

中國醫藥學院中國藥學研究所藥學碩士論文

組別：藥局學組      編號：ICPS-245

指導教授：劉正雄教授

共同指導教授：邱泰惠教授

論文題目

四逆湯錠劑之製劑學研究

Formulation Study of Si Ni Tang Tablets

研究生 王朝陽

中國醫藥學院中國藥學研究所

中華民國九十一年六月七日

# 目 錄

內文目錄 .....	I
附表目錄 .....	III
附圖目錄 .....	VII
中文摘要 .....	X
ABSTRACT .....	X I

## 內文目錄

第一章 . 緒 言 .....	1
第二章 . 總 論 .....	3
第一節 中藥劑型的現代化 .....	3
第二節 四逆湯之來源、組成、主治 .....	5
第三節 四逆湯的藥理及臨床作用 .....	6
第四節 四逆湯的劑型 .....	9
第五節 . 四逆湯指標成份的理化特性 .....	10
第六節 四逆湯之指標成分定量法 .....	12
第七節 研究動機及目的 .....	15
第三章 實驗材料及研究方法 .....	17
第一節 實驗材料 .....	17
一、藥材 .....	17
二、藥品及試劑 .....	17
三、儀器及材料 .....	18
四、溶液製備 .....	19
第二節 實驗方法 .....	22
一. 四逆湯製劑之含量測定分析方法 .....	
1. HPLC 分析條件 .....	22
2. 標準溶液檢量線之製作 .....	23
3. 精確性試驗 .....	23
4. 靈敏度試驗 .....	24
5. 安定性試驗 .....	24
6. 含量測定 .....	24
7. 相對回收率試驗 .....	24

8. 殘渣分析 .....	24
9. 四逆湯錠劑之安定性試驗 .....	24
二. 四逆湯冷凍乾燥品之製備 .....	24
三. 四逆湯錠劑之製備 .....	25
四. 顆粒之物性 .....	26
五. 錠劑之物性 .....	26
六. 崩散度試驗 .....	28
七. 溶離度試驗 .....	28
第四章 結果與討論 .....	29
第一節 含量測定條件之確定	
一、指標成分 HPLC 定量法 .....	29
二、檢量線之製作 .....	29
三、同日間及異日間之確效實驗 .....	30
四、安定性試驗 .....	30
五、藥物含量測定 .....	31
六、相對回收率測定 .....	31
七、殘渣試驗 .....	31
八、錠劑安定性測定 .....	32
第二節 顆粒之物性	
一、安息角之測定 .....	32
二、顆粒密度之測定 .....	33
三、顆粒粒徑之測定 .....	33
四、含水量之測定 .....	33
第三節 錠劑之物性	
一、硬度試驗 .....	34
二、厚度試驗 .....	34
三、重量差異試驗 .....	34
四、脆度試驗 .....	35
五、崩散度試驗 .....	35
六、溶離試驗 .....	35
第五章 結 論 .....	37
參考文獻 .....	109

## 附表目錄

Table 1	甘草酸(Glycyrrhizic acid)之 HPLC 定量法文獻整理	13
Table 2	薑辣素(6-Gingerol)之 HPLC 定量法文獻整理 .....	14
Table 3	Glycyrrhizic acid 之同日內(Intraday)精確性試驗.	57
Table 4	Glycyrrhizic acid 之間日內(Interday)精確性試驗.	57
Table 5	6-Gingerol 之同日內(Intraday)精確性試驗.....	58
Table 6	6-Gingerol 之間日內(Interday)精確性試驗.....	58
Table 7	Glycyrrhizic acid 定量的極限試驗(Limit of Quantitation).....	59
Table 8	6-Gingerol 定量的極限試驗 (Limit of Quantitation) .....	60
Table 9	甘草酸在 4°C 下之安定性試驗.....	61
Table 10	薑辣素在 4°C 下之安定性試驗.....	62
Table 11	四逆湯錠的含量測定 .....	63
Table 12	殘渣含量測定 .....	64
Table 13	甘草酸定量分析的相對回收率測定 .....	65
Table 14	薑辣素定量分析的相對回收率測定 .....	66
Table 15	Tablet stability of R1 formulation after one、two and three months .....	67
Table 16	Tablet stability of R2 formulation after one、two and three months .....	68

Table 17	Tablet stability of R3 formulation after one、two and three months .....	69
Table 18	Tablet stability of R4 formulation after one、two and three months .....	70
Table 19	Tablet stability of R5 formulation after one、two and three months .....	71
Table 20	Tablet stability of R6 formulation after one、two and three months .....	72
Table 21	Tablet stability of R7 formulation after one、two and three months .....	73
Table 22	安息角測定 .....	74
Table 23	顆粒密度測定 .....	74
Table 24	含水量測定 .....	75
Table 25	硬度測定 .....	76
Table 26	厚度測定 .....	77
Table 27	重量差異試驗 .....	78
Table 28	脆度試驗 .....	79
Table 29	崩散度試驗 .....	80
Table 30	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R1 at pH 1.2 .....	81
Table 31	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R1 at pH 6.8 .....	82

Table 32	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R2 at pH 1.2 .....	83
Table 33	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R2 at pH 6.8 .....	84
Table 34	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R3 at pH 1.2 .....	85
Table 35	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R3 at pH 6.8 .....	86
Table 36	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R4 at pH 1.2 .....	87
Table 37	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R4 at pH 6.8 .....	88
Table 38	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R5 at pH 1.2 .....	89
Table 39	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R5 at pH 6.8 .....	90
Table 40	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R6 at pH 1.2 .....	91
Table 41	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R6 at pH 6.8 .....	92
Table 42	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R7 at pH 1.2 .....	93
Table 43	The dissolution data of glycyrrhizic acid from R7 at pH 6.8 .....	94
Table 44	The dissolution data of 6-gingerol from R1 at pH 1.2 .....	95

Table 45	The dissolution data of 6-gingerol from R1 at pH 6.8 .....	96
Table 46	The dissolution data of 6-gingerol from R2 at pH 1.2 .....	97
Table 47	The dissolution data of 6-gingerol from R2 at pH 6.8 .....	98
Table 48	The dissolution data of 6-gingerol from R3 at pH 1.2 .....	99
Table 49	The dissolution data of 6-gingerol from R3 at pH 6.8 .....	100
Table 50	The dissolution data of 6-gingerol from R4 at pH 1.2 .....	101
Table 51	The dissolution data of 6-gingerol from R4 at pH 6.8 .....	102
Table 52	The dissolution data of 6-gingerol from R5 at pH 1.2 .....	103
Table 53	The dissolution data of 6-gingerol from R5 at pH 6.8 .....	104
Table 54	The dissolution data of 6-gingerol from R6 at pH 1.2 .....	105
Table 55	The dissolution data of 6-gingerol from R6 at pH 6.8 .....	106
Table 56	The dissolution data of 6-gingerol from R7 at pH 1.2 .....	107
Table 57	The dissolution data of 6-gingerol from R7 at pH 6.8 .....	108

## 附圖目錄

Figure 1 四逆湯指標成分 Glycyrrhizic acid, 6-Gingerol 在製劑中之 高效液相層析圖(HPLC)圖 .....	39
Figure 2 四逆湯製劑中 Glycyrrhizic acid 定量標準曲線 (0.1-500 $\mu$ g/ml) .....	40
Figure 3 四逆湯製劑中 6-Gingerol 定量標準曲線 (0.1-250 $\mu$ g/ml) .....	40
Figure 4 Glycyrrhizic acid 在 4°C 之安定性試驗 .....	41
Figure 5 6-Gingerol 在 4°C 之安定性試驗 .....	41
Figure 6 Total particle size distribution profile of R1 ~ R7 powder passed through 140 mesh sieve .....	42
Figure 7 Single particle size distribution profile of R1 and R2 powder passed through 140 mesh sieve .....	43
Figure 8 Single particle size distribution profile of R3 and R4 powder passed through 140 mesh sieve .....	44
Figure 9 Single particle size distribution profile of R5 and R6 powder passed through 140 mesh sieve .....	45
Figure 10 Single particle size distribution profile of R7 powder passed through 140 mesh sieve .....	46
Figure 11 Simplex lattice design for a three component mixture .....	47
Figure 12 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R1 formulation .....	48
Figure 13 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R2 formulation .....	48
Figure 14 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R3	



formulation.....	49
Figure 15 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R4 formulation.....	49
Figure 16 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R5 formulation.....	50
Figure 17 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R6 formulation.....	50
Figure 18 Dissolution profile of glycyrrhizic acid from R7 formulation.....	51
Figure 19 Release profile of glycyrrhizic acid in pH1.2 from R1–R7 .....	51
Figure 20 Release profile of glycyrrhizic acid in pH6.8 from R1–R7 .....	52
Figure 21 Dissolution profile of 6-Gingerol from R1 formulation .....	52
Figure 22 Dissolution profile of 6-Gingerol from R2 formulation .....	53
Figure 23 Dissolution profile of 6-Gingerol from R3 formulation .....	53
Figure 24 Dissolution profile of 6-Gingerol from R4 formulation .....	54
Figure 25 Dissolution profile of 6-Gingerol from R5 formulation .....	54
Figure 26 Dissolution profile of 6-Gingerol from R6 formulation .....	55
Figure 27 Dissolution profile of 6-Gingerol from R7 formulation	

Figure 28 Release profile of 6-Gingerol in pH1.2 from R1-R756

Figure 29 Release profile of 6-Gingerol in pH6.8 from R1-R756

## 中文摘要

四逆湯源出於傷寒論，由炙甘草、乾薑、製附子三味藥所組成，臨床上常用於強心升壓、休克、腹瀉等證。在本研究中以四逆湯改成錠片之配方製程變因及成品特性，進行一系列評估，四逆湯煎液經乾燥後的粉末，以不同的賦型劑配方進行製粒壓錠。經一般物性測定，包括硬度、脆度、重量差異度、外觀之形狀觀察，並無顯著差異，皆可達一般錠劑之要求。

以薑辣素及甘草酸為四逆湯錠片體外溶離之指標成份，利用本實驗開發出的 HPLC 定量法，移動相為氰甲烷及水(85%磷酸調 pH 3.2 - 3.25)之不同比例，以梯度進行(0-10min, 40:60→40:60; 10-20 min, 40:60→60:40; 20-25min, 60:40→50:50; 25-28min, 50:50→40:60)，流速 1.0ml/min，以 propylparaben 為內標準品，檢測波長分別為 254 及 235nm。各處方間以 R4 的溶離效果最好，崩散時間也最快。以指標成分之釋放率比較，甘草酸在 pH1.2 的媒液中有較好的釋放，在 pH6.8 的媒液中釋放較差，薑辣素在 pH1.2 及 6.8 中皆有良好的釋放，綜合相關物性及溶離數據判斷四逆湯錠片，用 R4 處方 Lactose (5mg)、Avicel (47.5mg) 和 Starch (47.5mg) 為賦型劑者具有快速釋放的效果，為本實驗製錠之最佳條件。

## Abstract

Si-Ni-Tang ( SNT ) , a traditional Chinese medicine formulation containing *Glycyrrhizae Radix*, *Zingiberis Rhizoma* and *Aconiti Carmichaeli Radix Praeparata*, was widely used in the treatment of hypotension 、 shock and diarrhea. In this study, several formulations of SNT were evaluated. The SNT decoction was prepared according with traditional formula, then the concentrated decoction were dried by lyophilization. The SNT tablet was manufactured by wet granulation method according to seven different tablet formulations. All tablet products possessed good physical properties such as hardness 、 friability and the weight variation test.

A simple and sensitive HPLC method was developed for simultaneous determination of the active constituents of SNT, Glycyrrhizic acid and 6-Gingerol. The RP-18e column and the mobile phase consisted of CH<sub>3</sub>CN and H<sub>2</sub>O-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(pH3.2-3.25) was used. The 1ml/min gradient was followed : ( 0-10min, 40 : 60→40 : 60 ; 10-20 min, 40 : 60→60 : 40 ; 20-25min, 60 : 40→50 : 50 ; 25-28min, 50 : 50→40 : 60 ) . The monitoring wavelength was 254 for Glycyrrhizic acid and 285 nm for 6-Gingerol, respectively.

The dissolution of glycyrrhizic acid and 6-gingerol from SNT tablet was evaluated by the paddle method in pH1.2 and pH6.8 medium. It was found that, R4 formulation dissolved both glycyrrhizic acid and 6-gingerol more rapidly and completely than others. By comparing the physical

properties and dissolution data, the best formulation of a rapid- released SNT tablet composed of starch (47.5mg)、lactose (5mg)、avicel (47.5mg) was chosed .

## 四逆湯錠劑之製劑學研究

中國醫藥學院 中國藥學研究所 藥局學組\*

王朝陽\*\*

### 第一章 緒 言

中藥製劑的創始很早，歷代中醫典籍及本草藥書中有關方劑的製備有很多的記述。而傳統上，丸、散、膏、丹、湯液及酒劑成了中藥製劑的代表。近數十年來，由於科技的進步，藥物製劑的開發已朝向更精確更方便更安全來發展，如控制釋放、靶向、經皮給藥、薄膜包衣等新境界<sup>(1)</sup>，這也是中藥製劑自然及現代化的發展趨勢。

二十一世紀始，中藥被列為國家生技發展重點，因為它具有天然、未開發、使用悠久及功能卓越等特點，世界各國也都全力發展天然藥物的萃取及功能療效等研究，而其製劑學研究也相對重要起來，所以中藥製劑從濃縮散劑、粒劑，以至於膠囊劑、錠劑等開發，也正反映出時代的需要。

藥物劑型的選擇，主要是服用、攜帶及生產的方便，並以安全、有效為依歸。錠劑是藥用劑型中最常用的劑型，因具有劑量準確、便於攜帶、適合大量機械生產及穩定之優點，並且也適合人類服藥的習慣，容易為病人所接受而增加依從性。因此之故，中藥錠片之發展也成為國內

---

\* 台中市學士路 91 號

\*\* 中國醫藥學院 中國藥學研究所 研究生

中藥廠積極發展的目標之一。

四逆湯出自於漢，張仲景之《傷寒論》由炙甘草（二兩）、乾薑（一兩半）及附子（一枚，生用）三藥所組成<sup>(2)</sup>，主治少陰陰盛陽虛而四肢厥逆，故方名四逆。因具有溫中祛寒，回陽救逆之效，現常用於心肌梗塞、心衰、急慢性胃腸炎吐瀉過多，各種高熱大汗所致之虛脫，各種因素所致的休克等屬於陽虛陰盛者。

近年來，國內對於中藥指標成分之定量方法的研究開發已有顯著成績。這有助於中藥劑型的研發及品管。因此本研究中，從行政院衛生署中醫藥委員會所公告的處方四逆湯錠片之處方設計始，至錠片的製程變因及成品特性，按照規定評估，並依照行政院衛生署藥物食品檢驗局出版之中藥檢驗方法專輯<sup>(3)</sup>中藥指標成分的定量，以炙甘草中之甘草酸及乾薑中之薑辣素為指標成分利用高效液相層析法以梯度分析來進行品管控制，希望能獲得錠片製造之最適宜條件，以供業界參考。

## 第二章 總論

### 第一節 中藥劑型的現代化

中藥製劑創始甚早，在夏商時代（公元前 21 至 11 世紀），即有湯劑、酒劑。秦漢時代（公元前 221 年至 220 年），醫藥典籍廣為流傳，以張仲景的傷寒、金匱二書所記製劑，有煎劑、浸劑、丸劑、膏劑、散劑、酒劑等。唐宋時期，官方制定本草，宋代更有「太平惠民合劑局方」為最早之國家製劑典範。至明代李時珍本草綱目以用法、用部分劑型，近四十種。然歷代相傳，丸、散、膏、丹、湯、酒等普為中藥的傳統製劑。

藥物劑型之製備是根據防治疾病的效果，病人用藥的方便以及藥材的性質等考量的。而中藥製劑是在歷代醫療經驗中發展而成的，故有「尊古法炮製」之說。然而，近代科技的進步，也影響到中藥劑型的研發及生產。尤其各國對於藥物製劑的嚴格要求，更加速了中藥製劑現代化的迫切需要。近年來，對於中藥製劑開發了一些新的劑型，在口服劑型中，像合劑、濃縮浸膏劑、糖漿劑、沖劑、滴丸、錠劑、口含錠、膠囊劑、口服液劑等；皮膚外用製劑如酊劑、洗劑、擦劑、軟膏劑、糊劑、氣化噴霧劑、中藥注射劑等，因此中藥製劑也越來越多元化，運用也越來越廣。

與西藥製劑比較，中藥的現代化製劑是以中醫方劑為基礎，中藥材為原料，經由提取、分離、純化獲得半成品，再經藥劑學方法加工製成各種劑型的製劑<sup>(4)</sup>。

由於傳統中藥成分複雜，藥材易受產地、天氣、土壤、養分等各種因素之影響，致傳統製劑之質量標準難均一且服用劑量偏大，療效不穩定，因此，有賴品質鑑定、含量測定、穩定性試驗、藥效學、藥物動力學等研究以協助中藥製劑的現代化，深入探討保持中藥方劑的特色，以協助中藥製劑的現代化、國際化。

錠劑或稱為片劑，為藥物製劑中最大量，用途最廣的劑型，由於具

有攜帶方便、容易包裝、運輸方便、安定性佳、質量容易控制、容易機械化大量生產等優點，已經成為藥物劑型的主要製劑。過去，中藥製劑在一般中藥廠以生產濃縮中藥粉末及顆粒為主，其不易保存且不易被國人所接受。近幾年來，許多藥廠已開始製備各種方劑之錠劑，以增加使用性及便利性。因此，中藥錠劑的研發已成為中藥製劑研究的一項重要工作。

## 第二節 四逆湯之來源、組成、主治

### 1. 四逆湯之來源

四逆湯首見於漢、張仲景之《傷寒論》，原文曰：「少陰病，脈沉者，急溫之，宜四逆湯<sup>(5)</sup>。」《醫宗金鑑·辨少陰病脈證並治》中說：「少陰病，但欲寐，脈沉者，若無發熱、口燥之證，則寒斜已入其臟，不須遲疑，及溫之以四逆湯，消陰助陽可也。」成無己，《注解傷寒論·辨少陰病脈證並治》中說：「既吐且利，小便復利，而大汗出，下利清穀，內寒外熱，脈微欲絕者，不云急溫，此少陰脈沉，而云急溫者，彼雖寒甚，然而證以形見於外，治之則有成法，此初頭脈沉，未有形證，不之邪氣所之，將發何病，是急與四逆湯溫之。」

### 2. 四逆湯之組成

《傷寒論》中記載本方之方劑組成為：甘草二兩（炙）、乾薑一兩半、附子一枚（生用、去皮），右三味，以水三升，煮取一升二合，去渣，分溫再服。強人可大附子一枚，乾薑三兩。《中華人民共和國藥典》中記載為：甘草 300 克（蜜炙）、乾薑 200 克、附子（製）300 克，上三味，加水煎煮兩次，第一次 2 小時，第二次 1.5 小時，合併煎液，濾過，製成口服液，一次 10-20ml，一日三次<sup>(6)</sup>。行政院衛生署中醫藥委員會所公告的處方為，炙甘草 10 克、乾薑 7.5 克、炮附子 10 克，一日的飲片量為 27.5 克。目前國內中藥廠均依照衛生署所公告的處方為範本來製造生產。

### 3. 四逆湯之主治

《傷寒論》<sup>(5)</sup>論及本方即甘草乾薑湯與乾薑附子湯的合方，主治少陰陰盛陽虛而四肢厥逆，故方名四逆。附子溫腎回陽，乾薑溫中散寒，甘草補中調虛，合為回陽救逆之要方。雖然藥僅三味，因為既能溫脾散寒，又能補腎回陽，故不論外感、雜病，凡屬脾腎陽虛寒盛者，皆可治以本方。



## 第三節 四逆湯的藥理及臨床作用

### 1. 對心肌功能的研究

吳氏等<sup>(7.8.9.10)</sup>通過動物實驗研究了四逆湯對缺血性心電圖的影響和缺血心肌的能量代謝以及保護缺血心肌功能、抗缺血心肌脂質過氧化作用及其量效時效的研究。結果表明：1. 四逆湯對腦下垂體後葉所引起的家兔缺血性心電圖有顯著的改善作用，S-T段的下移顯著減輕，T波的增高明顯受到影響，並顯著延長了缺氧小鼠心電圖的活動時間。2. 四逆湯能顯著改善缺血心肌的能量代謝，四逆湯這種效應與其清除缺血心肌自由基和阻止脂質化作用有關。3. 四逆湯可提高缺血心肌的心肌電興奮程度，減少心律失常的發生率，加強缺血心肌的收縮功能。4. 四逆湯全方可顯著降低缺血心肌MDA含量，組成四逆湯的各單位藥除乾薑外，附子、甘草也有一定的抗脂質過氧化作用，但不及全方，且四逆湯抗氧化作用顯著。

### 2. 對冠狀動脈的研究

蘇氏等<sup>(11.12.13)</sup>研究了四逆湯改善經皮冠狀動脈成形術後心肌缺血及和再灌注心律失常的臨床研究、心肌頓抑的保護作用和血液流變性的改善作用。結果表明：四逆湯（1）可提高SOD活性和降低MDA含量，減輕經皮冠狀動脈成形術後心肌缺血再灌注損傷；（2）能改善經皮冠狀動脈胸腔內成形術後缺血心肌的局部收縮功能和整體功能，利於心肌頓抑狀態的解除；（3）具有改善血液流變性的作用。

### 3. 對免疫功能的研究

朱氏等<sup>(14)</sup>選擇了對機體特異性免疫和非特異免疫功能有重要意義的巨噬細胞吞噬活性，血清溶小體含量、脾細胞增值反應作為觀察指標，探討了四逆湯對正常小鼠和經皮免疫抑制劑CY處置小鼠的免疫功能影響。結果表明：四逆湯的免疫藥理作用目的及其臨床療效是它對機體呈現免疫調節活性的綜合指標。

## 4. 痛證

楊氏<sup>(15)</sup>用四逆湯加味治療術後腸粘連腹痛 108 例，5 天為 1 個療程，結果：完全控制(1 個療程，腹痛、腹脹、嘔吐消失，停藥後 3 個月不復發)63 例；基本控制(1 個療程，腹痛、腹脹、嘔吐消失，其他症狀顯著改善，但停藥後又出現輕度腹痛、腹脹，再投藥後又可控制者)41 例；無效(服藥 1 個療程後，腹痛、腹脹嘔吐照舊)4 例；總有效率為 96.3%。李氏<sup>(16)</sup>用四逆湯加味治療產後肢體酸痛 52 例，內服 1 劑/天。結果：全部治愈。其中痊愈(服藥 20 劑以內者諸症消失)28 例；有效(服藥 20 劑諸症減輕或部分症狀消失)24 例。嚴氏<sup>(17)</sup>用四逆湯治厥陰頭痛、寒證腹痛患者。彭氏<sup>(18)</sup>也用四逆湯治療了脅痛和臍腹痛的患者。

## 5. 婦科

張氏等<sup>(19)</sup>用四逆湯加味治療了女性寒濕凝滯閉經 77 例，內服 1 劑/天，並根據病情輕重不同，加入當歸、桂枝。結果：痊愈(服藥後主要症狀及體症消失，周期、經量顏色皆正常)42 例；好轉(服藥後主要症狀及體症消失或減輕，月經愆期，色黑量少)27 例；無效(服藥後主要症狀及體證無變化)8 例；總有效率 89.6%。孫氏等<sup>(20)</sup>用四逆湯加味治療慢性盆腔炎 76 例，結果：痊愈(自覺證狀消失，月經基本恢復正常，婦科檢查子宮及附件無壓痛，盆腔包塊消失)52 例；好轉(自覺症狀減輕，婦科檢查子宮及附件輕度疼痛，包塊縮小)20 例；無效 4 例；總有效率 94.7%。嚴氏<sup>(17)</sup>則用四逆湯治療痛經患者。

## 6. 腸胃病

孫氏<sup>(21)</sup>用四逆湯加味治療腸胃易激綜合證 86 例，1 劑/天，隨證加減。結果：痊愈(臨床症狀體徵消失，隨訪 3 個月未見復發)34 例；顯效(臨床症狀體徵消失，但停藥 3 個月後復發)28 例；好轉(臨床症狀體徵明顯好轉)14 例；無效(治療前後臨床症狀及體徵無明顯改善)10 例；總有效率 88.37%。

## 7. 雷諾氏病

莊氏<sup>(22)</sup>用四逆湯加味治雷諾氏病 50 例，1 劑/天，4 週為 1 個療程，連續治療 2 個冬季。結果，治愈(症狀、體徵消失，經 2 個冬季觀察未再復發者)25 例；有效(經 2 個冬季治療症狀體徵明顯好轉)18 例；無效(治療後症狀、體徵未改善及失去聯繫者)7 例；總有效率為 86%。嚴氏<sup>(17)</sup>用四逆湯治療血痺患者。。

## 8. 低血壓

邢氏<sup>(23)</sup>用四逆湯合生脈散治療急性心肌梗塞低血壓 20 例，1 劑/天。結果：痊愈(症狀消失，心電圖恢復正常或穩定 16 例；有 4 例並發室顫死亡。

## 9. 咽喉病

王氏等<sup>(24)</sup>用四逆湯加味治療喉痺 30 例，1 劑/天，5 天為 1 個療程。結果：全部治愈。其中痊愈(服藥 1~2 個療程，咽部不適感消失，全身症狀改善)26 例；好轉(全部症狀改善)4 例。

## 10. 術後綜合症

張氏<sup>(25)</sup>用四逆湯加丹參、百合治療膽囊切除術後綜合徵 34 例，臨床表現有腹痛、腹脹、消化不良、厭油口苦、噁心、嘔吐、便秘、寒顫發熱、鞏膜黃染等。1 劑/天，水煎服，並隨症加減。結果：治愈(症狀消除，超音波、X 光檢查有好轉或無變化)11 例；無效(症狀部分改善，短時復發，其他檢查無變化)3 例；總有效率為 91.18%。

## 第四節 四逆湯的劑型

四逆湯首見於《傷寒論》主治少陰病，陽氣虛衰，陰寒內盛，神疲欲寐，下利清谷，腹中冷痛，口淡不渴，舌淡苔白，脈沉微，乃誤汗或大汗亡陽証方。原方炙甘草二兩，乾薑一兩半（體壯者三兩），生附子一枚（體壯者大附子一枚）。水煎，分二次服。近代將本方制成注射液，用於心肌梗塞、心原性休克。而《中華人民共和國藥典》中記載為制成口服液<sup>(6)</sup>，以附子（制）300g、甘草（蜜炙）300g加水煎煮兩次，合併煎液過濾。乾薑200g通水蒸氣蒸餾提取揮發油，另器保存，薑渣再加水煎煮1小時，煎液與蒸餾液合併，濾過，再與附子、甘草的煎液合併，濃縮、冷藏、濾過，再加入單糖漿、防腐劑，再加水至1000ml，製成每一百毫升含生藥八十公克的糖漿液，口服，一次10-20ml，一日服用三次，本方的優點是可以保證湯劑的質量也方便病人服用，但缺點是儲存不易及攜帶不方便。

四逆湯散劑，為現在普遍之中藥濃縮製劑。國內有多家中藥廠生產濃縮中藥，即應用現代科技分析其有效成分，採用高真空減壓濃縮，超速低溫乾燥等提煉製成粉末狀的製品，便於攜帶服用。由於濃縮中藥不喪失傳統中藥特色，又保證其療效，同時具攜帶方便，容易服用等特點，被台灣醫藥界稱為科學中藥，其生產工業及質量管理標準較為嚴格，目前必須是具備cGMP的優良藥廠才有可能生產，國內中藥廠依據衛生署所公告的四逆湯標準處方（炙甘草10克、乾薑7.5克、炮附子10克，一日的飲片量為27.5克）為製造生產範本。

錠劑是目前世界上使用最廣泛的劑型，近幾年，藥廠已開始研製各種方劑之錠劑。目前國內有多家藥廠生產四逆湯濃縮科學中藥，但尚未有四逆湯錠劑的開發。過去中藥劑型多以粉劑或湯劑為主，有服用量大、儲存不易、攜帶不方便等問題且不易為西方人所接受。由於錠劑服用方便、攜帶保存容易且能保證質量做好品質管制，故為推展中藥市場，中藥錠劑的研發與最適化將有助於中藥製劑的發展與推廣。

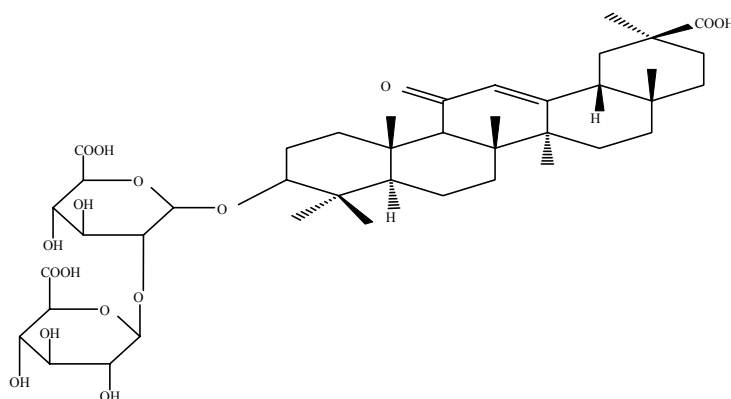
## 第五節 四逆湯指標成分的理化特性

### 1. 甘草酸 Glycyrrhizic acid 的理化特性<sup>(26)</sup>

#### A. 化學名

20  $\beta$ -carboxyl-11-oxo-30-norolean-12-en-3-yl 2-O- $\beta$ -D-glucopyranuronosyl- $\alpha$ -D-Glucopyranosiduronic Acid

#### B. 結構式



#### C. 分子式及分子量

[C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>] : mol. wt. = 822.92

#### D. 物理、化學性質

由冰醋酸析出。味甚甜。 $[\alpha]_D^{17} + 46.2^\circ$  (c=1.5, 乙醇)。易溶於熱水、乙醇；幾不溶於乙醚。UV  $\lambda_{max}$  (methanol) nm : 248、201nm。

#### E. 藥理作用

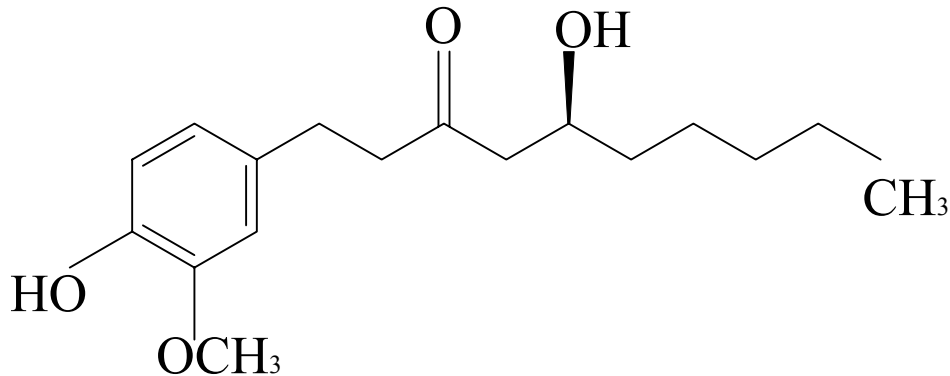
抗潰瘍<sup>(27)</sup>、抗過敏<sup>(28)</sup>、慢性肝炎治療<sup>(29)</sup>、抗炎<sup>(30)</sup>、滯鈉排鉀、利膽解毒抑制腫瘤<sup>(31)</sup>、對溼疹、蕁麻疹、皮炎及搔癢性皮膚病等有用<sup>(32)</sup>。對白念珠菌感染小鼠具有保護作用<sup>(33)</sup>。誘發干擾素，增強天然殺手細胞(NK cell)活性，抑制水痘、帶狀皰疹病毒增殖，對病毒顆粒有直接作用和對宿主有賦活免疫功能的間接作用<sup>(34, 35)</sup>。

## 2. 薑辣素 6-Gingerol 的理化特性：

### A. 化學名

(S) -5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3methoxyphenyl) -3-decanone

### B. 結構式



### C. 分子式及分子量

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> : mol. wt. = 294.39

### D. 物理、化學性質

通常為黃色辛辣油狀物，熔點 30-32°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +27.8° (c=1，氯仿)。UV  $\lambda$  max (ethanol) nm : 284nm，溶於 50%乙醇、乙醚、氯仿、苯；中度溶於熱石油醚。

### E. 藥理作用

鎮靜鎮痛作用<sup>(36)</sup>、增強交感神經及腦下垂體-腎上腺系統功能的作用<sup>(37,38)</sup>、促進腦下垂體前葉 TSH 加速釋放<sup>(37,39)</sup>、促進腎上腺皮質激素加速釋放<sup>(39)</sup>、促進血液循環及血管擴張<sup>(40)</sup>、預防血栓形成及抑制血小板聚集作用<sup>(41,42)</sup>、抑制刺激性潰瘍及胃酸分泌作用<sup>(43)</sup>、增加肺功能抗缺氧作用<sup>(44,45)</sup>、抗菌作用<sup>(46)</sup>等。

## 第六節 四逆湯之指標成分定量法

中藥材及其製劑中所含的甘草酸及薑辣素定量方法，有用薄層層析法(Thin Layer Chromatography)及分光光度法，和近年的高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography)，其中高效液相層析法，因所需檢品少，準確性高，是目前測定藥品含量常用的方法<sup>(47)</sup>。

目前文獻報告中，尚未有 HPLC 分析法同時定量四逆湯中之甘草酸及薑辣素等二種標準品，而根據行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯中所載有分別以甘草酸及薑辣素為指標成分。

衛生署規定，申請中藥藥品查驗登記應檢附薄層層析檢驗資料<sup>(48)</sup>，因此薄層層析法是台灣目前中藥定性定量試驗最常使用的方法。為提高中藥製劑的質量，需要制定有關產品的定量及檢驗方法。因此，本研究將探討一種靈敏度高且具專一可行性之 HPLC 方法，適合於分析錠劑中指標成分甘草酸及薑辣素，作為錠片含量測定的標準。文獻上曾經發表過個別分析定量甘草酸及薑辣素的含量，分別整理於 Table 1、Table 2 中：

Table 1 Glycyrrhizic acid 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
Tsai TH. et al. <sup>(49,50)</sup>	LiChrospher RP-18	甲醇：水：氨水溶液= 80：20：0.1 (過氯酸調 pH3.0-3.2)	254	1
Ichikawa T. <sup>(51)</sup>	Hitachi gel 3011	0.75% NH <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub> -1% CH <sub>3</sub> CN in 85% MeOH-Water	252	1
Zhang X.Y.et al. <sup>(52)</sup>	Nucleosil C18	氟甲烷：水：乙酸=38：62：0.5	256	1
Yamamura Y. et al. <sup>(53)</sup>	Capaell 5 C <sub>18</sub> -SG120	氟甲烷：水=63：37 (含 2 mM tetra-n-amylammonium bromide)	螢光 335, 395	1.1
Yamamura Y. et al. <sup>(54)</sup>	Senshu Gel 5 C <sub>18</sub>	氟甲烷：0.2% 乙酸溶液=65：35	螢光 335, 395	1.2
陳心霞 <sup>(55)</sup>	Inertsil ODS-2	氟甲烷：水 with gradient elution (85% phosphoric acid 調 pH=3.45-3.50)	248	1



Table 2 6-Gingerol 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
Yamauchi Y. (56)	ODS column	Muti-step gradient elution with 10mM TAA (磷酸, pH4.0) - 乙晴	275	1
衛生署 <sup>(57)</sup>	$\mu$ -Bondapak C18	水-甲醇-氰甲烷 (50:45:12)	214	1
衛生署 <sup>(58)</sup>	Lichrospher RP18	水-甲醇-氰甲烷 (55:45:12)	270	1
衛生署 <sup>(59)</sup>	Inertsil ODS-2	水-氰甲烷(50:50)	280	1

## 第七節 研究動機與目的

### 1. 研究動機

本研究室一向致力於探討藥物之生體可用率及製劑配方的研究。在錠劑生產中，同樣的藥味，同樣的劑型，若因配方不同或因製備過程不同，常會影響主成分的溶離度，對療效會有非常大的影響。而中藥製劑的品質更會因藥材來源及製程因素的影響而產生不同的變化。今欲借此研究過程，了解四逆湯在不同比例的配方組成中之溶離情形，提供四逆湯錠劑製劑學研究模式，並探討其配方變因對四逆湯錠片的品質影響，經由所建立之中藥方劑指標成分 HPLC 定量方法，對甘草之 Glycyrrhizic acid 及乾薑之 6-Gingerol 的含量進行測定，來評估四逆湯錠劑之配方。

希望藉此研究過程，建立中藥方劑同時定量多重指標成分之 HPLC 分析方法；瞭解四逆湯中 Glycyrrhizic acid 及 6-Gingerol 的溶離情形，試著找出一種具備有快速釋放的配方，並且又具備有錠劑保存容易、服用方便的特性。提供一種製劑學的研究模式，為日後在人體進行生體可用率試驗建立研究方法基礎。

## 2.研究目的

### A.建立甘草指標成分 Glycyrrhizic acid 及乾薑指標成分 6-Gingerol 之高效液相層析方法：

對於四逆湯產品建立一種簡單、快速、靈敏度高且具專一性的 HPLC 定量分析方法，以兩個指標成分進行分析探討，作為製劑品管評估之基準。

### B.四逆湯之配方研究：

利用三種不同賦型劑 starch、lactose 及 avicel，試驗七種不同濃度配方組成，探討各配方之指標成分與溶離速率之間的關係，找出最快速釋放之配方。

### C. 四逆湯錠劑之研究：

本篇論文希望能從四逆湯錠片之七種處方設計始至錠片製程變因及成品特性的評估，找出一種具有快速釋放的錠劑配方，並藉定量成品中指標成分之含量，進行品管控制，希望能獲得四逆湯錠片製造之最適宜條件，以供業界參考。

## 第三章 實驗材料及方法

### 第一節 實驗材料

#### 一、藥材

本實驗所使用之中藥材係購自台中欣隆藥材行：  
炙甘草為豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的乾燥根及根莖。  
乾薑為薑科植物薑 *Zingiber officinalis* Rosc. 的乾燥根莖。  
附子為毛茛科植物烏頭 *Aconitum carmichaeli* Debx.的子根加工品。

#### 二、藥品及試劑

甘草酸(glycyrrhizic acid)                      TCI Chemical Co.

薑辣素(6-gingerol)	WAKO Chemical Co.
羥苯丙酯(Propyl paraben)	Sigma(St.Louis, MO, U.S.A.)
磷酸(Phosphoric acid)	Merck Co.
甲醇(Methanol)	Merck Co.
氰甲烷(Acetonitrile)	Merck Co.
鹽酸 (Hydrochloric acid)	Merck Co.
氫氧化鈉(Sodium hydroxide)	德國 R.D.H. Co.
磷酸二氫鉀(Potassium dihydrogen phosphate)	Merck Co.
* 使用於高效液相層析儀之試劑均為 HPLC 級	
* 使用於高效液相層析儀之水均經 Millipore 公司之 Milli-RO60 製造之純水，再經 Millipore 0.45 μ m 過濾膜過濾	

### 三、儀器及材料

#### 1. 高效液相層析儀之裝備

幫浦(Pump) :	Jasco Model PU-980
偵測器(Detector) :	Jasco Model UV-970 Intelligent UV/VIS
積分儀(Integrator) :	Scientific Information Service Corporation Integrator
自動取樣機(Auto Sampler) :	Jasco Model AS-950
印表機(Printer) :	Hewlett Packard Deskjet 695C
層析管(Column) :	Merck Lichrospher 100 RP-18e
保護管柱(Pre-column) :	Merck Lichrocart 4-4 guard column
Induction Motor :	41K25RGK-A2 Shang Yang Motor ( Taiwan )
Hardness Tester :	AE-30 capacity 30Kg model Aikoh ( Taiwan )
Moisture Determination Balance :	FD-600 Kett ( Japan )
Friabilator :	40J10GA-A Oriental ( Japan )
Dissolution Tester :	DT-610 Jasco ( Japan )
Oven Dryer :	KS-21AC Kwang Shan ( Taiwan )
Thickness Tester :	PC-440 Teclock ( Japan )
Disintegration Tester :	SK30202 新光精機公司 ( Taiwan )
振盪過篩機 :	AS200 digit Retsch ( Japan )

#### 2. 實驗室裝備

電子天平 :	Sartorius Type 1801
減壓抽氣機 :	Eyela, Aspirator A-2S, Tokyo, Rikak Co.
微量移液管(Micropipette) :	

	Socorex Transferpette :	1 - 10 $\mu$ l 20 - 200 $\mu$ l 100 - 1000 $\mu$ l
試管振盪器 :		Maxi Mix II Thermolyne Type 37600 Mixer
高速離心機 :		Hettich Zentrifugen D-7200 Tuttlingen, Germany (5000 rpm)
酸鹼測定儀(pH meter) :		Suntex Microprocessor pH meter Model-2200
純水製造裝置 :		Operating and Maintenance manual For RiOs <sup>TM</sup> and Elix <sup>TM</sup> Water purification system, Millipore Co. Operating and Maintenance manual Milli-Q <sup>®</sup> , Millipore Co.
超音波振盪器 :		BRANSON 5510, BRANSON ULTRASONIC Co. , USA
過濾膜 :		Millipore Type HV, 0.45 $\mu$ m, Millipore Co.

#### 四、溶液製備

##### 1. 薑辣素及甘草酸的標準溶液(6-Gingerol and Glycyrrhizic acid stock standard solution)

精稱薑辣素及甘草酸標準品各 10.0 mg 分別置入一個 20 ml 的容量瓶中，添加甲醇至刻度，即得濃度為 0.5 mg/ml 的薑辣素及甘草酸的標準溶液。使用時再以甲醇稀釋成所需濃度之標準溶液。

##### 2. 內部標準溶液(internal standard solution)

精稱羥苯丙酯(Propylparaben) 50 mg 置於 100 ml 定量瓶中，先加入適量甲醇(Methanol)使之溶解，再加入甲醇至刻度，可得濃度為 500  $\mu$ g/ml 對羥苯丙酯儲備液；取 1.0 ml 之儲備液置於 10 ml 容量瓶，加入甲醇至刻度並混合均勻，即得濃度為 50  $\mu$ g/ml 的內部標準溶液。

### 3. 人工胃液、人工腸液之配製：

人工胃液：量取濃鹽酸 21ml 加水稀釋至 3000ml，經標化為 1N HCL，作為溶離試驗用之人工胃液 (pH1.2)。(不加 pepsin)。

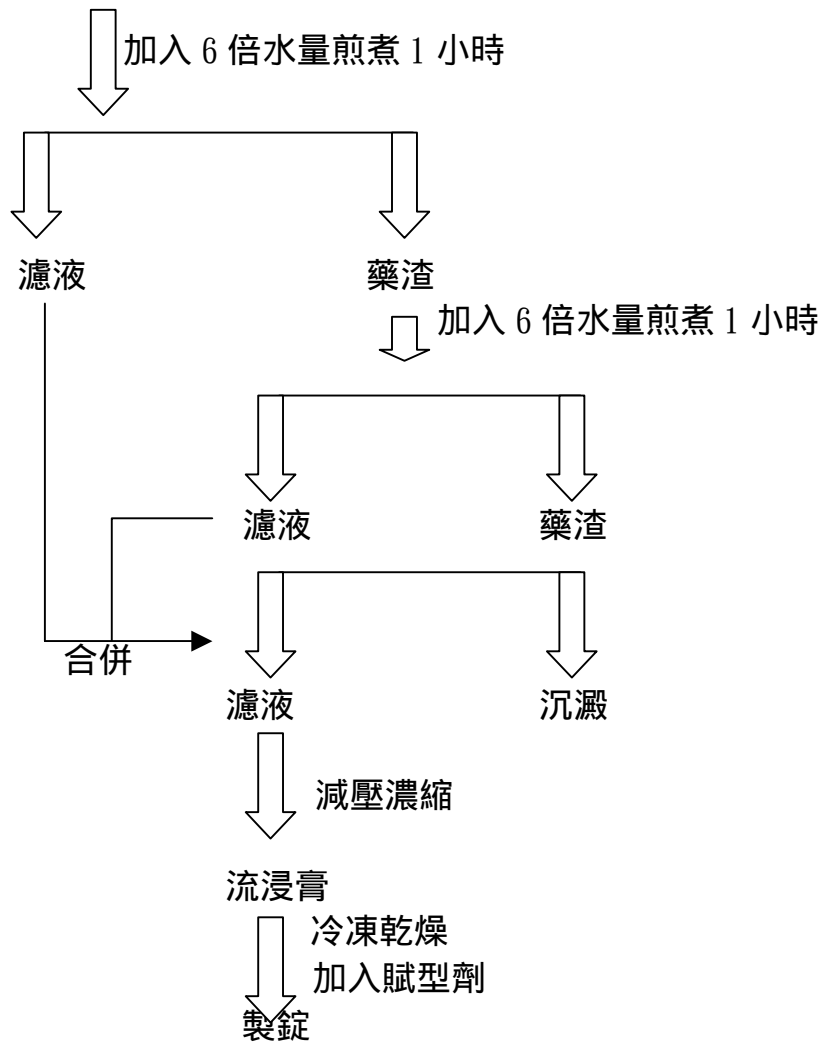
人工腸液：量取磷酸氫鉀 20.5 克，加 1N NaOH 67.2 ml，再加水稀釋至 3000ml，經標化為 pH6.8，作為溶離試驗用之人工腸液。

### 4. 四逆湯濃縮液之製備：

依四逆湯方中各藥材用量比例 4:3:4，秤取飲片炙甘草 400g、乾薑 300g、炮附子 400g，將藥材放入二重鍋中加入 6 倍水量，煮沸 1 小時，收集濾液，藥渣再加入 6 倍水量，煮沸 1 小時，收集濾液。合併二次濾液，經減壓濃縮成流浸膏狀備用。

操作流程如下：

四逆湯：炙甘草 400g、乾薑 300g、炮附子 400g (4 : 3 : 4)



## 第二節 實驗方法

### 一. 四逆湯製劑之含量測定分析方法

#### 1. HPLC 分析條件

層析管(Column)

Merck Lichrospher 100 RP-18e

保護管柱(Pre-column) : Merck Lichrocart 4-4 guard column

檢測波長

T I M E ( m i n )	U V ( n m )
0.00	254
14.0	254
14.1	285
25.0	285
25.1	254

移動相 A : Acetonitrile

B : Water ( 以 85%Phosphoric acid 調 pH 3.2-3.25 )

以 A 、 B 兩 種 移 動 相 依 下 列 混 合 比 例 進 行

T I M E ( m i n )	A	B
0.0	40	60
10	40	60
20	60	40
25	50	50
28	40	60

流速 1.0 ml/min

注入量 25  $\mu$ l

分析時間 28min.

## 2.標準溶液檢量線之製作

(1) 6-Gingerol 標準曲線之製作：精確量取薑辣素(6-Gingerol) 標準溶液 (1 mg/ml)，分別加適量甲醇稀釋成濃度為 250，100，50，25，10，5，2.5，1，0.5，0.1  $\mu$ g/ml 的標準溶液，各取 180  $\mu$ l 不同濃度的標準溶液，加入 20  $\mu$ l 之內標羥苯丙酯 (Propylparaben，50  $\mu$ g/ml)，取 20  $\mu$ l 注入 HPLC 分析，由所得之薑辣素與羥苯丙酯之面積比與各已知濃度作線性迴歸以製作檢量線。

(2) Glycyrrhizic acid 標準曲線之製作：精確量取甘草酸



(Glycyrrhizic acid)標準溶液 (1 mg/ml)，分別加適量甲醇稀釋成濃度為 500, 250, 125, 50, 25, 10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.1  $\mu\text{g/ml}$  的標準溶液，各取 180  $\mu\text{l}$  不同濃度的標準溶液，加入 20  $\mu\text{l}$  之內標羥苯丙酯(Propylparaben, 50  $\mu\text{g/ml}$ )，取 20  $\mu\text{l}$  注入 HPLC 分析，由所得之薑辣素與羥苯丙酯之面積比與各已知濃度作線性迴歸以製作檢量線。

### 3.精確性試驗

為了確認甘草酸 (Glycyrrhizic acid)，薑辣素 (6-gingerol) 定量分析方法之精確性，因此做同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確性比較。同日內試驗是以不同濃度之含甘草酸、薑辣素之標準濃度檢品，分別於同一日的早上、中午、晚上各取高、中、低三種濃度之對照品標準溶液，即 Glycyrrhizic acid 的高、中、低三種濃度分別為 50, 5, 0.5  $\mu\text{g/ml}$ 。6-gingerol 的高、中、低三種濃度分別為 50, 5, 0.5  $\mu\text{g/ml}$ 。各分析兩次，計算各個校正液濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S. D.)及變異係數(C. V.)。並於不同天以同法操作則可得到間日內的結果與同日內作精確性比較。

### 4.靈敏度試驗

分析過程中，欲找出能被檢定出之最低濃度，但不需要能夠被定量，故做偵測極限試驗(Limit of detection, LOD)，經使用指標成分標準品溶液甘草酸、薑辣素逐步稀釋後，溶液以 HPLC 法分析，由 Signal 對 Noise 比 3:1 而得。而偵測極量(Limit of quantitation, LOQ)，將依前述「檢量線之製作」，採標準濃度檢品製備方法，取六次檢品分析決定之。

$$\text{LOD} = \text{S/N} > 3/1$$

$$\text{LOQ} = \text{LOD} \times 3.3$$

S : Signal      N : Noise

### 5.安定性試驗

(1) 甘草酸在 4°C 下之安定性試驗

精確量取甘草酸之標準溶液，使濃度為 1.0、5.0、50.0、250.0  $\mu\text{g/ml}$ 。將上述標準溶液分別置於冰箱 4°C 儲存。於第 0、1、3、7、14、21、30、60、90 天分別取出一組檢品 (n=3)。回溫後，依前述 HPLC 處理方法分析，觀察甘草酸及薑辣素之濃度變化情形。

(2) 薑辣素在 4°C 下之安定性試驗

精確量取甘草酸及薑辣素之標準溶液，使濃度為 1.0、5.0、50.0、250.0  $\mu\text{g/ml}$ 。將上述標準溶液分別置於冰箱 4°C 儲存。於第 0、1、3、7、14、21、30、60、90 天分別取出一組檢品 (n=3)。回溫後，依前述 HPLC 處理方法分析，觀察甘草酸及薑辣素之濃度變化情形。

## 6. 含量測定

(1) 四逆湯濃縮浸膏之冷凍乾燥粉末含量測定

將四逆湯濃縮浸膏之冷凍乾燥粗粉用研鉢磨細，各稱取 5mg 溶解於甲醇 10ml 中，以 0.45  $\mu\text{m}$  過濾膜過濾後，濾液依前述 HPLC 處理方法分析，定量甘草酸及薑辣素之濃度。

(2) 四逆湯錠之含量測定

將各處方設計的四逆湯錠片一粒用研鉢研磨粉碎後，溶解於甲醇 10ml 中，經超音波震盪 1 小時，以 0.45  $\mu\text{m}$  過濾膜過濾後，濾液依前述 HPLC 處理方法分析，定量甘草酸及薑辣素之濃度。

## 7. 相對回收率 (relative recovery) 實驗

目的在比較 Glycyrrhithic acid, 6-Gingerol 溶解在人工胃液、人工腸液和甲醇中，經處理後檢出量之差異。實驗步驟如同校正曲線製作中對檢品之處理過程。相對回收率可從下式求得：

$$\text{相對回收率} (\%) = \frac{\text{標準濃度與內標在模擬胃液或腸液中積分面積比}}{\text{標準濃度與內標在溶媒中積分面積比}} \times 100 \%$$

## 8. 殘渣分析

以水為溶媒，在溶離試驗結束後收集殘渣。將殘渣濾掉水分後稱重，再用甲醇完全溶解。經 0.45 $\mu$ m 濾膜過濾後，以 HPLC 法定量分析。

## 9. 四逆湯錠劑之安定性試驗

對於壓錠後之錠片進行儲存之安定性試驗。將錠片分別儲存於 20、25、37、45 $^{\circ}$ C 之溫度，相對溼度 75% 的環境下，經一、二、三個月，依四逆湯錠之含量測定處理方法分析，觀察甘草酸及薑辣素之濃度及時間之變化情形。

## 二. 四逆湯冷凍乾燥品之製備

冷凍乾燥機的原理為利用在真空的狀態下將凍結的原料昇華乾燥的一種設備。主要由乾燥箱、冷凝器、制冷機組、真空幫浦和加熱裝置等組成。冷凍乾燥是一項多元操作，其程序包括凍結、昇華、再乾燥。凍結：材料預凍於零下 40 $^{\circ}$ C，放入預冷瓶中，制冷系統繼續降溫。昇華：先使冷凝氣降溫至零下 50 $^{\circ}$ C 以下，啟動真空系統至真空乾燥機真空度為 0.1mmHg 以下，加溫至零下 10 $^{\circ}$ C，使傳熱平衡，完成昇華。再乾燥：用以驅除材料吸收水分。取四逆湯濾液之濃縮浸膏，依上述步驟，於零下 55 $^{\circ}$ C 乾燥 3 天，收集乾粉備用。

## 三. 四逆湯錠劑之製備

擬製備成每錠含四逆湯粉 200mg 之錠劑。以 starch、lactose 及 avicel 的不同濃度如 Fig.11，設計成七組處方，各組處方內容如下表所示。每顆錠片以 300mg 計算，其中含四逆湯濃縮粉 200mg，其餘三種成分共佔 100 mg：

No.	Lactose ( mg )	Avicel ( mg )	Starch ( mg )
R1	40	30	30
R2	5	65	30
R3	5	30	65
R4	5	47.5	47.5

R5	22.5	30	47.5
R6	22.5	47.5	30
R7	16.8	41.6	41.6

#### 1.造粒

將各成分原料分別過 40mesh 篩網後，依各組成分之成分用量分別秤重，每組處方製備三批。將處方之所有成分，置入迴繞型混合機內，於攪拌中以噴霧方式加入適當乙醇煉合，過 20mesh 篩網造粒。在恆溫箱中以 32℃，經 1.5 小時烘乾。所得顆粒再以 20mesh 篩網整粒。整粒後的顆粒以適當儀器測其基本物性。

#### 2.製錠

整粒後之顆粒於混合 0.5%硬脂酸鎂後，以每錠 300mg 的重量於打錠機打錠，杵之直徑為 9mm，室內溫度 23℃，相對溼度 55-60%。所得錠片亦測其有關性質，並進行溶離試驗之評估。

### 四.顆粒之物性

#### 1.安息角：

將顆粒以一定速率慢慢傾倒於固定漏斗中，通過漏斗，顆粒粉末自然堆積於硬板上，測量計算所形成的圓錐表面與水平面之最大夾角。

#### 2.顆粒密度：

取 100ml 量筒，稱其重量。將預測顆粒充填入量筒填至 100ml 刻度，然後稱其總重量。用拍擊密度測定機振盪 10 分鐘後紀錄其體積。依公式計算其顆粒密度。

#### 3.顆粒粒徑分佈：

使用一套由 30、40、50、60、80 及 100 mesh 組成的標準篩，最上層篩孔最大，底層篩孔最小。將不同處方每批個別置於最上層，經連續震動五分鐘後，稱量並紀錄每個篩網上滯留的顆粒重量。

#### 4.測水分：

取各處方顆粒約 5 克重，置於紅外線水分分析儀器中。在溫度 80℃ 操作 20 分鐘，測其顆粒含水量。

### 五.錠劑之物性

#### 1.硬度試驗（Hardness test）：

每批各取十顆錠劑，使用 Monsanto hardness 測試儀器，具有刻紋握把之螺旋裝置，由旋轉螺旋柱壓來壓錠，以壓碎錠劑時彈簧所承受的壓力來衡量。其

單位公斤 (Kg)

2.厚度試驗 (Thickness test)：

每批各取十顆錠劑，使用 Micrometer 測試儀器，測量錠劑厚度 (mm)。

3.重量差異試驗 (Weight variation test)：

每批各取二十顆錠劑，分別以天平秤重量，並計算其平均重量，以每一錠之重量與平均重量的差異計之，其差異超過重量差異百分率 5%的不得超過二粒，並不能有任何錠劑有超過 5%之一倍者。

4.脆度試驗 (Friability test)：

每批各取十顆錠劑先秤重，放在 Friabilator 內，以 25 r.p.m.旋轉，經四分鐘。然後再取出錠劑秤重，計算脆度。

## 六.崩散度試驗 (Disintegration test)

每批各取六顆錠劑，置於崩散度測定器內。六顆分別置於網架之每一玻璃管中，再加入塑膠片各一片，使固定錠片，開動測定器，使網架上下升降按規定速度進行試驗。以水為浸溶劑並維持溫度  $37 \pm 2$ 。由於中藥錠劑無正文規定崩散時限，所以存留於測定器篩網上之殘餘錠劑已成稀軟團塊，且其中已無可察覺之硬質部份，則可視為完全崩散，紀錄之。

## 七.溶離度試驗 (Dissolution test)

溶離試驗裝置採美國藥典之 paddle method 【USP            】，分別以人工胃液和人工腸液作為試驗之媒液，每一種製法接取六顆錠劑進行試驗。

試驗條件如下：

溶液媒液的溫度： $37 \pm 0.5$

溶液媒液的體積：900 ml                    轉速：100 r.p.m.

抽取溶離液時間點 (min)：0、5、10、15、20、30、40、50、60、90、120。

在設定的時間點抽取 10 ml 溶離液，並補回同溫度、同體積不含藥品之媒液，反覆進行至實驗結束。

100%釋放量的決定方法一般有兩種<sup>(62)</sup>，本實驗是以標準品製備標準曲線，測定被測製劑的含量對照標準曲線作為 100%釋放量。

## 第四章 結果與討論

### 第一節 含量測定條件之確定

#### 一、指標成分 HPLC 定量法

利用高效液相層析法分析四逆湯檢品中甘草酸、薑辣素之含量，其層析圖之例參見 Fig. 1。兩種指標成分的滯留時間分別為 6.49 及 17.32 分鐘，內標為 12.01 分鐘。層析圖中波峰基線清晰穩定，亦無干擾性波峰，可見本法用於分離甘草酸及薑辣素的效果良好。

#### 二、檢量線之製作

本實驗的定量方法是將已配置好的各標準品濃度取 180  $\mu$ l 加入 20  $\mu$ l 濃度為 50  $\mu$ g/ml 羥苯丙酯(Propyl paraben)的內標，接著以 HPLC 分析。由所得之甘草酸、薑辣素與羥苯丙酯之波峰面積比與校正濃度作線性回歸以製作檢量線。結果甘草酸在濃度 0.1-500  $\mu$ g/ml 範圍內及薑辣素在濃度 0.1-250  $\mu$ g/ml 範圍內均成良好線性關係，其線性回歸方程式分別如下 (Fig2、3)：

$$\text{Glycyrrhizic acid} : Y = 0.025527X + 0.001242 \quad (r^2 = 0.9996)$$

$$6\text{-Gingerol} : Y = 0.024991X + 0.005554 \quad (r^2 = 0.9998)$$

#### 三、同日間及異日間之確效實驗

本法之偵測極限 (limit of detection)，經逐步稀釋甘草酸、薑辣素二成分在同一標準溶液後分析之，其偵測極限甘草酸為 30ng/ml、薑辣素為 25ng/ml。以置備檢品檢量線之標準液，測得二個指標成分之偵測極量 (limit of quantitation)，其最低濃度為 0.05  $\mu$ g/ml，變異係數 (C.V.) 皆低於 10% (Table 7、8)。分別取甘草酸、薑辣素的高、中、低三種濃度於同日間的早、中、晚 (Intraday) 及不同日的早、中、晚 (Interday) 測試，結果見 (Table 3-6)，變異係數 (C.V.) 皆低於 10%，顯示本定量法有良好的精確性，適用於本實驗檢品之定量分析。

#### 四、安定性實驗

同時含有甘草酸、薑辣素二成分之標準檢品，以四種濃度（1.0、5.0、50.0、250.0  $\mu\text{g/ml}$ ）於 4°C（0-90 天）下進行安定性實驗，結果如 Table 9-10 及 Fig 4-5 所示，經分析後甘草酸、薑辣素二種成分濃度無明顯下降，其安定性佳。

#### 五、藥物含量測定

對於四逆湯濃縮浸膏之冷凍乾燥粉末甘草酸、薑辣素兩指標成分含量測定，結果每公克的冷凍乾燥粉末含甘草酸 8.966mg，薑辣素 3.771mg。四逆湯錠的含量測定經計算後，結果如 Table 11，每錠含甘草酸介於 1.50-1.56 mg 之間，含薑辣素介於 645-655  $\mu\text{g}$  之間。

#### 六、相對回收率（relative recovery）測定

對於甘草酸、薑辣素兩指標成分回收率測定，經計算結果甘草酸在人工胃液之回收率為 82.99%，而在人工腸液之回收率只有 41.24%。薑辣素在人工胃液之回收率為 75.58%，而在人工腸液之回收率為 71.16%。探討甘草酸在人工腸液回收率低的原因，可能是因為甘草酸為弱酸性在鹼中的溶解度較低之故。其結果如 Table 13-14：

#### 七、殘渣定量試驗

分析殘渣中 Glycyrrhizic acid，6-Gingerol 的含量。在人工胃液中 Glycyrrhizic acid 的含量以 R4 處方佔原量 13%為最低，R3 處方佔原量 35%為最高；6-Gingerol 的含量以 R4 處方佔原量 20%為最低，R3 處方佔原量 30%為最高。在人工腸液中 Glycyrrhizic acid 的含量以 R4 處方佔原量 38%為最低，R6 處方佔原量 53%為最高；6-Gingerol 的含量以 R4 處方佔原量 18%為最低，R6 處方佔原量 33%為最高。分析結果發現 Glycyrrhizic acid 及 6-Gingerol，在人工胃液中都以 R4 處方殘渣量最少，R3 處方殘渣量最多。在人工腸液中也以 R4 處方殘渣量最少，而 R6 處方殘渣量最多。所以對兩者而言可見，R4 處方的溶離百分率最高，而 R3、R6 處方的溶離百分率最低。如 Table 12：

## 八、錠劑安定性測定

將錠片分別儲存於 20°C、25°C、37°C、45°C 之溫度，相對溼度 75% 的環境下，經一個月、二個月及三個月後再分別以 HPLC 進行含量分析。在同處方製品不同溫度下，結果其指標成分含量並無太大改變，表示這些錠劑的安定性良好。其結果如 Table 15-21：

## 第二節 顆粒之物性

### 一、安息角（Angle of repose）之測定

用固定漏斗及圈之方式測定。所得結果見 Table 22，由表中可看出各處方之安息角和粉體流動性的關係，介於 24-30° 之間是屬於可以打錠的範圍<sup>(60)</sup>。

### 二、顆粒密度之測定

顆粒密度使用振盪密度測定器在 100ml 量筒中測定，操作十分鐘，所得之值用於計算壓縮性指數（compressibility index），公式如下。結果見 Table 23，壓縮性指數介於 10-20 之間，是屬於可壓錠範圍，所以製劑的處方顆粒皆有可壓錠性質<sup>(61)</sup>。

$$\text{compressibility index (\%)} = \frac{\text{Tapped density} - \text{Bulk density}}{\text{Tapped density}} \times 100\%$$

### 三、顆粒粒徑之測定（partical size distribution）

使用一套大小孔徑不同的篩網組合，最上層篩孔最大，而底層的篩孔最小，將不同處方每批整粒後之顆粒置於最上層，經連續震動五分鐘後，秤量並記錄每個篩網上滯留的顆粒重量，結果見 Fig. 6-10。主要分布集中在 80-100 mesh，顯示各處方間乾燥顆粒大小均勻，粒徑規則。

### 四、含水量之測定（moisture content）

取各處方整粒後的顆粒約 5g 重，置於紅外線水分分析儀器內。在溫度 60°C 操作 10 分鐘，測其顆粒含水量皆小於 2%，如 Table 24：



## 第三節 錠劑之物性

### 一、硬度試驗 (Hardness test)

每批各取十顆錠劑測試，計算產品的平均硬度結果如 Table 25，各處方錠劑平均硬度介於 6-9kg 之間，合理範圍約在 3-9kg 之間，所以這些處方產品之硬度皆在合理範圍之內。

### 二、厚度試驗 (Thickness test)

每批各取十顆錠劑測試，計算產品之平均厚度結果如 Table 26，各處方錠劑平均厚度介於 4.15-4.30 mm，CV 值皆小於 2%，所以這些處方產品之厚度並無顯著差異。

### 三、重量差異試驗 (Weight variation test)

每批各取二十顆錠劑測試，計算產品之平均重量結果如 Table 27，每一錠之重量與平均重量的差異計之，其差異超過重量差異百分率 5% 的不得超過二粒，並不能有任何錠劑有超過 5% 之一倍者。結果各處方重量差異百分率均 < 1%，表示符合規定。

### 四、脆度試驗 (friability test)

每批各取十顆錠劑測試，計算產品之平均脆度值如 Table 28，各處方間之脆度值皆低於 0.5%，表示這些產品可耐搬運之磨損。

### 五、崩散度試驗 (Disintegration test)

經由崩散度試驗測定，各處方錠片崩散時間如 Table 29。結果各處方之崩散時間介於 11-19 分鐘之間，其中以處方 R4 崩散時間 11.7 分鐘最快，而處方 R6 崩散時間 18.2 分鐘最慢。

### 六、溶離試驗 (Dissolution test)

利用 USP XXIII 版之漿式試驗法，用人工胃液、人工腸液為溶離液，保持 37°C 進行溶離試驗，各處方溶離結果示於 Table 30-57。所得各處方

Glycyrrhizic acid 之溶出累加百分率對時間之曲線圖示於 Fig. 12-18、6-gingerol 之溶出累加百分率對時間之曲線圖示於 Fig. 21-27。Glycyrrhizic acid 在人工胃液及人工腸液中溶出累加百分率對時間之曲線示於 Fig. 19-20；6-gingerol 在人工胃液及人工腸液中溶出累加百分率對時間之曲線示於 Fig. 28-29。

由溶離數據結果得知：

1. Glycyrrhizic acid 在 30 分鐘的溶離情況，普遍以在人工胃液中溶離較快，其中以 R4 處方最快，在人工腸液中溶離較慢，又以 R3 處方溶離效果最差。60 分鐘時的溶離情況，在人工胃液中平均已溶離 60% 以上，又以 R4 處方溶離最快達 82.27%。Glycyrrhizic acid 在人工胃液中溶離較快而在人工腸液中溶離較慢，表示 pH 值會影響其從錠片中之釋離快慢，可能是因為 Glycyrrhizic acid 為弱酸性，所以在人工胃液中溶離較好之故。處方設計也有影響，由崩散度試驗看，R4 處方崩散最快，因此溶離也會較快，R3 處方崩散最慢，因此溶離也會較慢。
2. 6-gingerol 在 30 分鐘的溶離情況，不管人工胃液或人工腸液皆可達 50% 以上。在 60 分鐘的溶離情況，則皆可達 60% 以上，其中以 R4 處方最快在人工胃液中可達 77.93%，再人工腸液中可達 76.57%。不同的 pH 值下，其溶離情況並無太大變化，表示 pH 值並不影響其從錠片中之釋出。
3. 綜合上述，隨著 pH 值的變化 Glycyrrhizic acid 的溶離結果在人工胃

液中遠大於在人工腸液中，而 6-gingerol 的溶離結果在人工胃液及人工腸液中則較接近。從配方中可見 R4 具有最快的溶離速率，R3 及 R6 則最慢。

## 第五章 結論

### 一、以 HPLC 法分析四逆湯中指標成分甘草酸、薑辣素在製劑中之定量法

利用 Merck Lichrospher 100 RP-18e ( $5\mu\text{m}$ ) 250mm endcapped 層析管，移動相為 Acetonitrile: Water (以 85% Phosphoric acid 調 pH 3.2-3.25) 依不同比例以梯度方式進行 (0-10 min, 40:60; 10-20 min, 40:60→60:40; 20-25 min, 60:40→50:50; 25-28 min, 50:50→40:60)，流速 1.0 ml/min，檢測波長亦以梯度方式進行 (0-14 min, 254 nm; 14-25 min, 235 nm; 25-28 min, 254 nm)，以羥苯丙酯 (Propylparaben) 甲醇溶液為內標，分析檢品。結果顯示本法在圖譜之分離效果及同日內和間日內所做的精確性評估，其變異係數皆小於 10%，故此條件適用於本實驗之分析，以及四逆湯錠劑的品管分析。

### 二、四逆湯錠劑之組成及一般物性：

依據衛生署所公告的四逆湯標準處方之組成比例 (炙甘草: 乾薑: 炮附子=4:3:4)，製成四逆湯錠劑，並以不同比例篩選出七種處方。經一般物性測定，包括硬度、脆度、重量差異度、外觀之形狀觀察，

並無顯著差異，皆可達一般錠劑之要求。

### 三、四逆湯錠劑指標成分之溶離結果比較：

以指標成份之釋放率比較，在 pH1.2 之媒液中 R4 處方在 30 分鐘的釋放率 Glycyrrizic acid 及 6-gingerol 皆可達 70% 以上，為所有處方中最好者。在 pH6.8 之媒液中，R4 處方仍具有較好的釋離。所以綜合相關物性及溶離數據判斷四逆湯錠片，用 R4 處方 Lactose (5mg)、Avicel (47.5mg) 和 Starch (47.5mg) 為賦型劑者具有快速釋放及溶離率較好的效果，為本次實驗製錠之最佳條件。

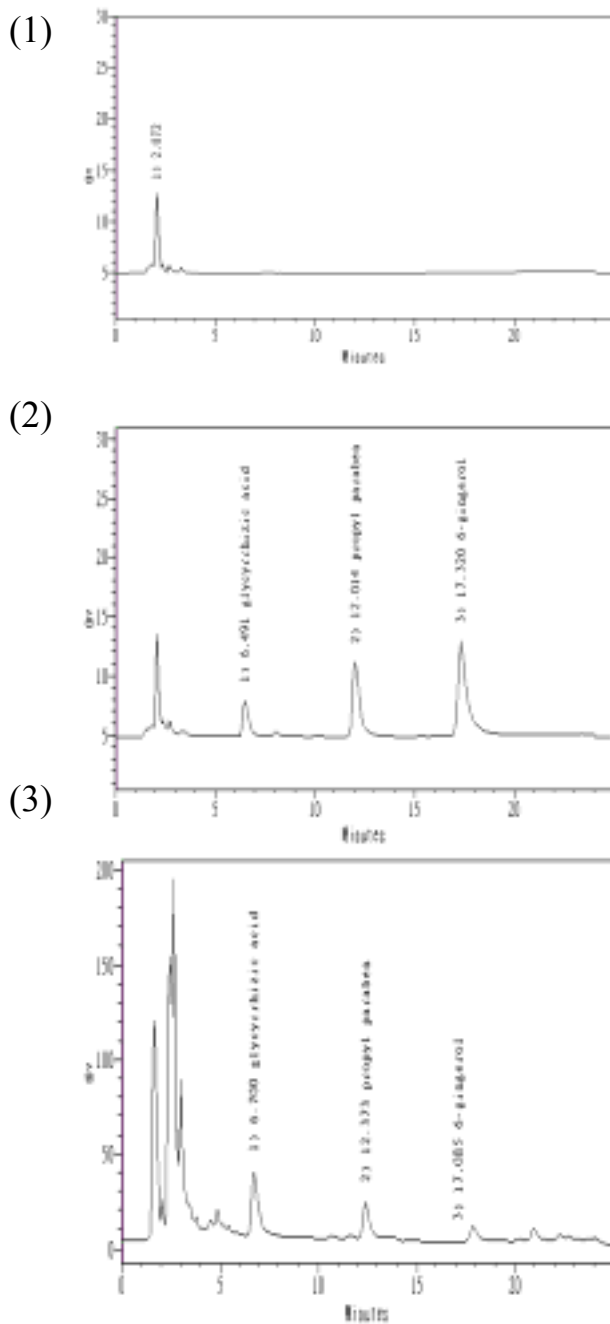


Fig. 2 四逆湯指標成分 Glycyrrhizic acid,6-Gingerol 在製劑中之高效液相層析圖(HPLC)圖。

(1)空白溶液

(2)在空白溶液中之 Glycyrrhizic acid,6-Gingerol 及內標 propyl paraben

(3)四逆湯錠劑中 Glycyrrhizic acid , 6-Gingerol 及內標 propyl paraben 之定

量層析圖

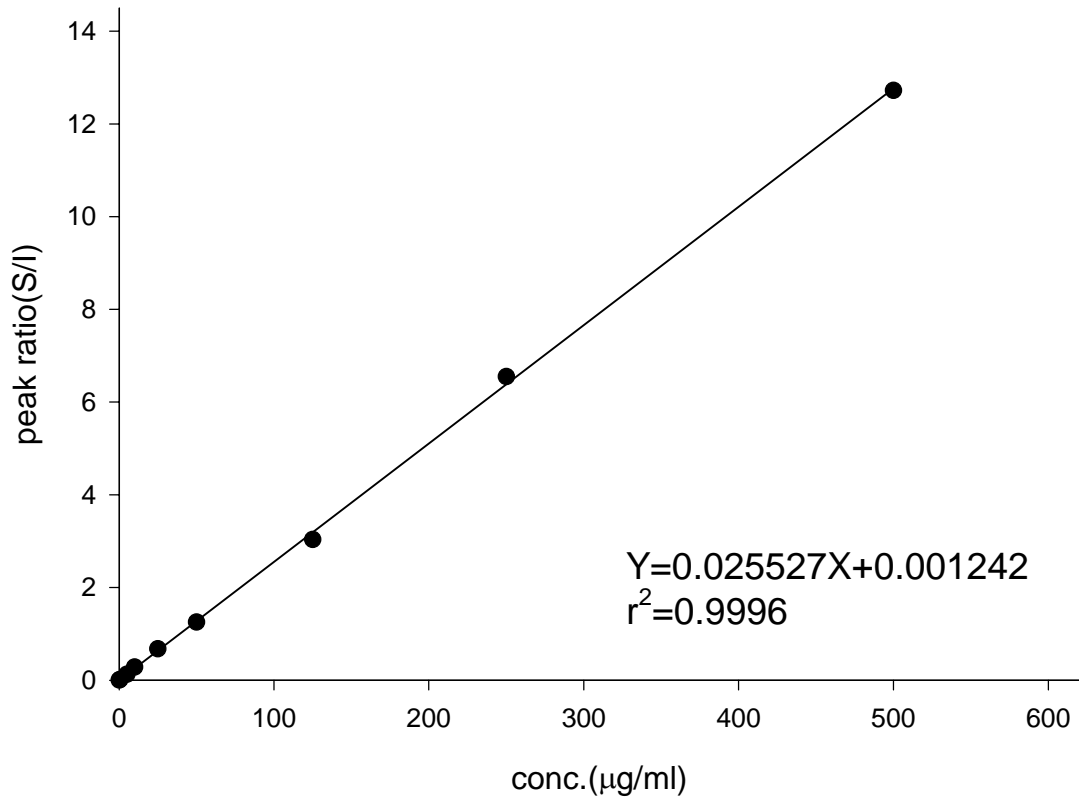


Fig. 2. 四逆湯製劑中 Glycyrrhizic acid 定量標準曲線 (0.1-500 µg/ml)

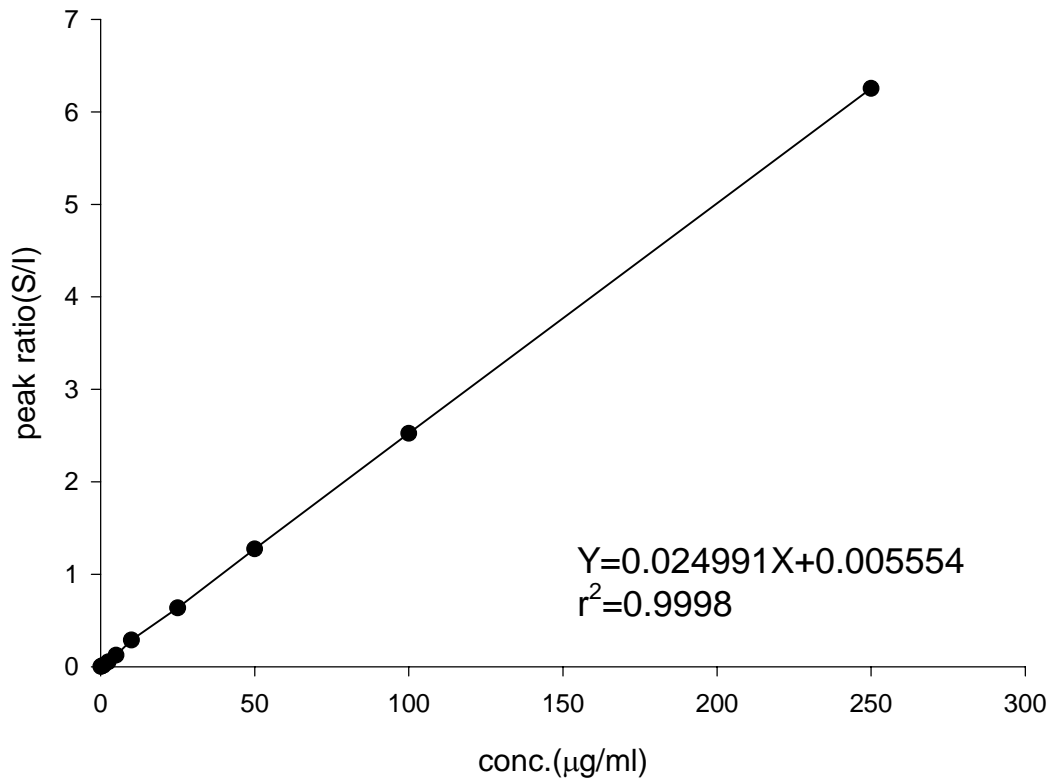


Fig. 3. 四逆湯製劑中 6-Gingerol 定量標準曲線 (0.1-250  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

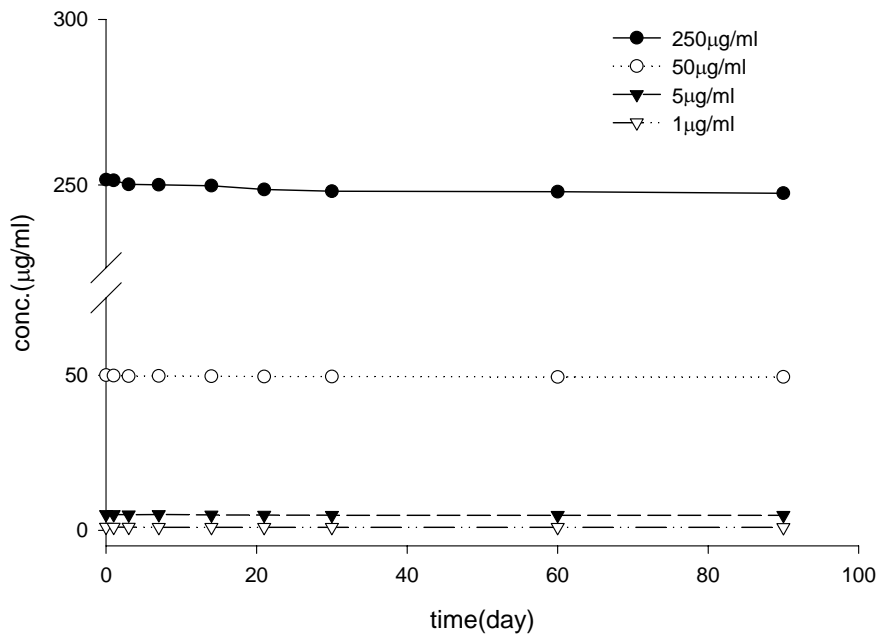


Fig. 4. Glycyrrhizic acid 在  $4^{\circ}\text{C}$  之安定性試驗

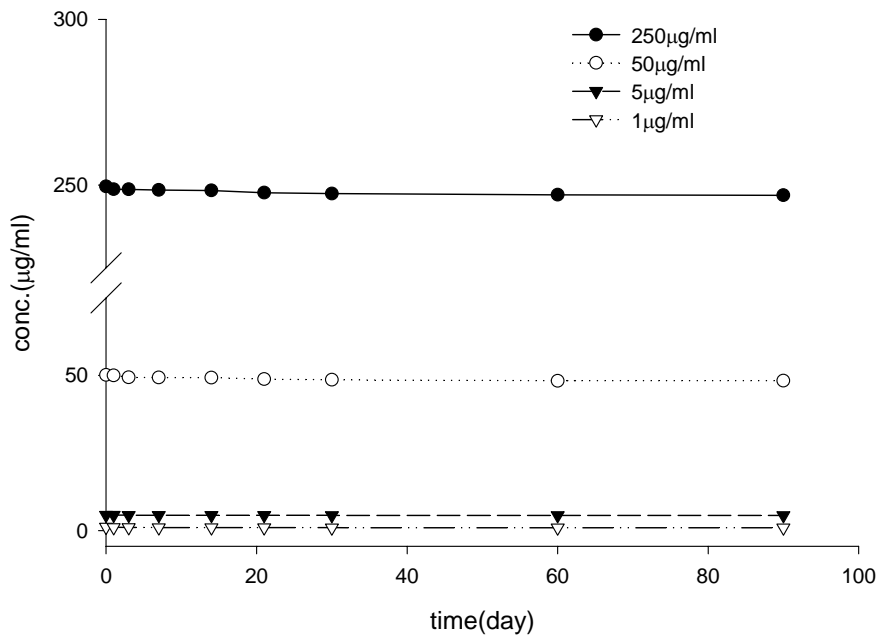


Fig. 5. 6-Gingerol 在  $4^{\circ}\text{C}$  之安定性試驗

## PARTICAL SIZE DISTRIBUTION PROFILE

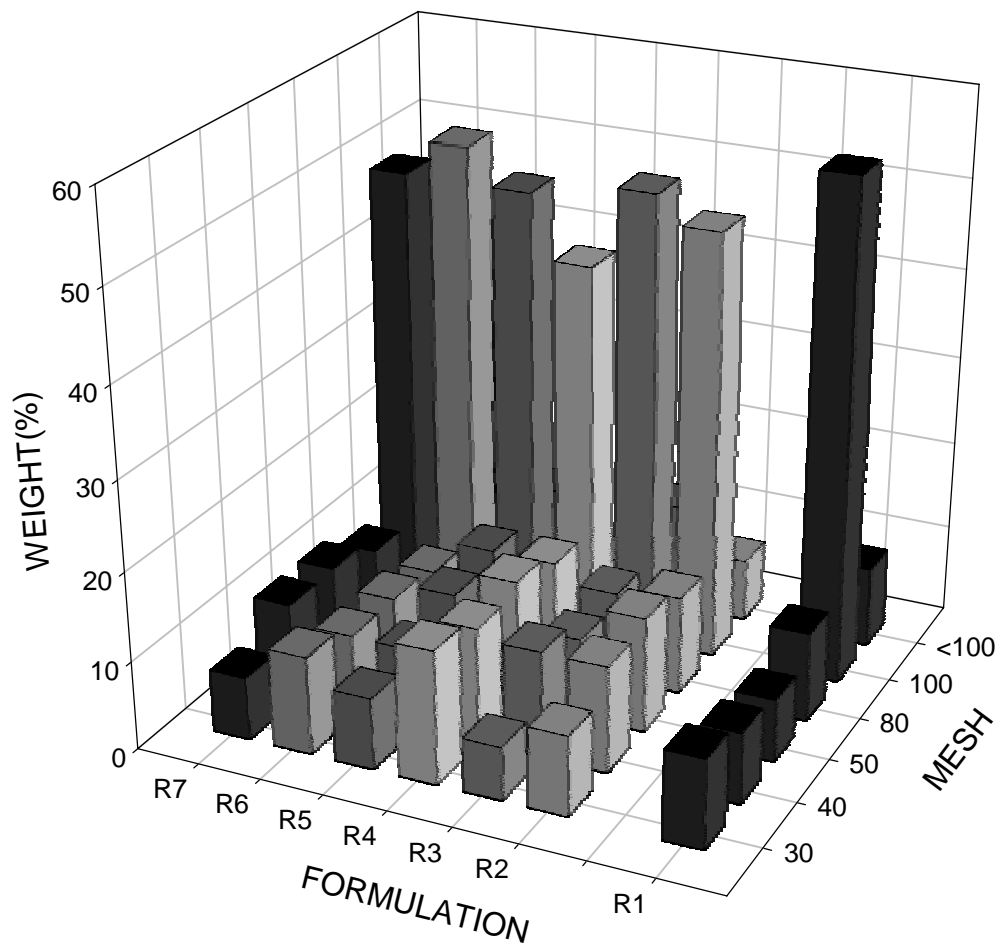
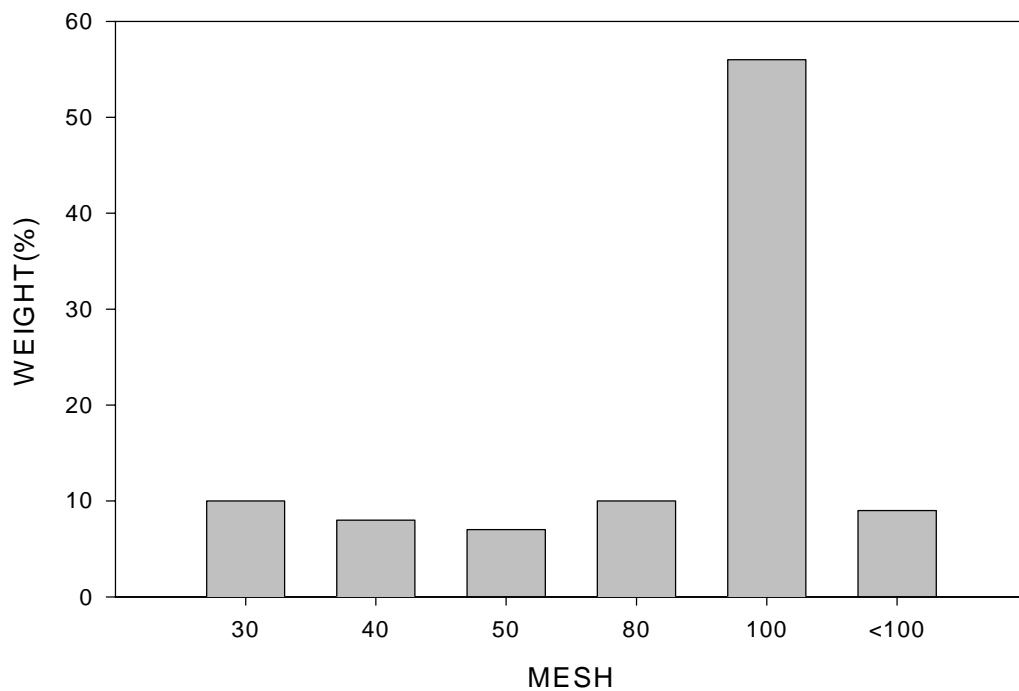


Fig. 6. total particle size distribution profile of R1 ~ R7 powder passed through 100 mesh sieve



### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R1



### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R2

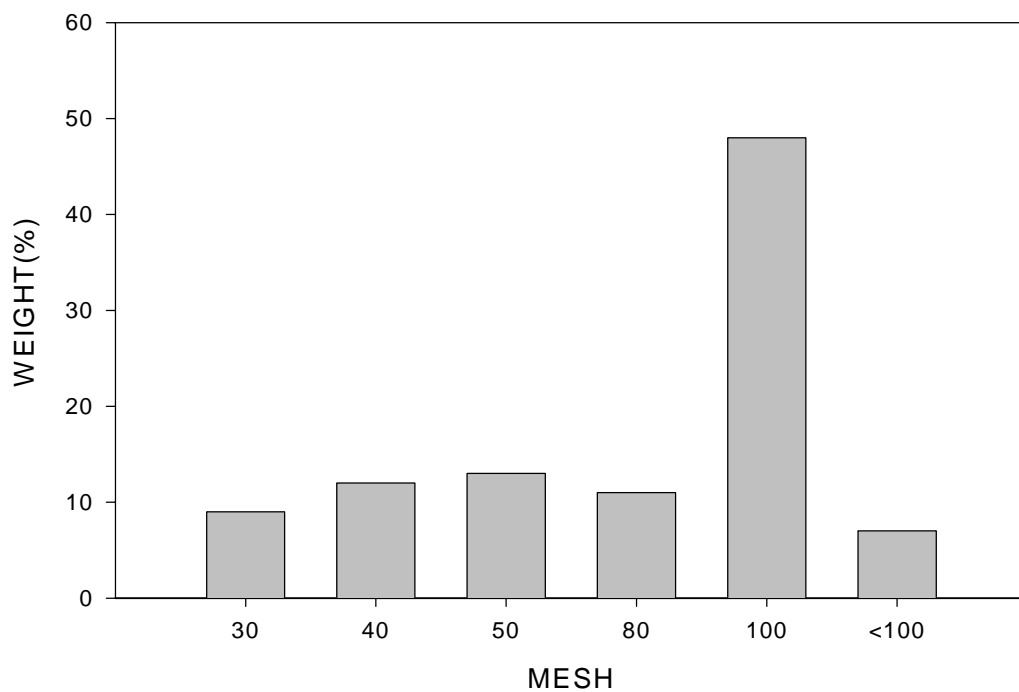
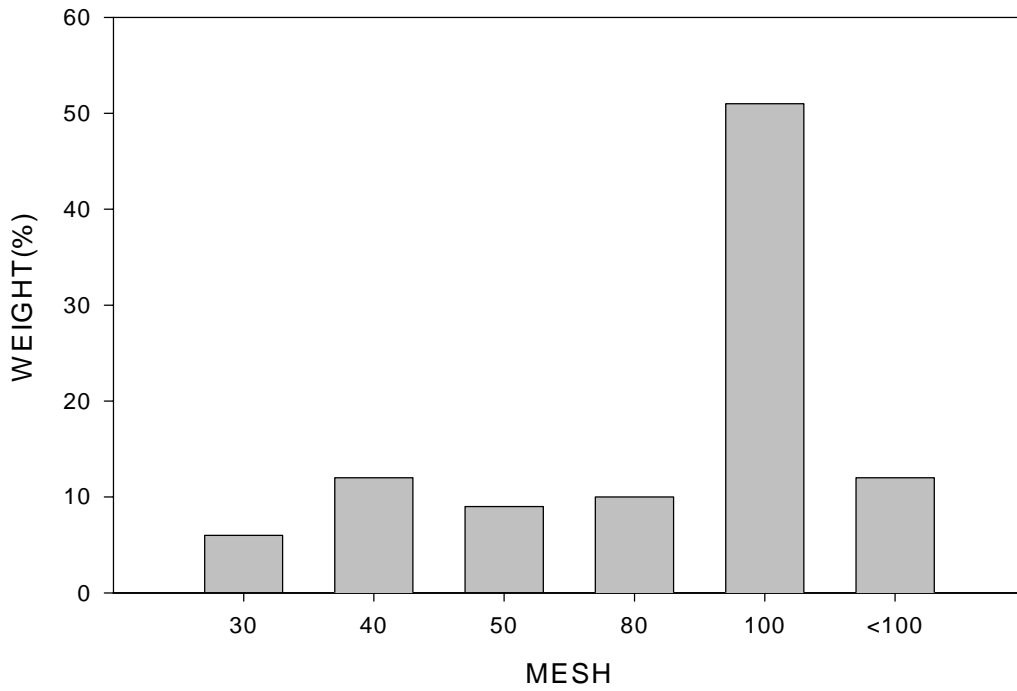


Fig 7.single particle size distribution profile of R1 and R2 powder passed through 100 mesh sieve

### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R3



### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R4

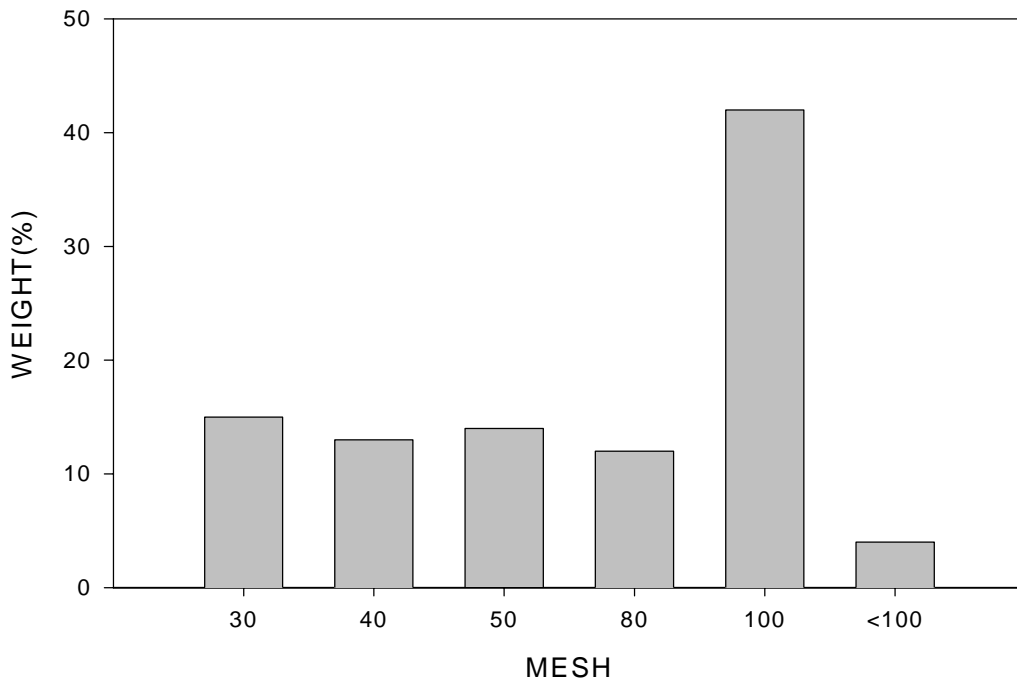
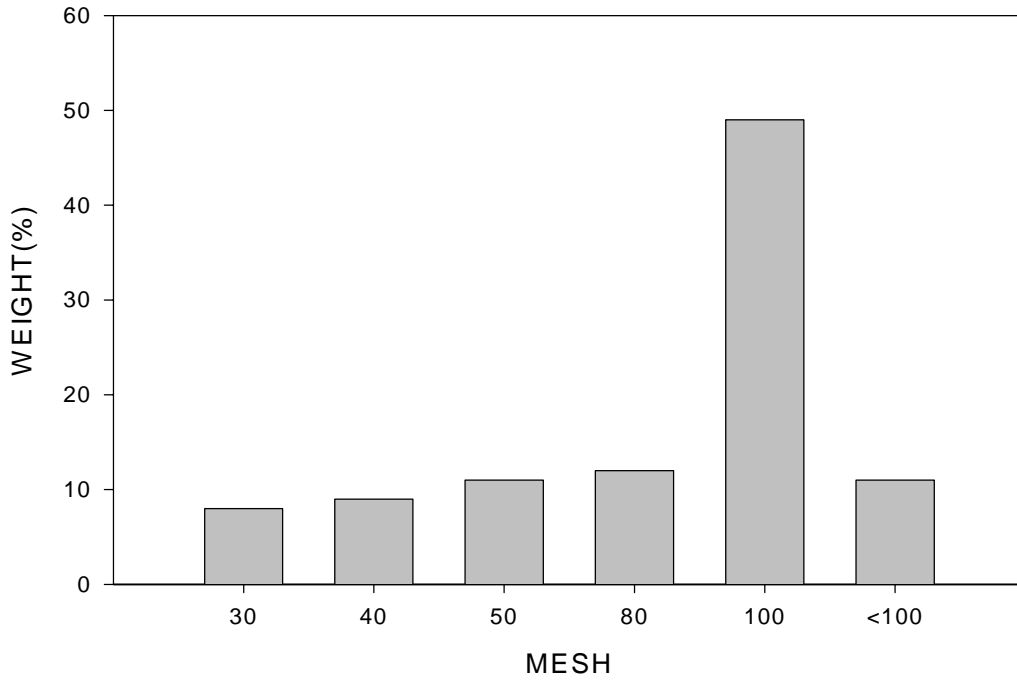


Fig 8. single particle size distribution profile of R3 and R4 powder passed through 100 mesh sieve

### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R5



### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R6

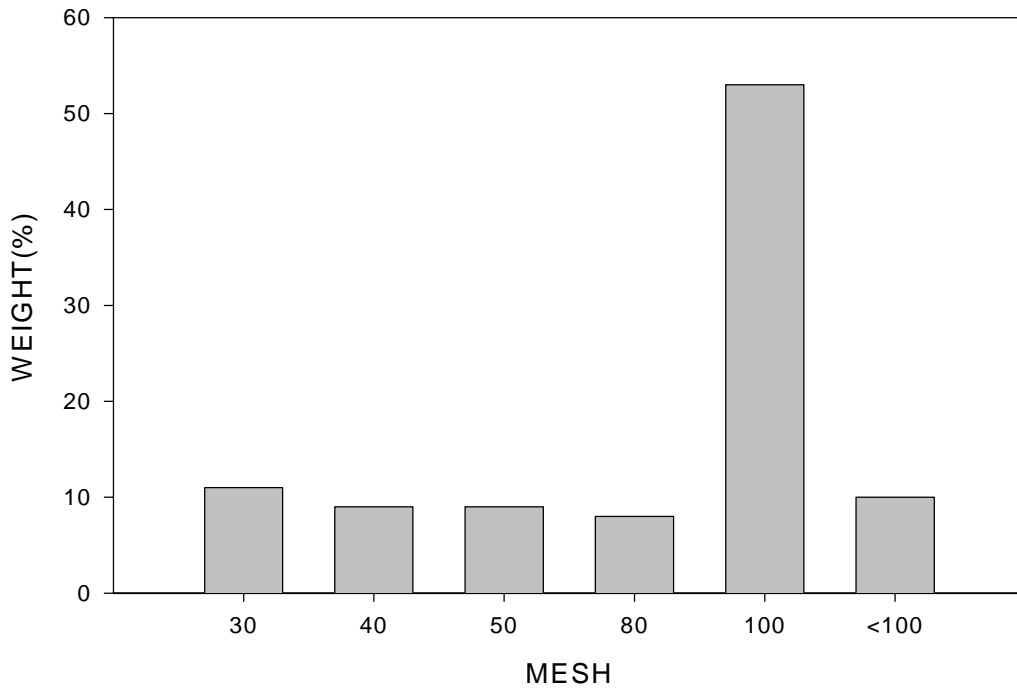


Fig 9. single particle size distribution profile of R5 and R6 powder passed through 100 mesh sieve

### PARTICAL SIZE DISTRIBUTION FOR R7

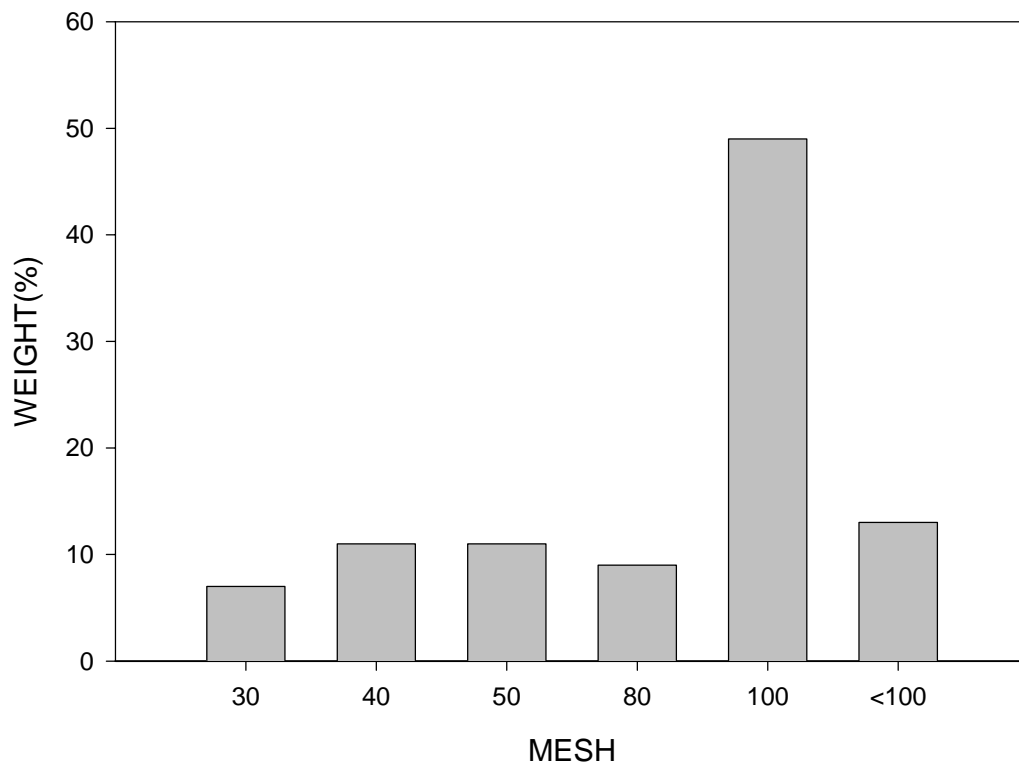


Fig 10.single particle size distribution profile of R7 powder passed through 100 mesh sieve

NO.	Si-Ni powder	Lactose		Starch		Avicel	
	mg	mg	%	mg	%	mg	%
R1	200	40	100	30	0	30	0
R2	200	5	0	30	0	65	100
R3	200	5	0	65	100	30	0
R4	200	5	0	47.5	50	47.5	50
R5	200	22.5	50	47.5	50	30	0
R6	200	22.5	50	30	0	47.5	50
R7	200	16.8	33.3	41.6	33.3	41.6	33.3

Fig. 11. formulation design for a three component mixture

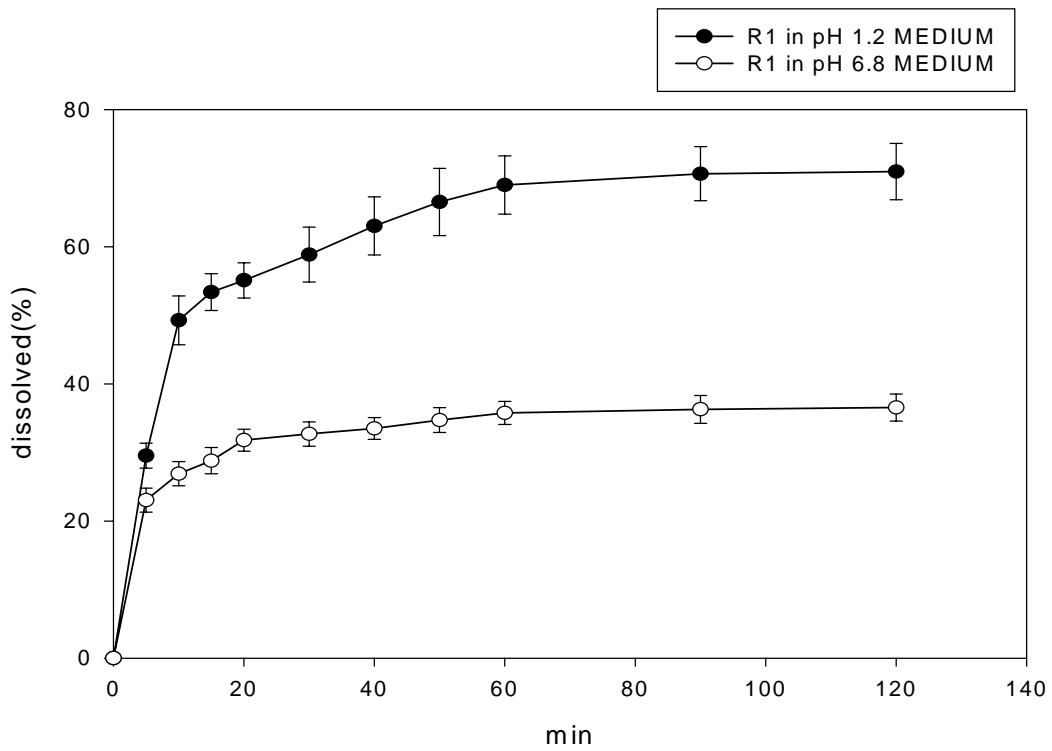


Fig. 12 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R1 formulation

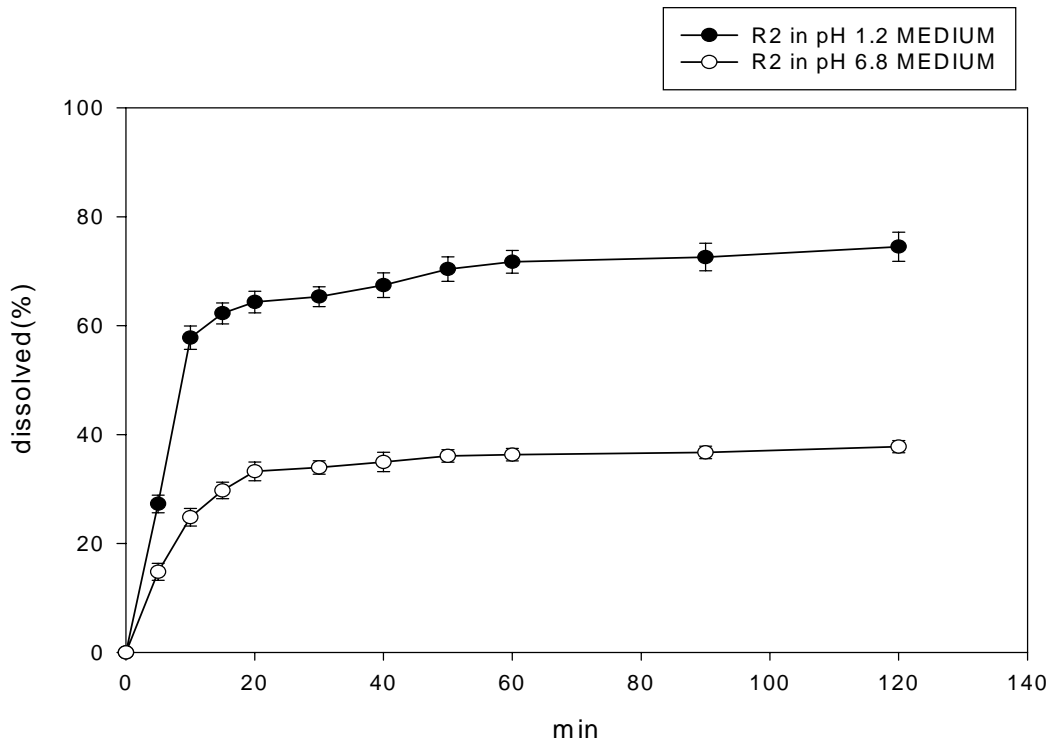


Fig. 13 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R2 formulation

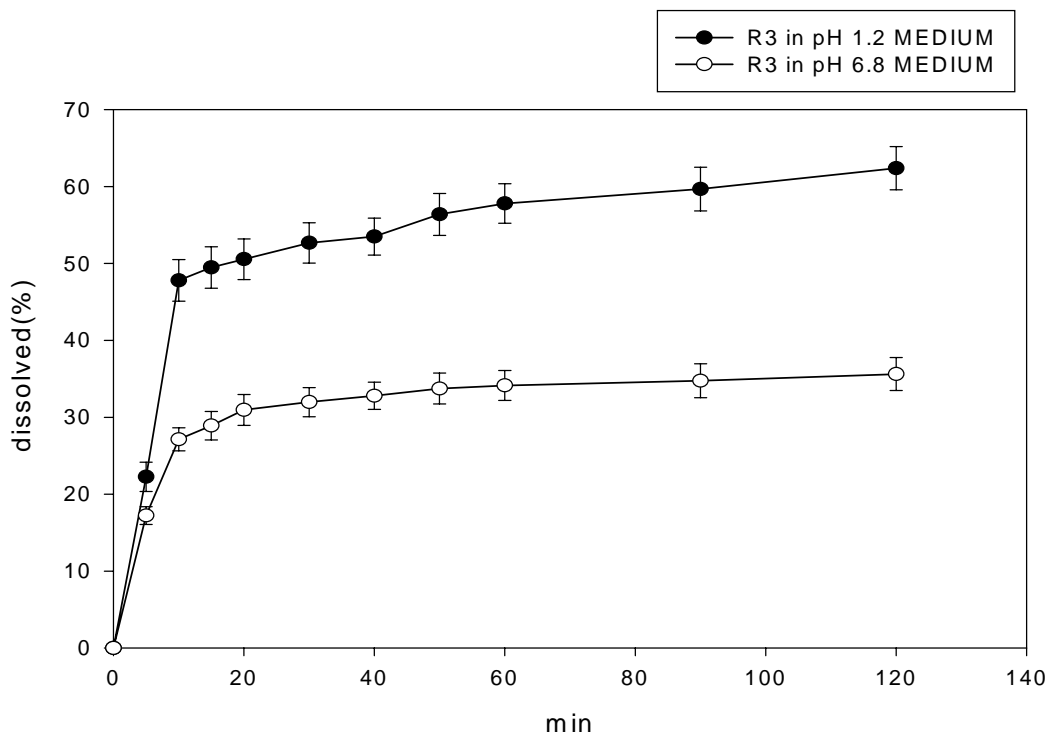


Fig. 14 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R3 formulation

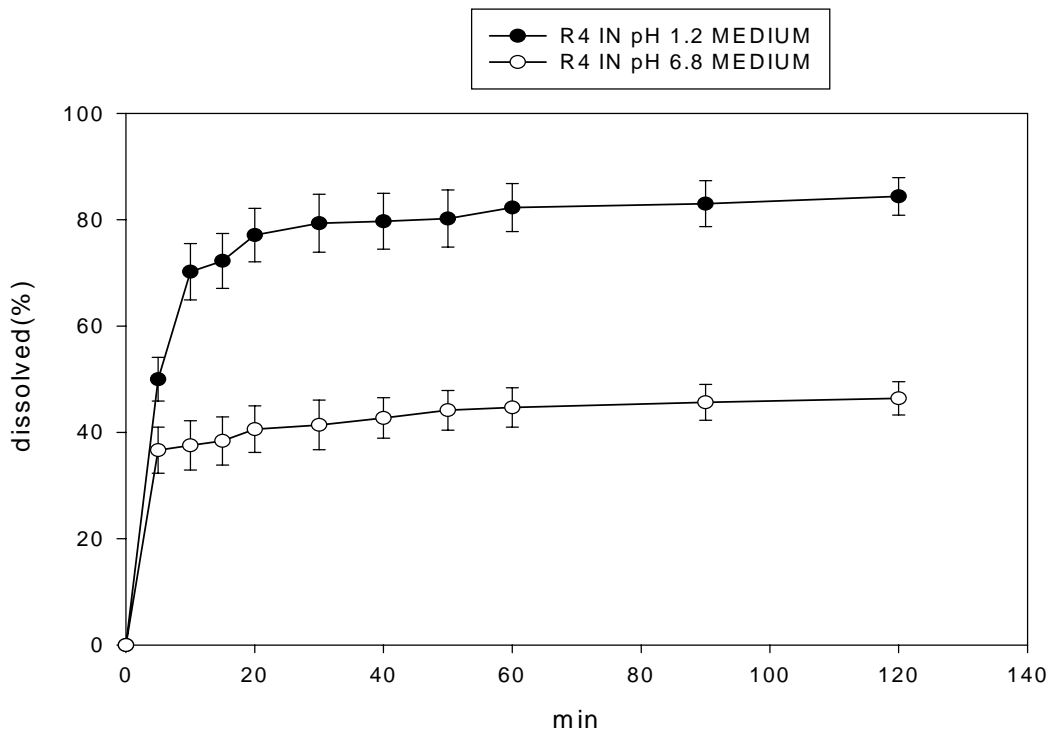


Fig. 15 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R4 formulation

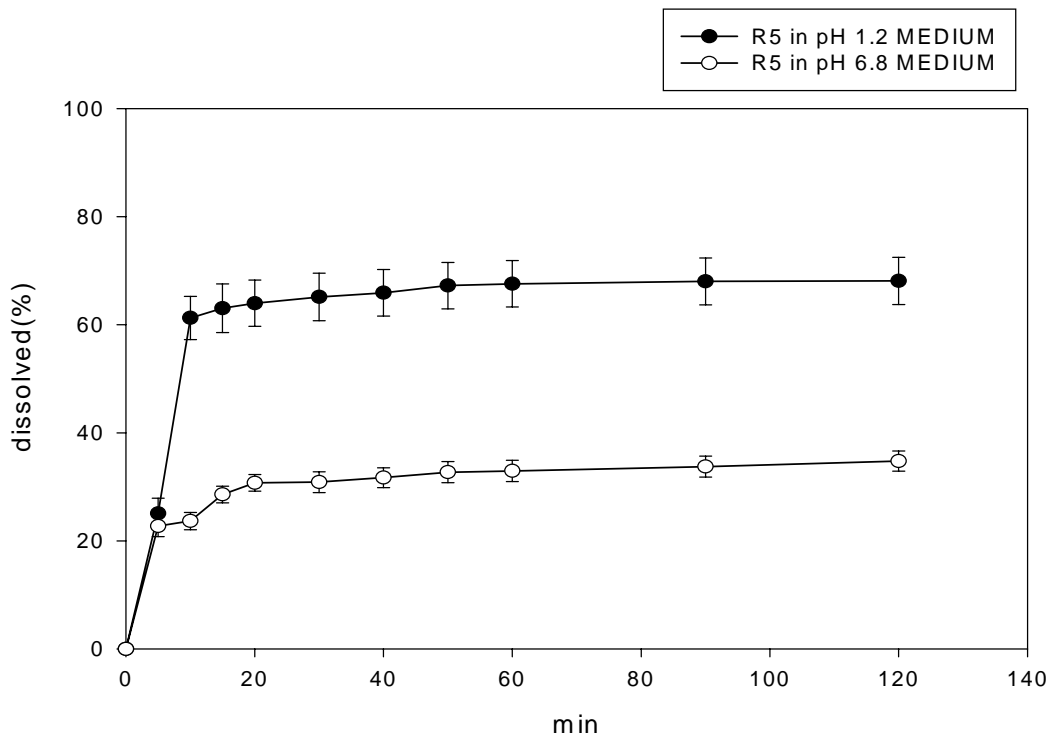


Fig. 16 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R5 formulation

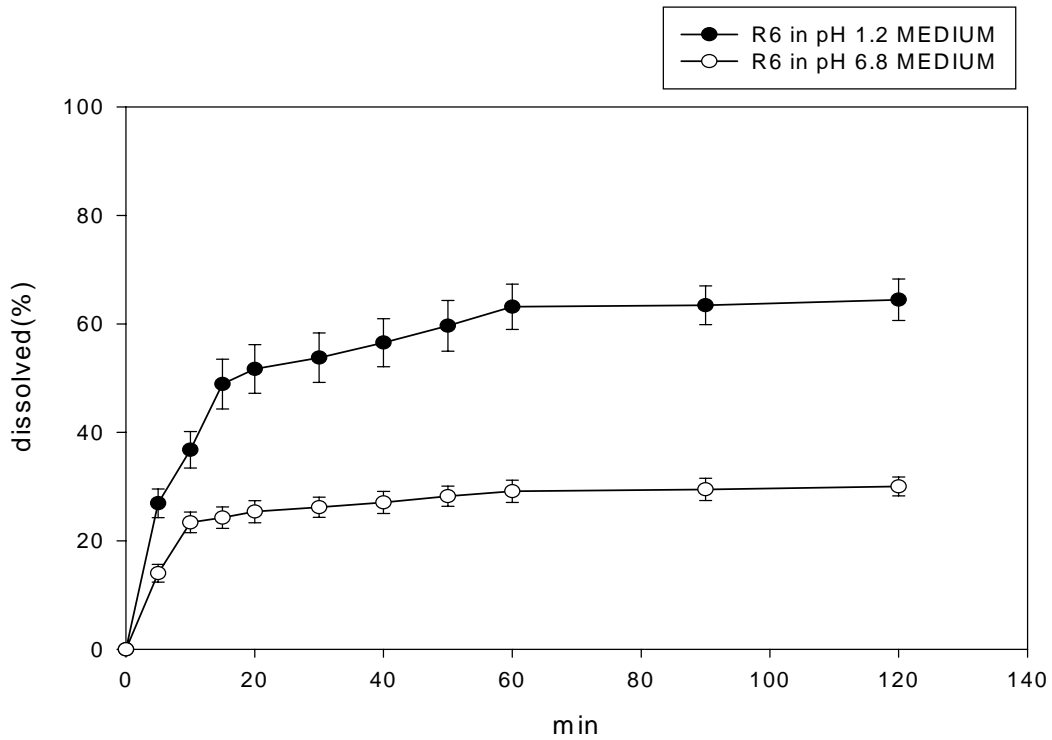


Fig. 17 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R6 formulation



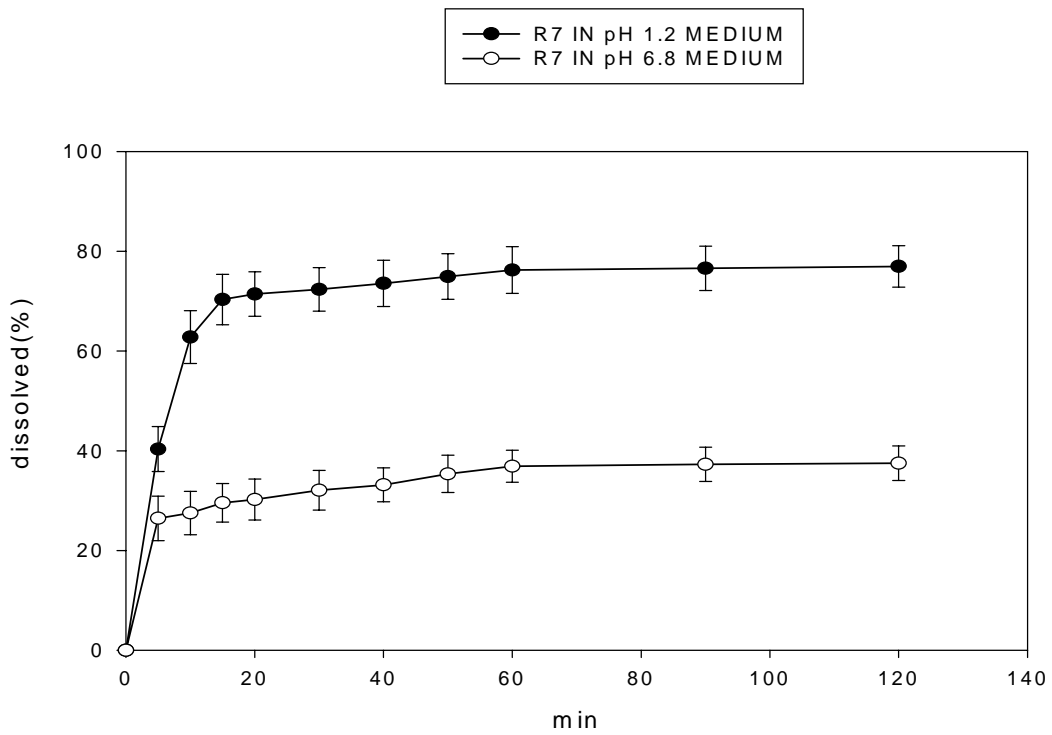


Fig. 18 dissolution profile of glycyrrhizic acid from R7 formulation

formulation R1-R7 in pH 1.2 medium

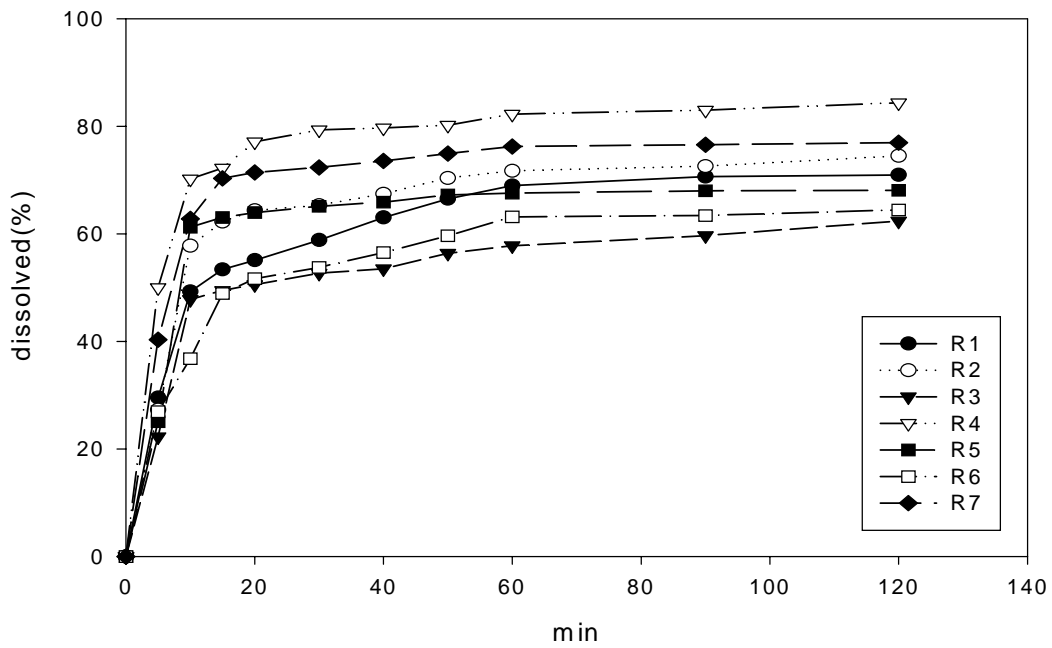


Fig. 19 release profile of glycyrrhizic acid in pH 1.2 from R1-R7

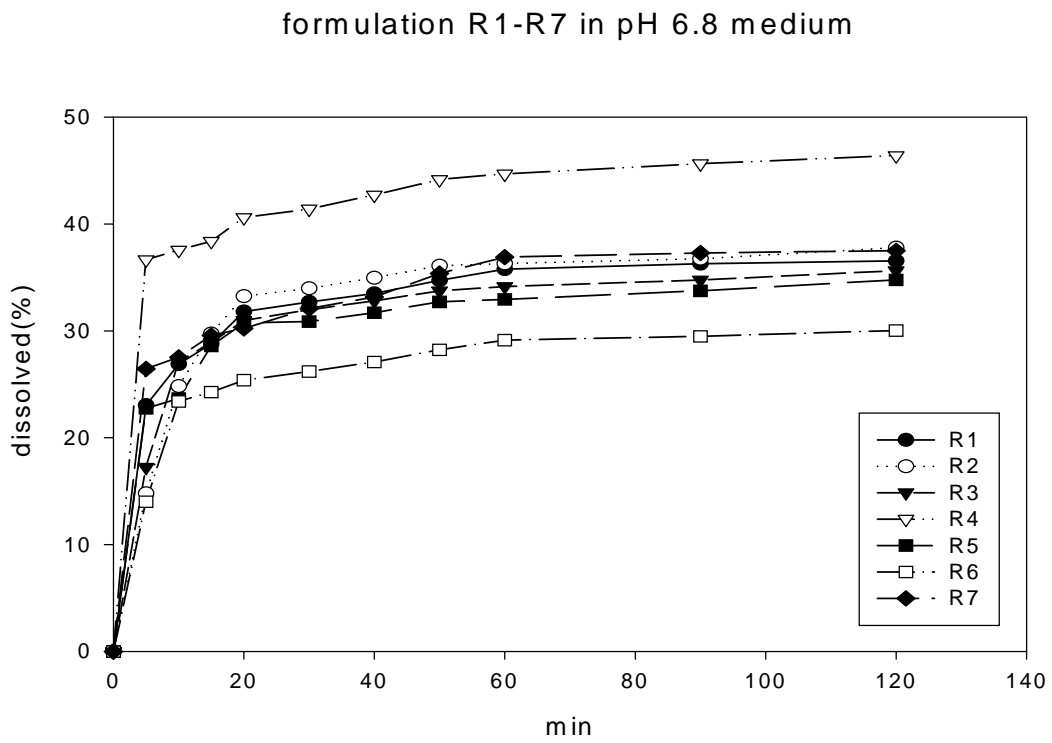


Fig. 20 release profile for glycyrrhizic acid in pH 6.8 from R1-R7

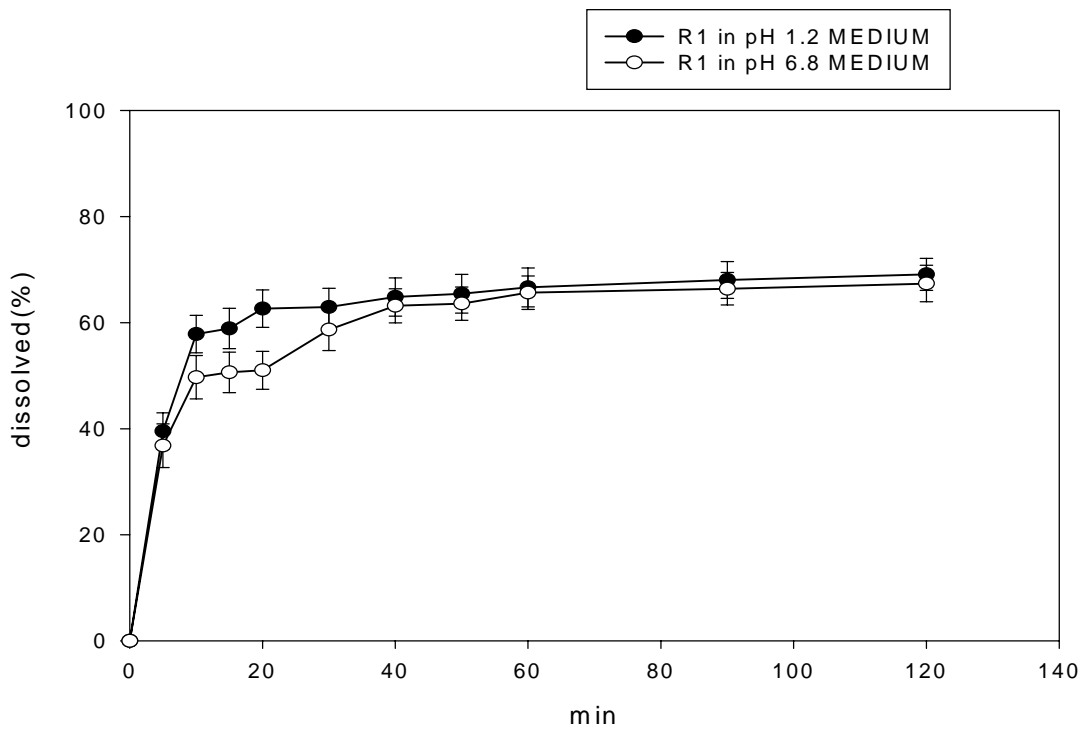


Fig. 21 dissolution profile of 6-Gingerol from R1 formulation

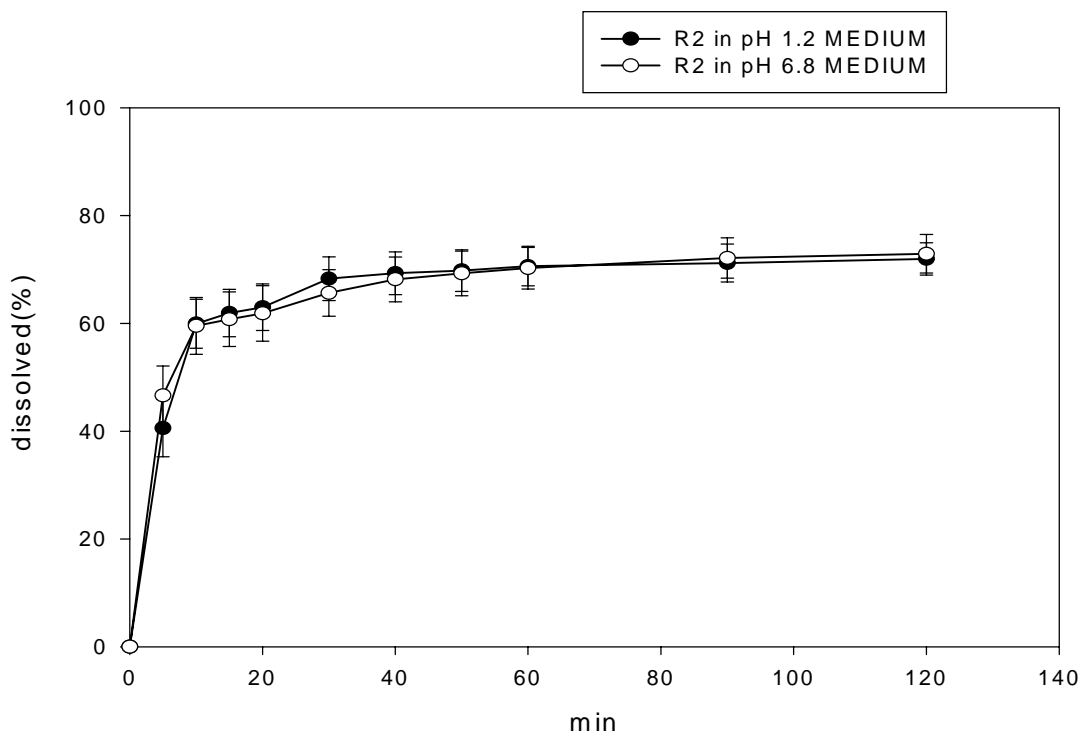


Fig. 22 dissolution profile of 6-Gingerol from R2 formulation

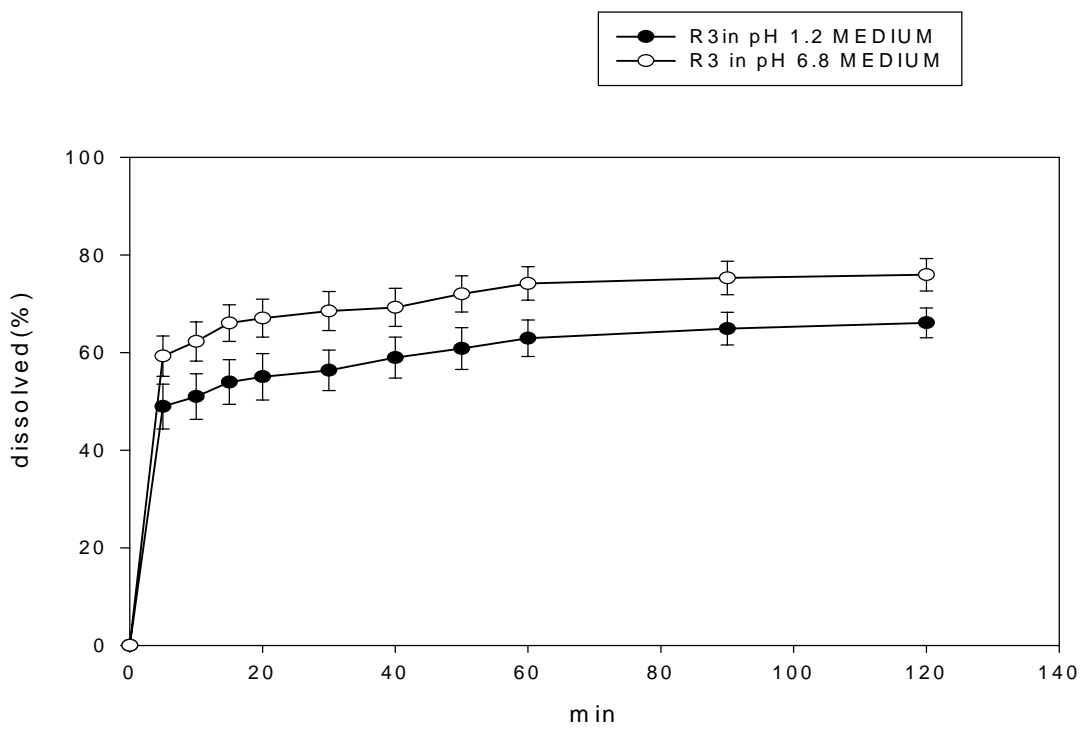


Fig. 23 dissolution profile of 6-Gingerol from R3 formulation

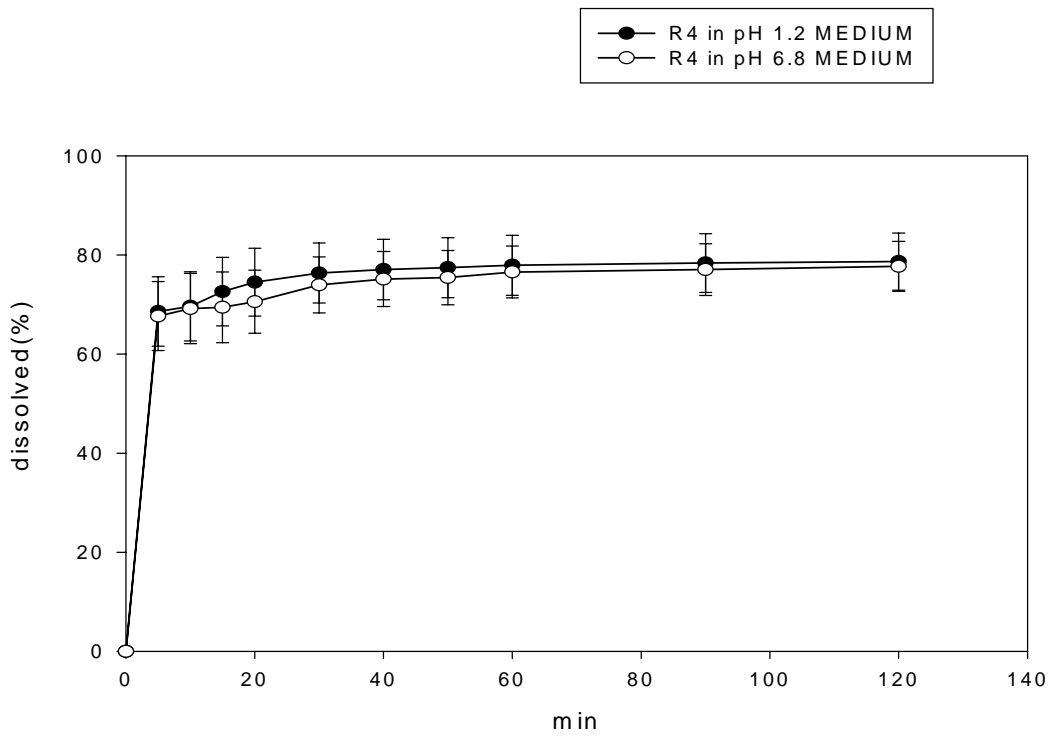


Fig. 24 dissolution profile of 6-Gingerol from R4 formulation

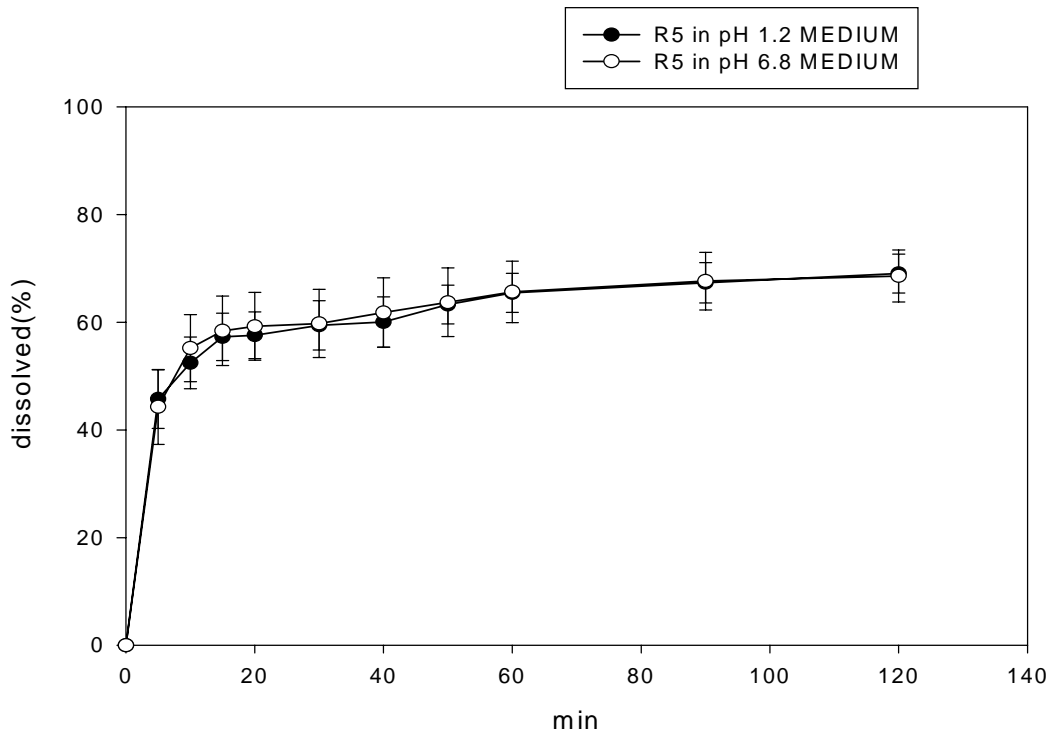


Fig. 25 dissolution profile of 6-Gingerol from R5 formulation

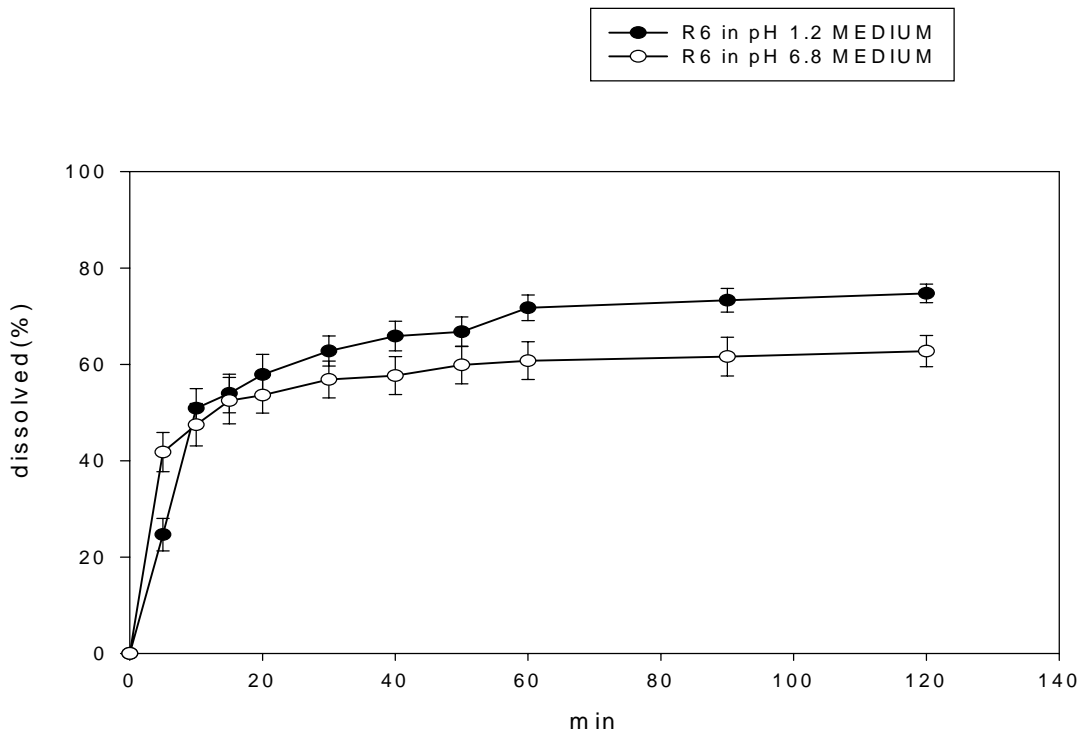


Fig. 26 dissolution profile of 6-Gingerol from R6 formulation

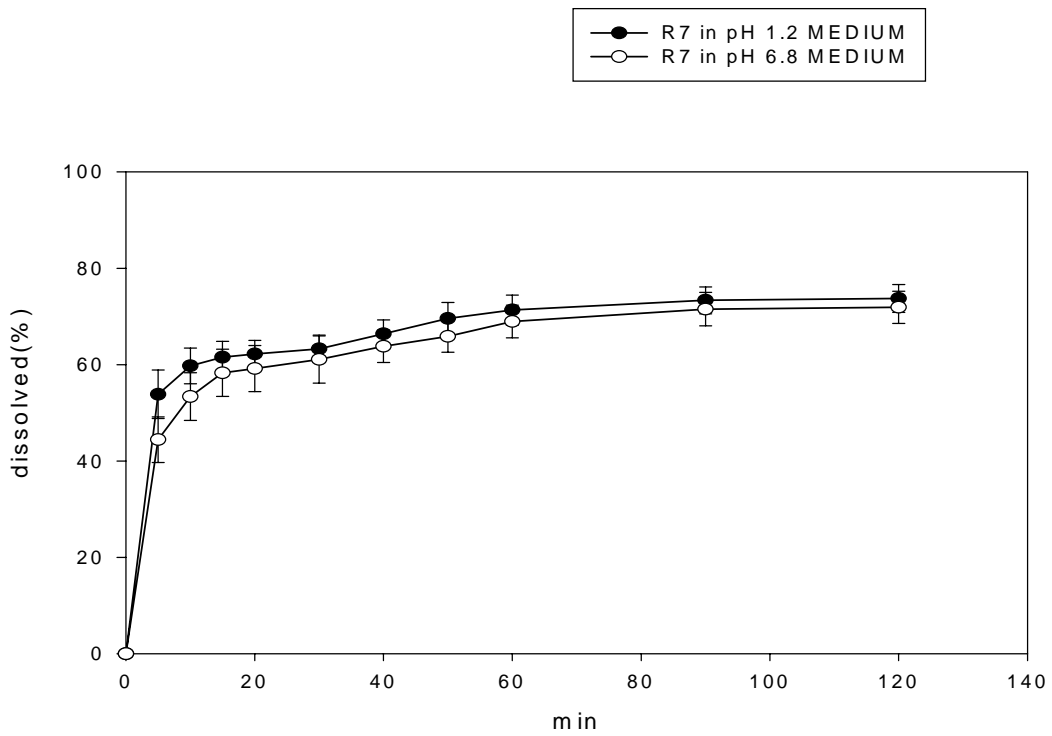


Fig. 27 dissolution profile of 6-Gingerol from R7 formulation

formation R1-R7 in pH 1.2 MEDIUM

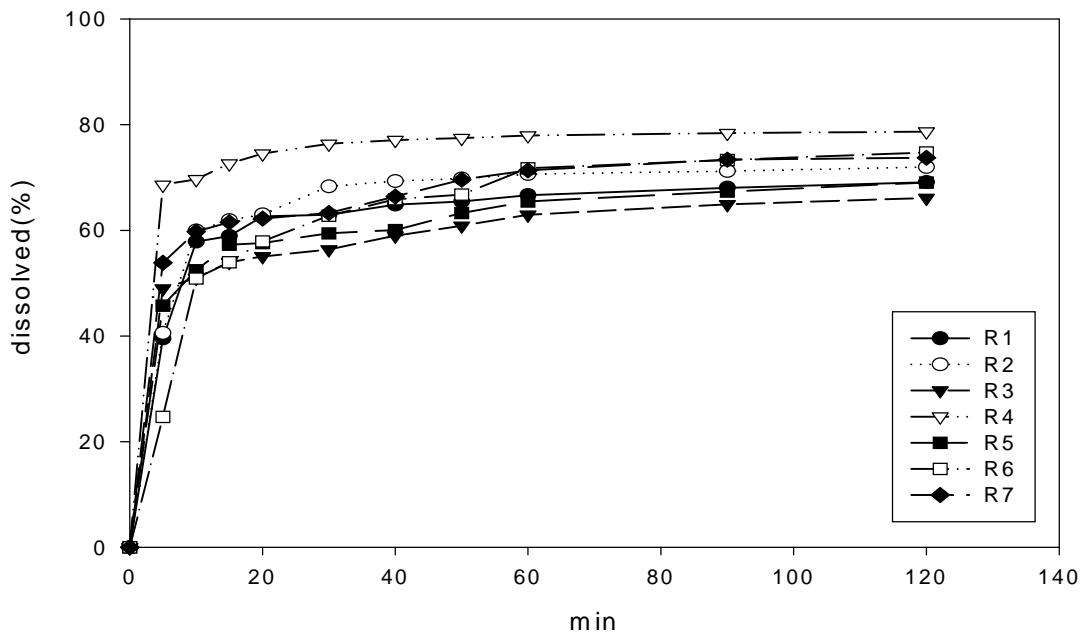


Fig. 28. release profile for 6-Gingerol in pH 1.2 from R1-R7

formation R1-R7 in pH 6.8 MEDIUM

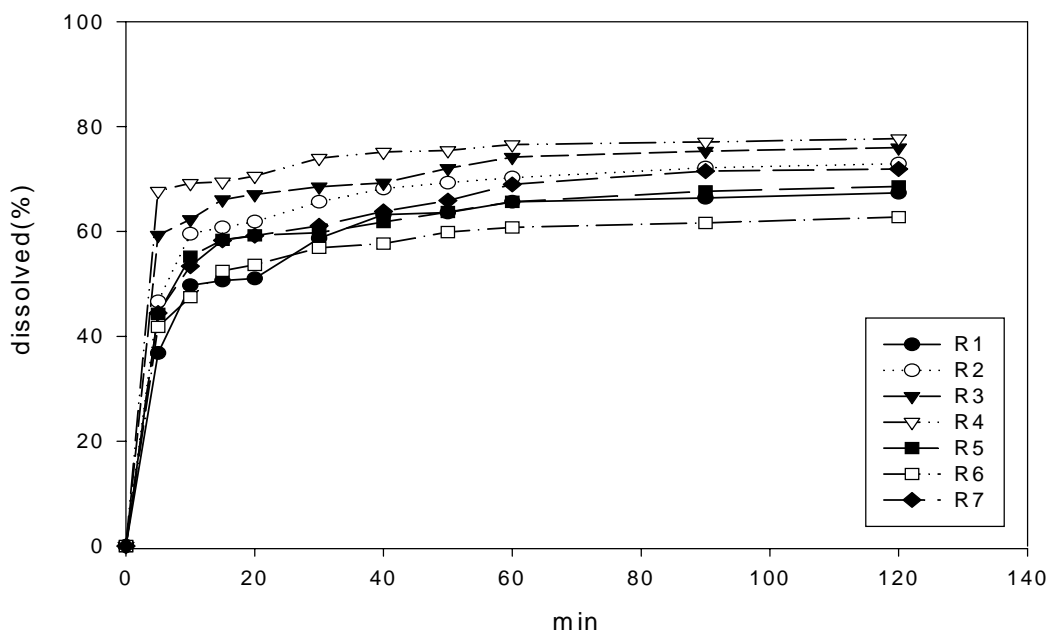


Fig. 29. release profile for 6-Gingerol in pH 6.8 from R1-R7

Table 3. Intraday validation of Glycyrrhizic acid assay

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	早	中	晚	mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)
50	51.885	48.569	51.102	50.554	1.240	2.452	1.108
	51.231	50.995	49.542				
5	5.261	5.872	5.694	5.354	0.415	7.760	7.077
	5.364	4.675	5.257				
0.5	0.569	0.577	0.558	0.548	0.035	6.332	9.567
	0.489	0.571	0.523				

Table 4. Interday validation of Glycyrrhizic acid assay

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1	2	3	mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)
50	早	51.885	49.542	50.558	51.235	50.546	49.218	50.450 0.941 1.881 0.899
	中	51.231	51.102	49.256	48.991	51.325	50.689	
	晚	48.569	50.995	50.954	50.102	51.225	50.671	
5	早	5.125	5.987	5.367	5.222	4.998	5.103	5.329 0.398 7.471 6.577
	中	4.657	5.124	5.285	5.122	5.245	5.258	
	晚	5.658	5.258	6.102	4.612	5.755	5.876	
0.5	早	0.562	0.498	0.538	0.527	0.513	0.524	0.537 0.034 6.278 7.300
	中	0.524	0.512	0.539	0.497	0.604	0.571	
	晚	0.529	0.611	0.521	0.541	0.491	0.555	

Table 5. Intraday validation of 6-gingerol assay

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	早	中	晚	mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)
50	50.822	51.214	48.126	50.633	1.240	2.449	1.265
	51.215	51.095	51.324				
5	5.221	4.882	4.913	5.099	0.186	3.645	1.980
	5.235	5.325	5.018				
0.5	0.551	0.478	0.492	0.513	0.027	5.218	2.50
	0.512	0.534	0.508				

Table 6. Interday validation of 6-gingerol assay

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1	2	3	mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)			
50	早	50.669	48.268	51.109	51.235	51.324	49.827	50.618	0.977	1.931	1.235
	中	51.231	50.887	49.228	50.645	51.201	50.129				
	晚	51.105	51.295	51.236	50.857	48.885	51.987				
5	早	5.201	4.872	5.288	5.412	4.955	4.832	5.166	0.211	4.082	3.329
	中	5.321	4.924	5.101	5.451	5.287	4.875				
	晚	5.429	5.001	5.201	5.215	5.204	5.427				
0.5	早	0.541	0.518	0.536	0.523	0.517	0.548	0.517	0.023	4.476	3.40
	中	0.521	0.491	0.528	0.475	0.599	0.567				
	晚	0.542	0.489	0.499	0.486	0.587	0.554				



Table 7. Glycyrrhizic acid 定量的極限試驗 (Limit of Quantitation )

Conc. Expected ( $\mu$ g/ml)	Test no.			mean	S.D.	C.V. (%)
	1 4	2 5	3 6			
50	50.112	50.113	49.780	50.390	0.929	1.844
	50.029	52.751	50.036			
25	25.057	24.840	24.663	24.928	0.344	1.378
	24.945	25.518	24.544			
10	9.752	9.978	10.236	9.843	0.337	3.421
	9.364	9.645	10.121			
5	5.112	5.246	5.029	5.022	0.147	2.926
	4.941	4.989	4.817			
1	0.998	1.019	1.078	1.011	0.050	4.996
	1.052	0.977	0.939			
0.5	0.482	0.525	0.439	0.478	0.033	6.836
	0.471	0.502	0.447			
0.1	0.122	0.115	0.119	0.111	0.009	7.789
	0.101	0.106	0.104			
0.05	0.055	0.048	0.049	0.050	0.004	7.915
	0.052	0.053	0.044			

Table 8. 6-Gingerol 定量的極限試驗 (Limit of Quantitation )

Conc. Expected ( $\mu\text{g/ml}$ )	Test no.			mean	S.D.	C.V. (%)
	1 4	2 5	3 6			
50	51.872	51.227	51.456	50.660	0.972	1.918
	49.955	49.568	49.881			
25	25.302	24.777	25.049	25.416	0.616	2.424
	25.511	26.564	25.294			
10	9.887	10.618	10.011	10.124	0.292	2.884
	9.931	10.342	9.955			
5	5.291	5.164	5.206	5.181	0.167	3.620
	5.122	4.905	5.398			
1	1.023	1.021	1.109	1.066	0.059	5.583
	1.143	1.104	0.998			
0.5	0.486	0.498	0.513	0.494	0.020	4.185
	0.522	0.469	0.477			
0.1	0.097	0.109	0.116	0.111	0.008	7.508
	0.103	0.111	0.122			
0.05	0.057	0.052	0.057	0.055	0.004	7.242
	0.048	0.058	0.057			

Table 9. 甘草酸在 4 下之安定性試驗

Time ( day )	1.0 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$	50.0 $\mu\text{g/ml}$	250.0 $\mu\text{g/ml}$
0	1.051	5.132	49.996	251.562
1	1.025	5.125	49.878	251.333
3	1.032	5.018	49.725	250.158
7	0.996	5.101	49.773	250.028
14	0.987	4.969	49.658	249.765
21	0.975	4.931	49.582	248.633
30	0.971	4.876	49.551	248.068
60	0.974	4.852	49.434	247.925
90	0.961	4.844	49.469	247.486

Table 10.薑辣素在 4 下之安定性試驗

Time ( day )	1.0 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$	50.0 $\mu\text{g/ml}$	250.0 $\mu\text{g/ml}$
0	1.158	5.022	50.157	249.551
1	1.025	5.012	50.025	248.709
3	1.056	4.987	49.356	248.668
7	0.988	4.968	49.337	248.456
14	0.975	4.951	49.268	248.333
21	0.965	4.944	48.779	247.646
30	0.961	4.939	48.624	247.366
60	0.958	4.912	48.258	247.003
90	0.954	4.921	48.331	246.881

Table 11. 四逆湯錠的含量測定

配方	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.
	1	2	3		
R1	1.542	1.589	1.499	1.543	0.045
R2	1.504	1.477	1.522	1.501	0.023
R3	1.521	1.568	1.501	1.530	0.034
R4	1.498	1.533	1.548	1.526	0.026
R5	1.553	1.531	1.576	1.553	0.023
R6	1.487	1.507	1.538	1.511	0.026
R7	1.492	1.536	1.558	1.529	0.034

配方	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.
	1	2	3		
R1	643.581	647.221	646.875	645.892	2.009
R2	657.334	649.882	648.189	651.802	4.865
R3	652.157	654.231	650.188	652.192	2.022
R4	649.305	647.554	653.125	649.995	2.849
R5	653.332	655.129	647.586	652.016	3.940
R6	655.109	650.557	656.811	654.159	3.233
R7	648.876	647.564	643.258	646.566	2.939

Table 12. 殘渣含量測定

配方	Glycyrrhizic acid ( mg )		6-Gingerol ( $\mu$ g )	
	殘渣含量	殘渣佔原量%	殘渣含量	殘渣佔原量%
R1	0.432	28	180.850	28
R2	0.375	25	175.987	27
R3	0.536	35	195.658	30
R4	0.198	13	129.999	20
R5	0.466	30	176.044	27
R6	0.514	34	183.165	28
R7	0.336	22	161.642	25

in pH 1.2 medium

配方	Glycyrrhizic acid ( mg )		6-Gingerol ( $\mu$ g )	
	殘渣含量	殘渣佔原量%	殘渣含量	殘渣佔原量%
R1	0.803	52	167.932	26
R2	0.645	43	143.396	22
R3	0.689	45	130.438	20
R4	0.580	38	116.999	18
R5	0.730	47	169.524	26
R6	0.801	53	215.872	33
R7	0.795	52	174.573	27

in pH 6.8 medium

Table 13. 甘草酸定量分析的相對回收率測定 (n=3)

( In simulated gastric fluid )			
Glycyrrhizic acid conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	In simulated gastric fluid peak area ratio	In methanol peak area ratio	relative recovery ( % )
250	5.725	6.561	87.258
50	1.078	1.242	86.795
5	0.104	0.126	82.540
1	0.022	0.027	81.481
0.5	0.010	0.013	76.923
	Mean		82.999
	S.D.		4.242
	C.V. ( % )		5.111
( In simulated intestines fluid )			
Glycyrrhizic acid conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	In simulated intestines fluid peak area ratio	In methanol peak area ratio	relative recovery ( % )
250	3.012	6.558	45.929
50	0.541	1.239	43.664
5	0.056	0.132	42.464
1	0.010	0.026	38.461
0.5	0.005	0.014	35.714
	Mean		41.239
	S.D.		4.108
	C.V. ( % )		9.963

Table 14. 薑辣素定量分析的相對回收率測定 (n=3)

( In simulated gastric fluid )			
6-Gingerol conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	In simulated gastric fluid peak area ratio	In methanol peak area ratio	relative recovery ( % )
250	5.102	6.307	80.894
50	0.984	1.259	78.157
5	0.096	0.126	76.190
1	0.019	0.025	76.0
0.5	0.008	0.012	66.667
	Mean		75.582
	S.D.		5.360
	C.V. ( % )		7.090
( In simulated intestines fluid )			
6-Gingerol conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	In simulated intestines fluid peak area ratio	In methanol peak area ratio	relative recovery ( % )
250	5.101	6.402	79.678
50	0.979	1.291	75.833
5	0.092	0.131	70.229
1	0.025	0.036	69.444
0.5	0.007	0.011	63.636
	Mean		71.764
	S.D.		6.184
	C.V. ( % )		8.618



Table 15. Tablet stability of R1 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.543	1.535	1.536	1.538	0.004	0.285
25		1.539	1.533	1.538	1.536	0.003	0.197
37		1.531	1.544	1.542	1.539	0.007	0.461
45		1.536	1.530	1.539	1.535	0.005	0.300
20	60	1.542	1.531	1.535	1.536	0.005	0.340
25		1.533	1.526	1.526	1.529	0.004	0.260
37		1.530	1.524	1.532	1.529	0.004	0.264
45		1.535	1.528	1.530	1.531	0.004	0.244
20	90	1.536	1.531	1.535	1.534	0.003	0.166
25		1.532	1.529	1.524	1.528	0.004	0.261
37		1.528	1.522	1.530	1.527	0.004	0.262
45		1.529	1.533	1.526	1.529	0.004	0.239

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	645.892	642.173	644.361	644.142	1.869	0.290
25		641.252	639.558	641.988	640.933	1.246	0.194
37		640.859	638.779	641.984	640.541	1.626	0.254
45		636.311	635.796	642.110	638.072	3.506	0.549
20	60	641.700	642.813	640.549	641.687	1.132	0.176
25		640.202	642.035	635.478	639.238	3.383	0.529
37		640.721	633.771	643.185	639.226	4.882	0.764
45		640.591	635.801	635.407	637.266	2.886	0.453
20	90	636.344	637.244	640.143	637.911	1.985	0.311
25		633.428	637.830	636.093	635.784	2.217	0.349
37		631.776	642.662	637.926	637.455	5.458	0.856
45		639.323	629.939	638.160	635.808	5.115	0.805

Table 16. Tablet stability of R2 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.501	1.497	1.496	1.498	0.003	0.178
25		1.497	1.494	1.493	1.4946	0.002	0.157
37		1.499	1.495	1.490	1.4949	0.004	0.284
45		1.495	1.492	1.489	1.492	0.003	0.188
20	60	1.499	1.494	1.496	1.4965	0.003	0.171
25		1.493	1.490	1.495	1.4926	0.003	0.169
37		1.497	1.494	1.492	1.4946	0.002	0.142
45		1.494	1.491	1.489	1.4911	0.002	0.164
20	90	1.498	1.495	1.491	1.4946	0.004	0.237
25		1.491	1.492	1.492	1.4917	0.001	0.049
37		1.493	1.490	1.493	1.4919	0.001	0.095
45		1.491	1.490	1.489	1.4898	0.001	0.062

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	651.802	652.327	649.468	651.199	1.522	0.234
25		647.875	647.181	646.022	647.026	0.936	0.145
37		645.462	640.880	637.908	641.417	3.806	0.593
45		645.076	646.066	633.859	641.667	6.780	1.057
20	60	650.335	641.575	646.456	646.122	4.390	0.679
25		644.634	638.403	642.243	641.760	3.144	0.490
37		641.284	639.587	637.808	639.560	1.738	0.272
45		638.433	635.899	637.326	637.219	1.270	0.199
20	90	644.998	633.716	642.195	640.303	5.874	0.917
25		642.425	640.715	637.886	640.342	2.292	0.358
37		637.865	636.355	635.131	636.450	1.369	0.215
45		638.160	638.025	633.373	636.519	2.725	0.428

Table 17. Tablet stability of R3 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.530	1.532	1.527	1.530	0.003	0.168
25		1.532	1.526	1.528	1.528	0.003	0.196
37		1.529	1.527	1.527	1.528	0.001	0.077
45		1.527	1.524	1.525	1.526	0.002	0.106
20	60	1.527	1.529	1.530	1.528	0.001	0.092
25		1.523	1.525	1.529	1.526	0.003	0.227
37		1.521	1.516	1.521	1.519	0.003	0.204
45		1.521	1.521	1.523	1.522	0.001	0.081
20	90	1.525	1.528	1.528	1.527	0.002	0.108
25		1.520	1.527	1.523	1.523	0.003	0.203
37		1.519	1.518	1.523	1.520	0.003	0.176
45		1.519	1.521	1.523	1.521	0.002	0.127

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	652.192	651.476	649.854	651.174	1.198	0.184
25		648.404	647.491	643.913	646.603	2.374	0.367
37		644.917	647.821	642.914	645.217	2.467	0.382
45		645.848	640.168	647.581	644.532	3.877	0.602
20	60	649.653	639.684	645.856	645.064	5.031	0.780
25		646.809	641.631	636.647	641.695	5.081	0.792
37		643.917	651.218	636.295	643.810	7.462	1.159
45		645.449	640.936	637.384	641.256	4.042	0.630
20	90	645.792	650.532	636.462	644.262	7.159	1.111
25		642.043	636.840	642.347	640.410	3.096	0.483
37		646.680	646.127	636.033	642.947	5.994	0.932
45		641.571	634.163	638.440	638.058	3.719	0.583

Table 18. Tablet stability of R4 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.526	1.524	1.522	1.524	0.002	0.129
25		1.523	1.519	1.522	1.521	0.002	0.133
37		1.525	1.521	1.522	1.522	0.002	0.143
45		1.522	1.520	1.521	1.521	0.001	0.072
20	60	1.523	1.525	1.519	1.523	0.003	0.191
25		1.522	1.524	1.519	1.522	0.003	0.180
37		1.520	1.522	1.518	1.520	0.002	0.161
45		1.518	1.519	1.515	1.517	0.002	0.148
20	90	1.521	1.522	1.520	1.521	0.001	0.057
25		1.522	1.517	1.519	1.519	0.002	0.148
37		1.517	1.521	1.520	1.519	0.002	0.107
45		1.517	1.515	1.520	1.517	0.002	0.161

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	649.995	655.138	642.232	649.121	6.497	1.001
25		648.504	652.659	642.064	647.742	5.338	0.824
37		646.489	645.041	643.039	644.857	1.732	0.269
45		643.495	650.528	647.933	647.318	3.556	0.549
20	60	645.205	651.662	644.474	647.114	3.956	0.611
25		648.612	652.281	641.828	647.573	5.303	0.819
37		643.241	645.024	639.852	642.706	2.628	0.409
45		641.089	647.576	637.287	641.984	5.203	0.810
20	90	648.869	645.772	637.338	643.993	5.968	0.927
25		641.063	644.917	647.220	644.400	3.111	0.483
37		640.036	640.655	644.264	641.652	2.283	0.356
45		647.709	642.159	636.170	642.013	5.771	0.899

Table 19. Tablet stability of R5 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.553	1.555	1.550	1.553	0.003	0.178
25		1.549	1.553	1.554	1.552	0.003	0.179
37		1.549	1.554	1.550	1.551	0.003	0.174
45		1.554	1.551	1.553	1.553	0.001	0.080
20	60	1.554	1.552	1.549	1.552	0.003	0.173
25		1.549	1.552	1.549	1.550	0.002	0.100
37		1.552	1.553	1.549	1.552	0.002	0.146
45		1.551	1.553	1.554	1.553	0.002	0.109
20	90	1.545	1.549	1.547	1.547	0.002	0.127
25		1.547	1.553	1.546	1.549	0.004	0.235
37		1.546	1.551	1.545	1.547	0.004	0.226
45		1.544	1.550	1.544	1.546	0.004	0.227

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	652.016	653.334	657.840	654.396	3.054	0.467
25		656.694	650.392	648.466	651.851	4.304	0.660
37		654.899	654.836	648.181	652.638	3.860	0.592
45		649.540	656.736	653.703	653.327	3.613	0.553
20	60	650.816	646.305	644.820	647.314	3.123	0.482
25		650.669	648.512	644.128	647.770	3.333	0.515
37		651.504	644.447	642.554	646.168	4.717	0.730
45		639.407	645.726	646.221	643.785	3.799	0.590
20	90	644.728	641.161	643.838	643.242	1.856	0.289
25		640.167	633.860	643.255	639.094	4.788	0.749
37		644.904	636.374	643.880	641.719	4.658	0.726
45		641.891	634.188	644.266	640.115	5.269	0.823

Table 20. Tablet stability of R6 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.511	1.507	1.509	1.509	0.002	0.113
25		1.507	1.507	1.509	1.508	0.001	0.082
37		1.509	1.505	1.508	1.508	0.002	0.125
45		1.506	1.505	1.511	1.507	0.003	0.201
20	60	1.505	1.509	1.507	1.507	0.002	0.120
25		1.505	1.504	1.507	1.505	0.002	0.115
37		1.507	1.503	1.505	1.505	0.002	0.122
45		1.502	1.506	1.505	1.504	0.002	0.159
20	90	1.499	1.503	1.501	1.501	0.002	0.149
25		1.496	1.502	1.501	1.499	0.003	0.188
37		1.499	1.504	1.500	1.501	0.002	0.166
45		1.497	1.505	1.503	1.501	0.004	0.290

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	654.159	658.996	665.176	659.444	5.522	0.837
25		662.055	656.504	650.982	656.514	5.537	0.843
37		659.035	655.798	649.971	654.935	4.593	0.701
45		653.484	653.091	658.913	655.163	3.254	0.497
20	60	655.937	652.194	659.049	655.726	3.432	0.523
25		650.106	647.544	654.150	650.600	3.331	0.512
37		652.834	647.178	654.224	651.412	3.732	0.573
45		653.963	648.847	660.304	654.371	5.739	0.877
20	90	651.575	647.099	653.976	650.883	3.490	0.536
25		650.084	648.916	656.673	651.891	4.182	0.642
37		657.488	649.657	645.949	651.032	5.891	0.905
45		644.977	652.712	648.341	648.677	3.879	0.598

Table 21. Tablet stability of R7 formulation after one, two and three months

	time ( day )	Glycyrrhizic acid ( mg )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	1.529	1.533	1.528	1.530	0.0027	0.1749
25		1.531	1.530	1.528	1.529	0.0012	0.0792
37		1.532	1.529	1.528	1.530	0.0023	0.1503
45		1.533	1.532	1.529	1.531	0.0021	0.1354
20	60	1.532	1.528	1.529	1.529	0.0019	0.1226
25		1.533	1.528	1.527	1.529	0.0033	0.214
37		1.531	1.528	1.527	1.529	0.0021	0.1347
45		1.528	1.531	1.527	1.529	0.0024	0.1574
20	90	1.529	1.528	1.526	1.528	0.0015	0.1008
25		1.530	1.525	1.524	1.526	0.0034	0.221
37		1.529	1.525	1.523	1.526	0.0028	0.1847
45		1.527	1.528	1.525	1.526	0.0013	0.0884

	time ( day )	6-Gingerol ( $\mu$ g )			mean	S.D.	C.V.
		1	2	3			
20	30	646.566	645.920	640.029	644.171	3.602	0.559
25		644.252	639.131	635.291	639.558	4.496	0.703
37		645.056	641.062	634.091	640.070	5.549	0.867
45		637.107	640.824	633.577	637.169	3.624	0.569
20	60	632.241	634.972	644.291	637.168	6.318	0.992
25		631.714	642.002	641.556	638.424	5.815	0.911
37		630.689	635.754	640.203	635.549	4.760	0.749
45		635.699	641.296	630.536	635.844	5.382	0.846
20	90	638.574	637.426	632.173	636.058	3.413	0.537
25		631.025	636.750	639.752	635.842	4.434	0.697
37		637.286	630.013	627.746	631.681	4.984	0.789
45		637.243	630.272	629.281	632.265	4.339	0.686

Table 22. 安息角測定

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
R1	27.7	29	28.5	28.4	0.66	2.32
R2	25	25.4	26	25.5	0.50	1.96
R3	27.1	28.2	28.2	27.8	0.64	2.30
R4	25.1	26.6	24.6	25.4	1.04	4.09
R5	24	26	23.5	24.5	1.32	5.39
R6	30	31	28.6	29.9	1.21	4.05
R7	28.1	29.2	27	28.1	1.10	3.91

Table 23. 顆粒密度測定

Formulation	Bulk density (g/ml)			Tapped density(g/ml)			Compressibility index(%)			MEAN	S.D.
	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
R1	0.63	0.62	0.62	0.77	0.75	0.77	18.34	18.01	18.52	18.29	0.26
R2	0.59	0.58	0.58	0.72	0.70	0.71	17.84	17.53	18.11	17.83	0.29
R3	0.63	0.64	0.63	0.71	0.71	0.70	12.36	13.66	12.44	12.82	0.73
R4	0.59	0.57	0.58	0.69	0.70	0.71	17.14	16.99	16.48	16.87	0.35
R5	0.63	0.64	0.64	0.77	0.76	0.76	16.59	17.05	17.62	17.09	0.52
R6	0.59	0.60	0.58	0.69	0.69	0.71	15.31	14.33	16.03	15.22	0.85
R7	0.59	0.60	0.60	0.71	0.71	0.72	16.36	16.01	17.01	16.46	0.51



Table 24. 含水量測定 (%)

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
R1	1.32	1.25	1.31	1.293	0.038	2.927
R2	1.44	1.4	1.37	1.403	0.035	2.503
R3	1.21	1.28	1.23	1.240	0.036	2.908
R4	1.62	1.65	1.56	1.610	0.046	2.846
R5	1.16	1.14	1.11	1.137	0.025	2.214
R6	1.33	1.29	1.3	1.307	0.021	1.593
R7	1.51	1.55	1.61	1.557	0.050	3.233

Table 25. 硬度測定 ( kg )

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
	4	5	6			
R1	6.5	6.45	6.5	6.483	0.052	0.797
	6.4	6.5	6.55			
R2	8.6	8.75	8.7	8.675	0.052	0.605
	8.65	8.65	8.7			
R3	7	7.1	7.1	7.025	0.088	1.253
	7.1	6.95	6.9			
R4	8	8.15	8.1	8.017	0.093	1.161
	8	7.9	7.95			
R5	6.5	6.4	6.5	6.458	0.049	0.761
	6.45	6.5	6.4			
R6	6.75	6.75	6.8	6.742	0.074	1.092
	6.6	6.75	6.8			
R7	8.5	8.45	8.55	8.492	0.058	0.688
	8.5	8.4	8.55			

Table 26. 厚度測定 (mm)

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
	4	5	6			
R1	4.28	4.26	4.30	4.262	0.037	0.871
	4.29	4.24	4.20			
R2	4.28	4.2	4.17	4.237	0.052	1.237
	4.2	4.29	4.28			
R3	4.27	4.15	4.16	4.218	0.053	1.249
	4.24	4.27	4.22			
R4	4.18	4.18	4.21	4.208	0.038	0.894
	4.21	4.28	4.19			
R5	4.14	4.16	4.19	4.182	0.028	0.666
	4.21	4.18	4.21			
R6	4.28	4.22	4.31	4.260	0.047	1.101
	4.3	4.19	4.26			
R7	4.28	4.22	4.32	4.265	0.045	1.046
	4.31	4.22	4.24			

Table 27. 重量差異試驗 (mg)

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
	4	5	6			
R1	299.7	299.8	301.1	300.083	0.861	0.287
	298.7	300.6	300.6			
R2	300.8	299.7	299.9	300.167	0.619	0.206
	301.1	299.7	299.8			
R3	299.3	298.8	299.7	299.217	0.736	0.246
	299.4	300.1	298			
R4	297.8	297.9	298.8	298.633	0.807	0.270
	298.9	298.4	300			
R5	299.6	300.6	299.9	299.367	0.831	0.278
	298.6	299.1	298.4			
R6	298.1	299.1	299.6	299.350	0.782	0.261
	299.1	300.4	299.8			
R7	299.2	298.3	299.8	299.283	0.747	0.250
	298.5	299.8	300.1			

Table 28. 脆度試驗 (%)

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
	4	5	6			
R1	0.105	0.112	0.111	0.107	0.004	3.798
	0.102	0.104	0.109			
R2	0.113	0.121	0.106	0.112	0.006	4.991
	0.109	0.107	0.114			
R3	0.252	0.247	0.236	0.246	0.007	2.972
	0.246	0.255	0.239			
R4	0.178	0.168	0.182	0.172	0.008	4.850
	0.165	0.162	0.179			
R5	0.141	0.142	0.142	0.138	0.004	2.806
	0.137	0.133	0.135			
R6	0.111	0.107	0.120	0.110	0.006	4.788
	0.113	0.109	0.105			
R7	0.202	0.201	0.209	0.198	0.007	3.603
	0.193	0.189	0.196			

Table 29. 崩散度試験 ( min )

Formulation	1	2	3	MEAN	S.D.	C.V.
	4	5	6			
R1	12	13	13	12.500	0.548	4.382
	12	12	13			
R2	11	12	12	12.17	1.169	9.609
	14	11	13			
R3	16	16	18	16.83	0.983	5.841
	17	18	16			
R4	11	12	12	11.667	0.516	4.426
	12	11	12			
R5	17	16	17	16.667	0.516	3.098
	17	17	16			
R6	18	17	19	18.167	0.753	4.144
	18	18	19			
R7	14	14	14	13.833	0.408	2.951
	14	13	14			

Table 30. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R1 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	30.13	26.23	28.98	30.15	30.15	31.56	29.53	1.81	6.14
10	50.32	45.16	46.43	48.13	55.14	50.45	49.27	3.56	7.22
15	55.46	48.83	53.66	51.85	56.02	54.43	53.38	2.67	4.99
20	58.52	51.53	54.14	53.43	57.26	55.67	55.09	2.57	4.67
30	62.08	55.63	52.47	59.13	61.83	61.98	58.85	4.01	6.81
40	66.55	59.65	56.12	64.14	66.52	65.23	63.04	4.24	6.72
50	72.14	65.60	58.14	65.44	67.37	70.41	66.52	4.89	7.36
60	74.32	67.17	62.15	69.56	68.46	72.32	69.00	4.25	6.16
90	75.27	68.62	64.37	70.13	71.39	74.13	70.65	3.95	5.58
120	76.14	70.18	65.34	71.24	67.89	75.00	70.96	4.12	5.80

Table 31. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R1 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	23.62	21.07	21.19	25.66	23.94	22.77	23.04	1.75	7.61
10	27.76	25.12	25.78	29.65	27.69	25.37	26.90	1.77	6.59
15	29.92	27.36	27.07	31.65	29.69	27.11	28.80	1.90	6.60
20	32.05	30.36	30.65	34.46	32.66	30.54	31.79	1.60	5.05
30	33.91	31.34	31.09	35.45	33.07	31.28	32.69	1.77	5.41
40	34.14	32.28	32.17	36.08	34.14	32.15	33.49	1.58	4.73
50	35.79	33.17	33.28	37.65	35.12	33.32	34.72	1.81	5.20
60	36.01	34.50	34.38	38.65	36.55	34.45	35.76	1.69	4.72
90	36.55	34.78	34.66	39.87	36.98	34.86	36.28	2.02	5.56
120	36.41	35.23	35.14	40.16	37.24	35.11	36.55	1.97	5.38



Table 32. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R2 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	28.29	27.67	27.98	27.06	24.13	28.46	27.26	1.61	5.92
10	60.66	56.64	57.70	55.14	56.58	59.97	57.78	2.14	3.70
15	65.03	61.12	62.46	60.49	60.40	64.07	62.26	1.94	3.12
20	67.27	63.33	64.41	62.57	62.39	66.14	64.35	1.99	3.09
30	68.02	64.36	65.08	63.95	63.47	67.06	65.32	1.82	2.79
40	70.79	66.54	67.65	65.35	65.09	69.27	67.45	2.25	3.34
50	73.94	69.05	70.37	68.46	68.30	72.15	70.38	2.26	3.21
60	74.77	70.69	71.64	69.57	69.97	73.68	71.72	2.09	2.92
90	76.66	71.55	72.14	70.57	70.08	74.61	72.60	2.54	3.50
120	78.82	73.11	74.45	72.08	72.09	76.38	74.49	2.68	3.59

Table 33. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R2 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	16.55	13.68	13.48	13.65	16.01	15.39	14.79	1.36	9.17
10	26.67	23.12	23.99	23.67	25.66	25.78	24.82	1.41	5.69
15	31.72	28.67	28.73	28.66	30.43	30.17	29.73	1.26	4.23
20	34.87	31.66	32.58	32.71	34.98	32.65	33.24	1.36	4.09
30	35.56	32.72	33.45	33.14	35.01	33.89	33.96	1.11	3.26
40	36.84	33.72	34.42	34.07	36.65	34.12	34.97	1.39	3.99
50	37.09	34.66	35.45	35.73	37.54	35.98	36.08	1.07	2.96
60	37.11	34.78	35.69	36.12	37.84	36.24	36.30	1.07	2.95
90	37.69	35.16	36.08	36.44	38.05	36.97	36.73	1.07	2.91
120	38.42	36.67	36.88	36.96	39.12	38.62	37.78	1.06	2.81

Table 34. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R3 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	20.33	21.57	23.78	25.12	20.45	22.24	22.25	1.90	8.52
10	44.61	50.72	49.65	49.41	44.38	47.97	47.79	2.70	5.65
15	46.33	52.05	51.78	51.39	46.17	49.11	49.47	2.70	5.47
20	47.27	53.33	52.42	52.57	47.59	50.14	50.55	2.65	5.23
30	49.66	55.78	54.36	54.55	49.68	52.06	52.68	2.62	4.98
40	50.79	56.24	55.07	55.16	50.56	53.11	53.49	2.40	4.49
50	53.01	59.05	58.16	58.58	53.14	56.32	56.38	2.72	4.82
60	54.73	60.83	59.56	59.13	54.69	57.87	57.80	2.57	4.45
90	56.63	63.01	61.31	61.41	55.91	59.78	59.68	2.84	4.76
120	60.11	65.82	63.74	64.08	58.15	62.38	62.38	2.81	4.51

Table 35. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R3 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	16.62	18.08	15.68	18.55	18.05	16.39	17.23	1.15	6.68
10	26.77	28.05	25.98	28.57	28.51	24.89	27.13	1.50	5.54
15	28.71	30.25	27.08	30.66	30.43	26.34	28.91	1.85	6.41
20	30.07	32.65	29.37	32.69	32.77	28.20	30.96	2.00	6.47
30	31.54	33.73	30.12	33.05	33.89	29.47	31.97	1.89	5.90
40	31.88	34.46	31.90	34.35	34.05	30.12	32.79	1.76	5.38
50	32.14	35.71	32.05	35.45	35.51	31.56	33.74	2.01	5.94
60	32.88	36.05	32.19	35.79	35.84	32.08	34.14	1.94	5.69
90	33.65	37.58	32.39	36.26	36.15	32.49	34.75	2.20	6.32
120	34.32	38.39	33.41	37.24	36.87	33.46	35.62	2.15	6.04

Table 36. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R4 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	46.78	48.98	46.34	55.15	47.55	55.16	49.99	4.10	8.20
10	66.32	67.73	66.96	77.12	66.18	76.88	70.20	5.30	7.55
15	69.54	69.13	69.02	79.46	67.99	78.31	72.24	5.18	7.18
20	71.36	75.52	73.08	83.64	76.33	82.73	77.11	5.03	6.53
30	74.68	75.78	75.90	86.22	77.08	86.38	79.34	5.44	6.86
40	75.98	76.03	76.11	86.51	77.21	86.39	79.71	5.24	6.58
50	76.13	76.23	76.31	86.99	78.45	87.13	80.21	5.38	6.71
60	78.13	79.25	79.39	88.65	80.96	87.25	82.27	4.51	5.48
90	79.37	80.22	80.14	89.13	81.35	87.88	83.02	4.32	5.20
120	81.65	81.76	82.38	89.66	82.72	88.14	84.39	3.55	4.21

Table 37. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R4 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	32.81	31.78	33.69	39.45	41.52	40.65	36.65	4.35	11.88
10	33.54	32.15	34.57	40.42	42.66	41.94	37.55	4.64	12.36
15	34.21	33.42	35.28	41.58	43.05	42.75	38.38	4.53	11.81
20	36.48	35.78	37.91	43.05	45.75	44.62	40.60	4.38	10.80
30	37.42	36.11	38.35	43.55	46.08	46.87	41.40	4.68	11.31
40	39.15	38.78	40.25	44.07	46.88	47.15	42.71	3.82	8.95
50	40.62	40.87	41.74	44.69	47.37	49.62	44.15	3.73	8.45
60	41.15	41.62	42.35	44.79	48.02	50.15	44.68	3.70	8.27
90	42.72	42.33	43.84	45.71	48.58	50.68	45.64	3.37	7.38
120	43.81	43.48	44.56	46.28	49.12	51.15	46.40	3.12	6.72

Table 38. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R5 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	21.42	25.91	29.16	23.38	25.69	25.98	25.26	2.63	10.42
10	52.12	62.18	67.35	60.94	62.33	62.52	61.24	4.99	8.14
15	53.02	64.31	69.69	62.16	64.74	64.37	63.05	5.51	8.74
20	54.25	65.87	70.05	63.05	65.48	65.09	63.97	5.28	8.26
30	55.43	66.78	71.94	64.25	66.13	66.24	65.13	5.41	8.30
40	56.14	67.09	72.14	65.11	67.55	67.33	65.89	5.31	8.06
50	57.33	68.12	73.25	66.94	68.77	68.95	67.23	5.30	7.88
60	57.69	68.36	73.68	67.22	69.31	69.14	67.57	5.31	7.86
90	58.15	68.59	74.12	67.38	69.95	69.86	68.01	5.34	7.85
120	58.19	68.62	74.33	67.48	70.05	69.94	68.10	5.38	7.90

Table 39. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R5 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	20.48	23.57	21.68	23.88	24.36	22.45	22.74	1.48	6.50
10	22.69	24.52	22.11	24.52	24.69	23.42	23.66	1.09	4.61
15	27.27	29.37	27.34	29.22	29.58	28.69	28.58	1.03	3.60
20	30.07	32.68	28.48	31.62	31.14	30.45	30.74	1.44	4.68
30	30.26	32.78	28.56	31.79	31.22	30.56	30.86	1.44	4.68
40	31.87	33.12	29.04	32.11	32.48	31.49	31.69	1.41	4.45
50	32.42	33.66	29.86	33.81	33.67	32.81	32.71	1.50	4.59
60	32.58	33.79	30.13	34.15	33.95	33.06	32.94	1.50	4.55
90	33.52	34.28	31.48	34.57	34.24	34.26	33.73	1.15	3.42
120	34.42	35.76	32.96	35.08	34.94	35.38	34.76	0.99	2.84



Table 40. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R6 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	25.27	24.55	26.66	27.53	31.88	25.65	26.92	2.65	9.83
10	33.78	34.56	36.18	37.88	43.01	35.26	36.78	3.37	9.15
15	43.28	44.04	54.77	48.86	49.65	52.74	48.89	4.58	9.37
20	46.23	47.31	57.43	51.05	52.16	55.89	51.68	4.48	8.66
30	47.42	49.66	59.58	53.96	54.87	57.10	53.77	4.55	8.45
40	50.76	52.24	62.05	56.18	57.58	60.37	56.53	4.43	7.84
50	53.26	55.45	65.37	59.64	60.15	63.88	59.63	4.68	7.84
60	57.15	59.87	68.94	63.15	65.46	64.33	63.15	4.17	6.61
90	58.14	60.01	67.22	64.13	65.89	65.14	63.42	3.56	5.62
120	58.95	60.58	68.91	65.75	66.38	66.05	64.44	3.82	5.93

Table 41. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R6 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	12.09	16.07	15.19	14.66	13.94	12.12	14.01	1.63	11.65
10	21.76	25.12	24.78	24.45	23.89	20.37	23.40	1.90	8.13
15	22.62	26.24	25.07	25.64	24.88	21.11	24.26	1.97	8.14
20	23.26	27.68	26.65	26.46	25.66	22.54	25.38	2.04	8.02
30	24.91	28.34	27.09	27.45	26.07	23.28	26.19	1.85	7.07
40	25.14	29.28	28.66	28.08	27.14	24.15	27.08	2.03	7.51
50	26.79	30.17	29.28	29.65	28.12	25.31	28.22	1.87	6.63
60	27.01	31.50	30.38	30.14	29.46	26.22	29.12	2.06	7.08
90	27.67	31.69	30.48	30.97	29.67	26.38	29.48	2.05	6.96
120	28.13	31.47	31.14	31.54	30.19	27.62	30.02	1.73	5.78

Table 42. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R7 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	34.77	38.89	38.43	47.14	38.52	44.26	40.34	4.51	11.18
10	58.31	60.45	60.35	70.24	58.58	68.74	62.78	5.29	8.43
15	67.48	66.23	67.01	77.28	67.58	76.32	70.32	5.05	7.19
20	67.58	68.25	70.22	77.35	68.33	76.73	71.41	4.45	6.24
30	67.88	69.78	71.90	77.85	69.08	77.68	72.36	4.38	6.06
40	68.13	70.24	72.51	78.96	72.12	79.38	73.56	4.62	6.28
50	69.36	72.35	73.42	79.87	73.44	81.12	74.93	4.58	6.11
60	70.45	74.35	74.15	81.66	74.56	82.24	76.24	4.68	6.14
90	71.35	75.01	74.35	81.78	74.65	82.33	76.58	4.44	5.80
120	72.81	75.26	74.55	81.92	74.72	82.45	76.95	4.14	5.38

Table 43. the dissolution data of glycyrrhizic acid from R7 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	22.18	21.75	23.33	29.54	31.25	30.56	26.44	4.46	16.88
10	23.14	23.05	24.68	30.28	32.48	31.49	27.52	4.36	15.86
15	24.61	24.68	31.29	31.46	32.62	32.75	29.57	3.86	13.05
20	25.17	24.88	32.02	31.87	33.42	33.98	30.22	4.11	13.59
30	27.35	26.75	34.38	33.25	35.14	35.62	32.08	3.98	12.42
40	28.65	29.17	35.61	33.69	36.04	35.84	33.17	3.41	10.27
50	30.13	31.34	37.15	36.28	38.87	38.45	35.37	3.73	10.54
60	32.49	33.22	38.69	37.71	39.82	39.42	36.89	3.22	8.72
90	32.51	33.28	38.75	38.99	40.25	39.88	37.28	3.45	9.25
120	32.67	33.54	39.25	39.04	40.36	40.15	37.50	3.45	9.21

Table 44. the dissolution data of 6-gingerol from R1 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	36.42	40.13	42.15	34.38	43.45	40.56	39.52	3.46	8.76
10	54.21	58.66	60.18	52.62	61.07	60.32	57.84	3.55	6.14
15	55.17	60.03	61.98	53.12	61.96	61.09	58.89	3.80	6.45
20	58.79	64.86	65.47	57.45	64.88	64.39	62.64	3.54	5.66
30	59.13	65.01	65.88	57.79	65.14	64.68	62.94	3.52	5.59
40	61.49	67.24	67.63	59.14	67.35	66.11	64.83	3.61	5.57
50	62.03	67.74	68.17	59.64	67.88	67.18	65.44	3.66	5.59
60	64.25	68.74	69.37	60.19	68.96	68.32	66.64	3.67	5.51
90	66.51	70.38	70.12	61.59	69.33	70.25	68.03	3.47	5.10
120	70.12	70.45	70.25	63.05	69.41	71.33	69.10	3.03	4.38

Table 45. the dissolution data of 6-gingerol from R1 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	36.87	29.88	41.25	40.54	35.13	37.09	36.79	4.11	11.18
10	49.15	42.65	54.30	53.19	49.67	49.21	49.70	4.09	8.23
15	49.52	44.38	55.21	54.08	50.31	50.15	50.61	3.83	7.58
20	50.91	45.16	55.38	54.12	50.32	50.16	51.01	3.58	7.02
30	58.27	53.46	63.93	62.71	56.46	57.25	58.68	3.95	6.74
40	62.32	59.19	67.77	66.24	62.35	61.19	63.18	3.22	5.09
50	62.58	60.21	68.02	66.88	62.56	61.25	63.58	3.14	4.94
60	64.17	62.84	70.81	68.19	64.49	63.36	65.64	3.15	4.81
90	65.01	63.36	71.14	69.25	65.38	64.27	66.40	3.08	4.63
120	66.29	63.38	72.47	70.59	66.26	65.25	67.37	3.44	5.11

Table 46. the dissolution data of 6-gingerol from R2 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	46.13	45.45	40.16	40.38	31.29	40.02	40.57	5.32	13.11
10	65.57	63.16	61.38	60.34	55.29	53.84	59.93	4.54	7.58
15	66.16	65.38	63.74	63.29	57.15	55.71	61.91	4.39	7.09
20	67.18	66.42	64.87	64.31	58.48	56.75	63.00	4.33	6.88
30	71.15	71.26	69.54	71.38	64.25	62.18	68.29	4.04	5.92
40	71.58	71.89	71.66	72.15	64.96	63.49	69.29	3.95	5.71
50	72.13	72.09	72.34	72.56	65.17	64.47	69.79	3.86	5.53
60	72.81	72.55	73.16	73.39	66.25	65.56	70.62	3.67	5.20
90	73.21	73.25	73.68	73.63	67.15	66.22	71.19	3.51	4.93
120	73.71	73.96	73.87	74.05	68.26	67.90	71.96	3.01	4.18

Table 47. the dissolution data of 6-gingerol from R2 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	56.88	46.16	47.15	45.37	42.10	41.97	46.61	5.47	11.73
10	69.24	59.11	60.21	58.79	55.64	54.15	59.52	5.28	8.88
15	70.45	60.18	61.11	59.26	57.38	56.24	60.77	5.07	8.34
20	71.63	61.23	62.37	60.18	58.23	57.38	61.84	5.14	8.31
30	74.29	63.39	64.88	64.64	63.92	62.71	65.64	4.31	6.57
40	76.46	66.34	67.27	67.39	66.17	65.26	68.15	4.15	6.08
50	77.54	67.57	68.92	68.17	67.26	66.23	69.28	4.14	5.98
60	78.02	68.97	69.19	69.11	68.71	67.35	70.23	3.88	5.52
90	79.72	70.28	70.81	70.18	70.25	71.55	72.13	3.75	5.20
120	80.17	71.09	71.52	71.12	71.32	72.21	72.91	3.58	4.91



Table 48. the dissolution data of 6-gingerol from R3 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	56.15	52.35	46.23	44.38	45.25	49.36	48.95	4.59	9.39
10	58.23	54.70	48.15	46.27	47.34	51.27	50.99	4.69	9.20
15	61.24	57.41	50.73	49.18	51.42	53.82	53.97	4.58	8.48
20	62.51	58.82	51.92	50.15	52.07	54.68	55.03	4.75	8.63
30	63.31	59.25	53.84	52.49	53.58	55.76	56.37	4.15	7.36
40	66.17	61.27	55.34	55.45	56.81	58.76	58.97	4.18	7.09
50	68.29	63.18	57.47	57.26	58.47	60.35	60.84	4.27	7.01
60	70.42	62.27	60.77	60.71	61.13	62.19	62.92	3.74	5.94
90	71.48	64.76	62.57	62.49	63.82	64.28	64.90	3.35	5.16
120	72.19	65.35	64.15	64.12	65.27	65.43	66.09	3.05	4.62

Table 49. the dissolution data of 6-gingerol from R3 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	55.74	54.43	60.39	65.97	58.34	60.71	59.26	4.12	6.96
10	58.67	57.56	63.85	68.78	61.57	63.15	62.26	4.03	6.48
15	62.67	61.74	67.41	72.12	65.27	67.05	66.04	3.75	5.68
20	63.17	63.13	68.04	73.54	66.13	68.26	67.05	3.89	5.81
30	64.61	64.14	69.49	74.96	67.94	69.91	68.51	3.98	5.81
40	65.11	65.17	70.73	75.31	68.37	70.81	69.25	3.90	5.63
50	68.25	68.59	73.58	78.29	71.26	72.14	72.02	3.70	5.13
60	70.60	71.23	75.33	80.14	73.41	74.17	74.15	3.43	4.63
90	71.69	72.64	76.87	81.26	74.18	75.11	75.29	3.45	4.58
120	72.31	73.42	77.51	81.67	75.33	75.47	75.95	3.33	4.38

Table 50. the dissolution data of 6-gingerol from R4 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	71.79	74.28	60.54	61.23	77.46	66.29	68.60	7.01	10.22
10	72.92	75.48	61.17	62.68	78.21	67.34	69.63	6.98	10.03
15	75.66	78.42	64.82	65.31	81.27	70.19	72.61	6.90	9.50
20	77.08	79.92	66.54	67.23	83.43	72.83	74.51	6.85	9.20
30	78.84	80.34	70.31	68.49	84.26	75.91	76.36	6.05	7.93
40	80.21	80.95	70.86	69.27	84.88	76.23	77.07	6.10	7.91
50	80.52	81.07	71.38	69.48	85.26	76.85	77.43	6.07	7.84
60	81.25	81.99	71.68	70.24	85.46	76.97	77.93	6.06	7.77
90	81.69	82.48	72.72	70.56	85.68	77.14	78.38	5.93	7.56
120	81.85	82.56	73.08	71.25	85.89	77.35	78.66	5.75	7.31

Table 51. the dissolution data of 6-gingerol from R4 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	63.52	57.41	67.80	72.45	77.56	67.25	67.67	6.98	10.31
10	64.15	58.96	70.04	73.85	79.14	69.01	69.19	7.09	10.25
15	64.33	59.14	70.45	74.15	79.43	69.14	69.44	7.15	10.29
20	66.29	61.57	71.23	74.54	79.85	69.87	70.56	6.36	9.01
30	70.37	66.38	74.15	78.47	82.13	72.28	73.96	5.66	7.66
40	71.58	67.94	75.39	79.27	83.46	73.18	75.14	5.56	7.40
50	72.41	68.17	75.49	79.38	83.71	73.44	75.43	5.48	7.26
60	73.81	69.74	76.54	80.75	84.31	74.25	76.57	5.24	6.84
90	74.25	70.26	76.87	81.09	84.88	74.89	77.04	5.22	6.78
120	75.51	71.23	77.36	81.56	85.34	75.21	77.70	5.02	6.47

Table 52. the dissolution data of 6-gingerol from R5 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	44.95	43.87	40.15	55.24	48.36	41.77	45.72	5.45	11.91
10	50.73	49.81	49.25	60.38	56.22	48.26	52.44	4.79	9.14
15	55.15	55.26	54.62	64.91	60.16	53.47	57.26	4.40	7.68
20	55.69	55.79	54.88	65.11	60.37	53.65	57.58	4.34	7.53
30	57.75	57.39	56.24	67.08	62.78	55.23	59.41	4.57	7.70
40	58.17	58.12	56.61	67.88	63.49	56.05	60.05	4.65	7.75
50	61.24	62.07	60.86	69.47	65.71	60.25	63.27	3.60	5.69
60	63.71	64.82	62.58	71.79	67.43	62.29	65.44	3.63	5.54
90	65.24	66.97	64.18	73.76	69.54	64.28	67.33	3.74	5.56
120	66.17	68.25	66.30	75.26	71.35	66.87	69.03	3.61	5.23

Table 53. the dissolution data of 6-gingerol from R5 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	42.33	40.14	38.26	39.15	50.38	55.27	44.26	6.95	15.70
10	53.67	51.28	50.35	50.25	60.26	65.33	55.19	6.23	11.29
15	56.26	54.35	53.87	53.19	63.91	68.81	58.40	6.44	11.03
20	57.14	55.26	54.30	54.78	64.15	69.72	59.23	6.30	10.64
30	57.35	55.69	55.24	55.15	64.88	70.24	59.76	6.33	10.59
40	59.78	57.15	57.29	57.17	66.91	72.47	61.80	6.44	10.42
50	61.14	59.39	59.66	59.26	68.02	74.81	63.71	6.38	10.01
60	63.23	61.87	61.94	61.48	70.15	75.17	65.64	5.70	8.68
90	64.58	64.25	65.19	63.44	71.38	76.91	67.63	5.37	7.95
120	65.38	66.57	65.66	65.17	71.56	77.12	68.58	4.82	7.03

Table 54. the dissolution data of 6-gingerol from R6 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	22.12	25.26	30.88	24.35	24.15	21.33	24.68	3.37	13.67
10	46.77	49.25	58.37	52.25	50.25	48.29	50.86	4.11	8.09
15	49.96	52.23	61.08	55.67	53.44	51.35	53.96	3.99	7.4
20	53.78	56.69	65.14	59.78	57.68	54.26	57.89	4.19	7.23
30	62.96	61.13	68.25	63.77	61.36	59.14	62.77	3.13	4.98
40	63.36	64.19	71.44	67.29	65.27	63.71	65.88	3.07	4.66
50	64.07	65.27	72.34	68.08	66.13	64.74	66.77	3.06	4.58
60	70.36	69.19	76.62	72.51	71.46	70.15	71.72	2.66	3.71
90	72.33	71.41	78.18	73.34	72.41	72.15	73.3	2.47	3.37
120	74.39	74.15	78.56	74.12	74.05	73.07	74.72	1.93	2.59

Table 55. the dissolution data of 6-gingerol from R6 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	43.37	43.92	47.58	41.26	38.49	36.16	41.80	4.08	9.77
10	49.52	49.24	53.19	47.57	44.92	40.35	47.47	4.41	9.29
15	54.68	54.77	58.91	52.27	49.08	45.12	52.47	4.84	9.23
20	55.14	55.23	59.05	53.17	50.26	48.78	53.61	3.72	6.95
30	58.81	58.13	62.32	56.65	53.59	51.65	56.86	3.82	6.73
40	59.32	59.28	63.38	57.51	54.14	52.46	57.68	3.94	6.83
50	61.41	61.64	65.56	59.35	56.53	54.65	59.86	3.91	6.54
60	62.56	62.64	66.41	60.12	57.26	55.65	60.77	3.94	6.48
90	63.57	63.24	67.30	61.24	58.36	56.00	61.62	4.03	6.53
120	64.16	63.87	67.48	62.73	59.61	58.57	62.74	3.25	5.19



Table 56. the dissolution data of 6-gingerol from R7 at pH 1.2

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	49.17	52.72	58.78	59.78	55.25	47.39	53.85	5.03	9.34
10	54.27	56.71	62.38	64.25	59.71	61.15	59.75	3.70	6.19
15	57.19	58.35	64.46	65.27	61.14	62.81	61.54	3.27	5.31
20	59.25	59.18	64.58	66.03	61.15	63.04	62.21	2.83	4.54
30	60.34	60.29	65.57	67.27	62.23	63.98	63.28	2.84	4.49
40	63.28	63.34	68.49	70.61	65.86	66.74	66.39	2.88	4.34
50	65.17	66.38	71.52	73.25	68.96	72.24	69.59	3.30	4.74
60	70.45	67.05	72.17	75.64	69.01	73.58	71.32	3.12	4.38
90	72.15	69.47	74.39	77.24	71.66	75.17	73.35	2.79	3.80
120	72.33	70.05	74.58	77.96	71.78	75.69	73.73	2.89	3.92

Table 57. the dissolution data of 6-gingerol from R7 at pH 6.8

time ( min )	Test no. ( % )						MEAN	S.D.	C.V.
	1	2	3	4	5	6			
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	48.15	52.27	40.38	41.15	42.66	41.96	44.43	4.73	10.64
10	57.34	61.52	49.77	50.45	51.79	49.35	53.37	4.95	9.27
15	62.29	66.38	55.25	55.48	56.11	54.26	58.30	4.89	8.39
20	63.26	67.01	56.87	56.47	56.18	55.35	59.19	4.78	8.08
30	65.17	69.16	58.39	58.23	58.24	57.18	61.06	4.91	8.04
40	66.18	69.56	61.14	61.17	62.47	62.33	63.81	3.37	5.28
50	68.25	71.49	63.26	63.29	64.64	64.37	65.88	3.30	5.01
60	71.09	74.58	66.14	65.48	68.26	68.15	68.95	3.39	4.91
90	75.17	76.15	68.25	67.86	70.15	71.50	71.51	3.48	4.87
120	75.22	76.44	69.01	68.21	70.66	71.81	71.89	3.32	4.62

## 參考文獻:

1. 現代藥製劑產品手冊，中國化學製藥工業協會編，北京：1996.
2. 中醫方劑大辭典，第三冊，人民衛生出版社，北京：1994.10.

3. 行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯(九),1996;p335, 365.
4. 孫毅毅：製劑學發展方向與前景之管見，中成藥，2001；23（2），p131-134.
5. 傷寒論，人民衛生出版社，李培生主編，1985.
6. 中華人民共和國藥典，第一部，1995；p461.
7. 吳偉康：四逆湯對缺血（氧）心電圖的影響，中草藥，1995；3：141.
8. 吳偉康：四逆湯與缺血心肌的能量代謝，中國中醫基礎醫學雜誌，1996；2：26.
9. 吳偉康：四逆湯保護缺血心肌功能的實驗研究，中國中醫基礎醫學雜誌，1995；3：24.
10. 吳偉康：四逆湯方藥對抗缺血心肌脂質過氧化作用及其量效時效的研究，中國中藥雜誌，1995；4：235.
11. 蘇建文：四逆湯改善經皮冠狀動脈成形術後心肌缺血和再灌注心律失常的臨床研究，中國醫學學報，1997；5：14.
12. 蘇建文：四逆湯對經皮冠狀動脈腔內成形術心肌頓抑的保護作用，中國藥學雜誌，1997；12：740.
13. 蘇建文：四逆湯對經皮冠狀動脈成形術血液流變性的改善作用，中國中西醫結合雜誌，1997；6：345.
14. 朱新華：四逆湯免疫調節活性的實驗研究，中國實驗臨床免疫學雜誌，1996；2：44.
15. 楊德明：當歸四逆湯加味治療手術後腸黏連腹痛 108 例，國醫論壇，1995；1：11.
16. 李景偉：加味四逆湯治療產後肢體酸痛 52 例，河北中醫，1995；4：15.
17. 嚴振遠：當歸四逆湯臨床驗案四則應用簡介，長白山中醫藥研究與發展，1995；1：20.
18. 彭科成：當歸四逆湯新用二則，國醫論壇，1995；5：20.
19. 孫炳文：當歸四逆湯加味治療女性寒濕凝滯閉經 77 例，湖北中醫雜誌，1995；1：47.
20. 孫炳文：當歸四逆湯加味治療慢性盆腔炎 76 例，陝西中醫，

- 1995；12：533.
21. 孫元勤：平胃四逆湯治療腸胃易激綜合証 86 例，陝西中醫，1996；7：304.
  22. 莊球飲：當歸四逆湯加味治療雷諾氏 50 例，，陝西中醫，1995；11：488.
  23. 刑學新：四逆湯合生脈散治療急性心肌梗塞低血壓 20 例，實用中醫內科雜誌，1995；4：41.
  24. 王長宏：四逆湯加味治療喉痺 30 例，中國中醫藥科技，1997；4：211.
  25. 張廣麒：丹參百合四逆湯治療膽囊切除術後綜合徵，雲南中醫學院學報，1995；4：46.
  26. 國家醫藥管理局中草藥情報中心站編：植物藥有效成分手冊；人民衛生出版社 1986：111-798.
  27. Chung JG：Inhibitory actions of glycyrrhizic acid on arylamine N-acetyltransferase activity in strains of *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients. *Drug & Chemical Toxicology*. 21 (3)：355-370，1998.
  28. Zeuzem S.：Glycyrrhizin for the treatment of allergic disease and chronic hepatitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 123 (12)：372，1998.
  29. 張洪泉等：甘草甜素的抗過敏作用；中國藥理學報 1986；7 (2)：175-177.
  30. 唐法娣等：甘草酸銨對胸膜炎和支氣管肺泡灌洗液中炎症細胞的影響；中藥藥理與臨床 1999；15 (5)：17-18.
  31. 史勇：甘草多糖對小鼠淋巴細胞的激活增殖反應；中國免疫學雜誌 1986；2：295.
  32. 王茂義等：甘草酸銨霜的研究；中國藥學雜誌 1997；32 (3)：147-150.
  33. 郭寧如等：甘草甜素對系統性白念珠菌感染小鼠的保護作用及機理研究；中國醫學科學院學報 1991；13 (5)：380-383.
  34. 李鐵民等：甘草甜素免疫調節作用研究進展；中草藥 1993；10 (24)：553-556.
  35. 張鷗：甘草甜素的抗病毒活性；中草藥 1989；2 (20)：68.

36. 張竹心等：生姜油對中樞神經的抑制作用；中草藥 1988；19（9）：407.
37. 油田正樹等：生姜的藥理學研究（1報）；國外醫學中醫中藥分冊 1983；5（3）：49.
38. 梁月華等：；中西醫結合雜誌 1988；8（6）：349.
39. 楊鴻志等：；中國中藥雜誌 1992；17（11）：688.
40. 顏玉成等：；中國中藥雜誌 1992；17（8）：489.
41. 許青媛等：乾姜及其有效成分的抗凝作用；中國中藥雜誌 1991；16（2）：113.
42. 未川守，他：生藥 關 藥理學 研究（第IV報）；日本藥理學雜誌 1986；88：263,339.
43. 笠原義正，他：半夏 乾姜 藥理作用；生藥學雜誌 1983；37（1）：73.
44. 張明發等：乾姜對缺氧和受寒小鼠的影響；中國中藥雜誌 1991；16（3）：170.
45. Adewunmi CO et al.：Molluscicidal and antischistosomal activities of *Zingiber officinale*. *Planta Medica*，1990；56（4）：374.
46. 孟海琴等：生姜與乾姜的藥理作用；中西醫結合雜誌 1990；10：638.
47. 陳發奎主編：常用中草藥有效成分含量測定；人民衛生出版社 1997：118-197，151-165，610-619.
48. 林丹紅：台灣地區中藥製造業現代化管理探索；明通醫藥 1995；220：6-9.
49. Tsai TH. Chen CH.: Determination of glycyrrhizin in rabbit plasma by high-performance liquid chromatography with photodiode-array ultraviolet detection and its pharmacokinetics application. *Journal of Chromatography*.576（1）：170-173，1992.
50. Tsai TH. Liao JF. Shum AY. Chen CF.:Pharmacokinetics of glycyrrhizin after intravenous administration to rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.81（9）：961-963，1992
51. Ichikawa T. Ishida S. Sakiya Y. Akada Y. :High-performance liquid chromatographic Determination of Glycyrrhizin and Glycyrrhetic Acid in Biological Materials. *Chemical &Pharmaceutical Bulletin*.32

(9) : 3734-3738 , 1984. j

52. Zhang X.Y. Wu R.J. Chen J. An D.K. :Determination of Glycyrrhizin and its metabolite Glycyrrhetic Acid in rabbit plasma by High-performance liquid chromatography after oral administration of licorizin. *Journal of Chromatography*.495 : 343-348 , 1989.
53. Yamamura Y. Kawakami J. Santa T. Kotaki H. Uchino K. Sawada Y. Tanaka N. Iga T. :Pharmacokinetic Profile of in health volunteers by a New High-performance liquid chromatographic method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.81 : 1042-1046 , 1992
54. Yamamura Y. Kawakami J. Santa T. Kotaki H. Uchino K. Sawada Y. Tanaka N. Iga T.: Selective high-performance liquid chromatographic method for the determination of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid-3-O-glucuronide in biological fluid : application of ion-pair extraction and fluorescence labeling agent. *Journal of Chromatography*.576 : 151-160 , 1991.
55. 陳心霞：黃芩湯之藥物動力學及生體可用率研究，中國醫藥學院中國藥學研究所藥學碩士論文，2001；20-24。
56. Yamauchi Y. Ueda J. Ohsawa K.: A simultaneous determination of various main components in oriental pharmaceutical decoction "heii-san" by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*.116(10):776-82, 1996 Oct.
57. 行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯（九），1996；p302-304.
58. 行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯（九），1996；p191-193，203-205.
59. 行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯（九），1996；p365-366，369-370.
60. Y.C. Zhou, B.H. Xu, A.B. Yu.: An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres,125 (1) :45-54,2002
61. James I. Wells,Pharmaceutical Preformulation,ELLIS HORWOOD LIMITED,210 (1980)
62. 路維嘉：中藥口服固體制劑的釋放度研究概況；中成藥 1990；12(12) 6-7