 落在 1.20%~1.69%，全部 30 組數據之 RSD 為 4.94%。各實驗室重複分析六次所得 Paeoniflorin 含量(表十二)之 RSD 落在 1.08%~2.76%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.18%。各實驗室重複分析六次所得 Paeonol 含量(表十三)之 RSD 落在 1.11%~2.52%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.51%。

(2) 六味地黃丸濃縮粉

各實驗室重複分析六次所得 Loganin 含量(表十四)之 RSD 落在 0.52%~1.64%，全部 30 組數據之 RSD 為 4.79%。各實驗室重複分析六次所得 Paeoniflorin 含量(表十五)之 RSD 落在 0.60%~2.08%，全部 30 組數據之 RSD 為 5.98%。各實驗室重複分析六次所得 Paeonol 含量(表十六)介於 0.013mg/g~ 0.128mg/g，其相對偏差相當大 (RSD=0.32%~17.91%)，全部 30 組數據之 RSD 為 62.06%；試驗偏差過大，不符合既定之確效標準，因此 Paeonol 不列為樣品(10)及樣品(11)濃縮粉之安定性指標成分，將不進行分析。

表十一、六味地黃丸生藥粉之 Loganin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	0.742 mg/g	0.787 mg/g	0.854 mg/g	0.789 mg/g	0.745 mg/g
2	0.755 mg/g	0.806 mg/g	0.846 mg/g	0.818 mg/g	0.738 mg/g
3	0.753 mg/g	0.784 mg/g	0.844 mg/g	0.800 mg/g	0.756 mg/g
4	0.730 mg/g	0.786 mg/g	0.822 mg/g	0.805 mg/g	0.753 mg/g
5	0.749 mg/g	0.799 mg/g	0.842 mg/g	0.823 mg/g	0.758 mg/g
6	0.746 mg/g	0.803 mg/g	0.842 mg/g	0.821 mg/g	0.732 mg/g
Mean	0.746 mg/g	0.794 mg/g	0.842 mg/g	0.810 mg/g	0.747 mg/g
SD	0.009	0.10	0.011	0.014	0.010
RSD	1.20%	1.23%	1.25%	1.69%	1.37%
Mean	0.788 mg/g				
SD	0.039				
RSD	4.94%				

表十二、六味地黃丸生藥粉之 Paeoniflorin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	1.545 mg/g	1.607 mg/g	1.781 mg/g	1.576 mg/g	1.560 mg/g
2	1.565 mg/g	1.705 mg/g	1.762 mg/g	1.628 mg/g	1.585 mg/g
3	1.520 mg/g	1.648 mg/g	1.728 mg/g	1.623 mg/g	1.540 mg/g
4	1.518 mg/g	1.98 mg/g	1.703 mg/g	1.586 mg/g	1.568 mg/g
5	1.494 mg/g	1.699 mg/g	1.734 mg/g	1.676 mg/g	1.544 mg/g
6	1.518 mg/g	1.681 mg/g	1.739 mg/g	1.686 mg/g	1.551 mg/g
Mean	1.527 mg/g	1.673 mg/g	1.741 mg/g	1.629 mg/g	1.558 mg/g
SD	0.025	0.038	0.027	0.045	0.017
RSD	1.61%	2.30%	1.56%	2.76%	1.08%
Mean	1.620 mg/g				
SD	0.084				
RSD	5.18%				

表十三、六味地黃丸生藥粉之 Paeonol 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	2.369 mg/g	2.285 mg/g	2.799 mg/g	2.482 mg/g	2.549 mg/g
2	2.444 mg/g	2.407 mg/g	2.752 mg/g	2.596 mg/g	2.578 mg/g
3	2.426 mg/g	2.331 mg/g	2.741 mg/g	2.573 mg/g	2.602 mg/g
4	2.423 mg/g	2.389 mg/g	2.668 mg/g	2.551 mg/g	2.543 mg/g
5	2.419 mg/g	2.402 mg/g	2.754 mg/g	2.658 mg/g	2.521 mg/g
6	2.445 mg/g	2.399 mg/g	2.732 mg/g	2.647 mg/g	2.565 mg/g
Mean	2.421 mg/g	2.369 mg/g	2.741 mg/g	2.584 mg/g	2.560 mg/g
SD	0.028	0.051	0.043	0.065	0.028
RSD	1.15%	2.15%	1.55%	2.52%	1.11%
Mean	2.535 mg/g				
SD	0.140				
RSD	5.51%				

表十四、六味地黃丸濃縮粉之 Loganin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	0.965 mg/g	1.085 mg/g	1.088 mg/g	1.062 mg/g	1.034 mg/g
2	0.968 mg/g	1.115 mg/g	1.075 mg/g	1.066 mg/g	1.027 mg/g
3	0.953 mg/g	1.098 mg/g	1.090 mg/g	1.076 mg/g	1.041 mg/g
4	0.965 mg/g	1.085 mg/g	1.064 mg/g	1.094 mg/g	1.038 mg/g
5	0.943 mg/g	1.096 mg/g	1.106 mg/g	1.078 mg/g	1.037 mg/g
6	0.973 mg/g	1.095 mg/g	1.059 mg/g	1.062 mg/g	1.041 mg/g
Mean	0.961 mg/g	1.095 mg/g	1.080 mg/g	1.073 mg/g	1.036 mg/g
SD	0.011	0.011	0.018	0.012	0.005
RSD	1.16%	1.00%	1.64%	1.14%	0.52%
Mean	1.049 mg/g				
SD	0.050				
RSD	4.79%				

表十五、六味地黃丸濃縮粉之 Paeoniflorin 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	1.718 mg/g	1.953 mg/g	2.050 mg/g	1.916 mg/g	1.736 mg/g
2	1.784 mg/g	1.982 mg/g	2.010mg/g	1.908 mg/g	1.746 mg/g
3	1.800 mg/g	1.976 mg/g	2.052 mg/g	1.882 mg/g	1.743 mg/g
4	1.775 mg/g	1.959 mg/g	1.954 mg/g	1.916 mg/g	1.744 mg/g
5	1.748 mg/g	1.956 mg/g	1.988 mg/g	1.922 mg/g	1.720 mg/g
6	1.755 mg/g	1.971 mg/g	1.966 mg/g	1.876 mg/g	1.716 mg/g
Mean	1.763 mg/g	1.966 mg/g	2.003 mg/g	1.903 mg/g	1.734 mg/g
SD	0.029	0.012	0.042	0.019	0.013
RSD	1.65%	0.60%	2.08%	1.01%	0.75%
Mean	1.874 mg/g				
SD	0.112				
RSD	5.98%				

表十六、六味地黃丸濃縮粉之 Paeonol 再現性確效結果

實驗室	A Lab.	B Lab.	C Lab.	D Lab.	E Lab.
1	0.096 mg/g	0.009 mg/g	0.040 mg/g	0.128 mg/g	0.055 mg/g
2	0.096 mg/g	0.014 mg/g	0.041 mg/g	0.128 mg/g	0.054 mg/g
3	0.053 mg/g	0.012 mg/g	0.043 mg/g	0.128 mg/g	0.055 mg/g
4	0.097 mg/g	0.013 mg/g	0.041 mg/g	0.129 mg/g	0.056 mg/g
5	0.096 mg/g	0.013 mg/g	0.043 mg/g	0.128 mg/g	0.057 mg/g
6	0.098 mg/g	0.016 mg/g	0.038 mg/g	0.128 mg/g	0.056 mg/g
Mean	0.096 mg/g	0.013 mg/g	0.041 mg/g	0.128 mg/g	0.056 mg/g
SD	0.001	0.002	0.002	0.000	0.001
RSD	0.76%	17.91%	4.63%	0.32%	1.89%
Mean	0.067 mg/g				
SD	0.041				
RSD	62.06%				

參、結果與討論

一、評估「中藥藥品安定定試驗基準」草案之適用性：

本計畫依據「中藥藥品安定定試驗基準」草案要求，改變現行之三個溫度之加速試驗條件，採用 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%\text{RH}$ 之一個條件進行六個月共三點試驗；試驗結果顯示，至少要有三點試驗數據之結果方能推測產品之品質指標的安定性趨勢。因此，若要以基準草案之最低要求，在完成三個月加速試驗後就提出申請藥品查驗登記，其試驗設計必須為三個月至少有三點試驗數據；這些要求都在基準草案中有規範；將來若公告實施，預期將可適用。此外，本計畫將長期試驗所規定可擇一採用的三個儲存條件（室溫室濕、 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\%\text{RH}$ 、 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%\text{RH}$ ）同時納入，試驗結果顯示各品之三種儲存條件所得結果大都非常相似；因此，對一般藥品而言，基準草案中規定三個條件擇一採用應屬適當。屆時，藥廠可依其產品在全球市場銷售的區域之要求，選擇適用的條件來進行安定性長期試驗，試驗之結果將可同時符合於國內外之規定。

基準中有關中藥安定性試驗項目之建議；由於現行品管項目有些產品已被要求須進行指標成分含量測定及微生物限量管制，因此，本計畫乃針對這些過去沒被要求試驗的項目，依「中藥藥品安定定試驗基準」草案的規定進行試驗；試驗結果顯示，被選定的品管指標成分雖不能認定為有效成分，但以成分品質之均一及一致性而言，都具有評價其製劑安定性的意義；因此，基準中所建議執行試驗之含量測定項目，應包含已訂定指標成分含量規格者之指標成分含量試驗，且其失效之標準則與一般抽提物含量一樣，採用「超出規格範圍」為顯著變化之認定標準。

二、安定性試驗結果：

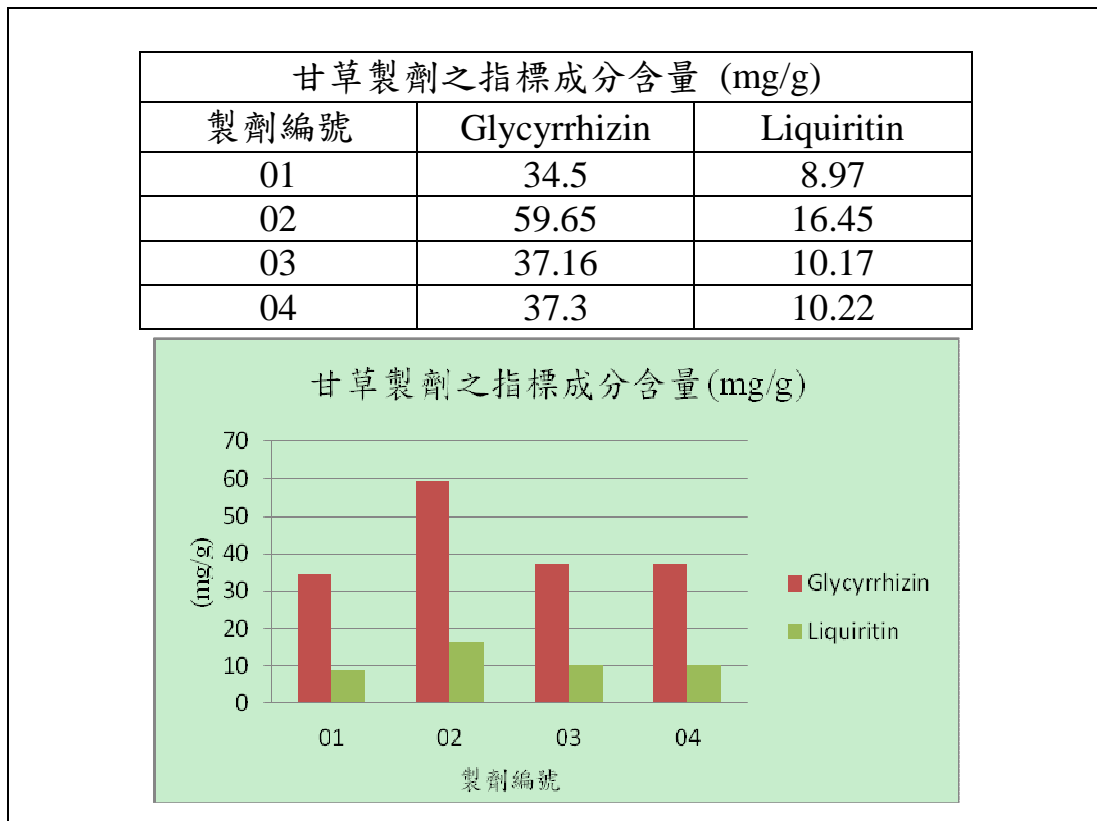
本計畫以製劑的品管指標成分及微生物試驗之總生菌數試驗作為安定性指標，探討目前廣泛被使用的 HDPE 瓶包裝材質的適當性，及不同製程配方對製劑安定性的影響。試驗結果詳述如下：

（一）安定性試驗初值：

1. 甘草製劑之初值討論：（表十七、表十八）

含甘草生藥粉末之(01)及(02)方，其總灰分、酸不溶性灰分及微生物總生菌數比(03)及(04)有顯著較多之情況。(02)之成分含量特別高，係為其每公克中所含有的藥材量是(03)或(04)的 1.3 倍左右。

表十七、各甘草製劑之指標成分含量



表十八、各甘草製劑之試驗初值

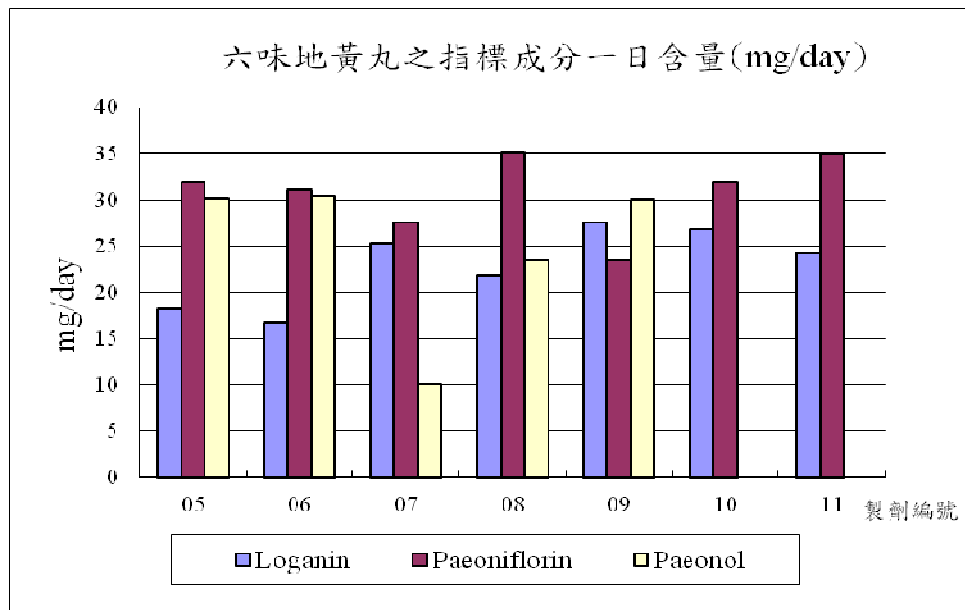
	甘草(01)	甘草(02)	甘草(03)			甘草(04)		
甘草(萃取)		1.35			1.35			1.35
甘草浸膏		0.56			0.56			0.56
甘草末	1	0.44						
Starch					0.44			
MCC								0.44
	1	2	3A	3B	3C	4A	4B	4C
乾燥減重(%)	6.14	6.29	5.36	5.22	3.05	2.81	3.62	3.23
總灰分(%)	5.89	6.9	3.4	3.86	3.46	3.77	3.63	3.69
酸不溶性灰分(%)	0.70	0.84	0.39	0.39	0	0.28	0.33	0.07
稀醇抽提物(%)	36.28	57.06	33.06	33.93	35.11	35.25	37.47	40.26
水抽提物(%)	31.20	62.57	40.44	39.38	40.56	39.42	41.84	44.48
TLC鑑別	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass
總重金屬(ppm)	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
Pb (ppm)	0.16	nd	nd	0.6	0.68	nd	nd	0.26
Cd (ppm)	0.05	nd	nd	nd	0.01	nd	nd	nd
As (ppm)	0.21	0.1	nd	0.1	0.21	0.06	nd	nd
Hg (ppm)	nd	nd	nd	0.002	0.03	nd	nd	nd
Cu (ppm)	7.04	5.89	1.23	1.49	0.89	1.44	1.33	1.5
	1	2	3A	3B	3C	4A	4B	4C
Liquiritin (mg/g)	8.97	16.45	9.48	10.82	10.2	9.92	10.53	10.2
Glycyrrhizin (mg/g)	34.1	59.65	34.53	41.79	35.16	36.08	38.19	37.63
	1	2	3A	3B	3C	4A	4B	4C
總生菌數 cfu/g	15000000	320000	33000	240	11000	72000	50500	45000
大腸桿菌	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
沙門氏菌	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

2. 六味地黃丸製劑之初值討論：(表十九、表二十)

- 2.1 (05)及(06)為生藥製劑，一日飲片量 25g 製成品亦為 25g，因此屬非濃縮製劑；二者每公克中含有等量之藥材，因此其成分含量應相似，與實際試驗結果相符合；唯其中(06)含有水溶性之糊精，因此其抽提物含量多出許多。
- 2.2 (07)及(08)為含生藥之濃縮製劑，二者之製程相似，其單位含有藥材量相同，但二者含有不同比例及不同量之生藥粉末；試驗結果顯示二者抽提物含量相近，但指標成分含量有明顯差異，顯示含有的生藥粉末配比與量的差異是造成含量差異的關鍵。
- 2.3 (09)方為含有生藥之濃縮製劑，製程中將牡丹皮另外萃取，取出丹皮酚後回加入最終之粉體中。結果顯示其抽提物含量與(07)/(08)相似，但指標成分含量則有顯著增加。由此顯示製程設計的差異對製劑有重要意義。
- 2.4 (10)及(11)為純水萃取之濃縮製劑，採用相同製程及不同賦形劑（分別為 Starch 及 MCC），分別由三家實驗室進行試驗，其結果顯示有一家實驗室 10C 及 11C 之數據偏差較大，若排除此偏差數據，可知(10)及(11)之結果相似，其中 paeonol 之含量太低，其分析結果僅供參考不列入評估。
- 2.5 綜合 07~11 五個濃縮製劑的分析結果，顯示製程配方設計的顯著意義；所有製劑的一日飲片量相同，均為 25 公克，但試驗結果（表十九）所呈現的指標成分一日含量之差異卻相當大；其中(10)與(11)製劑之 paeonol 幾乎完全漏失。因此，要使製劑中含有相當量的 paeonol，就必須運用生藥粉末調製，或者採用特殊回收揮發性成分的製程，才能達成目標。

表十九、各六味地黃丸製劑之指標成分含量

六味地黃丸之指標成分一日含量 (mg/day)			
製劑編號	Loganin	Paeoniflorin	Paeonol
05	18.18	31.86	30.24
06	16.74	31.14	30.42
07	25.2	27.54	10.08
08	21.78	35.1	23.58
09	27.54	23.58	30.06
10	26.88	31.92	
11	24.24	35.04	



表二十、六味地黃丸製劑之試驗初值

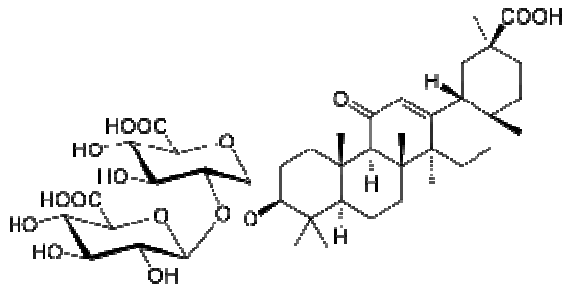
六味地黃丸--	(05)	(06)	(07)	(08)	(09)	(10)			(11)		
萃取藥材量		14.0 g	18.75 g	18.5 g	18.33 g	25 g			25 g		
浸膏		5.2 g	8.08 g	6.83 g	8.11 g	12.2 g			12.2 g		
生藥末	25 g	11.0 g	6.25 g	6.5 g	6.67 g						
Starch			3.67 g	4.67 g	3.22 g	11.8 g					
MCC									11.8 g		
糊精		8.8 g									
	(05)	(06)	(07)	(08)	(09)	10A	10B	10C	11A	11B	11C
乾燥減重(%)	4.4	4.3	3.44	3.27	7.17	5.25	5.08	4.45	1.38	2.69	2.73
總灰分(%)	4.18	2.98	3.38	3.4	3.22	2.39	2.65	2.62	2.63	2.6	2.57
酸不溶性灰分(%)	0.84	0.54	0.71	0.71	0.47	0.2	0.28	0.11	0.26	0.29	0.07
稀醇抽提物(%)	39.54	57.73	45.29	45.69	44.33	37.84	38.3	39.71	39.6	37.19	40.67
水抽提物(%)	41.55	67.09	49.64	50.19	47.41	40.12	41	42.93	36.49	38.98	41.65
TLC鑑別	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass	pass
總重金屬(ppm)	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
Pb (ppm)	1.02	0.72	4.88	4.58	nd	nd	nd	0.28	0.49	nd	0.25
Cd (ppm)	0.11	0.07	0.65	0.65	nd	nd	nd	0.04	0.04	nd	0.04
As (ppm)	0.29	0.23	0.26	nd	nd	nd	0.25	ND	0.2	0.1	ND
Hg (ppm)	0.03	0.01	0.06	0.07	nd	nd	0.01	ND	0.01	nd	0.04
Cu (ppm)	2.43	1.53	1.94	1.44	2.4	nd	0.45	0.48	0.37	0.5	0.57
Loganin (mg/g)	1.01	0.93	1.4	1.21	1.53	1.21	1.17	0.97	0.99	1.07	0.97
Paeoniflorin (mg/g)	1.77	1.73	1.53	1.95	1.31	1.45	1.4	1.15	1.64	1.58	1.16
Paeonol (mg/g)	1.68	1.69	0.56	1.31	1.67	0.01	0.002	0.01	0.09	0.01	0.01
總生菌數(cfu/g)	250	480	255	230	56500	5850	6300	7700	670	11000	3500
大腸桿菌	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
沙門氏菌	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(二)加速試驗及長期試驗結果：

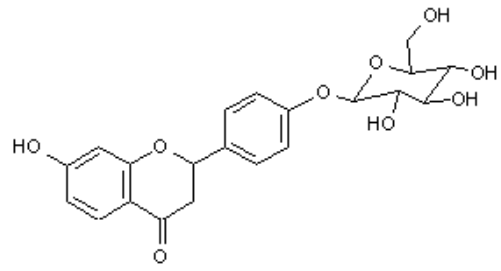
1. 甘草製劑：

四個甘草製劑(01~04)的指標成分 Glycyrrhizin 及 Liquiritin 的安定性良好（表二十一~表三十六），都沒有顯著變化。總生菌數有隨時間減少之趨勢，顯示產品分裝容器的密閉性良好，在低水分的乾燥環境下可有效抑制微生物生長，甚至促使其自然滅亡。

其中甘草(02)的濃度特別高，顯示以生藥末調製的優勢；唯其有總生菌數過多的現象，此缺點或許可透過特殊的製程設計來改善。對甘草(03) 與甘草(04)來說，雖使用不同的賦形劑(澱粉或結晶性纖維素)，製劑的安定性品質並沒有明顯的差異。



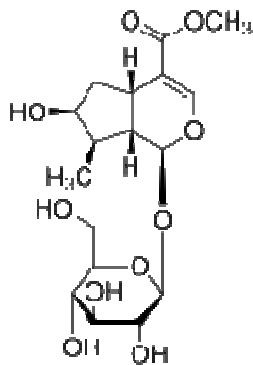
Glycyrrhizin



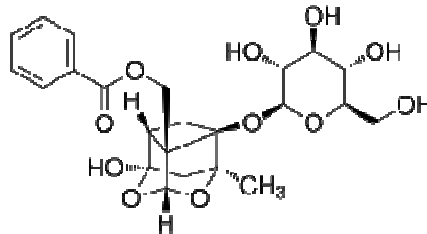
Liquiritin

2. 六味地黃丸製劑：

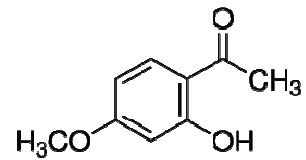
七個六味地黃丸製劑包括非濃縮製劑(05)與(06)方，及濃縮製劑(07)~(11)方；正常情況下，分別選定山茱萸之 Loganin 及牡丹皮之 Paeoniflorin 及 Paeonol 品管指標成分為製劑之安定性指標成分。但，第(10)及(11)方在製劑中僅測得相當微量的 Paeonol 成分，因此這兩個製劑只以 Loganin 及 Paeoniflorin 為指標成分。



Loganin



Paeoniflorin



Paeonol

由指標成分的分子結構特性可以了解，Loganin 與 Paeoniflorin 在水萃取製程中應有不錯的移行率，並於濃縮後保留在濃縮液中；Paeonol 的疏水性特性會與水產生共沸而隨蒸汽餾出或於濃縮時隨水蒸發而排出。

因此採用不同的製程時，可得到明顯差異的成分含量值。由其對 Paeonol 成分的安定性試驗結果，顯示製程配方中採用牡丹皮生藥粉末調製者有較好的安定性；可見對某些成分，例如丹皮酚等屬於疏水性的成分而言，利用其藥材本身的高纖維特性進行製劑配方，其實是不錯的方法，既可得到不錯的成分含量，且能增加製劑的安定性。

- 2.1 比較六味地黃丸製劑(05)與(06)方（表三十七~表四十四），(05)為常見之傳統純生藥製劑，(06)為經過配方製程設計之含生藥製劑，但試驗結果顯示極為相似；其中丹皮酚(Paeonol)對熱具有的可昇華特性，使其在加速試驗後分別迅速降解至 63%與 73%，其他儲存條件的降解情況也相當顯著；另外，芍藥苷(Paeoniflorin)在這兩個方劑上也看到相似的降解趨勢，都減少了將近 20%。至於番木鱉苷(Loganin)則均呈現相當穩定的狀態。
- 2.2 比較六味地黃丸含生藥之濃縮製劑(07)與(08)方(表四十五~表五十二)，這兩個製劑均為含生藥濃縮製劑；雖然二方之調製生藥粉末的方式不同，但二者的安定性試驗結果並沒有太大差異；試驗結果，(07)方的丹皮酚(Paeonol)含量在第三個月時顯示有增加現象，但隨後幾個月的數據都呈現穩定狀態，因此可以認定該成分並沒有顯著變化。整體看來，這兩個方的安定性情況相似；除 Loganin 的含量均隨時間呈現些微的下降趨勢，paeoniflorin 及 Paeonol 含量則呈現較為穩定的趨勢。由此顯示，似乎以生藥粉末調製六味地黃丸濃縮製劑可有效幫助成分的安定性。
- 2.3 六味地黃丸濃縮製劑(09)方的特殊製程設計係考量藥材理化性質特性，不僅取用生藥末調製，也在製程中回收牡丹皮藥材的揮發性成分 paeonol，再加回製劑中；這個製劑配方運用了回收揮發成分的特殊製程，但並沒有進一步運用特殊賦形劑之配方技術來調製，因此，在安定性試驗結果上看到回收 加入製劑的丹皮酚，很快就又揮散掉了；其他成分則並沒有顯著變化。(表五十三~表五十六)
- 2.4 六味地黃丸濃縮製劑(10)及(11)方，使用不同的賦形劑（澱粉或結晶性纖維素）製造，採用完全一樣的一般性全水萃製程設計，因此這兩個方劑的丹皮酚(Paeonol)無法有效的被萃取出來；兩個方劑的指標成分只有 Loganin 及 Paeoniflorin，其與本計畫之其他六味地黃丸製劑有明顯的差異，由此可見製程設計對中藥製劑的重要性；而這兩個製劑的安定性試驗結果均顯示其指標成分的穩定性並沒有顯著變化。(表五十六~表六十三)
- 2.5 參考美國膳食補充品之安定性試驗指引(Stability Testing Guideline for Dietary Supplements)之 Shelf -life Study report

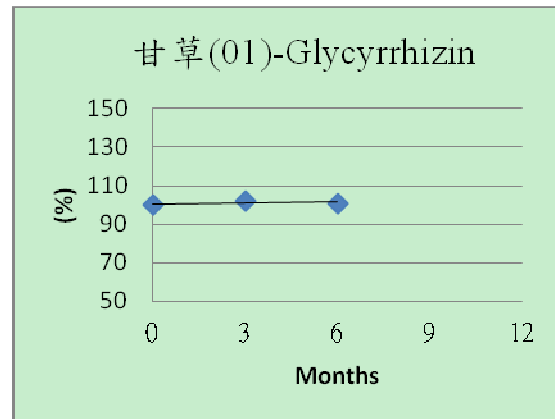
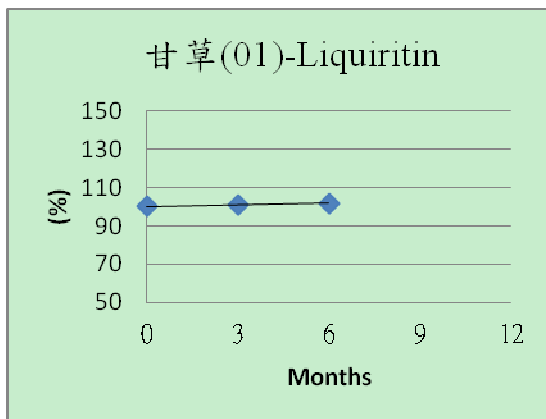
範例⁽³⁾之格式，將所有製劑的試驗結果分別製作報告，分列如後；呈現的內容包括產品的一般資訊，包括產品名稱、劑型、產品編號、製造日期、批量、容器封蓋（註明分裝容器之材質）、儲存條件及試驗時間，此外，除了需將試驗結果數據表列出來，並將含量分析結果以適當的趨勢變化圖表示。

表二十一、甘草(01)_加速試驗結果

產品名稱：甘草粉(生藥)	劑 型：散劑
產品編號：01	製造日期：2010年11月
批 量：2.5 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				8.97 mg/g	34.10 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	Pass	6.14	100	100	1.5*10 ⁷
2011/3/1	3	Pass	6.68	100	101.96	6.4*10 ⁵
2011/5/30	6	Pass	7.07	101	101.03	4.7*10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

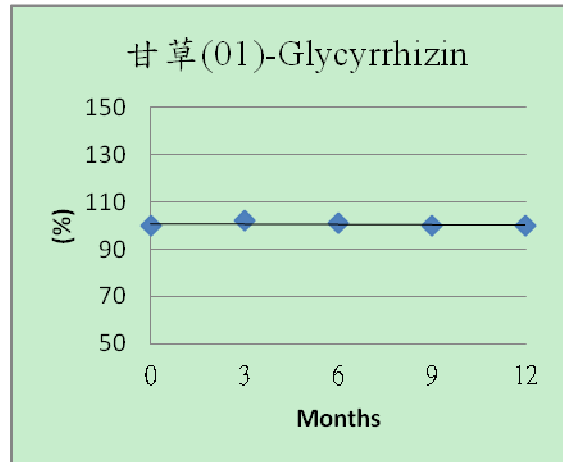
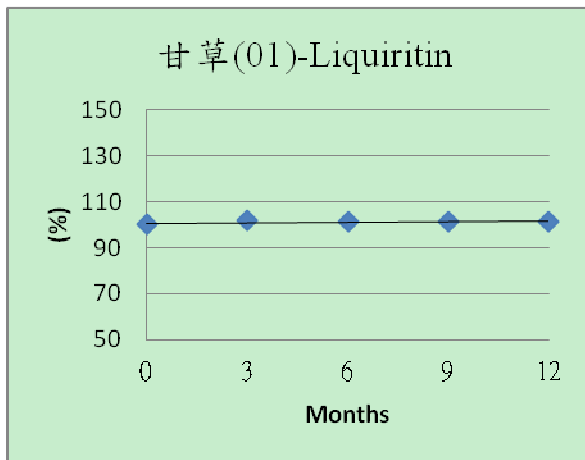


表二十二、甘草(01)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：甘草粉(生藥)	劑 型：散劑
產品編號：01	製造日期：2010年11月
批 量：2.5 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				8.97 mg/g	34.10 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.14	100	100	1.5×10 ⁷
2011/3/1	3	pass	6.4	101.78	102.02	8.7×10 ⁶
2011/5/30	6	pass	6.76	101.34	100.91	
2011/9/1	9	pass	6.75	101.45	100.15	
2011/12/1	12	pass	7.02	101.23	99.85	7.5×10 ⁶

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

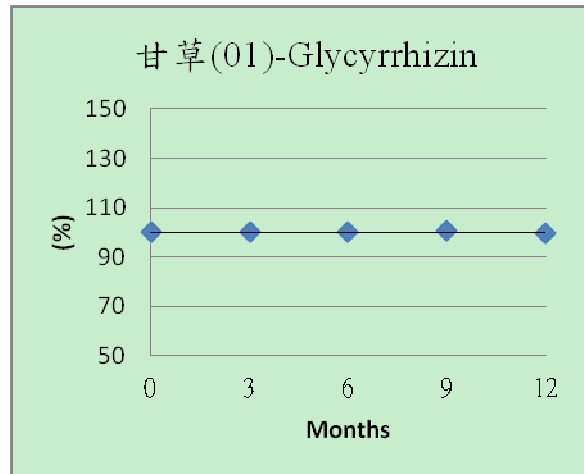
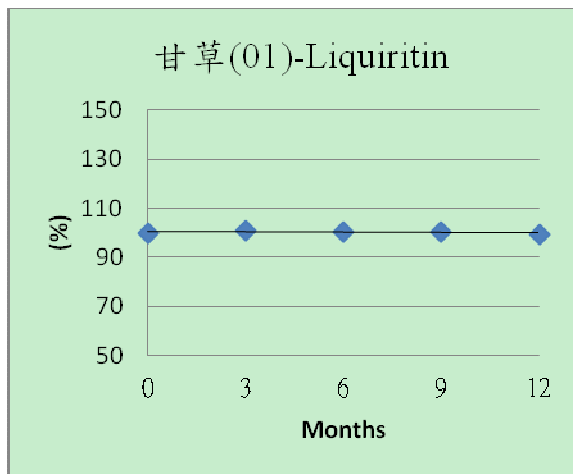


表二十三、甘草(01)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：甘草粉(生藥)	劑 型：散劑
產品編號：01	製造日期：2010年11月
批 量：2.5 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				8.97 mg/g	34.10 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.14	100	100	1.5×10 ⁷
2011/3/1	3	pass	6.29	101	100.06	7.2×10 ⁶
2011/5/30	6	pass	6.78	100.33	100.09	
2011/9/1	9	pass	6.65	100.45	100.44	
2011/12/1	12	pass	6.68	99.55	99.68	6.2×10 ⁶

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表二十四、甘草(01)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草粉(生藥)

劑 型：散劑

產品編號：01

製造日期：2010年11月

批 量：2.5 kg

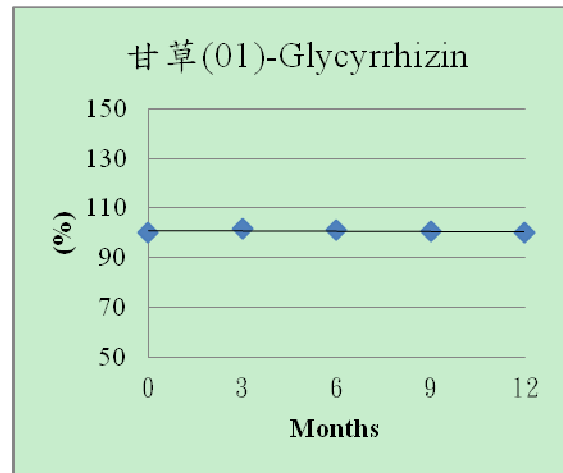
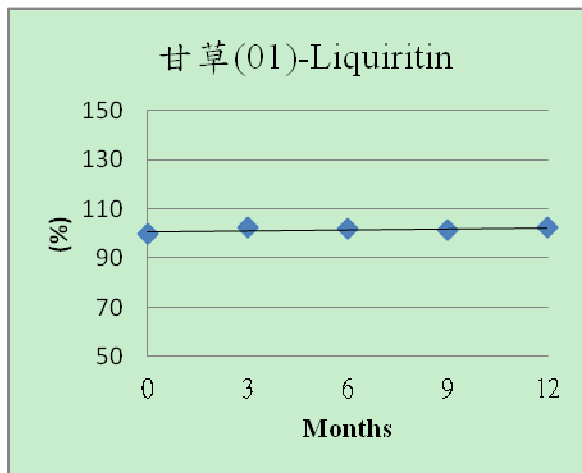
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				8.97 mg/g	34.10 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.14	100	100	1.5×10 ⁷
2011/3/1	3	pass	6.6	102.34	101.79	4.3×10 ⁵
2011/5/30	6	pass	7.06	102.01	101.23	
2011/9/1	9	pass	6.99	101.23	100.56	
2011/12/1	12	pass	7.23	102.34	100.06	6.4×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

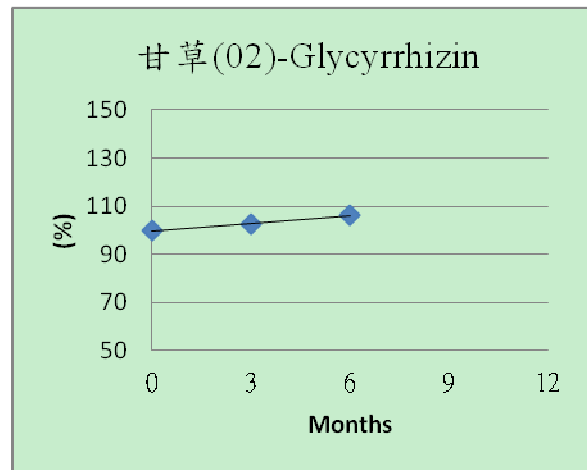
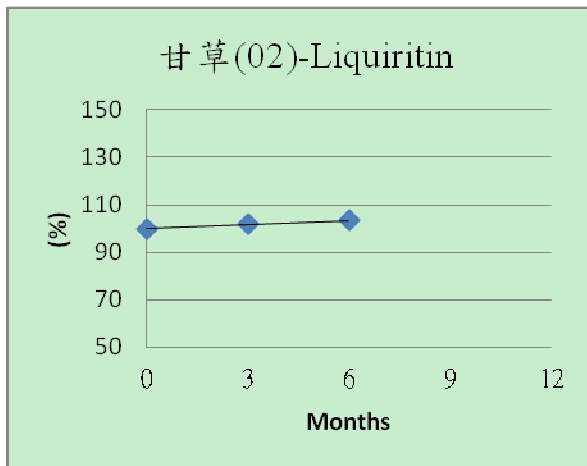


表二十五、甘草(02)_加速試驗結果

產品名稱：甘草	劑型：濃縮細粒
產品編號：02	製造日期：2010年11月
批量：3.41 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				16.45 mg/g	59.65 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.29	100	100	3.2×10 ⁵
2011/3/1	3	pass	6.57	102.1	102.65	1.2×10 ⁵
2011/5/30	6	pass	6.52	103.28	106.32	3.6×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

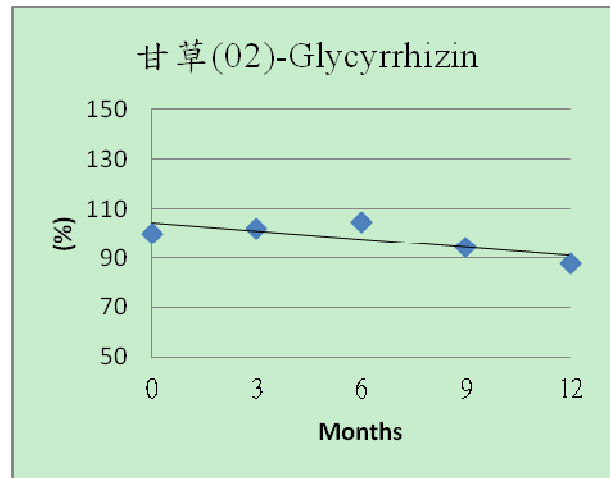
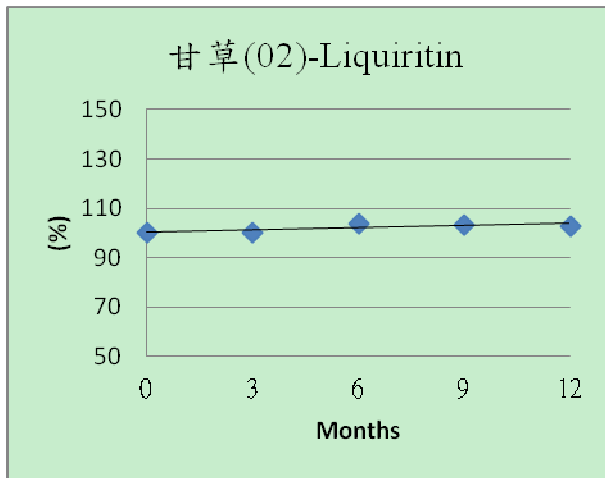


表二十六、甘草(02)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：02	製造日期：2010年11月
批 量：3.41 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				16.45 mg/g	59.65 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.29	100	100	3.2×10 ⁵
2011/3/1	3	pass	6.07	100.12	102.26	1.8×10 ⁵
2011/5/30	6	pass	5.95	103.71	104.83	
2011/9/1	9	pass	6.16	103.34	94.1	
2011/12/1	12	pass	5.85	102.92	87.62	6.3×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

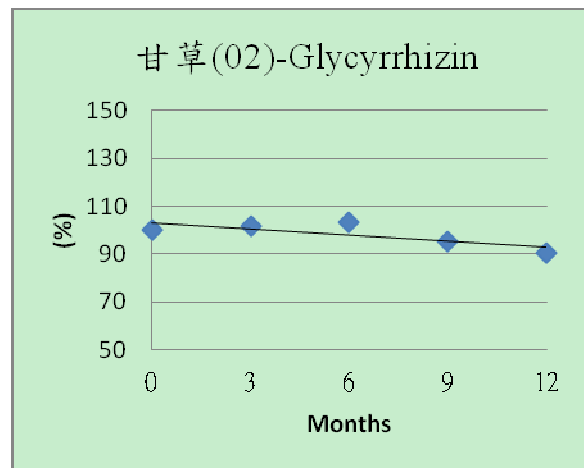
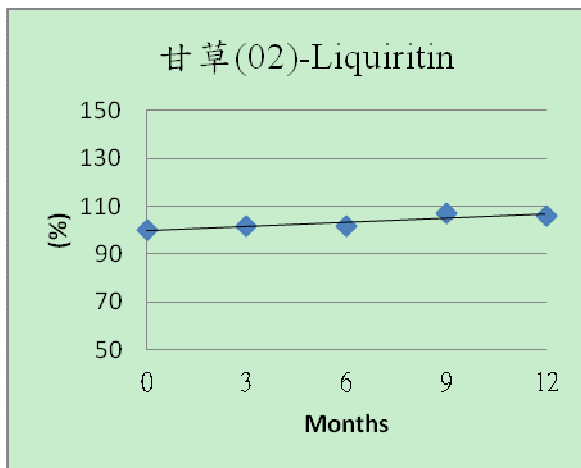


表二十七、甘草(02)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：甘草
 劑 型：濃縮細粒
 產品編號：02
 製造日期：2010年11月
 批 量：3.41 kg
 容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
 儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH
 試驗時間：第 0、3、6、9 及 12 個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				16.45 mg/g	59.65 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.29	100	100	3.2×10 ⁵
2011/3/1	3	pass	5.95	101.64	101.46	1.7×10 ⁵
2011/5/30	6	pass	5.81	101.82	103.07	
2011/9/1	9	pass	6.12	106.87	95.26	
2011/12/1	12	pass	5.75	105.85	90.63	7.9×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

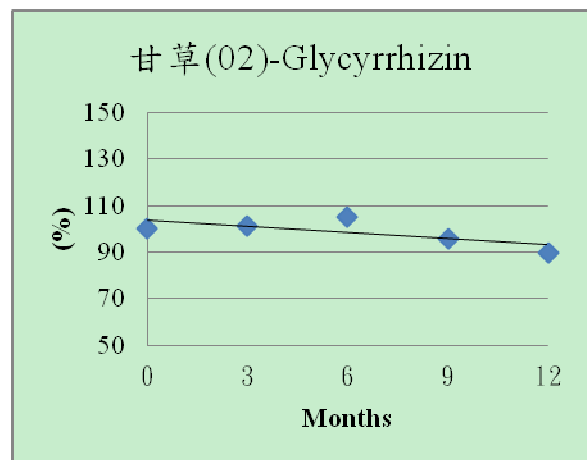
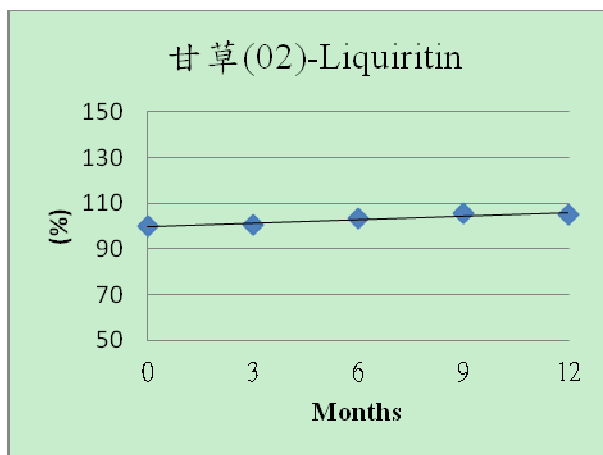


表二十八、甘草(02)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑型：濃縮細粒
產品編號：02	製造日期：2010年11月
批量：3.41 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				16.45 mg/g	59.65 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	cfu/g
2010/12/1	0	pass	6.29	100	100	3.2×10 ⁵
2011/3/1	3	pass	5.9	100.3	101.48	1.1×10 ⁵
2011/5/30	6	pass	5.94	103.38	105.38	
2011/9/1	9	pass	5.91	105.41	95.78	
2011/12/1	12	pass	6.77	105.05	89.86	7.9×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

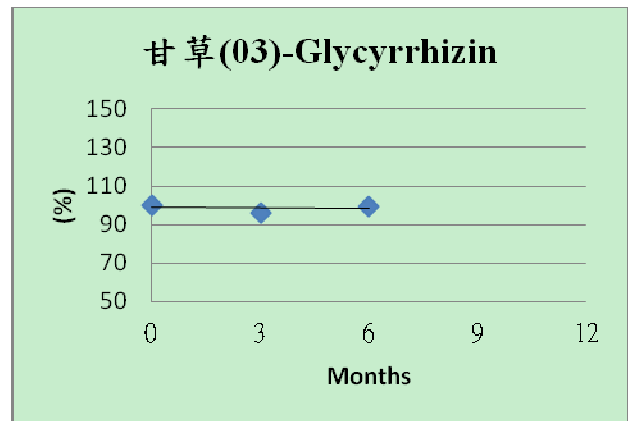
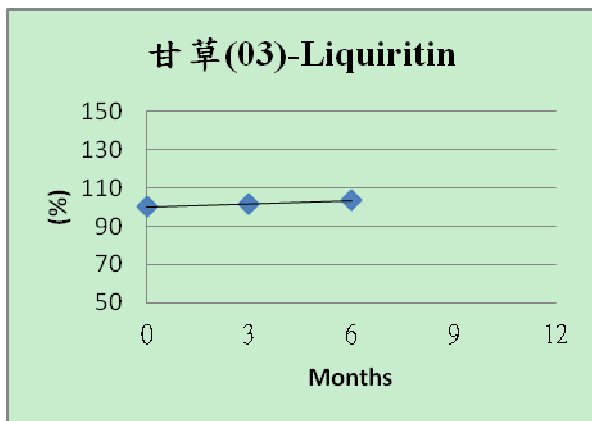


表二十九、甘草(03)_加速試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：03	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.17 mg/g	37.16 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	4.54±1.30	100±6.59	100±10.82	2.4×10 ² ~3.3×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	5.01±0.67	101.51±8.58	96.30±7.33	8.2×10 ³ ~2.7×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	5.50±0.92	103.74±6.51	99.34±6.73	3.6×10 ² ~2.8×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

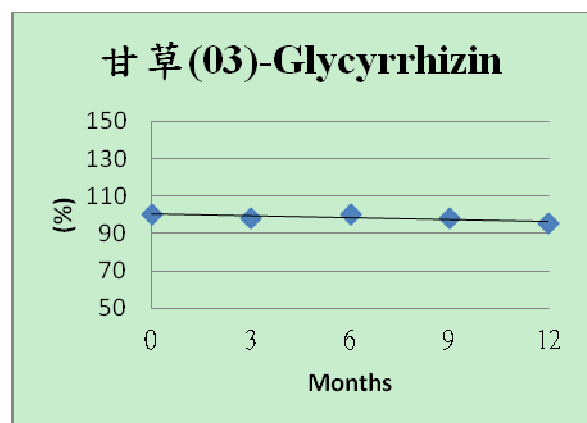
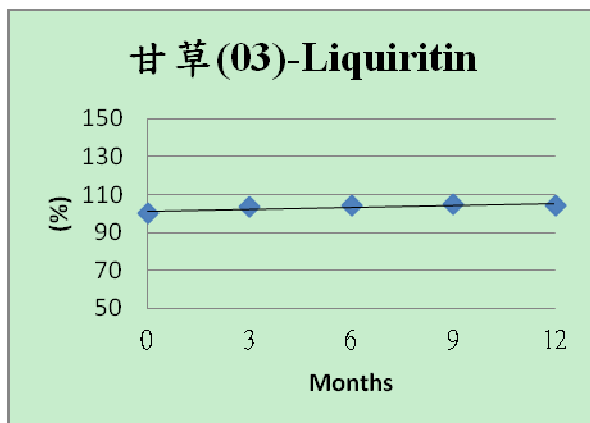


表三十、甘草(03)_室溫試濕之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：03	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.17 mg/g	37.16 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	$< 10^5$ cfu/g
2010/12/1	0	pass	4.54±1.30	100±6.59	100±10.82	$2.4 \times 10^2 \sim 3.3 \times 10^4$
2011/3/1	3	pass	4.86±0.75	103.41±8.09	98.05±7.13	$7.6 \times 10^3 \sim 3.1 \times 10^4$
2011/5/30	6	pass	4.72±0.92	104.49±5.16	99.95±5.72	
2011/9/1	9	pass	4.60±0.98	105.21±5.39	97.83±3.81	
2011/12/1	12	pass	5.17±0.81	104.13±6.17	95.17±12.04	$4.8 \times 10^2 \sim 2.5 \times 10^4$

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

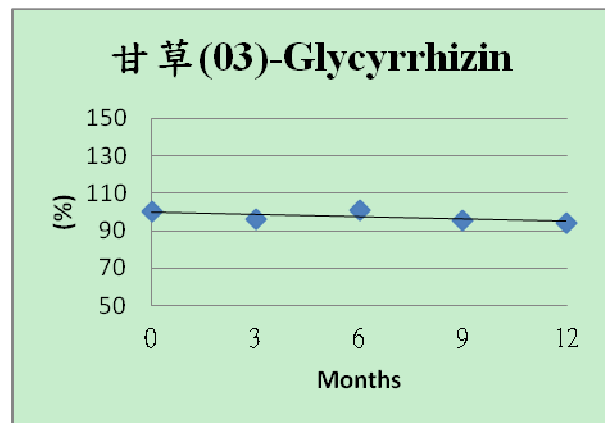
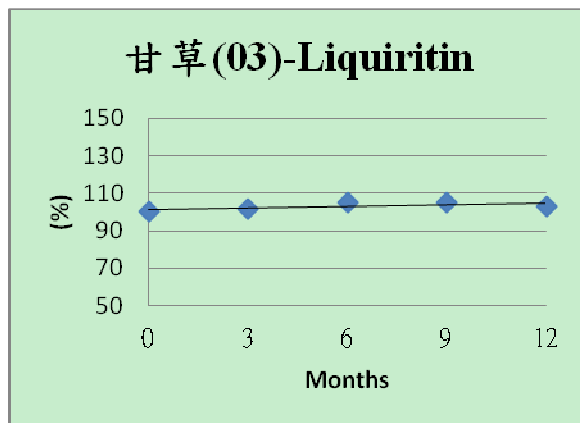


表三十一、甘草(03)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：03	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.17 mg/g	37.16 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	4.54±1.30	100±6.59	100±10.82	2.4×10 ² ~3.3×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	4.63±0.61	101.70±7.11	96.10±4.76	1.1×10 ⁴ ~1.6×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	4.73±0.60	105.15±5.15	101.14±6.68	
2011/9/1	9	pass	4.68±0.59	105.34±4.03	95.57±3.24	
2011/12/1	12	pass	5.18±0.89	102.82±4.34	94.20±10.14	2.2×10 ² ~2.7×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

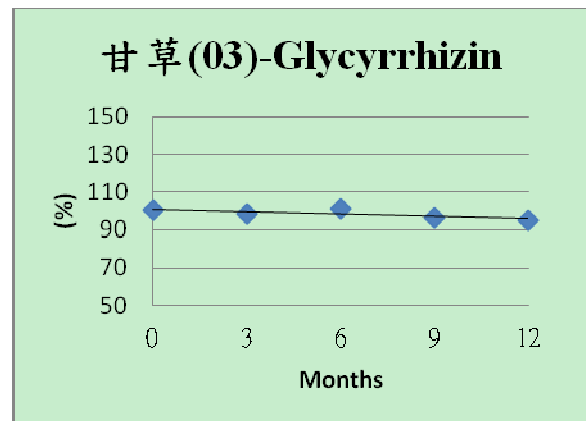
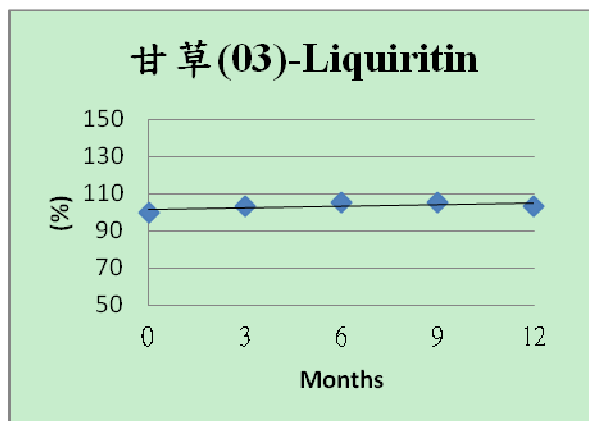


表三十二、甘草(03)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：03	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.17 mg/g	37.16 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	4.54±1.30	100±6.59	100±10.82	2.4×10 ² ~3.3×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	4.88±0.44	103.54±9.16	97.89±7.62	1.1×10 ⁴ ~3.4×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	5.06±0.72	105.38±4.05	101.09±6.69	
2011/9/1	9	pass	4.86±0.76	105.67±3.07	96.14±6.73	
2011/12/1	12	pass	5.64±0.73	103.21±5.54	95.13±11.29	4.3×10 ² ~2.7×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

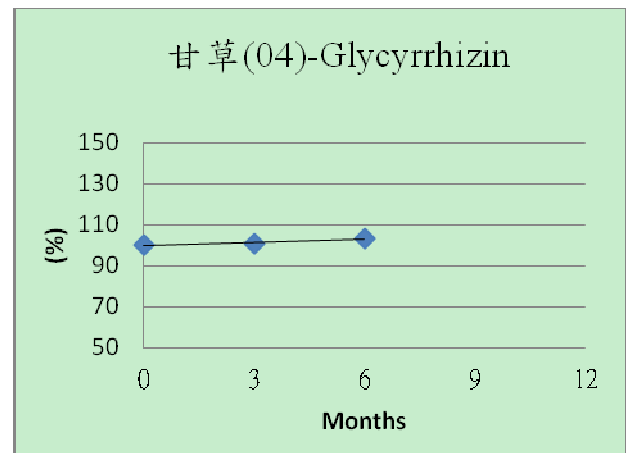
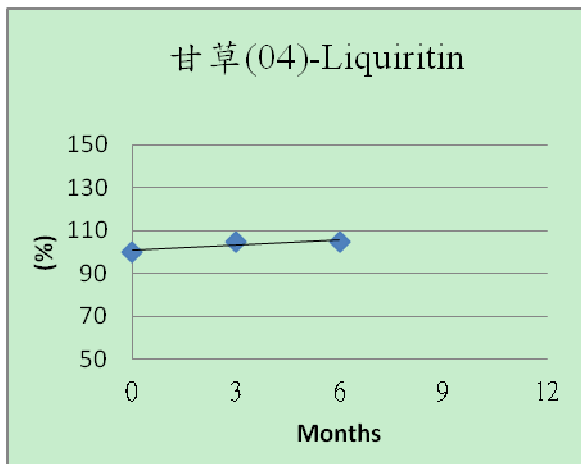


表三十三、甘草(04)_加速試驗結果

產品名稱：甘草	劑型：濃縮細粒
產品編號：04	製造日期：2010年11月
批量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.22 mg/g	37.30 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	3.22±0.41	100±2.99	100±2.93	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.60±0.49	104.57±11.30	100.53±3.12	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	4.16±0.47	104.70±7.48	103.01±2.87	3.7×10 ⁴ ~5.8×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

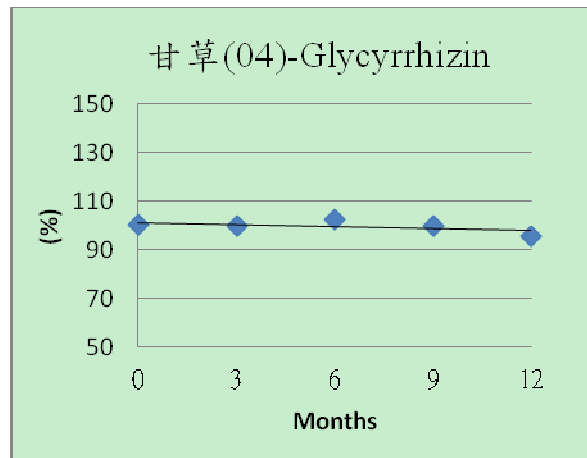
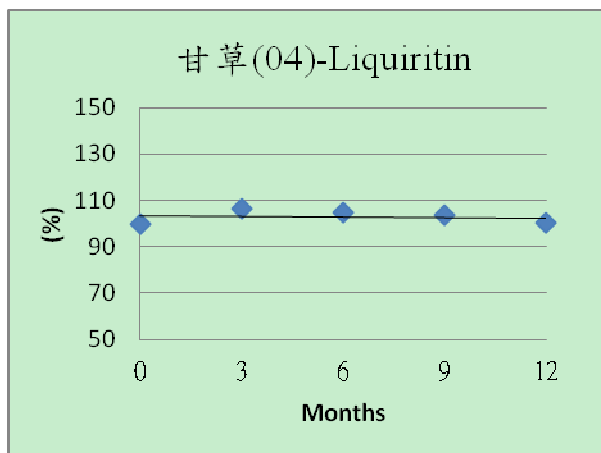


表三十四、甘草(04)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：04	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.22 mg/g	37.30 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	3.22±0.41	100±2.99	100±2.93	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.40±0.52	106.33±6.66	99.81±1.48	6.1×10 ³ ~4.3×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	3.53±0.31	104.86±7.71	102.21±2.08	
2011/9/1	9	pass	3.62±0.15	103.36±3.26	99.71±0.52	
2011/12/1	12	pass	3.69±0.32	100.33±0.80	95.59±8.27	3.7×10 ⁴ ~6.5×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

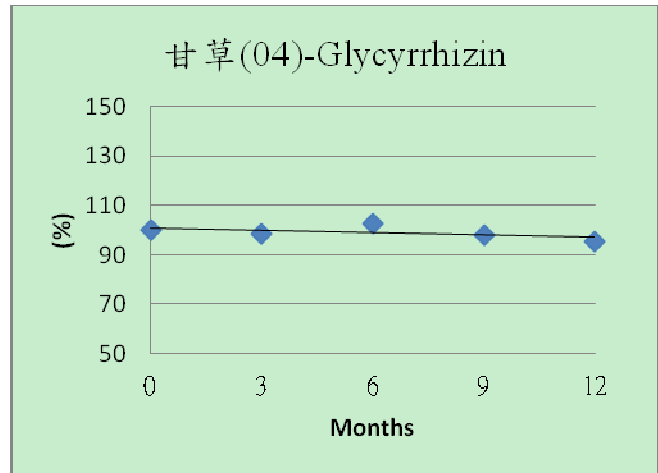
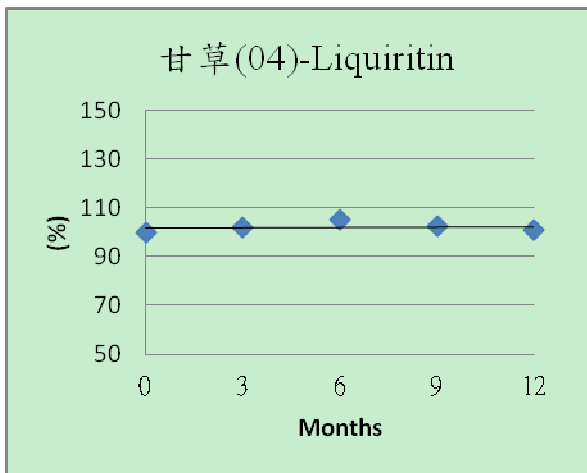


表三十五、甘草(01)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑 型：濃縮細粒
產品編號：04	製造日期：2010年11月
批 量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH	試驗時間：第 0, 3, 6, 9, 及 12 個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.22 mg/g	37.30 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	3.22±0.41	100±2.99	100±2.93	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.38±0.5	102.12±8.33	98.45±1.34	6.1×10 ³ ~4.3×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	3.67±0.4	105.02±7.51	102.53±3.1	
2011/9/1	9	pass	3.87±0.61	102.41±3.73	98.24±1.84	
2011/12/1	12	pass	4.01±0.55	100.75±1.68	95.50±7.21	3.4×10 ⁴ ~6.1×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

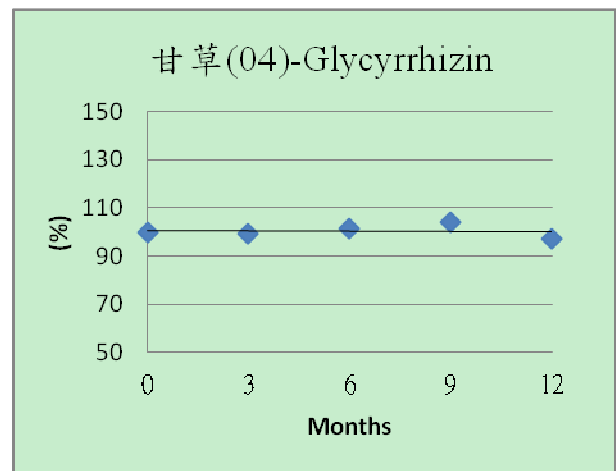
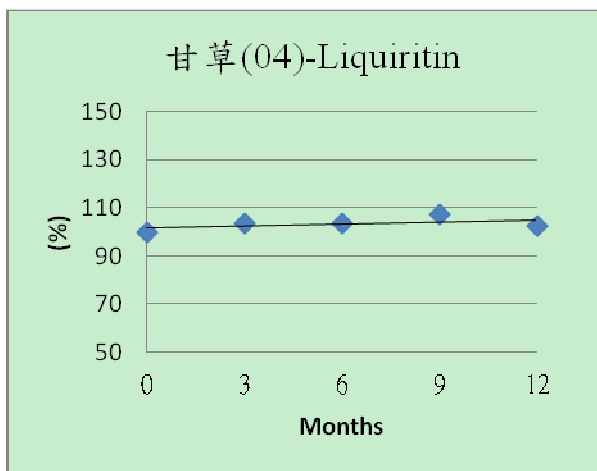


表三十六、甘草(04)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：甘草	劑型：濃縮細粒
產品編號：04	製造日期：2010年11月
批量：10.0 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Liquiritin(%)	Glycyrrhizin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				10.22 mg/g	37.30 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/1	0	pass	3.22±0.41	100±2.99	100±2.93	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.37±0.48	103.65±9.78	99.37±2.77	6.1×10 ³ ~4.3×10 ⁴
2011/5/30	6	pass	3.39±0.45	103.49±6.26	101.64±2.48	
2011/9/1	9	pass	3.88±0.39	107.21±8.62	103.96±3.88	
2011/12/1	12	pass	4.21±0.28	102.35±2.59	97.19±9.10	3.0×10 ⁴ ~6.4×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



表三十七、六味地黃丸(05)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：05

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

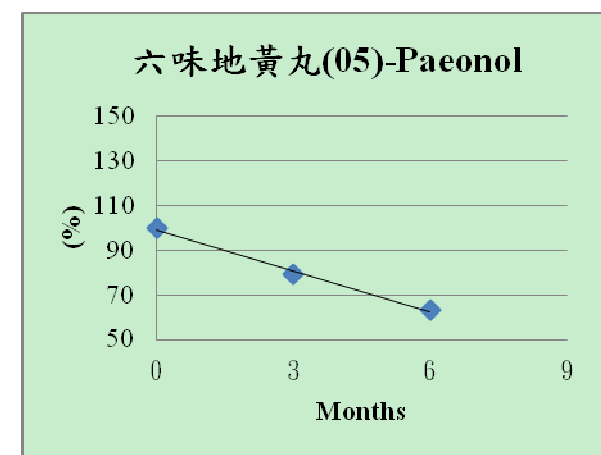
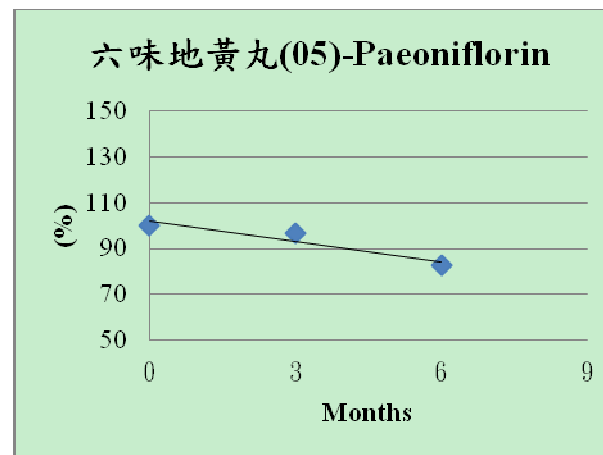
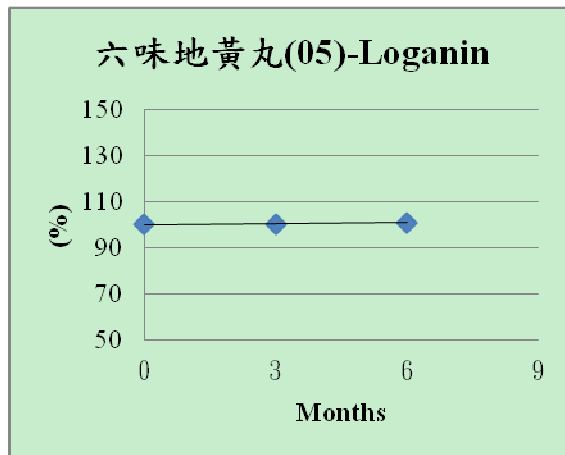
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.77 mg/g	1.68 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.4	100	100	100	250
2011/3/1	3	pass	4.5	100	96.61	79.17	390
2011/5/31	6	pass	4.64	101	82.49	63.1	130

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表三十八、六味地黃丸(05)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：05

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

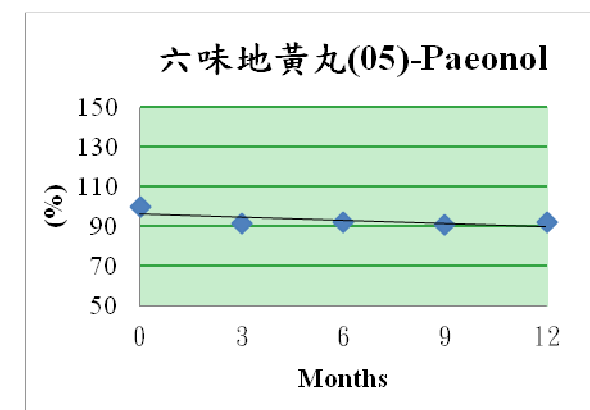
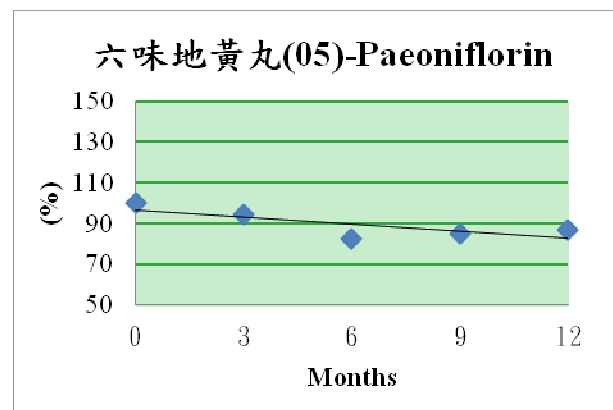
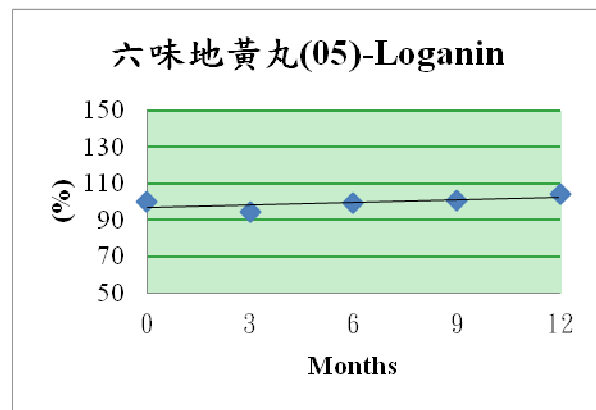
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：室溫室濕

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.77 mg/g	1.68 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.40	100	100	100	250
2011/3/1	3	pass	4.48	94.06	94.35	91.07	700
2011/5/31	6	pass	4.25	99.01	82.49	92.26	
2011/8/31	9	pass	4.37	100.99	84.75	90.48	
2011/11/30	12	pass	4.59	103.96	87.01	92.26	70

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表三十九、六味地黃丸(05)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：05

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

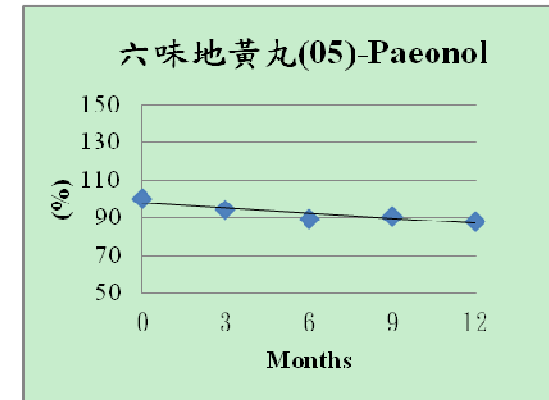
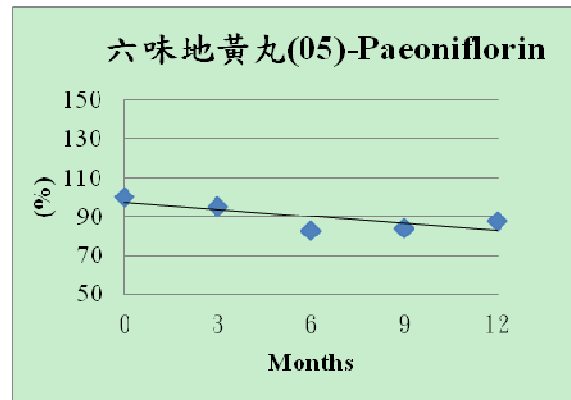
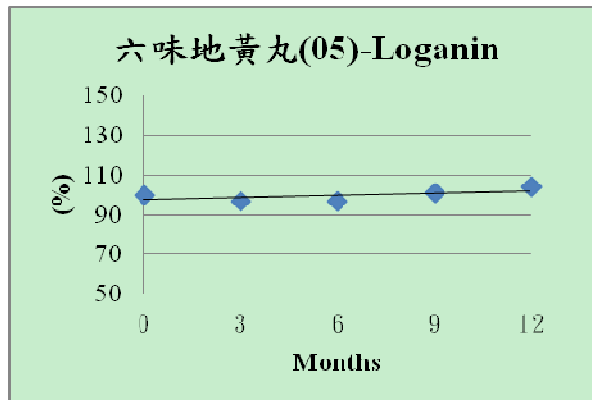
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.77 mg/g	1.68 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.4	100	100	100	250
2011/3/1	3	pass	4.85	97.03	95.48	94.05	600
2011/5/31	6	pass	4.25	97.03	83.05	89.29	
2011/8/31	9	pass	3.90	100.99	84.18	90.48	
2011/11/30	12	pass	4.62	103.96	87.57	88.10	230

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十、六味地黃丸(05)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：05

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

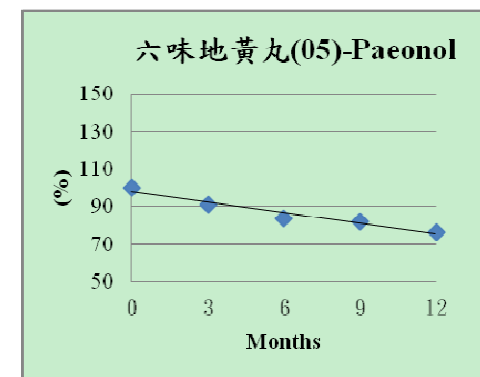
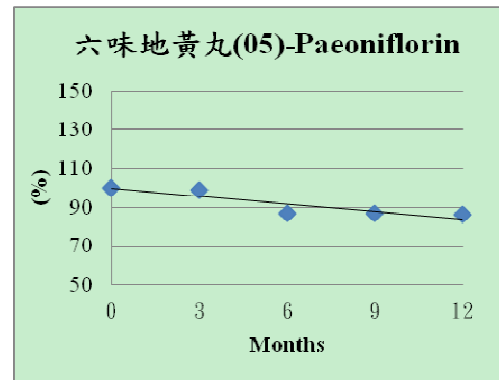
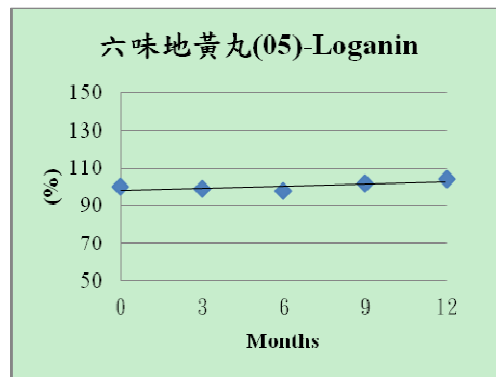
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.77 mg/g	1.68 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.4	100	100	100	250
2011/3/1	3	pass	5.53	99.01	98.87	91.07	600
2011/5/31	6	pass	4.71	98.02	87.01	83.93	
2011/8/31	9	pass	4.28	101.98	87.01	82.14	
2011/11/30	12	pass	5.18	103.96	86.44	76.19	60

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

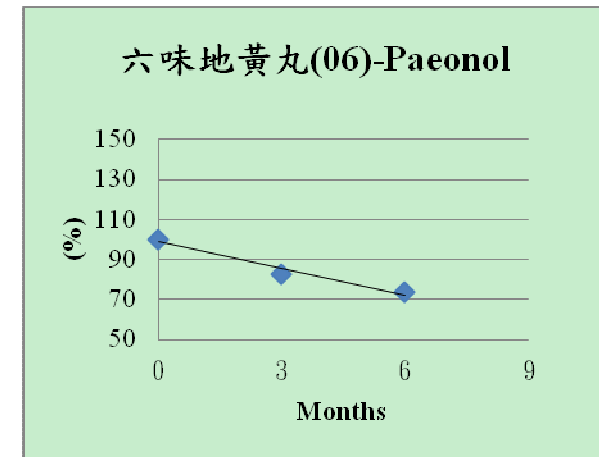
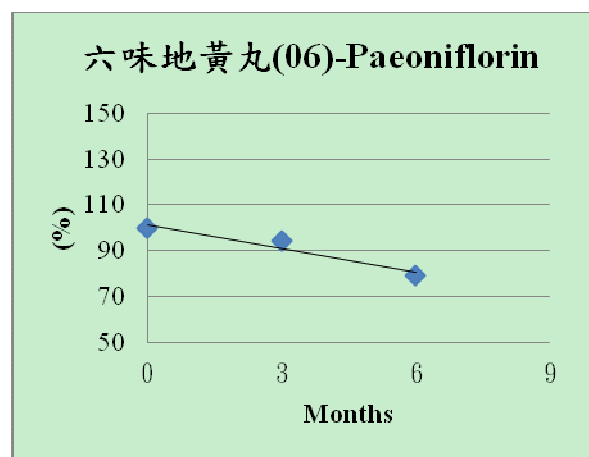
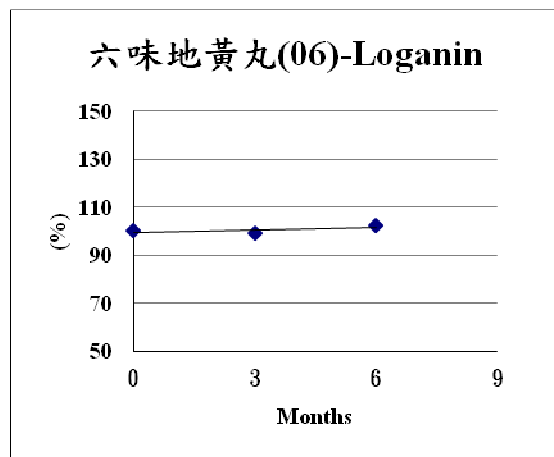


表四十一、六味地黃丸(06)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：06	製造日期：2010年11月
批 量：3.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				0.93 mg/g	1.73 mg/g	1.69 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.3	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	4.29	98.92	94.22	82.84	170
2011/5/31	6	pass	4.11	102.15	79.19	73.37	400

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

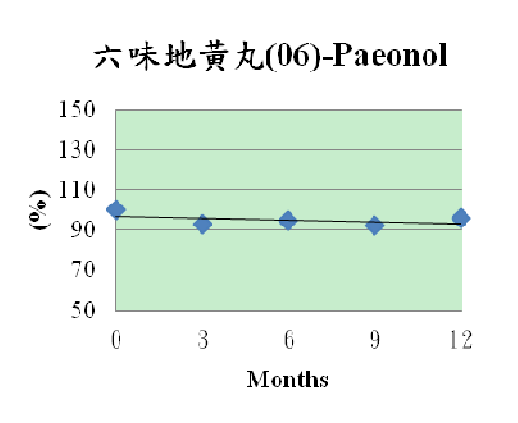
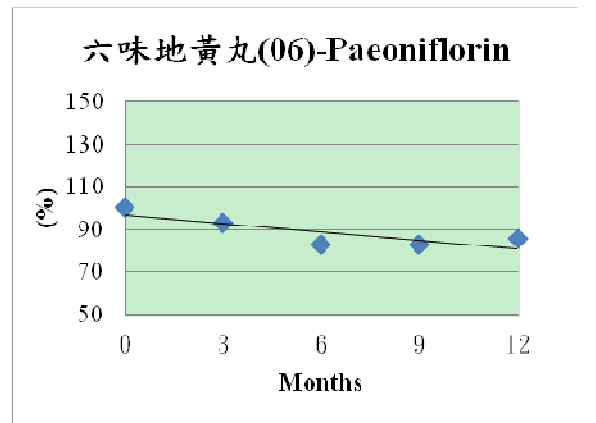
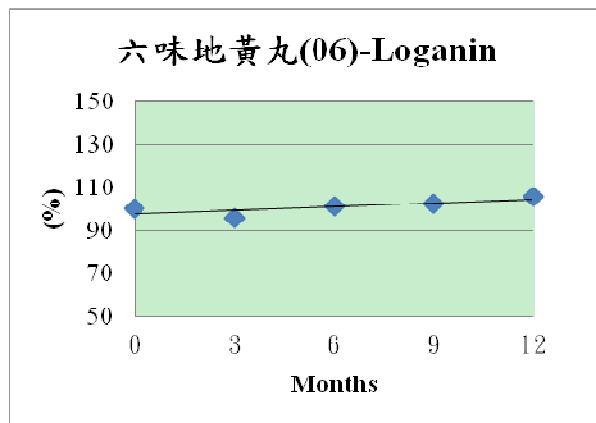


表四十二、六味地黃丸(06)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：06	製造日期：2010年11月
批 量：3.0 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第 0、3、6、9 及 12 個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				0.93 mg/g	1.73 mg/g	1.69 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.3	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	3.83	95.7	93.06	92.9	800
2011/5/31	6	pass	3.6	101.08	82.66	94.67	
2011/8/31	9	pass	3.99	102.15	82.66	92.31	
2011/11/30	12	pass	4.01	105.38	85.55	95.86	110

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十三、六味地黃丸(06)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：06

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

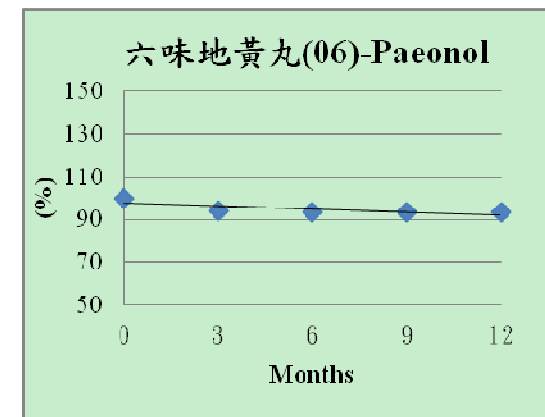
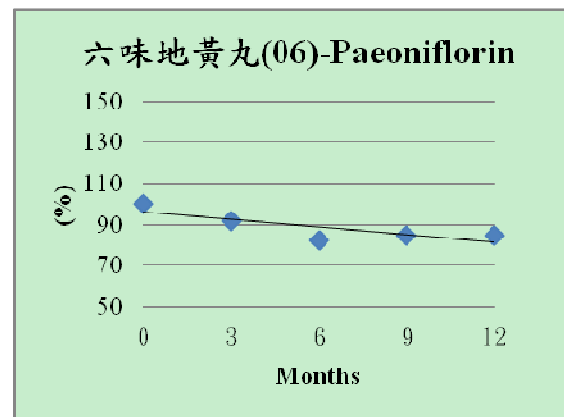
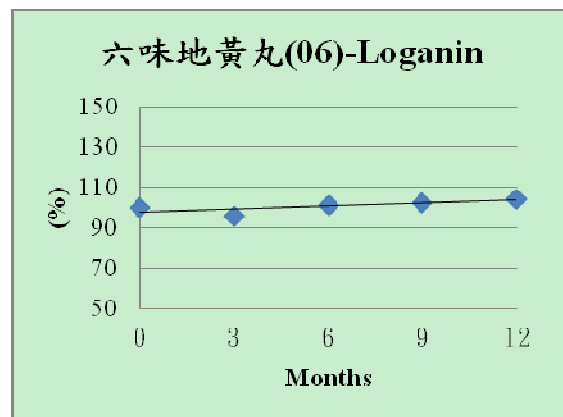
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				0.93 mg/g	1.73 mg/g	1.69 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.3	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	3.94	95.7	91.91	94.08	900
2011/5/31	6	pass	3.64	101.08	82.66	93.49	
2011/8/31	9	pass	3.82	102.15	84.97	93.49	
2011/11/30	12	pass	3.98	104.3	84.97	93.49	200

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十四、六味地黃丸(06)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：06

製造日期：2010年11月

批 量：3.0 kg

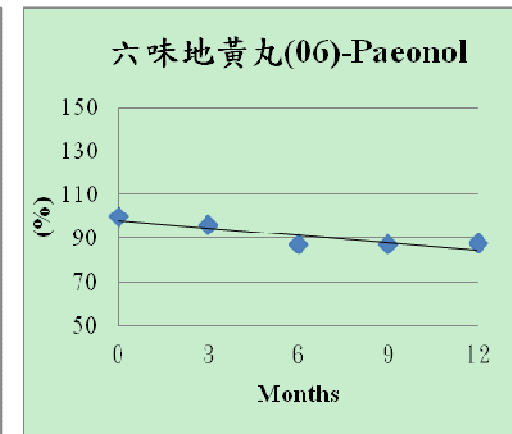
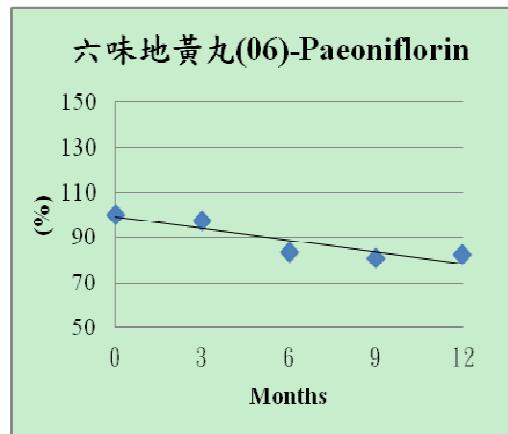
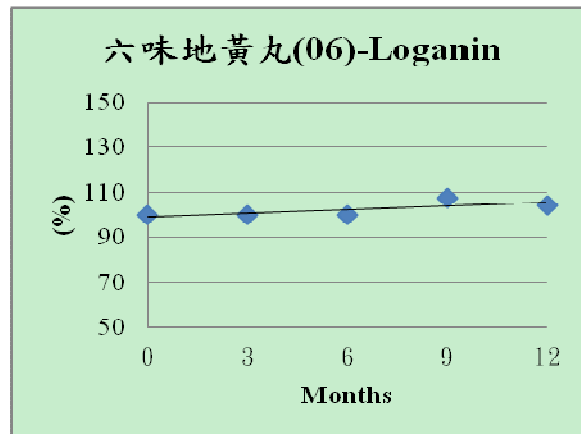
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				0.93 mg/g	1.73 mg/g	1.69 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.3	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	4.03	100	97.69	95.86	400
2011/5/31	6	pass	4.05	100	83.82	86.98	
2011/8/31	9	pass	3.56	107.53	80.92	86.98	
2011/11/30	12	pass	4.23	104.3	82.66	87.57	320

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十五、六味地黃丸(07)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：07

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

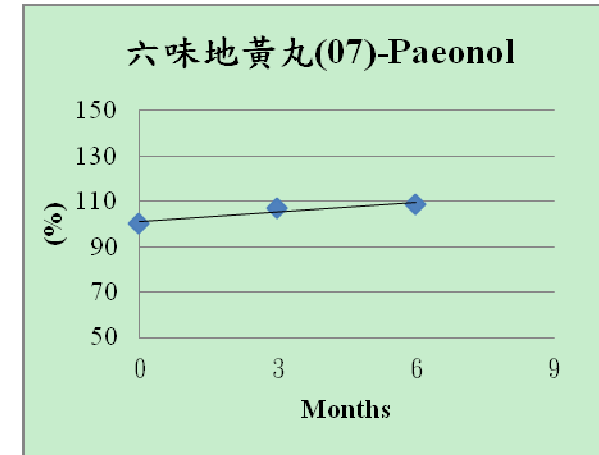
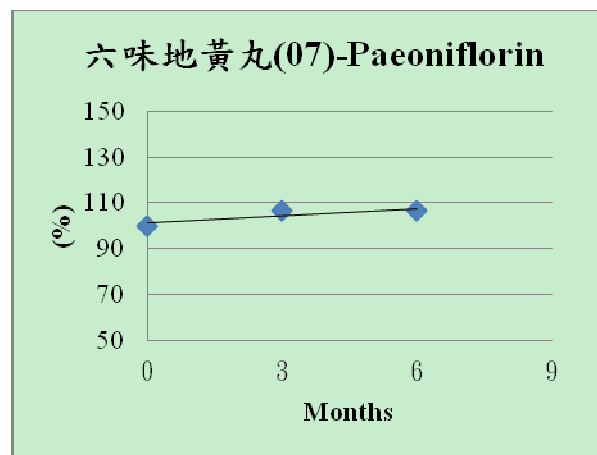
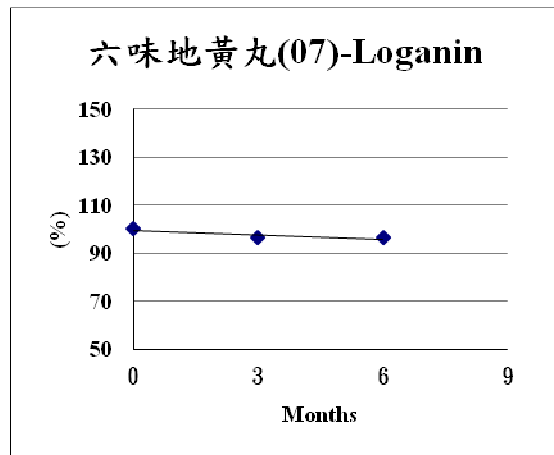
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.40 mg/g	1.53 mg/g	0.56 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.44	100	100	100	255
2011/3/1	3	pass	3.48	96.43	106.54	107.14	700
2011/5/31	6	pass	3.55	96.43	106.54	108.93	400

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十六、六味地黃丸(07)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：07

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

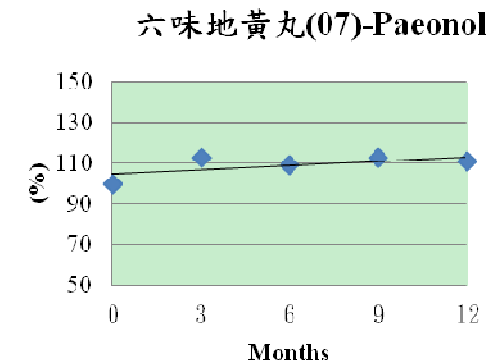
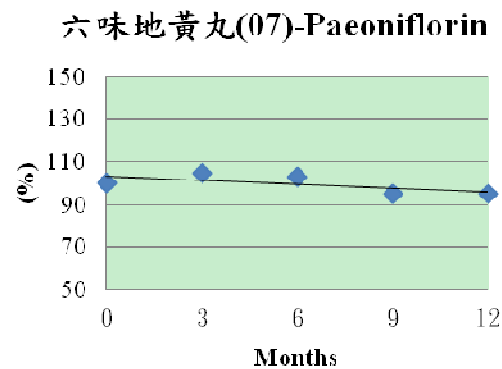
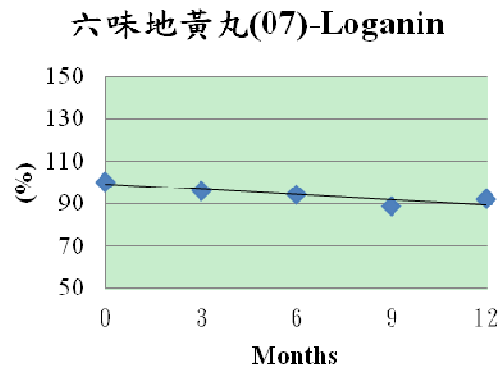
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：室溫室濕

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.40 mg/g	1.53 mg/g	0.56 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.44	100	100	100	255
2011/3/1	3	pass	2.96	96.43	104.58	112.5	75
2011/5/31	6	pass	3.22	94.29	103.27	108.93	
2011/8/31	9	pass	3.11	88.57	95.42	112.5	
2011/12/1	12	pass	6.45	92.14	95.42	110.71	35

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十七、六味地黃丸(07)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：07

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

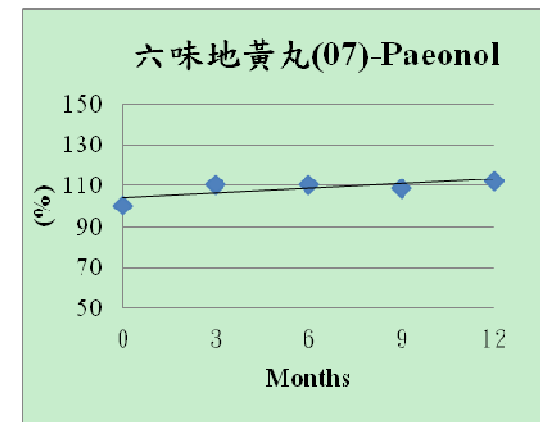
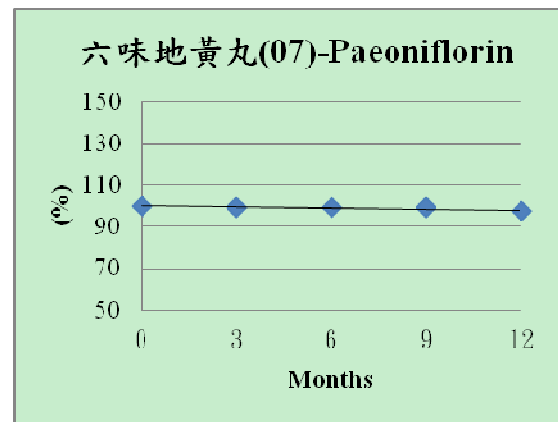
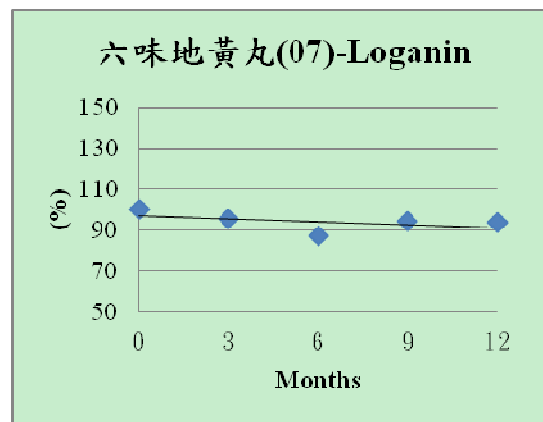
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.40 mg/g	1.53 mg/g	0.56 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.44	100	100	100	255
2011/3/1	3	pass	3.45	95.71	99.35	110.71	40
2011/5/31	6	pass	3.22	87.14	99.35	110.71	
2011/8/31	9	pass	2.87	94.29	99.35	108.93	
2011/12/1	12	pass	5.23	93.57	97.39	112.5	20

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值。

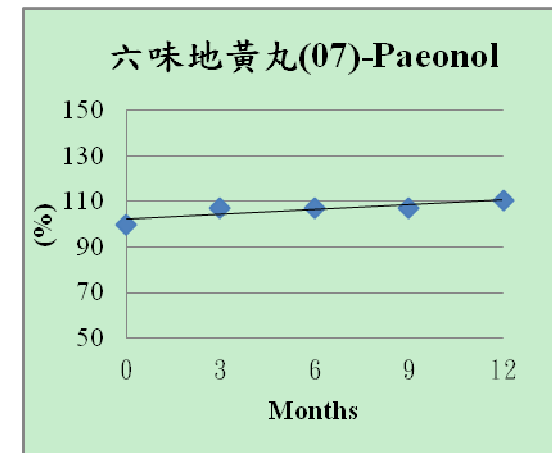
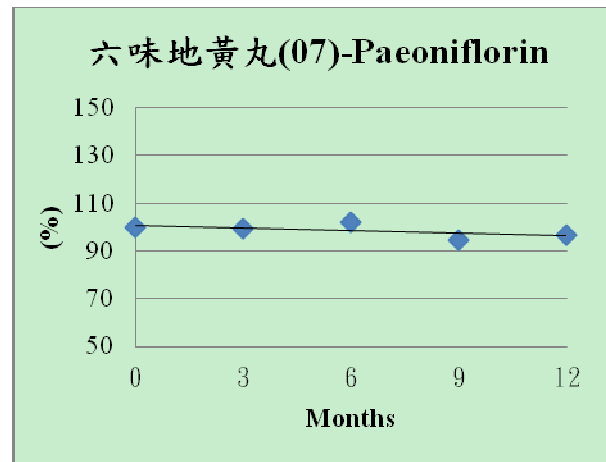
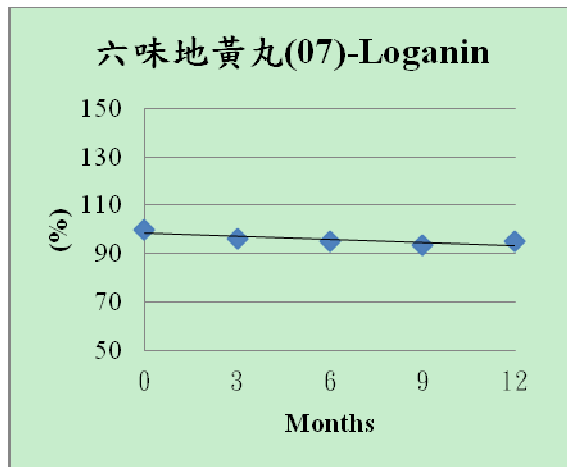


表四十八、六味地黃丸(07)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸
 劑型：濃縮細粒
 產品編號：07
 製造日期：2010年11月
 批 量：4.32 kg
 容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
 儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH
 試驗時間：第 0、3、6、9 及 12 個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.40 mg/g	1.53 mg/g	0.56 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.44	100	100	100	255
2011/3/1	3	pass	3.39	96.43	99.35	107.14	20
2011/5/31	6	pass	3.37	95.00	101.96	107.14	
2011/8/31	9	pass	4.14	93.57	94.77	107.14	
2011/12/1	12	pass	6.15	95.00	96.73	110.71	5

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表四十九、六味地黃丸(08)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：08

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

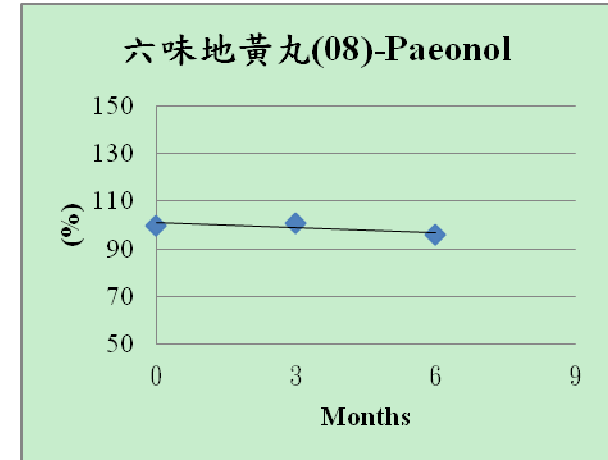
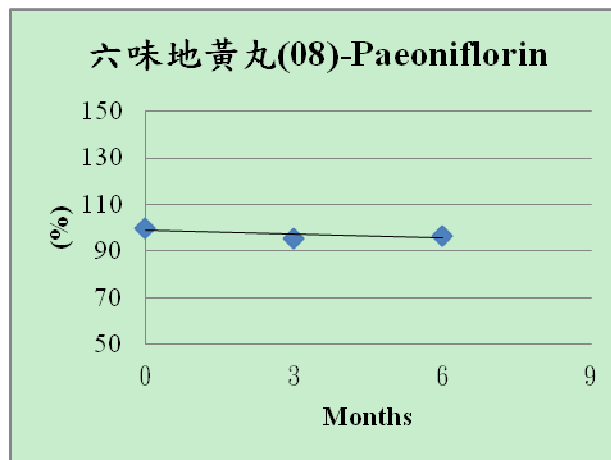
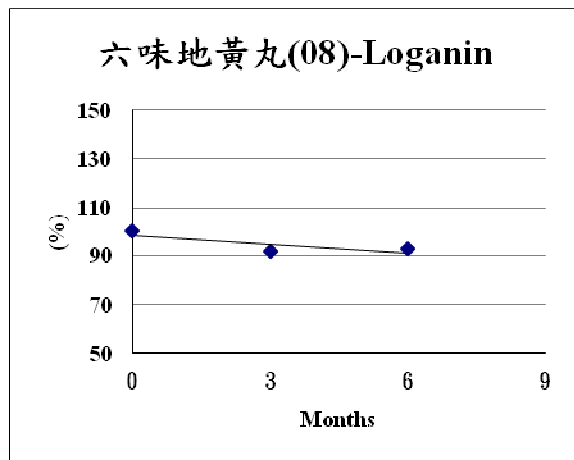
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.21 mg/g	1.95 mg/g	1.31 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.27	100	100	100	230
2011/3/1	3	pass	3.57	91.74	95.38	100.76	1250
2011/5/31	6	pass	4.1	92.56	96.41	96.18	270

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十、六味地黃丸(08)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：08

製造日期：2010年10月

批 量：4.32 kg

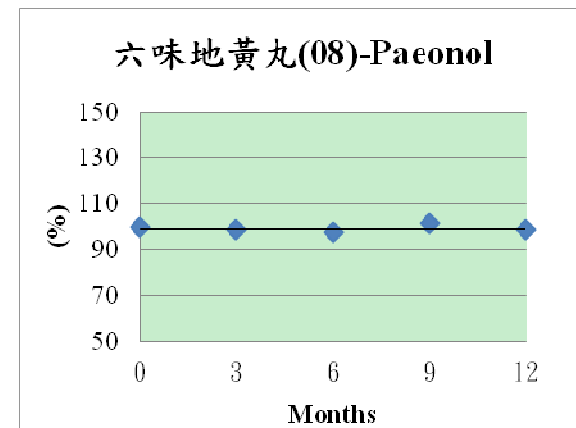
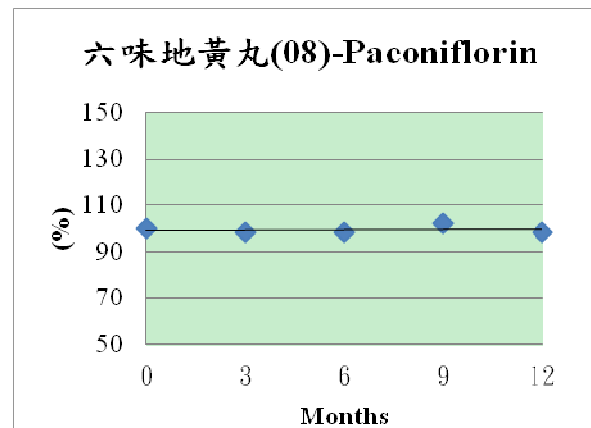
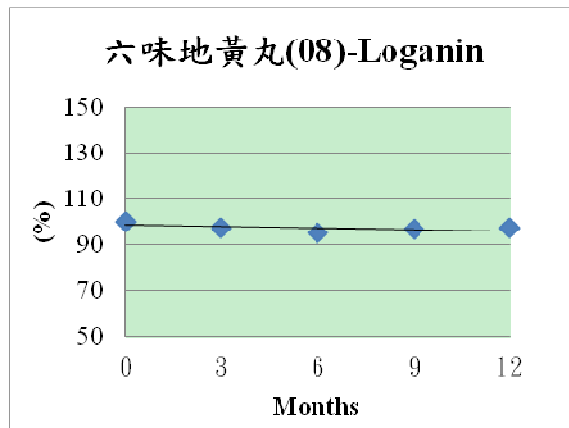
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：室溫室濕

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.21 mg/g	1.95 mg/g	1.31 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.27	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	3.43	97.52	98.46	98.47	800
2011/5/31	6	pass	3.29	95.04	98.46	97.71	
2011/8/31	9	pass	3.40	96.69	102.05	101.53	
2011/12/1	12	pass	5.25	97.52	98.46	98.47	300

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

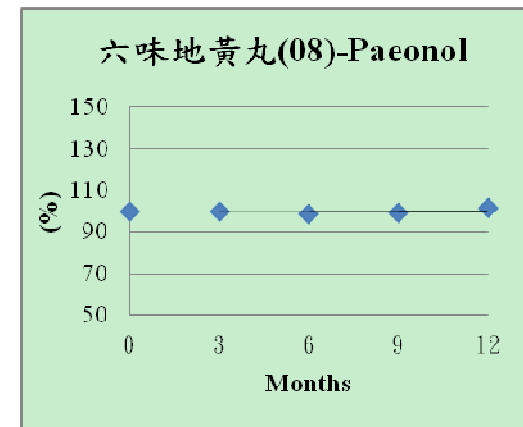
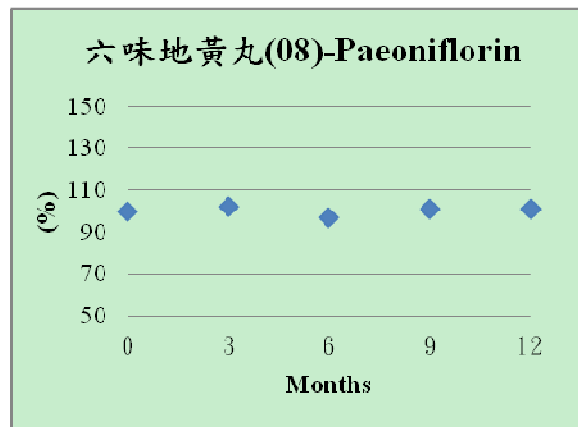
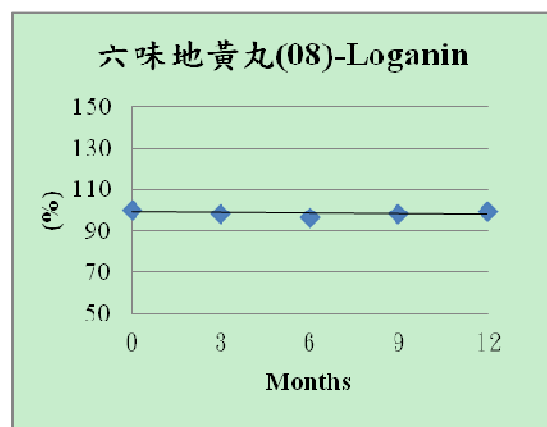


表五十一、六味地黃丸(08)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑 型：濃縮細粒
產品編號：08	製造日期：2010年11月
批 量：4.32 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.21 mg/g	1.95 mg/g	1.31 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.27	100	100	100	480
2011/3/1	3	pass	3.34	98.35	102.56	100	900
2011/5/31	6	pass	3.4	96.69	96.92	98.47	
2011/8/31	9	pass	3.64	98.35	101.03	99.24	
2011/12/1	12	pass	4.04	99.17	101.03	101.53	125

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十二、六味地黃丸(08)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：08

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

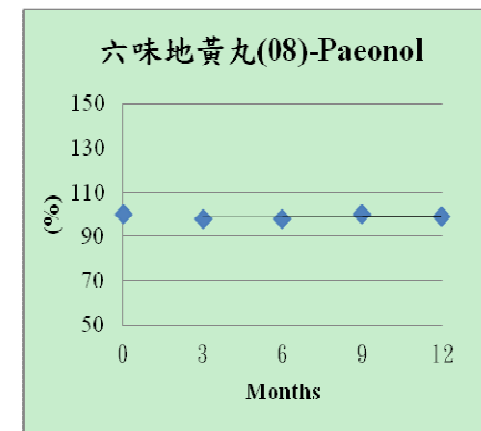
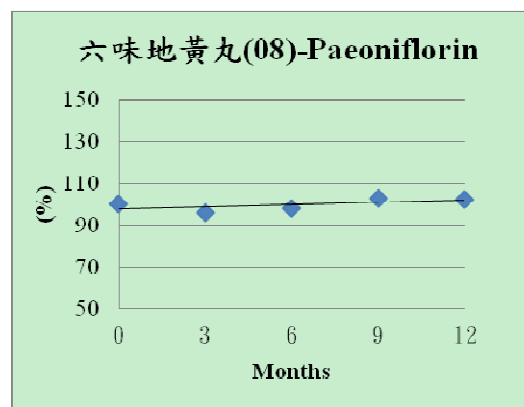
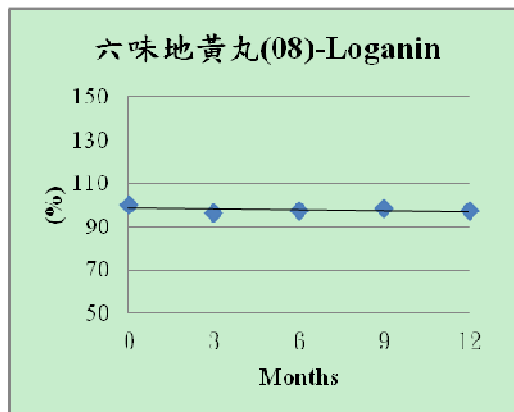
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.21 mg/g	1.95 mg/g	1.31 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	3.27	100	100	100	230
2011/3/1	3	pass	4.02	96.69	95.90	97.71	295
2011/5/31	6	pass	3.72	97.52	97.95	97.71	
2011/8/31	9	pass	4.14	98.35	102.56	100.00	
2011/12/1	12	pass	6.68	97.52	102.05	99.24	145

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值

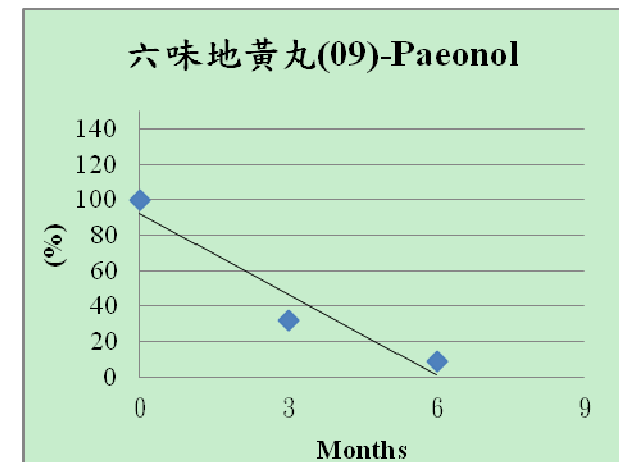
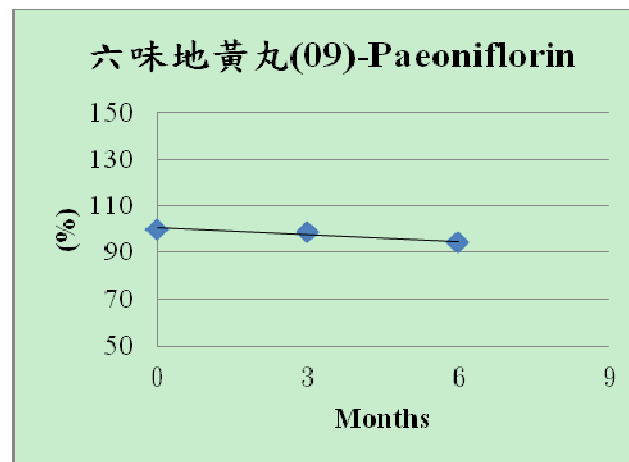
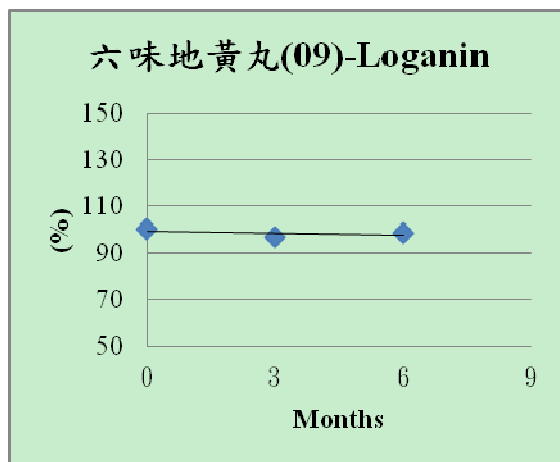


表五十三、六味地黃丸(09)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：09	製造日期：2010年11月
批量：4.32 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.53 mg/g	1.31 mg/g	1.67 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/3	0	pass	7.17	100	100	100	5.7×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	7.6	97.01	98.9	32.08	3.7×10 ³
2011/5/30	6	pass	7.7	98.37	94.11	9.06	2.2×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十四、六味地黃丸(09)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：09

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

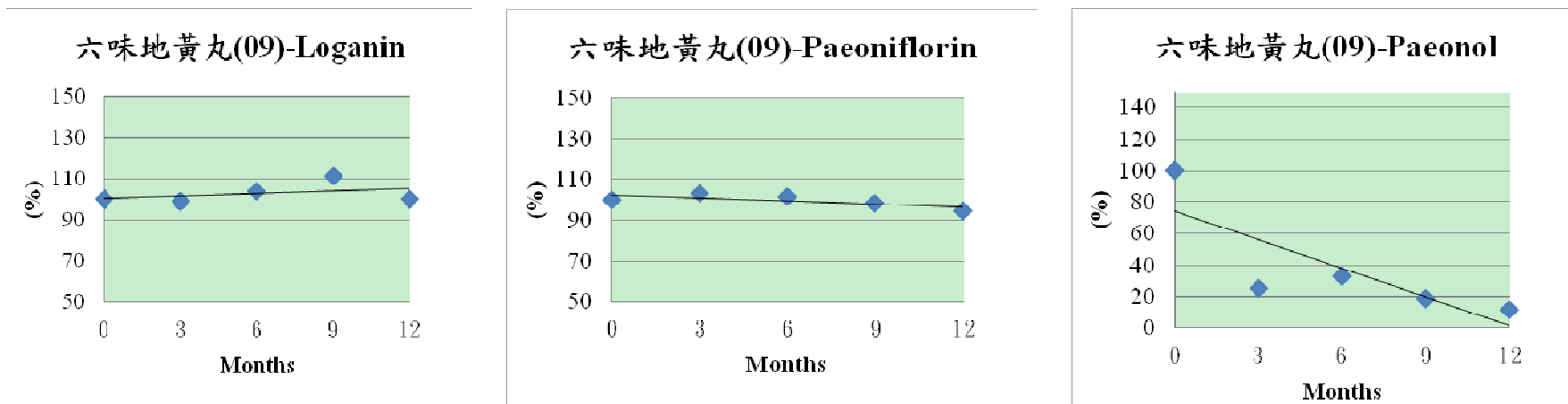
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：室溫室濕

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.53 mg/g	1.31 mg/g	1.67 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/3	0	pass	7.17	100	100	100	5.7×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	7.13	99.08	103.55	25.15	3.8×10 ³
2011/5/30	6	pass	7.45	104.04	101.53	32.93	
2011/9/1	9	pass	7.36	111.31	98.47	18.56	
2011/12/1	12	pass	7.14	100.00	94.66	11.98	4.4×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十五、六味地黃丸(09)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：09

製造日期：2010年11月

批量：4.32 kg

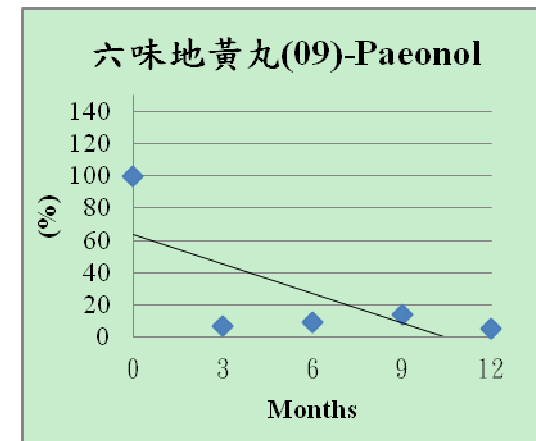
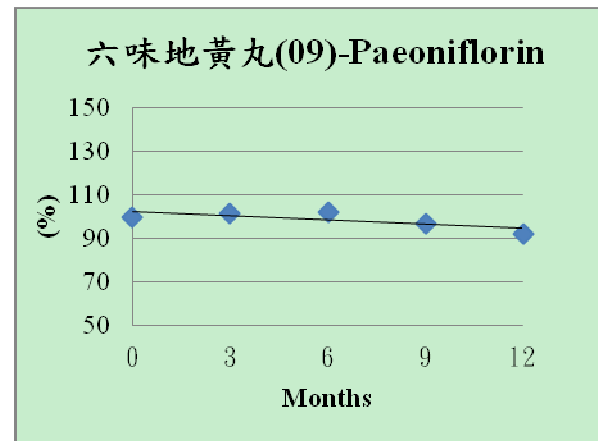
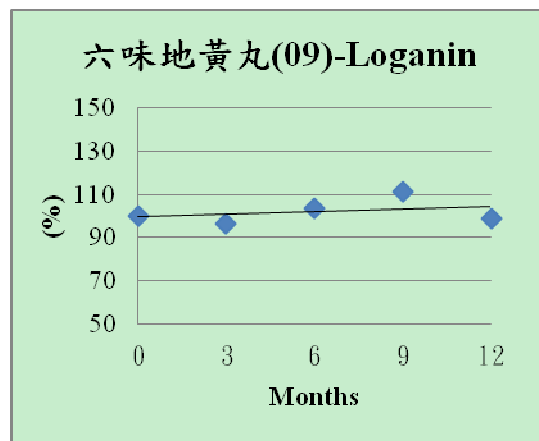
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.53 mg/g	1.31 mg/g	1.67 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/3	0	pass	7.17	100	100	100	5.7×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	7.22	96.68	101.53	7.19	3.0×10 ³
2011/5/30	6	pass	7.48	103.36	102.29	9.58	
2011/9/1	9	pass	7.29	111.51	96.95	13.77	
2011/12/1	12	pass	6.99	98.69	92.37	5.39	4.4×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十六、六味地黃丸(09)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：09

製造日期：2010年11月

批 量：4.32 kg

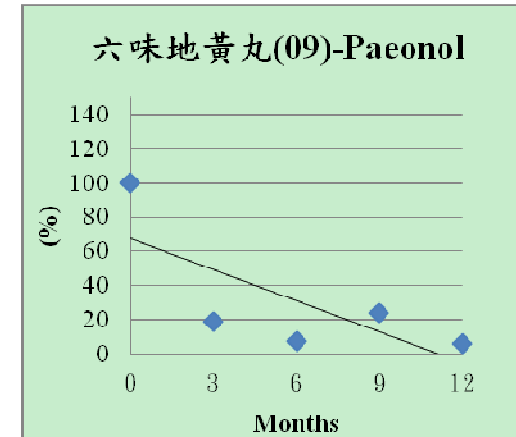
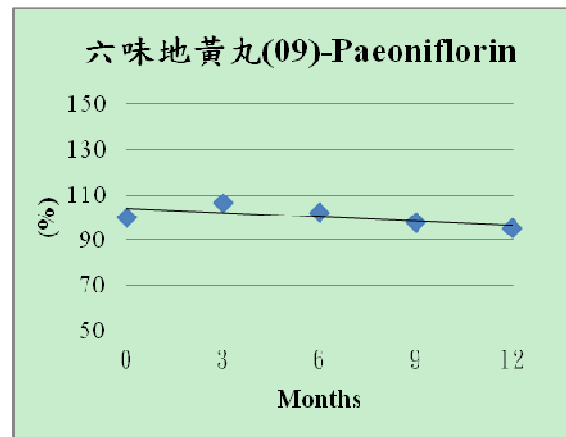
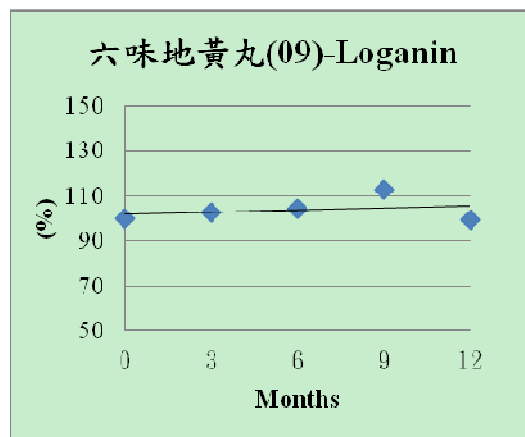
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	Paeonol(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.53 mg/g	1.31 mg/g	1.67 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/12/3	0	pass	7.17	100	100	100	5.7×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	7.28	102.51	106.11	18.56	6.8×10 ³
2011/5/30	6	pass	7.54	104.25	102.29	6.99	
2011/9/1	9	pass	7.28	112.70	97.71	23.95	
2011/12/1	12	pass	7.42	99.35	95.42	5.99	3.3×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為指標成分含量之試驗初值



表五十七、六味地黃丸(10)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：10

製造日期：2010年11月

批量：15.84 kg

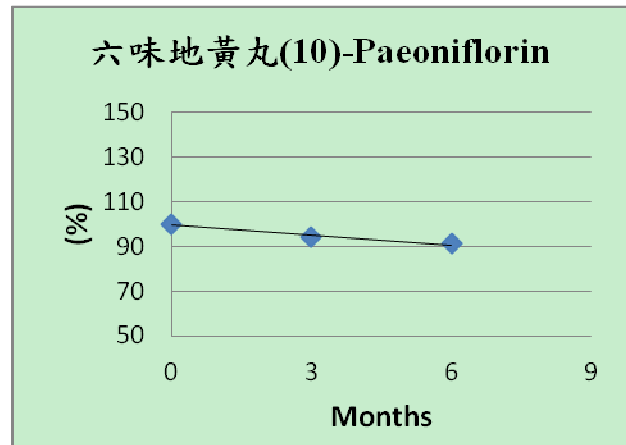
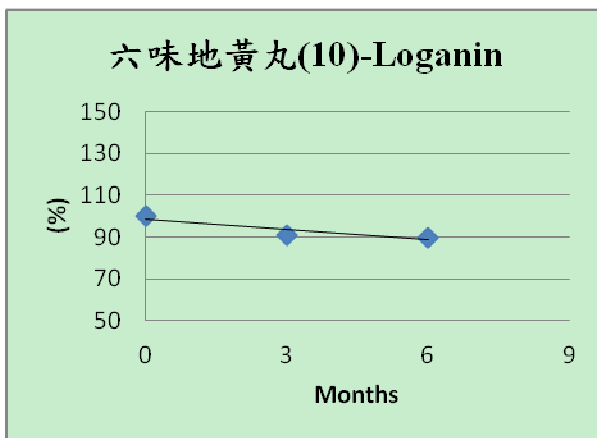
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.12 mg/g	1.33 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.93±0.42	100±11.48	100±12.08	5.9×10 ³ ~7.7×10 ³
2011/3/1	3	pass	5.30±0.46	90.77±15.98	94.24±17.22	2.8×10 ³ ~5.3×10 ³
2011/5/31	6	pass	6.10±0.65	89.88±12.76	90.98±15.42	3.4×10 ³ ~4.7×10 ³

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

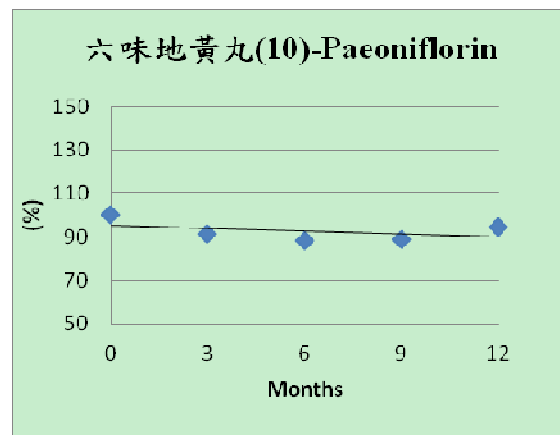
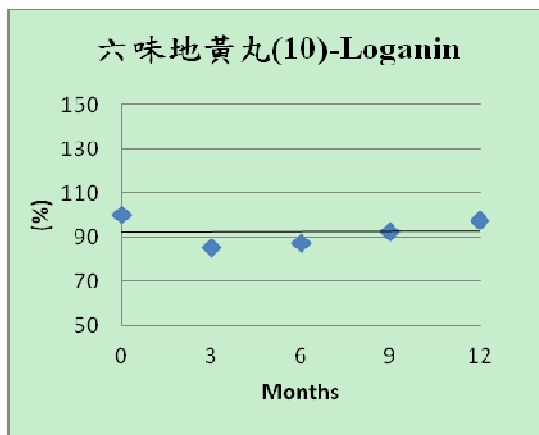


表五十八、六味地黃丸(10)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：10	製造日期：2010年11月
批量：15.84 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：室溫室濕	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.12 mg/g	1.33 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.93±0.42	100±11.48	100±12.08	5.9×10 ³ ~7.7×10 ³
2011/3/1	3	pass	4.93±0.77	85.42±16.59	91.23±18.38	4.8×10 ³ ~9.6×10 ³
2011/5/31	6	pass	5.45±0.36	87.5±18.81	88.47±21.12	
2011/8/31	9	pass	5.39±0.29	92.56±24.13	88.72±19.45	
2011/12/1	12	pass	5.39±0.24	97.32±4.09	94.49±8.32	2.3×10 ² ~6.6×10 ³

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

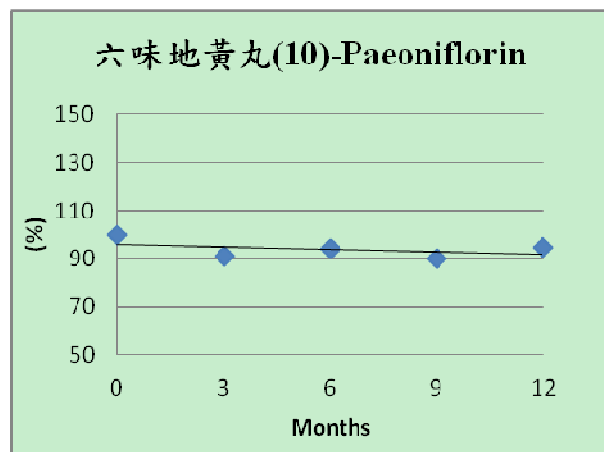
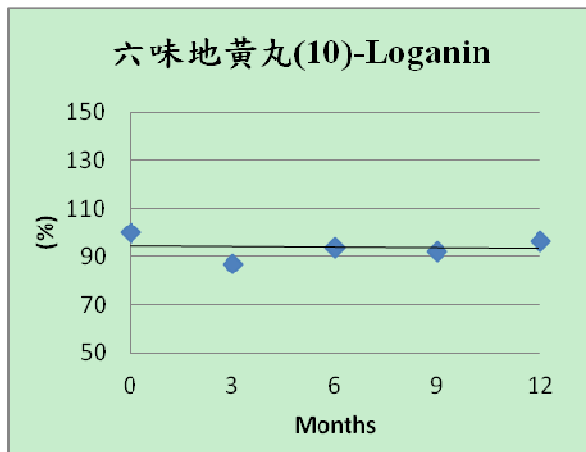


表五十九、六味地黃丸(10)_{25°C±2°C/60%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：10	製造日期：2010年11月
批量：15.84 kg	容器封蓋：HDPE 瓶及蓋
儲存條件：25°C±2°C/60%RH±5%RH	試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.12 mg/g	1.33 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.93±0.42	100±11.48	100±12.08	5.9×10 ³ ~7.7×10 ³
2011/3/1	3	pass	4.81±0.78	86.9±16.71	90.98±19.72	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/31	6	pass	5.49±0.33	93.75±10.53	94.24±14.84	
2011/8/31	9	pass	5.36±0.23	92.26±23.24	90.23±18.98	
2011/12/1	12	pass	5.52±0.08	96.43±4.09	94.99±6.99	1.5×10 ² ~7.7×10 ³

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



表六十、六味地黃丸(10)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH} 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：10

製造日期：2010年11月

批 量：15.84 kg

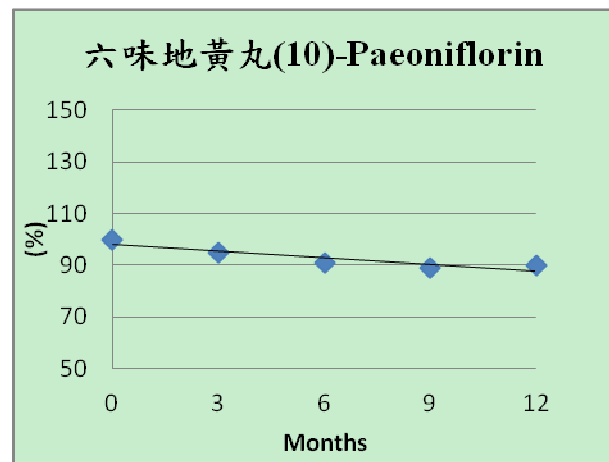
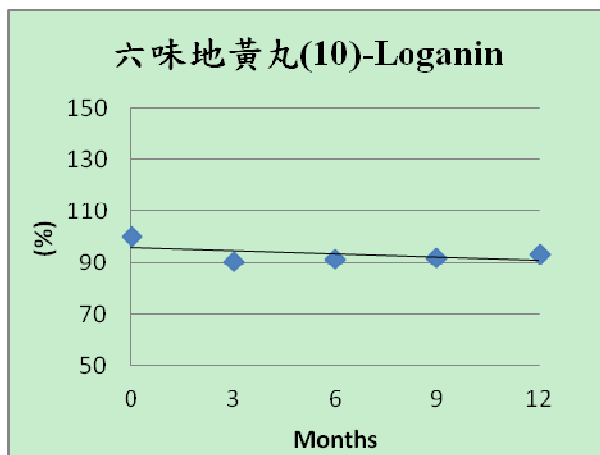
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.12 mg/g	1.33 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	4.93±0.42	100±11.48	100±12.08	5.9×10 ³ ~7.7×10 ³
2011/3/1	3	pass	5.22±0.37	90.48±9.83	94.99±12.81	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/31	6	pass	5.54±0.58	91.37±13.4	90.98±17.97	
2011/8/31	9	pass	5.80±0.13	91.67±25.91	88.97±21.43	
2011/12/1	12	pass	5.81±0.22	93.45±6.33	89.97±6.74	1.5×10 ² ~7.1×10 ³

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數

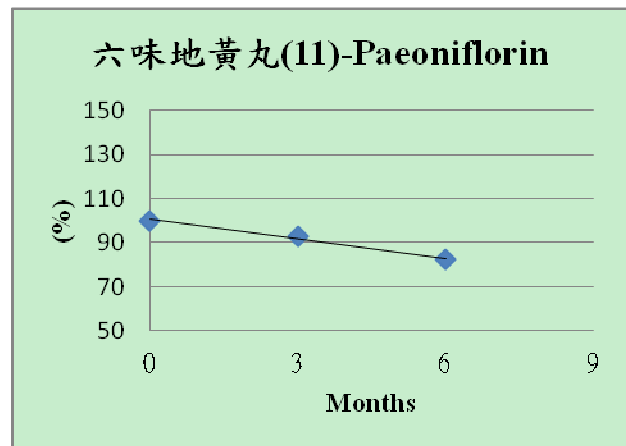
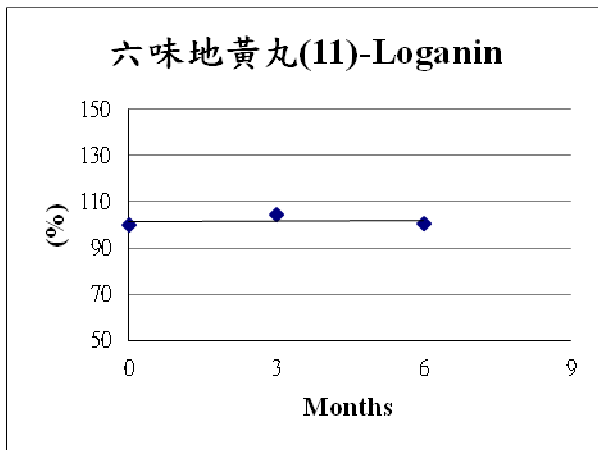


表六十一、六味地黃丸(11)_加速試驗結果

產品名稱：六味地黃丸	劑型：濃縮細粒
產品編號：11	製造日期：2010年11月
批量：15.84 kg	容器封蓋：HDPE瓶及蓋
儲存條件：40°C±2°C/75%RH±5%RH	試驗時間：第0、3及6個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.46 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	2.27±0.77	100±5.24	100±17.91	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.17±0.61	104.29±8.0	92.69±12.35	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/31	6	pass	3.78±1.19	100.66±4.12	82.30±4.17	3.7×10 ⁴ ~5.8×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



表六十二、六味地黃丸(11)_室溫室濕之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑 型：濃縮細粒

產品編號：11

製造日期：2010年11月

批 量：15.84 kg

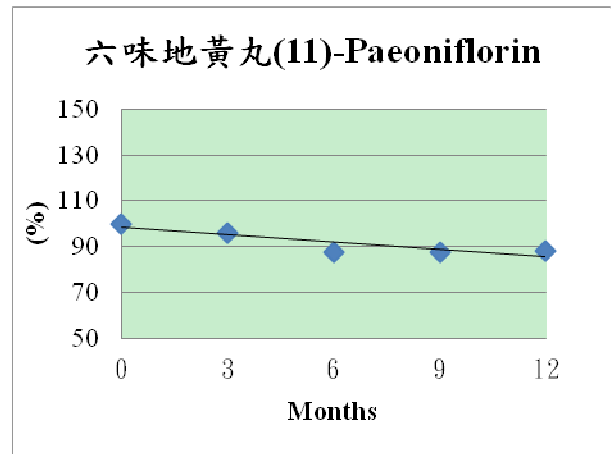
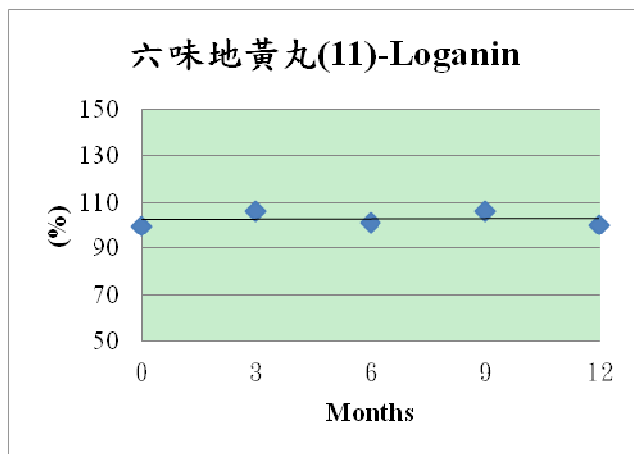
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：室溫室濕

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.46 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	2.27±0.77	100±5.24	100±17.91	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	2.76±0.52	106.27±10.11	96.12±14.76	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/31	6	pass	3.12±0.52	101.32±2.06	87.44±7.51	
2011/8/31	9	pass	2.93±0.90	106.60±6.95	87.67±5.97	
2011/12/1	12	pass	3.15±0.69	100.33±6.44	88.36±7.15	4.9×10 ² ~1.3×10 ⁴

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



表六十三、六味地黃丸(11) $_{25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}}$ 之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：11

製造日期：2010年11月

批量：15.84 kg

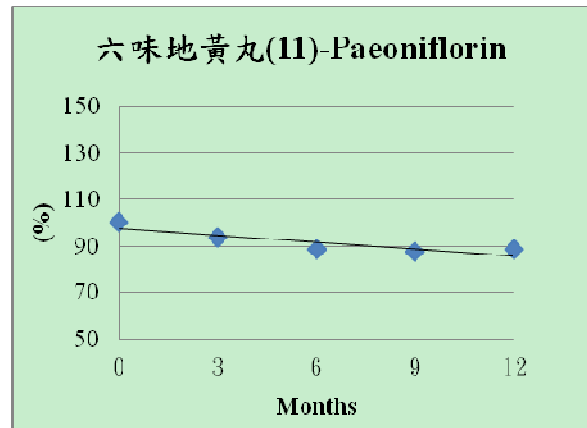
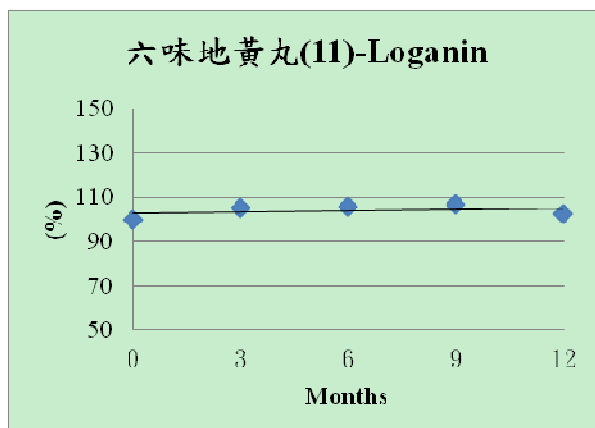
容器封蓋：HDPE瓶及蓋

儲存條件： $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.46 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	$< 10^5$ cfu/g
2010/11/29	0	pass	2.27±0.77	100±5.24	100±17.91	$4.5\times 10^4\sim 5.1\times 10^4$
2011/3/1	3	pass	2.76±0.51	105.28±10.91	93.84±14.74	$5.9\times 10^3\sim 4.0\times 10^4$
2011/5/31	6	pass	3.06±1.13	105.94±5.51	88.81±7.54	
2011/8/31	9	pass	2.98±1.20	106.60±6.74	87.44±4.56	
2011/12/1	12	pass	3.04±0.98	102.31±2.49	88.58±6.36	$2.5\times 10^3\sim 1.7\times 10^4$

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



六十四、六味地黃丸(11)_{30°C±2°C/75%RH±5%RH}之長期試驗結果

產品名稱：六味地黃丸

劑型：濃縮細粒

產品編號：11

製造日期：2010年11月

批量：15.84 kg

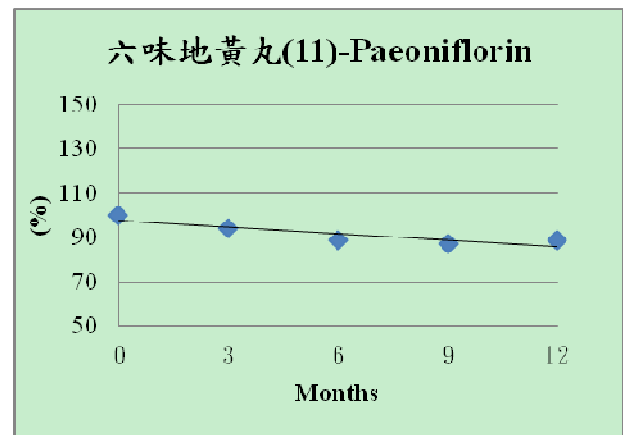
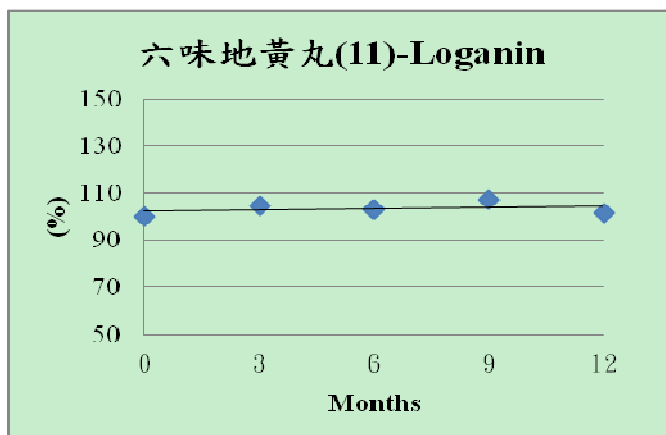
容器封蓋：HDPE 瓶及蓋

儲存條件：30°C±2°C/75%RH±5%RH

試驗時間：第0、3、6、9及12個月

試驗時間	試驗間隔	外觀性狀	乾燥減重(%)	Loganin(%)	Paeoniflorin(%)	總生菌
標誌含量 ⁽¹⁾				1.01 mg/g	1.46 mg/g	
規格	(Months)			50-150%	50-150%	< 10 ⁵ cfu/g
2010/11/29	0	pass	2.27±0.77	100±5.24	100±17.91	4.5×10 ⁴ ~5.1×10 ⁴
2011/3/1	3	pass	3.60±0.49	104.62±10.86	94.29±13.16	5.9×10 ³ ~4.0×10 ⁴
2011/5/31	6	pass	3.60±0.49	102.97±3.57	88.81±8.29	
2011/8/31	9	pass	3.26±1.21	106.93±4.12	86.99±5.35	
2011/12/1	12	pass	3.57±1.10	101.65±2.86	88.58±5.58	6.1×10 ² ~9.1×10 ³

註：(1) 標誌含量值假設為三家實驗室之指標成分含量的試驗初值平均數



三、探討賦形劑在中藥製劑之使用規定：

美國藥典規定藥用賦形劑在藥劑中的作用為：改善藥物成分(API)的溶解度及生體可用率；提高藥物成分在製劑中的安定性；維持液體藥物製劑的 pH 值或滲透壓；可用於錠劑中作為黏著劑、崩散劑或液體製劑的抗氧化劑、乳化劑和氣霧劑裏的噴射劑；預防藥物成分在製劑，尤其是蛋白質類藥物或多糖類藥物中發生凝聚反應或解聚反應；改善藥物產生免疫反應及其它類似反應。

假如我們將中藥成分視為藥物成分，那賦形劑對中藥成分的作用其實並沒有中西藥的差別；一般，我們可將藥物製劑的輔料分為賦形劑與添加劑兩種，賦形劑為賦予製劑以一定型態與結構；而添加劑為用以保持藥物與劑型的品質穩定。因此，必須要使用適當量的輔料，藥物方可製成一定的形式、規格，才能達到合格的品質要求，而具特定的療效。總而言之，輔料(包括賦形劑及添加劑)會直接影響製劑的成型與穩定、成品的品質和使用，以及體內的起效快慢、作用強弱和持續時間的長短。

在各次的專家會議（表六十六）中討論本計畫各試驗點之安定性試驗結果，並針對各製程配方所呈現的數據進行比較，探討製程及賦形劑差異對製劑之理化性質的影響。

會中有西藥製劑經驗的專家及學者提出中藥濃縮製劑應採用各種藥典收載的賦形劑，表示澱粉是缺點很多且對濃縮製劑並不是很好的賦形劑，為何大多數中藥廠要選用澱粉，針對此問題討論非常熱烈。幾次會議後一致認為，若要中藥製劑技術能有突破性的進步，必須由政府修改有關製劑賦形劑的藥政管理法規開始，尤其是賦形劑的開放使用及修改標籤之處方標示方式，更具有關鍵性之意義。

賦形劑的運用是製劑品質的重要因素，不僅影響製劑成分的釋放速率，對於中藥濃縮顆粒或散劑更是影響其外觀性狀及濃度的關鍵因素。我國現行之中藥濃縮製劑對於可使用之賦形劑與管理規定僅明定中華藥典收載之賦形劑，在市場全球化的時代已不能滿足業者之需求。

本計畫收集歐、美、日、東南亞及大陸對於中草藥製劑的賦形劑使用規定，在 EMEA 發佈之草藥產品的品質要求指引^(4, 5, 6)中提到可藉由賦形劑或多批次的混合來調整 herbal substances/herbal preparations 以達到標準化(Standardised)的目的。

香港公告之「中成藥賦形劑的註冊要求」⁽⁷⁾中有對賦形劑的相關規定，其很明確提到賦形劑可參照中國藥典、BP、USP、EP、JP 等各先進國之藥典標準，並應符合香港食物添加劑（防腐劑、染色料、甜味劑...）等之有關法規；此外可根據在美國 FDA inactive ingredients database 有紀錄可使用

的劑型及最高份量，或美國 FDA 列入 GRAS 的賦形劑。使用之賦形劑應符合聯合國 FAO 訂定的「可接受每日攝取量(ADI)」等。其他國家如日本規定可使用之賦形劑為收載於日本藥局方或醫藥品添加物事典者；美國可使用於中草藥之賦形劑明細在 2009 年版 USP Dietary Supplements Compendium⁽⁸⁾ 中有明確列載，其他 FDA 列入 GRAS 的賦形劑也可參考使用。歐盟國家則大都要求符合歐洲藥典的內容及 EMEA 公告^(9, 10)之賦形劑的相關規定。東南亞國協 ASEAN⁽¹¹⁾在“Guiding Principles for the Use of Additives and Excipients in Traditional Medicines and health Supplements”明確指出可使用的添加劑或賦形劑，及產品標示知有關規定⁽¹¹⁾；其可使用的包括 GSFA 網路資料庫內的成分、製藥賦形劑使用手冊及所有國家藥典收載的品項。

綜合了解國際對中草藥製劑可使用之賦形劑的規範，可以明顯看到我國對此之管理存在很大落差，長久以來過於保守的管制措施，造成阻礙藥廠投入中藥製劑技術研發的主要原因之一；因此，透過本計畫之研究結果，提出改善建議，若能比照各先進國家之作法公告可使用的賦形劑，且具以實施，應當可加速提升中藥製劑品質。

除此之外，在收集各國之中草藥產品標示方式時發現，對於藥品中的配方標示有共同的原則及相似之處；即為「所有主要（活性）成分的名稱及份量都要詳細標示，賦形劑或添加劑的名稱要標示但不標示使用量」，有些國家則明確指出除了含酒精者須標示含有 alcohol 之警語^(12, 13)，及若干已知可能對某些族群會產生過敏的成分，例如乳糖(Lactose)、小麥澱粉(Wheat Starch)等需加註警語^(10, 14, 15)；這些管制措施，不僅保護了消費者的用藥安全，也兼顧藥廠的智慧財產，在本計畫之專家會議上獲得一致的共識，建議我國能參考此原則來管理。因此參考此原則，將本計畫之 11 個製劑個別擬訂其產品標示方式（詳表六十五），提供衛生署中醫藥委員會參考。將本計畫之中藥製劑分類整合為六大類，分別說明標籤之處方標示建議原則如下：

- (一)生藥製劑不含賦形劑者：如本計畫之甘草(01)及六味地黃丸(05)製劑。處方標示依現行方式標示。
- (二)生藥製劑或非濃縮製劑含賦形劑者：如本計畫之六味地黃丸(06)製劑。按現行傳統生藥製劑之標示方式，另外需將所有添加物之名稱詳細標示，而添加物之份量得不標示。
(註：製劑添加物的種類包含賦形劑、潤滑劑、矯味劑...等等)
- (三)單方濃縮製劑含生藥不含賦形劑者：如本計畫之甘草(02)製劑。需標示每公克所含有之浸膏量及生藥量，且須註明其浸膏量相當於多少之藥材量。

(四)複方濃縮製劑含生藥不含賦形劑者：

需標示每日劑量及處方藥材量，得標示含有浸膏及生藥，並得不標示含有之浸膏量或生藥名稱及詳細份量。

(五)濃縮製劑含賦形劑及生藥者：如本計畫之六味地黃丸(07)、六味地黃丸(08)及六味地黃丸(09)製劑。需標示每日劑量及處方藥材量，得標示含有浸膏及生藥，並得不標示含有之浸膏量或生藥名稱及詳細份量。另外需將所有添加物之名稱詳細標示，而添加物之份量得不標示。

(六)濃縮製劑含賦形劑而不含生藥者：如本計畫之甘草(03)、甘草(04)、六味地黃丸(10)及六味地黃丸(11)製劑。需標示每日劑量及處方藥材量，需標示所含有之浸膏量，另外需將所有添加物之名稱詳細標示，而添加物之份量得不標示。

表六十五、中藥標籤之處方標示建議（專家會議結論）

產品名稱	現行方式	建議標示方式	說明
01 甘草粉	每 1.0 公克中含有甘草 1.0g	<u>維持原標示方式</u> 每 1.0 公克中含有 甘草 1.0g	
02 甘草 濃縮細粒	(A)每 1.0 公克中含有甘 草 1.35g 以上生藥製成浸膏 0.56g (生藥與浸膏比例 1.35 : 0.56=2.4 : 1) 甘草末 0.44g (B)每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g 甘草末 0.44g	每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g (相當於含甘草 1.35g) 甘草末 0.44g	參考 <u>日本漢方</u> 之標示 方式
03 甘草 濃縮細粒	(A)每 1.0 公克中含有甘 草 1.35g 以上生藥製成浸膏 0.56g (生藥與浸膏比例 1.35 : 0.56=2.4 : 1) 澱粉 0.44g (B)每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g 澱粉 0.44g	每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g (相當於含甘草 1.35g) 添加物為澱粉	1. 參考 <u>日本漢方</u> 之 標示方式 2. 依第二次專家會 議決議，標示所有 賦形劑(添加物)名 稱，但不標示其含 量。
04 甘草 濃縮細粒	(A)每 1.0 公克中含有甘 草 1.35g 以上生藥製成浸 0.56g (生藥與浸膏比 1.35 : 0.56=2.4 : 1) 結晶性纖維素 0.44g (B)每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g 結晶性纖維素 0.44g	每 1.0 公克中含有 甘草浸膏 0.56g (相當於含甘草 1.35g) 添加物為結晶性 纖維素	1. 參考 <u>日本漢方</u> 之 標示方式 2. 依第二次專家會 議決議，標示所有 賦形劑(添加物)名 稱，但不標示其含 量。

產品名稱	現行方式	建議標示方式	說明
05 六味地黃丸細粒	每公克中含有 熟地黃 320 mg 山茱萸 160 mg 山藥 160 mg 澤瀉 120 mg 牡丹皮 120 mg 茯苓 120 mg	<u>維持原標示方式</u> 每公克中含有 熟地黃 320 mg 山茱萸 160 mg 山藥 160 mg 澤瀉 120 mg 牡丹皮 120 mg 茯苓 120 mg	
06 六味地黃丸細粒	製程：(參考中國藥典) 熟地黃 320mg、澤瀉 120mg、茯苓 120mg 三藥材萃取得浸膏，加入山茱萸 160mg、山藥 160mg 及牡丹皮 120mg 藥材粉末，再加入糊精 352mg 定量至相當於入料之藥材總量 (1000mg)。	每公克含浸膏及藥材末，相當於 熟地黃 320 mg 山藥 160 mg 山茱萸 160 mg 牡丹皮 120 mg 澤瀉 120 mg 茯苓 120 mg 添加物為糊精	1. 參考 <u>日本漢方</u> 之標示方式 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。
07 六味地黃丸濃縮細粒	每 18 公克中含有： 熟地黃 6.00 g 山茱萸 3.00 g 山藥 3.00 g 澤瀉 2.25 g 牡丹皮 2.25 g 茯苓 2.25 g 以上生藥製成浸膏 8.08 g (生藥與浸膏比例 18.75：8.08=2.3：1) 熟地黃 2.00 g 山茱萸 1.00 g 山藥 1.00 g 澤瀉 0.75 g 牡丹皮 0.75 g 茯苓 0.75 g 澱粉 3.67 g	每日量 18 公克中含浸膏及藥材末，相當於 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 添加物為澱粉	1. 參考 <u>日本漢方</u> 之標示方式。 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。 3. 不公開配方藥材的萃取與生藥粉的分配比例，是為了保障製造配方技術之智財權。

產品名稱	現行方式	建議標示方式	說明
08 六味地黃丸濃縮細粒	每 18 公克中含有： 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 2.0 g 澤瀉 1.5 g 牡丹皮 1.5 g 茯苓 1.5 g 以上生藥製成浸膏 6.83 g (生藥與浸膏比例 18.5：6.83=2.7：1) 山藥 2.0 g 澤瀉 1.5 g 牡丹皮 1.5 g 茯苓 1.5 g 澱粉 4.67 g	每日量 18 公克中含浸膏及藥材末，相當於 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 添加物為澱粉	1. 參考日本漢方之標示方式。 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。 3. 不公開配方藥材的萃取與生藥粉的分配比例，是為了保障製造配方技術之智財權。
09 六味地黃丸濃縮細粒	製程：(參考中國藥典) 熟地黃 8g、山茱萸 1.33g、澤瀉 3g 及茯苓 3g 水萃，牡丹皮 3g 另外水萃分取揮發油及水萃取液，牡丹皮水萃液併入其他藥材之萃取液中，一起濃縮製成稠膏狀，加入山茱萸 2.67g 及山藥 4g 之藥材粉末，煉合、乾燥、加澱粉混合製粒及加入牡丹皮揮發油混合，製成 18g。 註：目前國內是否有類似製程之處方？(不詳)	每日量 18 公克中含浸膏及藥材末，相當於 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 添加物為澱粉	1. 參考日本漢方之標示方式。 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。 3. 不公開配方藥材的萃取與生藥粉的分配比例，是為了保障製造配方技術之智財權。
10 六味地黃丸濃縮細粒	每 24 公克中含有： 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g	每日量 24 公克中含浸膏 12.2 g，相當於 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g	1. 參考日本漢方之標示方式。(日本漢方之現行標籤標示內容，已不再標示藥材與生藥之

產品名稱	現行方式	建議標示方式	說明
	牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 以上生藥製成浸膏 12.2 g (生藥與浸膏比例 25.0 : 12.2=2.05 : 1) 澱粉 11.8 g	山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 添加物為澱粉	濃縮比例) 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。
11 六味地黃丸濃縮細粒	每 24 公克中含有： 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 以上生藥製成浸膏 12.2 g (生藥與浸膏比例 25.0 : 12.2=2.05 : 1) 結晶性纖維素 11.8 g	每日量 24 公克中含浸膏 12.2 g，相當於 熟地黃 8.0 g 山茱萸 4.0 g 山藥 4.0 g 澤瀉 3.0 g 牡丹皮 3.0 g 茯苓 3.0 g 添加物為結晶性纖維素	1. 參考日本漢方之標示方式。(日本漢方之現行標籤標示內容，已不再標示藥材與生藥之濃縮比例) 2. 依第二次專家會議決議，標示所有賦形劑(添加物)名稱，但不標示其含量。

表六十六、召開產官學研專家會議

會議次數	開會日期	開會地點
第一次專家會議	100年05月06日	臺灣區製藥工業同業公會
第二次專家會議	100年07月10日	
第三次專家會議	100年09月10日	



召開專家會議之照片

肆、結論與建議

本計畫研究結果顯示 99 年度擬訂的「中藥藥品安定性試驗基準」草案，應用於中藥製劑研究時可有效評估製劑之安定性品質，而該基準之內容與國際上現行規範相似；因此，建議中醫藥委員會參考，希望國內中藥製劑之安定性試驗規範能儘早與世界同步。

長久以來，國內對於中藥的發展始終忽視製劑配方的研究，為了營造良好的研究環境，與藥品查驗登記有關的藥政管理規定，必須有宏觀的視野與國際觀。本計畫藉由中藥製劑安定性試驗議題，探討及比較我國與各先進國家的有關規範，做出兩個改善製劑研究環境及提升製劑品質的方法；一、建議比照先進國家之作法，明確公告中藥製劑之添加物或賦形劑使用規範或指引。

二、建議參考先進國家及東南亞國協的中草藥製劑標示規定，變更中藥產品的標仿單標示方式之要求為，「所有藥材(活性成分)的名稱及份量都要詳細標示，賦形劑或添加劑的名稱要標示但不標示使用量」，此外，若有使用可能會產生過敏之賦形劑時，需加註「對該添加物有過敏者請勿使用」之警語。

誌謝


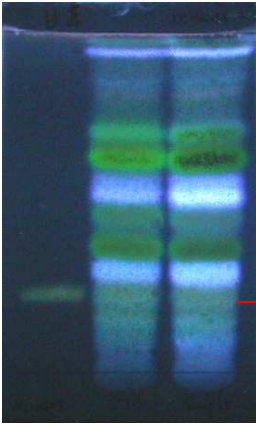
本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP100-CP-002 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

伍、參考文獻

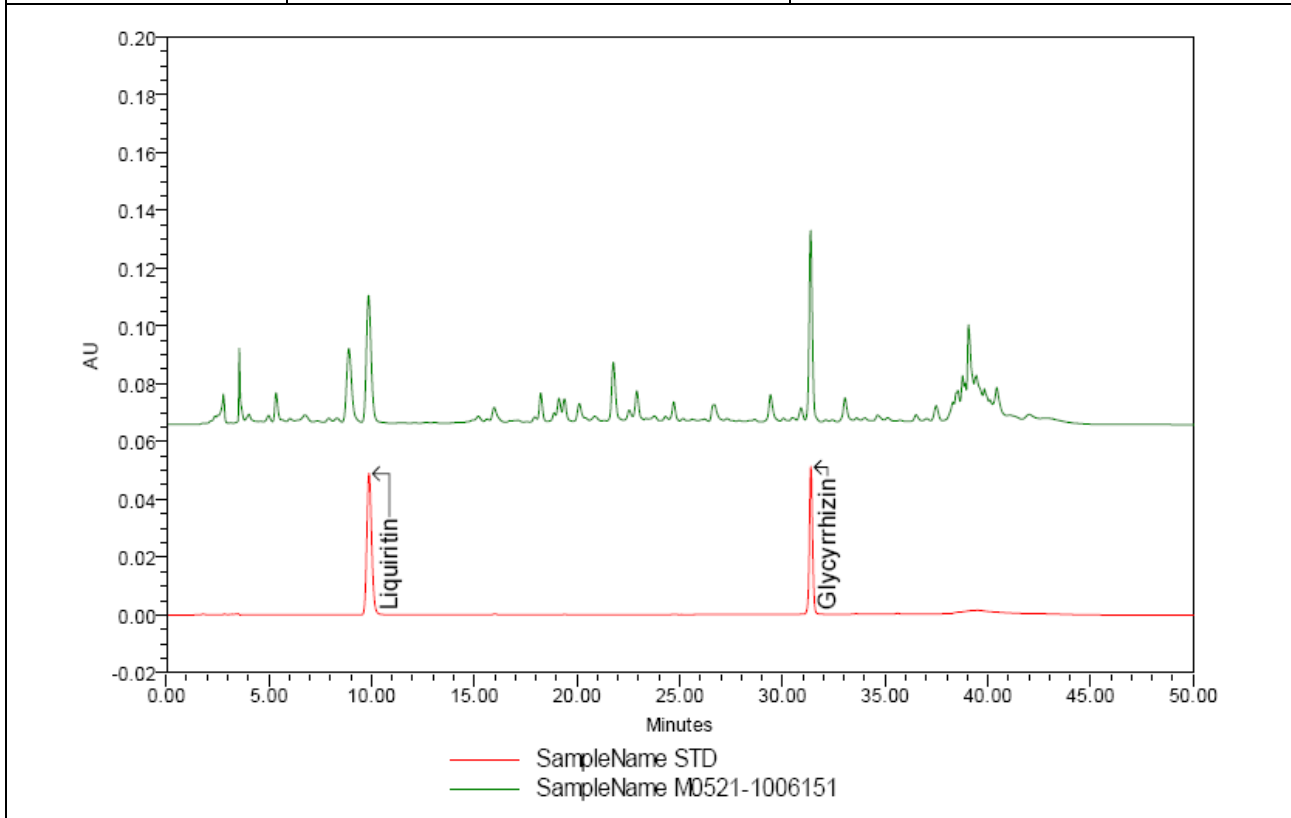
1. 99 年度「落實中藥製劑（材）品質管制機制暨中草藥使用調查研究」委託研究「中藥（查驗登記）藥品安定性試驗基準之探討與改善方法研究」計畫成果報告書。
2. 中華人民共和國藥典 2010 年版一部「六味地黃丸」p.597-602。
3. USA “NSF-DBA Stability Testing Working Group” Stability Testing Guideline for Dietary Supplements. Final Draft-January 2011.
4. EMEA, Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. 2006.
5. EMEA/HMPC Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products /Traditional Herbal Medicinal Products, July 26, 2007.
6. EMEA, Guideline on declaration of herbal substance and herbal preparation in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal product. March 11, 2010.
7. 香港之「中成藥賦形劑的註冊要求」業界指引。
8. USP-Dietary supplement 2009 第一版，Excipients List.
9. EMEA, Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. June 19, 2007.
10. CPMP/463/00 Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. July 2003.
11. Guiding Principles for the Use of Additives and Excipients in Traditional Medicines and Health Supplements. <http://www.asean.org/>
12. ASEAN, The final list of the harmonised labelling requirements for TMHS. <http://www.asean.org/>
13. Newsletter of the drug control authority, Malaysia. Volume 45, No.23, ISSN 0128-0627, Sept., 2009. “Uniformity of Labels for Health Supplements”.
14. MHRA, Best Practice Guidance on the Labelling and packaging of medicines. Guidance Note No. 25, June 2003.
15. 英國上市之草藥標籤要求 <http://www.mhra.gov.uk/>。
16. 漢方製劑的藥劑學的研究(第 2 報) 六味丸散劑的安定性，東京都立衛生研究所 Vol.113 (1993)，p.725-732。
17. MEA/HMPC Reflection Paper on Stability Testing of Herbal Medicinal Products and Traditional Herbal Medicinal Products, May 15, 2009.
18. Natural Health Products Directorate, Health Canada, Labelling Guidance Document. August 2006 Version 2.0.

陸、圖、表



表六十七、甘草藥材檢驗結果

甘草（ <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> ）		批號：M0521-1006151
為豆科 Leguminosae 植物甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. 的乾燥根及根莖。		
檢 驗 項 目	規 格	檢 驗 結 果
外 觀 性 狀	為橫切或斜切的薄片，外表呈棕紅色或黑棕色，去皮的則顯黃色，切斷面黃白色至淡棕色。	
TLC 鑑別試驗	檢液在 TLC 板上所呈現 R_f 值與色調均與對照藥材溶液所呈現的顏色斑點相同。其中有一橙黃色螢光斑點，其色調與 R_f 值與甘草酸單銨鹽 (Ammonium Glycyrrhizinate) 對照標準品溶液所呈現之色點完全一致。	 <p>$R_f = 0.22$</p> <p>→ 甘草酸單銨鹽</p> <p>(1) 甘草酸單銨鹽對照標準品 (2) 甘草對照藥材溶液 (3) 檢品溶液</p>
乾 燥 減 重	$\leq 12.0\%$	8.23%
灰 分	$\leq 10.0\%$	6.98%


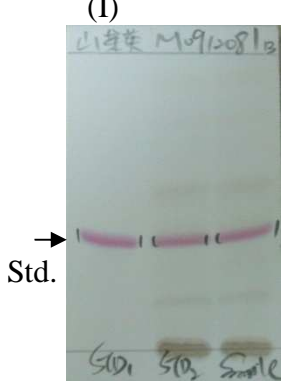
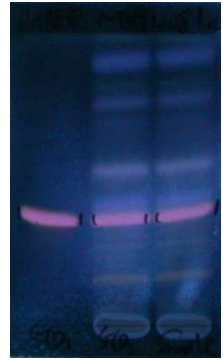
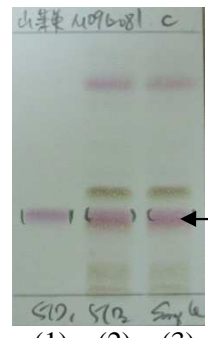
酸不溶性灰分	$\leq 2.5\%$	1.40 %
稀醇抽提物	$\geq 25.0\%$	34.58 %
水抽提物	$\geq 20.0\%$	27.98 %
總重金屬	$\leq 30\text{ ppm}$	Pass
重金屬限量試驗	鉛(Pb) $\leq 5.0\text{ ppm}$	0.22 ppm
	鎘(Cd) $\leq 0.3\text{ ppm}$	ND
	汞(Hg) $\leq 0.2\text{ ppm}$	ND
	砷(As) $\leq 2.0\text{ ppm}$	ND
	銅(Cu) $\leq 20\text{ ppm}$	6.64 ppm
農藥殘留 (Ph. Eur.6.0)	有機氯農藥	ND
	有機磷農藥	ND
	除蟲菊農藥	ND
成分含量	Glycyrrhizin : 2~6 %	3.75 %
	Liquiritin	1.01 %



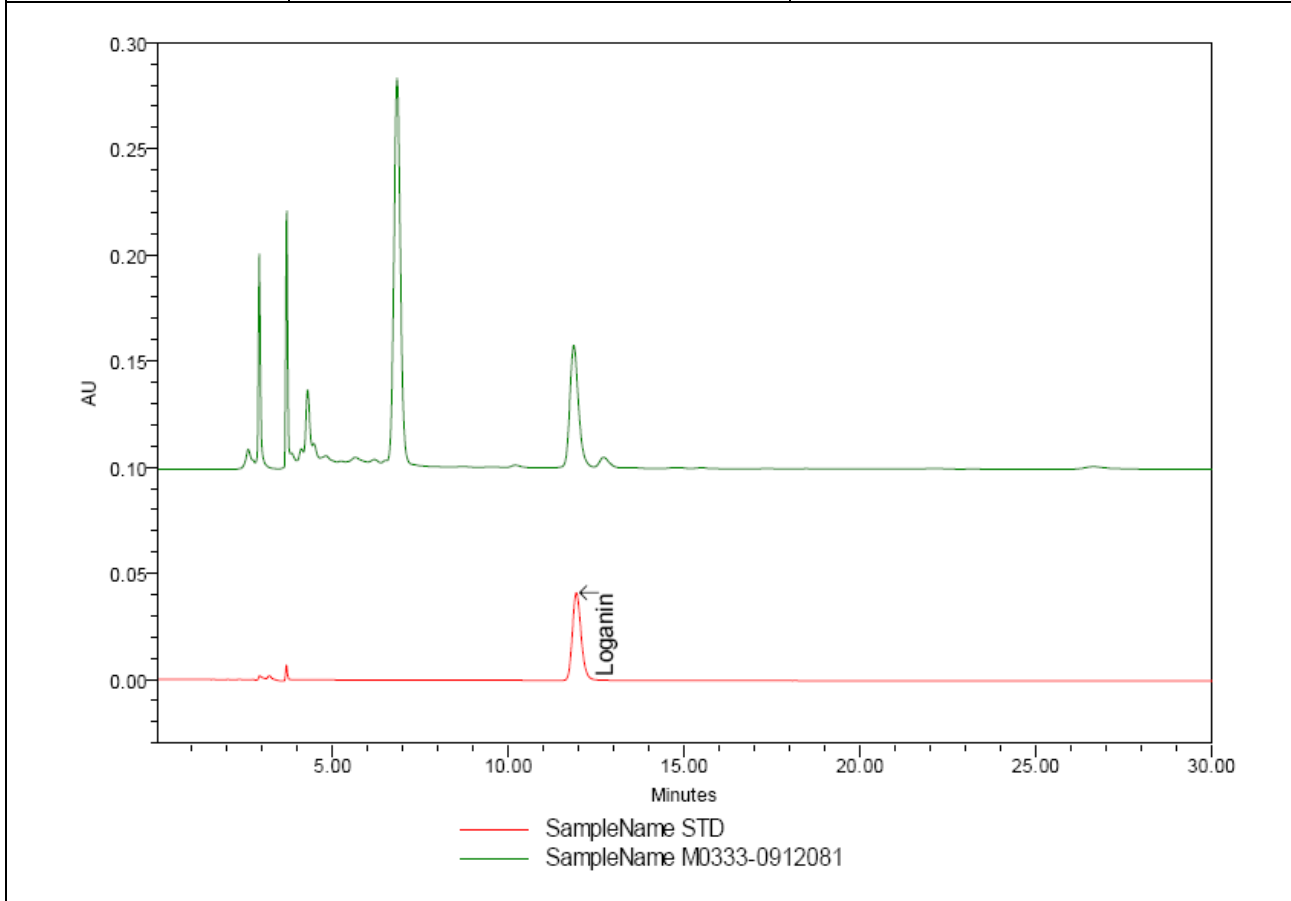
表六十八、山藥藥材檢驗結果

山藥 (Dioscoreae Rhizoma)		批號：M0330-1008251
為薯蕷科 Dioscoreaceae 植物薯蕷 <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. 之乾燥根莖。		
檢 驗 項 目	規 格	檢 驗 結 果
外 觀 性 狀	本品呈類圓形或不規則的厚片。表面類白色或淡黃白色，質脆，易折斷，斷面類白色，富粉性。	
TLC 鑑別試驗	檢液在 TLC 板上所呈現的色點，其 R _f 值與色調均與對照藥材溶液所呈現者完全一致。	 (1) 山藥對照藥材溶液 (2) 檢品溶液
乾 燥 減 重	≤ 15.0 %	7.57 %
灰 分	≤ 6.0 %	2.52 %
酸不溶性灰分	≤ 0.5 %	0.15 %
稀醇抽提物	≥ 4.0 %	7.89 %
水抽提物	≥ 4.0 %	8.91 %
總 重 金 屬	< 10 ppm	Pass
重金屬限量試驗	鉛(Pb) ≤ 10.0 ppm	0.19 ppm
	鎘(Cd) ≤ 1.0 ppm	0.04 ppm
	汞(Hg) ≤ 0.5 ppm	0.04 ppm
	砷(As) ≤ 5.0 ppm	ND
	銅(Cu) ≤ 30.0 ppm	3.93 ppm
二 氧 化 硫	≤ 500 ppm	79.85 ppm


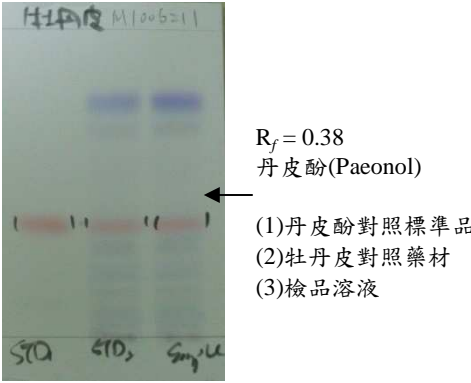
表六十九、山茱萸藥材檢驗結果

山茱萸 (Corni Fructus)		批號：M0333-0912081
為山茱萸科 Cornaceae 植物山茱萸 <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc. 的乾燥成熟果肉。		
檢驗項目	規 格	檢 驗 結 果
外觀性狀	本品呈不規則的片狀或囊狀，長 1~1.5cm，寬 0.5~1 cm。表面紫紅色至黑色，皺縮，有光澤。頂端有的有圓形宿萼痕，基部有果梗痕。質柔軟。氣微，味酸、澀、微苦。	
TLC 鑑別試驗	A. 檢品溶液所呈現的色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點；與熊果酸 (Ursolic acid) 對照標準品相同 R_f 位置上，顯相同的紫紅色斑點；置 UV366nm 下檢視，顯相同的紅黃色螢光斑點。	  <p>(I) (II)</p> <p>呈色法：(I) 10% 硫酸乙醇 (II) UV366nm Std.：熊果酸 (Ursolic acid), $R_f=0.36$</p> <p>(1) 熊果酸對照標準品 (2) 山茱萸對照藥材 (3) 檢品溶液</p>
	B. 檢品溶液所呈現的色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點；與番木鱉苷 (Loganin) 對照標準品色譜相同 R_f 位置上，顯相同的紫紅色斑點。	 <p>$R_f=0.28$ 番木鱉苷 (Loganin)</p> <p>(1) 番木鱉苷對照標準品 (2) 山茱萸對照藥材 (3) 檢品溶液</p>
雜 質	$\leq 3.0 \%$	0.8 %
乾 燥 減 重	$\leq 16.0 \%$	10.56 %
灰 分	$\leq 6.0 \%$	5.46 %
酸不溶性灰分	$\leq 1.0 \%$	0.15 %
稀醇抽提物	$\geq 35.0 \%$	66.18 %

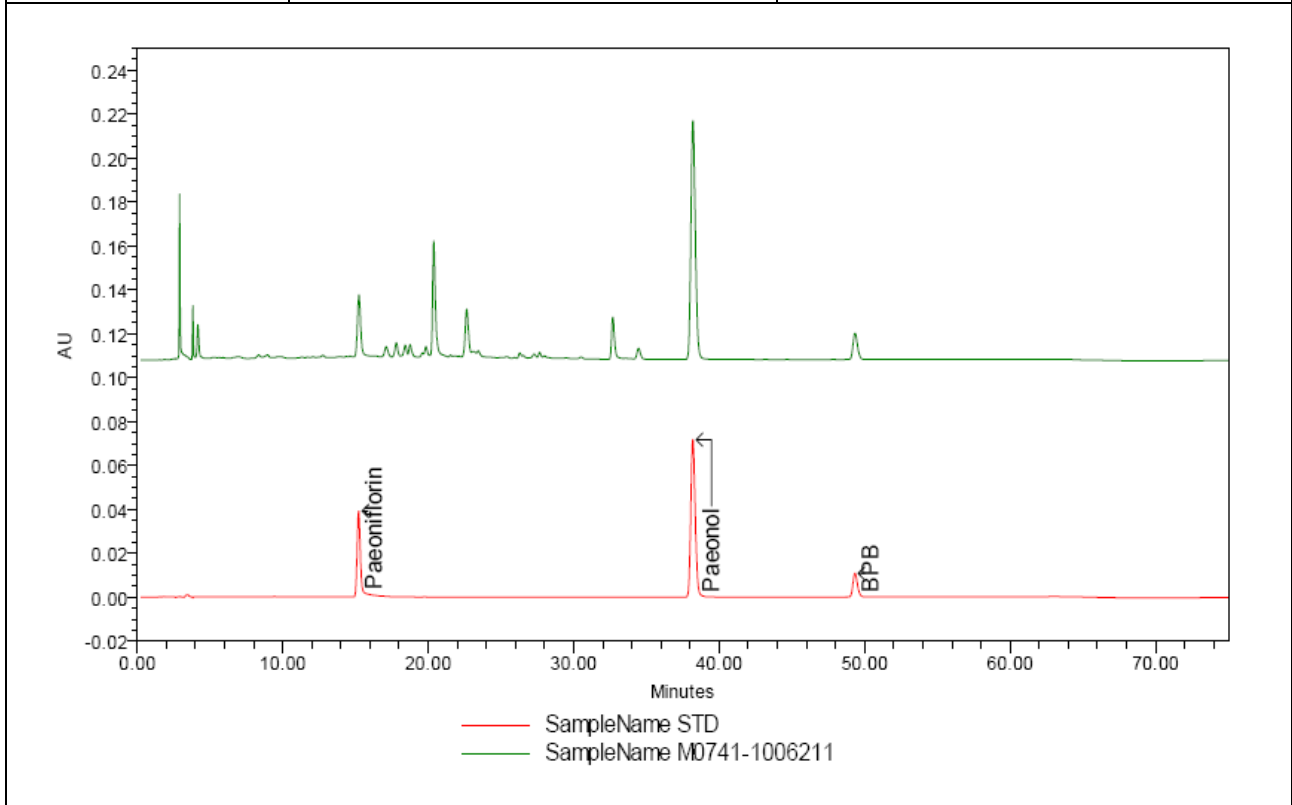
水 抽 提 物	$\geq 50.0 \%$	66.97 %
成 分 含 量	Loganin $\geq 0.6 \%$	0.79 %
重 金 屬 限 量 試	鉛(Pb) ≤ 10.0 ppm	0.31
	鎘(Cd) ≤ 0.3 ppm	ND
	銅(Cu) ≤ 20.0 ppm	4.31
	汞(Hg) ≤ 0.5 ppm	ND
	砷(As) ≤ 3.0 ppm	0.24
黃 麴 毒 素 限 量 試	Aflatoxin B1 ≤ 5 ppb	ND
	Aflatoxin (B1+B2+G1+G2) ≤ 10 ppb	ND




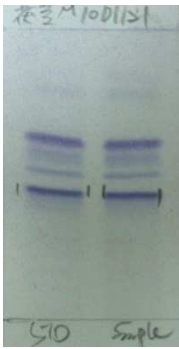
表七十、牡丹皮藥材檢驗結果

牡丹皮 (Moutan Cortex)		批號：M0741-1006211
為毛茛科 Ranunculaceae 植物牡丹 <i>Paeonia suffruticosa</i> Andr. 的乾燥根皮。		
檢 驗 項 目	規 格	檢 驗 結 果
外 觀 性 狀	本品呈圓形或卷曲形的薄片。連丹皮外表面灰褐色或黃褐色，栓皮脫落處粉紅色；刮丹皮外表面紅棕色或淡灰黃色。內表面有時可見發亮的結晶。切面淡粉紅色，粉性。氣芳香，味微苦而澀。	
TLC 鑑別試驗	檢品溶液所呈現的色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點；與丹皮酚(Paeonol)對照標準品相同的 R_f 值處，顯相同的粉紅色斑點。	 $R_f = 0.38$ 丹皮酚(Paeonol) (1)丹皮酚對照標準品 (2)牡丹皮對照藥材 (3)檢品溶液
水 分	$\leq 13.0\%$	6.0%
灰 分	$\leq 5.0\%$	4.48%
酸不溶性灰分	$\leq 1.0\%$	0.83%
乙醇抽提物	$\geq 15.0\%$ (熱浸法)	28.37%
稀醇抽提物	$\geq 22.0\%$	35.22%
水 抽 提 物	$\geq 20.0\%$	33.10%
總 重 金 屬	< 10 ppm	Pass
重金屬限量試驗	鉛(Pb) ≤ 10.0 ppm	0.84 ppm
	鎘(Cd) ≤ 1.0 ppm	0.36 ppm
	汞(Hg) ≤ 0.5 ppm	0.07 ppm
	砷(As) ≤ 5.0 ppm	0.62 ppm


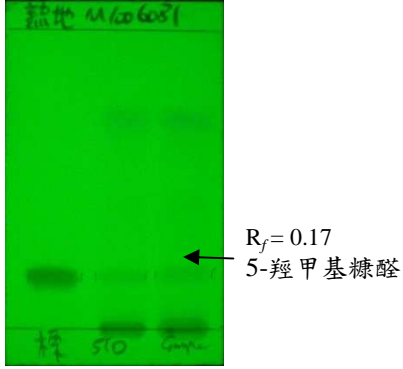
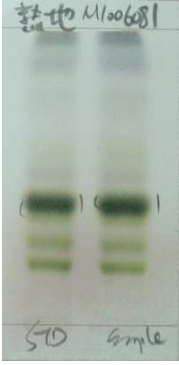
	銅(Cu) ≤ 20.0 ppm	2.90 ppm
農藥殘留 (EP 6.0)	有機氯農藥	ND
	有機磷農藥	ND
	除蟲菊農藥	ND
成分含量	Paeonol $\geq 1.2\%$	2.27 %
	Paeoniflorin $\geq 0.5\%$	1.29 %



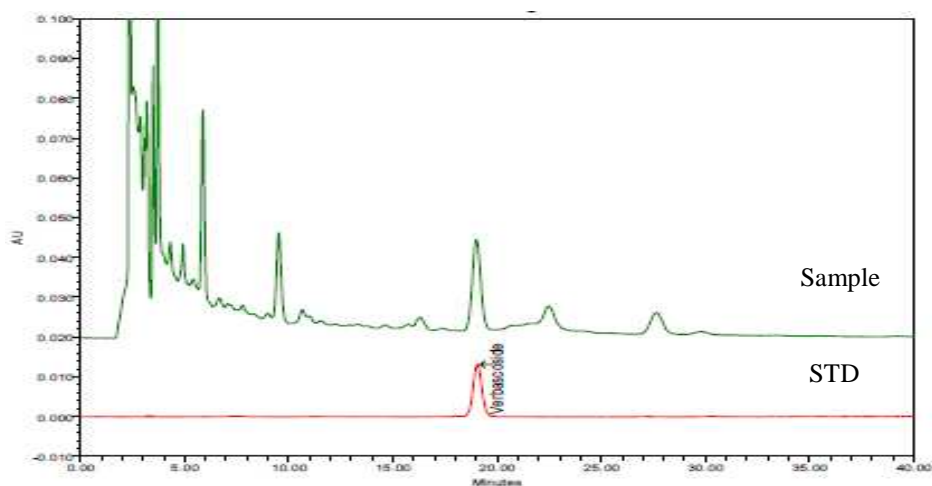
表七十一、茯苓藥材檢驗結果

茯苓 (Poria)		批號：M1019-1001121
為多孔菌科 Polyporaceae 真菌茯苓 <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf 之乾燥菌核。		
檢驗項目	規格	檢驗結果
外觀性狀	茯苓片：呈方形或長方形及不規則之薄片，長2~5 cm，厚約1~2 mm，白色、淡紅色或淡棕色，平滑細膩，較易破碎。	
TLC 鑑別試驗	檢液在 TLC 板上所呈現的色點，其 Rf 值與色調均與對照藥材溶液所呈現者完全一致。	 (1) 茯苓對照藥材溶液 (2) 檢品溶液
乾燥減重	≤ 15.0 %	8.25 %
灰分	≤ 4.0 %	0.36 %
酸不溶性灰分	≤ 2.0 %	0.11 %
稀醇抽提物	≥ 1.0 %	2.04 %
水抽提物	≥ 1.0 %	2.86 %
總重金屬	< 10 ppm	Pass
重金屬限量試驗	鉛(Pb) ≤ 10.0 ppm	ND
	鎘(Cd) ≤ 0.3 ppm	0.03 ppm
	汞(Hg) ≤ 0.5 ppm	ND
	砷(As) ≤ 5.0 ppm	ND
	銅(Cu) ≤ 50.0 ppm	2.15 ppm
二氧化硫	≤ 20 ppm	ND

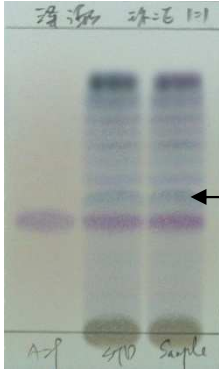
表七十二、熟地黃藥材檢驗結果

熟地黃 (Preparata Rehmanniae Radix)	批號：M1601-1006081	
為玄參科 Scrophulariaceae 植物地黃 <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. 之新鮮或乾燥塊根的炮製加工品。		
檢驗項目	規 格	檢 驗 結 果
外觀性狀	本品為不規則的塊片、碎塊，大小、厚薄不一。表面烏黑色，有光澤，黏性大。質柔軟而帶韌性，不易折斷，斷面烏黑色，有光澤。氣微，味甜。	
TLC 鑑別試驗	<p>檢液在 TLC 板上所呈現的所有色點，其 R_f 值與色調均與對照藥材溶液所呈現者完全一致，其中有一暗色斑點，其色調與 R_f 值與 5-羥甲基糠醛 (5-hydroxymethyl-2-furaldehyde) 對照標準品溶液所呈現之色點完全一致。</p>	 <p>(1) (2) (3)</p> <p>(1) 5-羥甲基糠醛對照標準品 (2) 熟地黃對照藥材溶液 (3) 檢品溶液</p>
	<p>檢液在 TLC 板上所呈現諸斑點其 R_f 值與色調均與對照藥材溶液所呈現完全一致。</p>	 <p>(1) 熟地黃對照藥材溶液 (2) 檢品溶液</p>
乾燥減重	$\leq 15.0\%$	12.07%
灰 分	$\leq 6.0\%$	4.59%
酸不溶性灰分	$\leq 2.0\%$	1.54%
稀醇抽提物	$\geq 50.0\%$	82.17%
水 抽 提 物	$\geq 65.0\%$	84.65%

總重金屬	< 10 ppm	< 10 ppm
重金屬限量試驗	鉛(Pb) ≤ 10.0 ppm	0.78 ppm
	鎘(Cd) ≤ 1.0 ppm	0.03 ppm
	汞(Hg) ≤ 0.5 ppm	0.14 ppm
	砷(As) ≤ 5.0 ppm	ND
	銅(Cu) ≤ 50.0 ppm	3.10 ppm
成分含量	Verbascoside (%)	0.016 %



表七十三、澤瀉藥材檢驗結果

澤瀉 (Alismatis Rhizoma)		批號：M1605-0902191
為澤瀉科 Alismataceae 植物澤瀉 <i>Alisma orientalis</i> (Sam.) Juzep. 之乾燥塊莖。		
檢驗項目	規格	檢驗結果
外觀性狀	本品呈圓形或橢圓形厚片。外表皮黃白色或淡黃棕色，可見細小突起的鬚根痕。切面黃白色，粉性，有多數細孔。氣微，味極苦。	
TLC 鑑別試驗	檢液在 TLC 板上所呈現的色點中有一紫紅色點的 R_f 值及顏色與澤瀉醇 B 乙酸酯 (Alisol B-23-acetate) 對照標準品溶液相同，其他與對照藥材溶液相應位置之呈色點的色調均完全一致。	 $R_f = 0.37$ 澤瀉醇 B 乙酸酯 (Alisol B-23-acetate) (1) (2) (3) (1) 澤瀉醇 B 乙酸酯對照標準品 (2) 熟地黃對照藥材溶液 (3) 檢品溶液
乾燥減重	$\leq 15.0\%$	7.90%
灰分	$\leq 5.0\%$	4.06%
酸不溶性灰分	$\leq 0.5\%$	0.07%
稀醇抽提物	$\geq 8.0\%$	19.97%
水抽提物	$\geq 10.0\%$	30.79%
總重金屬	$< 20\text{ ppm}$	Pass
重金屬及有害元素限量試驗	鉛(Pb) $\leq 10.0\text{ ppm}$	0.21 ppm
	鎘(Cd) $\leq 1.0\text{ ppm}$	0.24 ppm
	汞(Hg) $\leq 0.5\text{ ppm}$	ND
	砷(As) $\leq 5.0\text{ ppm}$	ND
	銅(Cu) $\leq 30.0\text{ ppm}$	5.61 ppm

