

The Development of Manufacturing and Analytical Method of Hwan-Shio-Dan Softgel

Follow this and additional works at: <https://www.jfda-online.com/journal>

Recommended Citation

Lay, H.-L.; Sheu, C.; Wu, Y.-S.; and Kuo, J.-H. (2000) "The Development of Manufacturing and Analytical Method of Hwan-Shio-Dan Softgel," *Journal of Food and Drug Analysis*: Vol. 8 : Iss. 1 , Article 4.
Available at: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2845>

This Original Article is brought to you for free and open access by Journal of Food and Drug Analysis. It has been accepted for inclusion in Journal of Food and Drug Analysis by an authorized editor of Journal of Food and Drug Analysis.

還少丹軟膠囊製程與分析技術開發

賴宏亮³ 許世興^{2*} 吳勇興¹ 郭俊宏¹

1. 財團法人製藥工業發展中心 台北縣汐止鎮康寧街 169巷 101號 5樓
2. 目前已轉任朝陽科技大學應用化學系 台中縣霧峰鄉吉峰東路 168號
3. 目前已轉任屏東科技大學農園生產系 屏東縣內埔鄉 91201 學府路 1號

摘 要

本研究開發還少丹現代化軟膠囊劑型之製程及分析品管技術。於製程方面，從還少丹組成藥材之選材，煎煮萃取，離心過濾，薄膜濃縮，噴霧乾燥，粉末拌油到膠囊充填等已完成其試製。於分析品管方面，則針對還少丹內含 Loganin 和 β -Asarone 之指標成分，建立高效液相層析定量方法(HPLC)，以此應用於還少丹之安定性試驗，結果顯示還少丹軟膠囊之外觀安定性良好，指標成分中 Loganin 有逐月遞減之趨勢，此遞減趨勢又會隨著儲存溫度上升而加劇，但 β -Asarone 則顯示相當安定。

關鍵詞：還少丹，軟膠囊，高效液相層析，安定性試驗。

前 言

由於近年來美國人使用植物性產品的數量越來越多，致使美國藥物食品管理局於 1997 年 4 月 16 日頒佈“植物性產品規範草案”(1)。此舉顯示出美國植物性產品市場之擴大、植物性產品納入美國藥品管理系統及製藥業重視植物性產品之研發。然而，所謂的植物性產品，其實包含了中藥的大部份！

中藥原本就具有：悠久與廣泛的人體使用歷史、豐富的臨床紀錄與學理文獻資料、完善的理論體系、廣大而經濟的天然來源、靈活多變之處方運用等優點，這些優點潛藏著解決各種疾病的能力，可惜由於傳統中藥具有：少以近代科學解說驗證、品質控制不易、服用量大、儲存不易、口味多苦而濃烈等缺點，使得民眾一般接受度較低。因此中藥科學化重點可致力於品管技術之開發與劑型/製程之改良，

以提高患者接受度，並能將中藥推廣到國際藥品市場。

還少丹出自宋代楊氏方，為中國傳統固有成方，方中藥材多為滋養強壯藥，能補腎填精，健脾益氣，在臨床上可治療老年性痴呆症(2)與男性不孕症(3)，並有抗衰老及治療腎陽虛(4)等功效。因此，本中心在 86 年工業局委辦之「製藥工業技術開發與輔導計畫」之「中藥技術提升」項目中選定傳統處方—還少丹，經現代化中藥濃縮製程，輔以軟膠囊劑型技術製成還少丹軟膠囊，此濃縮製劑可減少服用量並能大量生產，而軟膠囊劑型亦可改善中藥之儲存安定性與口感。

且由於中藥材及方劑內成分複雜，其品管分析與安定性試驗方法開發不易，過去主要以薄層層析法為分析依據(5)。本研究參考文獻中之 HPLC 分析方法(6)，簡化其流動相之組成，加以改善使用，並選定兩個指標成分以作為製程中之品管依據。最後，將此方法應用於還少丹軟膠囊之安定性加速試驗，評估其架儲期。

材料與方法

一、實驗材料

(一)藥材

使用之藥材包括：大棗(*Ziziphus Fructus*)、山藥(*Dioscoreae Rhizoma*)、熟地黃(*Rehmanniae Radix*)、茯苓(*Poria*)、山茱萸(*Corni Fructus*)、懷牛膝(*Achyranthis Bidentatae Radix*)、杜仲(*Eucommiae Cortex*)、遠志(*Polygalae Radix*)、小茴香(*Foeniculi Fructus*)、五味子(*Schisandrae Fructus*)、石菖蒲(*Acori Graminei Rhizoma*)、枸杞子(*Lycii Fructus*)、楮實子(*Broussonetiae Fructus*)、巴戟天(*Morindae Radix*)、肉蓯蓉(*Cistanchis Herba*)，均購自台北市迪化街藥材行。

還少丹所用藥材共十五味，亦即：大棗 4.0 g、山藥 1.2 g、熟地黃 1.2 g、茯苓 1.2 g、山茱萸 1.2 g、牛膝 1.2 g、杜仲 1.2 g、遠志 1.2 g、小茴香 1.2 g、五味子 1.2 g、石菖蒲 1.2 g、枸杞子 1.2 g、楮實子 1.2 g、巴戟天 1.2 g、肉蓯蓉 1.2 g。在迪化街藥材行採購搜集得知市售品中，熟地黃、茯苓、杜仲、遠志、小

茴香、枸杞子、楮實子、巴戟天、肉蓯蓉僅一種品項；大棗、山藥、山茱萸、牛膝、五味子、石菖蒲則有超過一種之品項，本研究參考文獻^(7,8)決定採用如Table 1所列之藥材。

(二)標準品及試藥

Loganin (99%) 及 β -Asarone (99%) 對照用標準品，購自米山公司(日本)。Phosphoric acid 採用 Riedel-de Haën，而Methanol、Acetonitrile 採用Mallinckrodt，均為HPLC級。

(三)賦型劑

1. 分散劑 (Malto dextrin)
2. 油相基劑 (Soybean oil)
3. 潤濕劑 (Soy bean lecithin)
4. 助懸劑 (White wax, Paraffin)
5. 膠囊殼 (Gelatin, Glycerin)

二、儀器設備

(一)分析儀器

HPLC：Hewlett Packard之HP 1100型，包括，除氣器 (G1322A Degasser)、溫度控制器 (G1316A Col Comp)、幫浦 (G1311A Quat pump)、光電二極管陣列式偵測器

Table 1. The commercial products of the Chinese crude drugs used in Hwan-Shio-Dan

Chinese crude drugs	Market available	Selected to use
Ziziphus Fructus	(1) <i>Ziziphus jujuba</i> Mill (雞心棗) (2) <i>Ziziphus jujuba</i> Mill (大棗)	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill (雞心棗)
Dioscoreae Rhizoma	(1) <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. (毛山藥) (2) <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. (河南山藥) (3) <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. (青島山藥)	<i>Dioscorea opposita</i> Thunb. (河南山藥)
Corni Fructus	(1) <i>Macrocarpium officinale</i> (川山茱萸) (2) <i>Macrocarpium officinale</i> (鮮山茱萸)	<i>Macrocarpium officinale</i> (川山茱萸)
Achyranthis Radix	(1) <i>Achyranthes bidentata</i> Blume (2) <i>Cyathula officinalis</i> Kuan (3) <i>Strobilanthes forrestii</i> Diels	<i>Achyranthes bidentata</i> Blume
Schisandrae Fructus	(1) <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill (2) <i>Schisandra sphenanthera</i> Rehd. et Wils.	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill
Acori Rhizoma	(1) <i>Acorus gramineus</i> Soland (2) <i>Anemone altaica</i> Fisch	<i>Acorus gramineus</i> Soland

(G1315A DAD)、自動注樣器(G1313A ALS)。

(二)製程設備

1. 煎煮鍋 (200公升, 頤華)
2. 去離子水製造機 (1550-TC, Autotrol)
3. 離心過濾機 (轉速 10,000 rpm, 濾布網目 320 mesh, 頤華)
4. 紅外線水分測量儀 (IR-200, Denver)
5. 減壓離心薄膜濃縮機 (EVAPOR CEP-L, Oka-wara MFG.)
6. 噴霧乾燥機 (L-8, Ohkawara Kakohki)
7. 蠕動幫浦 (Midi Vario, SmaTec)
8. 80 網目不銹鋼篩網
9. SSM-A型軟膠囊機充填 (Sankyo Co., LTD)
10. 棚式乾燥機 (Sankyo Co., LTD)
11. 逆滲透水製造機 (Milli-RO 30 Plus, Millipore)
12. 恆溫恆濕箱 (Shinron AG-214, 鑫隆)

三、軟膠囊製程

本研究參考文獻^(9,10,11), 針對還少丹軟膠囊劑型, 設計以下製程。

(一)煎煮萃取製程

本研究採用類似移動床反應器⁽¹⁰⁾設計。稱取500日分還少丹藥材投入煎煮鍋中, 並加入10倍量之去離子水。以30 rpm之轉速攪拌15分鐘, 以使藥材能完全浸濕。再以蒸汽夾套加熱至100°C煎煮, 並以15°C循環水持續冷凝迴流煎煮產生之蒸氣。儘量維持煎煮鍋於100°C一小時。最後以離心過濾機趁熱過濾。過濾後, 取出濾液以紅外線水分測量儀測其含水率。

(二)濃縮製程

利用減壓離心薄膜濃縮機, 連續迴流濃縮液至固型物佔25%之濃縮程度, 加熱溫度設定60°C, 蒸發溫度約為26-35°C, 離心蒸發槽迴轉速度為1,500 rpm。

(三)乾燥製程

以紅外線水分測量儀分別測量濃縮液與分散劑之含水率。按設計之乾燥配方, 分別稱取分散劑與濃縮液, 其重量比為1:4, 以攪拌機

攪拌混合均勻, 並以恆溫水浴加熱至60°C之入料溫度。設定噴霧乾燥機之空氣吹入溫度為140°C、空氣出口程度為全開與霧化器(旋轉圓盤)轉速約30,000轉, 待達到上述設定值後, 開始利用蠕動幫浦調節入料速度約20 mL/min, 將已預熱之濃縮液泵入。最後, 取出乾燥所得粉末以紅外線水分測量儀測其含水率。

(四)拌油製程

將乾燥粉末以80網目不銹鋼篩網, 在50%相對濕度環境下過篩。再依設計之拌油配方比例, 稱取還少丹濃縮粉末、大豆油、大豆卵磷脂、白蠟油、黃蠟, 以均質攪拌機按大豆油、大豆卵磷脂、白蠟油、還少丹濃縮粉末、黃蠟之加藥順序混合攪拌, 即為還少丹軟膠囊內容物。

(五)膠囊充填製程

將還少丹軟膠囊內容物以80網目不銹鋼篩網, 在50%相對濕度環境下過篩。配製30%之Gelatin/Glycerin溶液作為膠囊殼。以SSM-A型軟膠囊機充填, 充填形狀為oblong #8, 充填量為500 mg。充填後, 以棚式乾燥機烘乾膠囊, 即製得還少丹軟膠囊成品。

四、高效液相層析法(HPLC)

(一)標準品儲備溶液之配製

分別精稱Loganin和 β -Asarone對照用標準品5.57 mg和3.66 mg, 置於容量瓶中, 加入少許Methanol, 待完全溶解後, 分別定容至20 mL和25 mL, 配成Loganin 278.5 μ g/mL和 β -Asarone 146.4 μ g/mL供作儲備溶液。

(二)檢品溶液之配製

進行還少丹軟膠囊內容物分析, 取兩顆軟膠囊稱重後, 切開置於25 mL離心管中, 加入10 mL之Methanol, 以超音波振盪30分鐘後, 置於高速離心機, 以13,000 rpm離心20分鐘, 取上清液供作檢液。

(三)HPLC條件

1. 分離管柱: Cosmosil 5C18-AR, 規格為內徑4.5 mm $\times$ 250 mm。
2. 分離管柱溫度: 室溫 (25°C~28°C)。

Table 2. The HPLC elution program for Hwan-Shio-Dan

Time curve (min)	Flow rate (mL/min)	A(%)	B(%)
	1	98	2
8	1	89	11
22	1	89	11
52	1	65	35
62	1	0	100

A: 0.1% Phosphoric acid.

B: Acetonitrile.

- 移動相：A溶液為0.1% Phosphoric acid，B溶液為Acetonitrile，梯度沖提程式如Table 2。
- 流速：1 mL/min。
- 檢測波長：254 nm。
- 注射量：10 μ L。
- 檢測時間：60 min。

(四) 確效試驗

1. 精密度(Precision)

(1) 同日內試驗(Intra-day Test)

分別精確量取Loganin及 β -Asarone標準品儲備溶液適量，置入同一容量瓶中，以甲醇稀釋之，並配製一系列不同濃度之標準品溶液，其中Loganin之濃度依序為11.14、22.28、55.70、77.97、111.40 μ g/mL； β -Asarone之濃度依序為0.73、1.46、3.66、5.12、7.32 μ g/mL，在同一天內，每一標準品溶液以循環方式經HPLC連續檢測6次，比較所測得之層析面積，是為同日內相對標準偏差，以CV%表示。

(2) 異日間試驗(Inter-day Test)

在一、三、五、七日間，每日新鮮配置上述之標準品溶液，經HPLC檢測一次，比較其所測得之層析峰面積，是為異日間相對標準偏差，以CV%表示。

2. 準確度(Accuracy)

量取已知濃度Loganin 55.7 μ g/mL和 β -Asarone 3.66 μ g/mL之標準品溶液1 mL，添加於還少丹軟膠囊配製之檢品溶液1 mL，進行

三重複分析，比較添加與未添加之含量，計算其回收率：

$$\text{回收率}(\%) = \frac{C_{\text{spike}} - C_{\text{spl}}}{C_{\text{std}}} \times 100\%$$

其中

C_{spike} — 標準品溶液添加檢品溶液所得之含量

C_{spl} — 檢品溶液所得之含量

C_{std} — 標準品溶液所得之含量

3. 線性及範圍(Linearity and Range)

配置上述之標準品溶液，進行HPLC分析，以各標準品濃度為X軸，對應之層析峰積分面積為Y軸，即得其檢量線，並求出其線性迴歸方程式($y = ax + b$)及相關係數(r)。

4. 移行率(Turnover Rate)試驗

依文獻⁽⁶⁾，Loganin及 β -Asarone分別為山茱萸及石菖蒲之指標成分，為了其藥材單獨煎煮及複方煎煮，上述兩指標成分含量差異，進行下列移行率試驗：

(1) 還少丹標準湯劑

稱取一日量之藥材，加入20倍逆滲透水以電熱包煎煮至剩下約一半的水，使用四層紗布過濾定容至200 mL，再由其中取10 mL經13,000 rpm離心20分鐘，取上層液供HPLC分析。

(2) 山茱萸對照湯劑

稱取還少丹處方一日量之山茱萸藥材，煎煮方法同上。

(3) 山茱萸空白湯劑

稱取去山茱萸藥材之還少丹處方一日量，煎煮方法同上。

(4) 石菖蒲對照湯劑及石菖蒲空白湯劑

分別比照(2)、(3)方式煎煮。比較標準湯劑與對照湯劑之各指標成分含量，計算其移行率。

五、安定性試驗

(一) 試驗安排

以每50顆軟膠囊為單位，稱重後置於有

蓋之PE 瓶中。10 瓶置於室溫下自然擺放，以供 1、2、3、6、12、18、24、36 月試驗

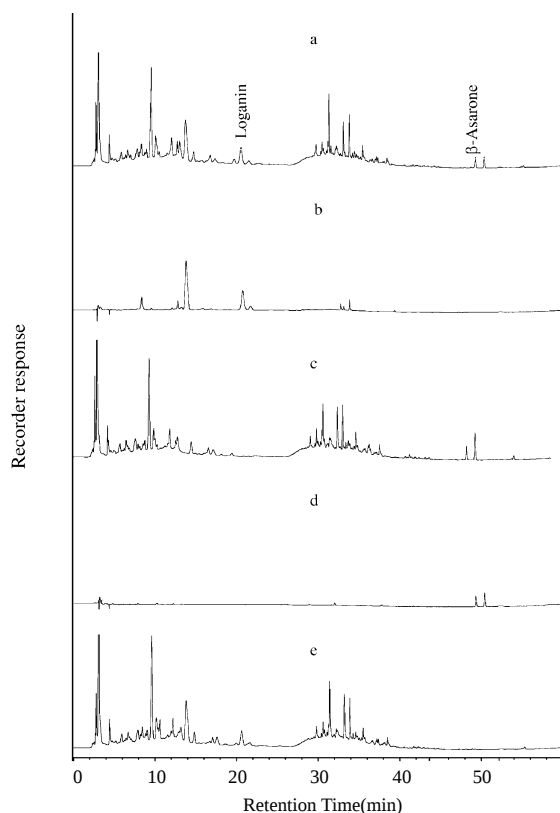


Figure 1. The HPLC chromatograms of Corni Fructus, Acori Tatarinowii Rhizoma, Hwan-Shio-Dan, and its blank.

a. Hwan-Shio-Dan standard decoction, **b.** Corni Fructus decoction, **c.** Hwan-Shio-Dan decoction without Corni Fructus, **d.** Acori Tatarinowii Rhizoma decoction, **e.** Hwan-Shio-Dan decoction without Acori Tatarinowii Rhizoma.

用。各放置 8 瓶於 $4 \pm 1^\circ\text{C}$ 之冰櫃中及 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 與 $40 \pm 1^\circ\text{C}$ ，且相對濕度均為 $75 \pm 5\%$ 之恆溫恆濕箱中，以供第 1、2、3、6 個月之加速試驗分析用。

(二)試驗項目

外觀 (顏色有無改變、內容物有無分層)、及指標成分定量。

結果與討論

一、軟膠囊劑型製程技術

還少丹軟膠囊劑型製程技術之成敗關鍵，在於乾燥製程中添加分散劑，與拌油配方之設計。基本上，以加入最少的賦型劑為原則，但需維持濃縮粉末在油相中分散均勻、不結塊分層，而且持有一定的流動性以利軟膠囊之製造

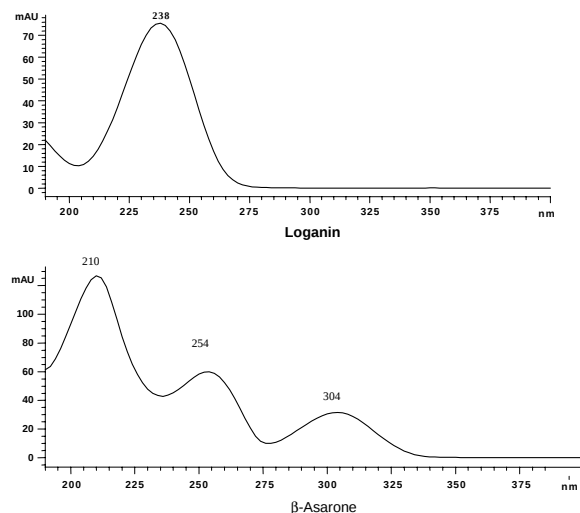


Figure 2. UV spectra.

Table 3. The result of precision test of Hwan-Shio-Dan

Marker substance Loganin	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	11.14	22.28	55.70	77.97	111.40
	intraday (CV%)	0.46	0.32	0.94	0.84	1.15
	interday (CV%) (n= 6)					
Marker substance β -Asarone	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	0.73	1.46	3.66	5.12	7.32
	intraday (CV%)	1.65	1.00	0.95	0.85	1.11
	interday (CV%) (n= 6)					
	interday (CV%) (n= 4)	1.15	1.68	0.90	0.66	0.74
	interday (CV%) (n= 4)	2.69	3.08	0.86	1.55	0.64

充填。本研究經多次試驗後，確定採用分散劑 (Malto dextrin) 與濃縮液所含固型物，以重量 1:4 之配方，經噴霧乾燥所得乾燥之還少丹濃縮粉末。在軟膠囊內容物配方方面，本研究採用配方以有益健康且常用之大豆油做為油相基劑，與經 80 網目篩網過篩之乾粉末混合，以大豆卵磷脂為潤濕劑 (wetting agent)，白蠟油與黃蠟為助懸劑 (suspending agent)，其重量比例為乾粉末 (47.62%)：大豆油 (43.81%)：大豆卵磷脂 (1.43%)：白蠟油 (2.38%)：黃蠟 (4.76%)。本研究以上述乾燥配方與軟膠囊內容物配方，配合前述之煎煮萃取、減壓濃縮、噴霧乾燥與拌油充填等製程，得以試製完成總量四公斤，形狀為 oblong #8，充填量 500 毫克之軟膠囊。

Table 4. The result of recovery test of Hwan-Shio-Dan

Marker substance	Loganin	β -Asarone
(1) Content before spike	55.70 μg	3.66 μg
(2) Content after spike	55.69 μg	3.67 μg
(3) Recovery	99.99%	100.3%

Table 5. The result of turnover test of Hwan-Shio-Dan

Marker substance	Corni Fructus or Acori Tatarinowii Rhizoma decoction	Standard decoction	Turnover rate
Loganin	16.80 mg	12.88 mg	76.67%
β -Asarone	0.731 mg	0.752 mg	102.9%

Table 6. The appearance result of Hwan-Shio-Dan softgel during stability test

Time (month)	Appearance result	Temperature / Humidity			
		4°C	25°C /75%RH	30°C /75%RH	40°C /75%RH
0	color	black	black	black	black
	phase separation	No	No	No	No
1st	color	black	black	black	black
	phase separation	No	No	No	No
2nd	color	black	black	black	black
	phase separation	No	No	No	No
3rd	color	black	black	brown	brown
	phase separation	No	No	Yes	Yes
6th	color	black	black	Brown	brown
	phase separation	No	No	Yes	Yes

二、還少丹分析方法之驗證

本研究利用上述之分析條件，針對還少丹軟膠囊進行 HPLC 指標成分分析，結果如 Figure 1(a) 所示滯留時間分別為 Loganin 22.5 min 及 β -Asarone 49.5 min。

(一)精密度試驗

研究針對 Loganin 與 β -Asarone 分別進行了同日內與異日間之再現性試驗，其變異係數 (CV) 值如 Table 3 所示，介於 0.32 至 3.08% 之間。

(二)準確度試驗

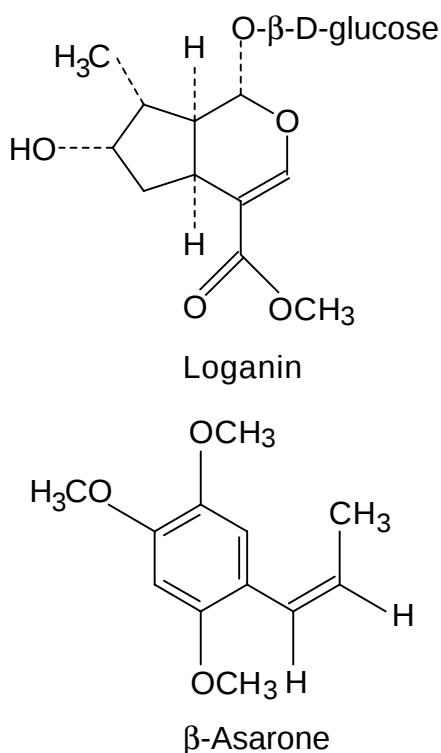
在分析 Loganin 與 β -Asarone 之標準品溶液時，以 PDA 偵測器偵測，所得之 UV 光譜圖如 Figure 2 所示，並確認還少丹中的 Loganin 與 β -Asarone 兩個 UV 光譜圖與上述標準品溶液相同。進一步對兩種指標成分進行回收率試驗，結果其值列於 Table 4。

(三)線性及範圍試驗

將已知五種濃度之指標成分 Loganin (11.44 ~ 111.40 $\mu\text{g/mL}$) 濃度範圍內，以 HPLC 分析其迴歸方程式為 $y = 8.35X - 6.52$, $r = 0.9999$ 與五種濃度之指標成分 β -Asarone (0.73 ~ 7.32 $\mu\text{g/mL}$) 濃度範圍內，以 HPLC 分析其迴歸方程式為 $y = 34.28X - 0.08$, $r = 0.9999$ ，上述二檢量線在統計上充分顯示直線性及相關性良好。

Table 7. The content result of the marker substances of Hwan-Shio-Dan softgel during stability test

Time (month)	Marker content	Temperature / Humidity			
		4°C	25°C /75%RH	30°C /75%RH	40°C /75%RH
0	L. ^a (μg/g)	413.2	413.2	413.2	413.2
	β-A. ^b (μg/g)	17.9	17.9	17.9	17.9
1st	L. ^a (μg/g)	412.9	417.0	409.9	383.2
	β-A. ^b (μg/g)	18.3	18.1	18.6	17.7
2nd	L. ^a (μg/g)	386.3	373.8	372.6	351.6
	β-A. ^b (μg/g)	18.1	17.9	18.7	17.5
3rd	L. ^a (μg/g)	385.8	369.0	339.8	317.3
	β-A. ^b (μg/g)	18.3	17.9	17.8	17.4
6th	L. ^a (μg/g)	388.6	378.5	320.3	300.5
	β-A. ^b (μg/g)	18.6	18.1	17.5	17.7

L.^a = Loganin ; β-A.^b = β-Asarone.**Figure 3.** Chemical structure.

(四) 移行率試驗

分別對還少丹標準湯劑、山茱萸對照湯劑、山茱萸空白對照湯劑、石菖蒲對照湯劑、石菖蒲空白對照湯劑進行指標成分分析，得其 HPLC 圖如 Figure 1 所示。由 Figure 1(a)、

Figure 1(b)與Figure1(c)比較，以及Figure1(a)、Figure 1(d)與 Figure 1(e)比較，可以證明 Loganin 與β-Asarone 分別來自於還少丹所含山茱萸與石菖蒲兩藥材中之成分。另外，由山茱萸與石菖蒲之對照湯劑與還少丹標準湯劑進行指標成分之 HPLC 定量分析結果，可計算得其移行率，如Table 5所示。由於溶解度的效應，山茱萸之 Loganin 成分其移行率約為 77%，顯示與其他藥材混合煎煮會影響其萃取；但石菖蒲之β-Asarone 含量，在藥材單獨煎煮與複方間並無明顯差異。

三、安定性試驗

本研究主要以外觀與 HPLC 指標成分定量分析做為還少丹軟膠囊安定性試驗之依據。在外觀之觀察重點為顏色有無變化與內容物有無分層。

Table 6 為觀察結果，顯示外觀上顏色沒顯著改變，但是高溫的儲存條件將造成軟膠囊內含懸浮油相之黏度下降，促使固相不穩定而沉降分層。

Table 7 為還少丹軟膠囊之 Loganin 與在各儲存條件下每個月含量的變化，其結果顯示 Loganin 有微小遞減的趨勢，尤其是此遞減趨勢還隨著儲存溫度的上升，而加速遞減。但β-Asarone 在六個月加速安定性試驗期間一直保持相當安定。由Figure 3所示，Loganin 的化學結構含有環氧、縮醛(Acetal)、酯等官能基，

遇酸、鹼、熱等因素較易變化而影響其安定性；而 β -Asarone 的化學結構含有苯環連結甲基乙烯基，形成多個共軛雙鍵的穩定共振結構，其安定性是可預期的。

結 論

本研究自行研製還少丹軟膠囊劑，並以高效液相層析法針對還少丹之兩種指標成分 (Loganin, β -Asarone)，進行其安定性試驗。由安定性評估的結果，可以看出本研究所研製之中藥還少丹軟膠囊劑，雖然其指標成分之安定性，不若一般西藥之安定性良好，但是自其外觀觀察顯示軟膠囊之安定性甚佳。顯然，由此次安定性試驗結果亦可瞭解到，當藥品外觀尚未改變時，事實上其內部有可能已經悄悄地改變了，所以爲了能精確地指出藥物之安定性，實有必要針對藥物中特定成分進行高效液相層析定量分析。

誌 謝

本研究經費承經濟部工業局支持 (編號 8701020114)，特此誌謝。

參考文獻

1. FDA. 1994. Draft - Guidance for Botanical Products.
2. Ma, F. Y. 1991. Senile dementia disease cured by Hwan-Shio-Dan, 14 cases reported. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine* 2: 44, China (in Chinese)
3. Zhu, M. D. 1993. Male sterility cured by modified Hwan-Shio-Dan, 89 cases reported. *Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine* 3: 25, China (in Chinese)
4. Du, X. *et al.* 1992. Study of effect on anti-

aging and treating yang-deficiency of kidney with Hwan-Shio-Dan capsules. *Chinese Journal of Integrated Traditional* 12: 20, China (in Chinese)

5. Hwan-Shio-Dan. 1994. In "A Practical Guide to the Analysis of Chinese Medicine Volume (6)-TLC in Pharmaceutical Preparation". 1st ed. pp. 225-239. National Laboratories of Foods and Drugs, Department of Health, Taipei, R.O.C. (in Chinese)
6. Identification and assay for loganin and β -asarone in Hwan-Shio-Dan. 1996. In "A Practical Guide to the Analysis of Chinese Medicine Volume (9)-HPLC in Pharmaceutical Preparation". 1st ed. pp. 35-37. National Laboratories of Foods and Drugs, Department of Health, Taipei, R.O.C. (in Chinese)
7. Shu, K. C. and Shu, L. S. 1994. Species Systematization and Quality Evaluation of Commonly Used Chinese Traditional Drugs. Volume (1). 1st ed. pp. 241-263, 328-351, 558-586. Southern Cooperative Group. Fujen Science Technology Publishing, Fujen, China. (in Chinese)
8. Luo, C. T. and Chin, P. 1995. Species Systematization and Quality Evaluation of Commonly Used Chinese Traditional Drugs. Volume (2). 1st ed. pp. 299-368, 839-882, 1089-1132. Northern Compilation. Peking Medical University and Chinese Union Medical University, Joint Publishing, Peking, China. (in Chinese)
9. Miyake, Y. 1983. Soft capsule dosage form. In "Hei-Zai-Kou-Gaku Handbook". 1st ed. pp. 191-194. Nakia, Y., Hanano, M., Maegawa, H. and Sugihara, M. ed. Chizin Soukan, Tokyo, Japan. (in Japanese)
10. Fogler, H. S. 1992. Elements of Chemical Reaction Engineering. 2nd ed. pp. 218-220. Prentice-Hall Inc., New Jersey, U.S.A.
11. Stanley, J. P. 1986. Soft gelatin capsules. In

The Development of Manufacturing and Analytical Method of Hwan-Shio-Dan Softgel

HORNG-LIANG LAY³, CESHING SHEU^{2*}, YEONG-SHING WU¹ AND JUN-HUNG KUO¹

*Pharmaceutical Industry Technology and Development Center ,5F., No. 101,
Lane 169, Kang-Ning St. Hsi Chih Cheng, Taipei Hsien, Taiwan, R. O. C.*

ABSTRACT

The HPLC analytical method and manufacturing process of Hwan-Shio-Dan Softgel were developed in this study. First, Chinese crude drugs contained in Hwan-Shio-Dan were purchased and selected. They were then processed by a decoction extractor, centrifugal filter, centrifugal thin-film vacuumed evaporation machine, and spray dryer. Finally, the dry powder from the spray dryer was homogenized with an oil substance and sealed in a softgel form. At the same time, a HPLC analytical method for loganin and β -asarone constituted in Hwan-Shio-Dan was developed to evaluate the stability of Hwan-Shio-Dan softgel. The results showed that the appearance of Hwan-Shio-Dan softgel was good. Although one of the marker substances, loganin, slowly decayed with time and the tendency of the degradation became obvious with an increase in the storage temperature, the other marker substance, β -asarone, was quite stable during the accelerated stability study.

Key words: softgel, Chinese medicine, Hwan-Shio-Dan, HPLC.