

## 第四章 結果與討論

### 1. 麻杏甘石湯製劑中指標成分麻黃鹼、苦杏仁甙及甘草酸之 HPLC 定量法

目前文獻報告中,不曾用 HPLC 分析法同時定量麻杏甘石湯中之麻黃鹼、苦杏仁甙及甘草酸三種標準品。且因三種標準品差異性過大,所以採用三種分析方法。本研究的定量分析法,是將含麻杏甘石湯注射液或麻杏甘石湯口服液:a.麻黃鹼-加入二氯甲烷(Dichloromethane)及含 5  $\mu\text{g/ml}$  對羥基苯甲酸(*p*-hydroxy benzoic acid)之乙醚溶液。吸取下層二氯甲烷(總量 1/2)置於另一試管中,以氮氣噴吹至二氯甲烷完全逸離後,以適當移動相溶解之;b.苦杏仁甙-加入含 1  $\mu\text{g/ml}$  茶鹼(Theophylline)內標準品之乙醚溶液,取上清液以氮氣噴吹至乙醚完全逸離後,以適當移動相溶解之;c.甘草酸-加入含 0.5  $\mu\text{g/ml}$  羥苯丙酯(Propylparaben)內標準品之乙醚溶液,取上清液以氮氣噴吹至乙醚完全逸離後,以適當移動相溶解。分別再注入 HPLC 分析。經過多次試驗與修正後,找出最適當定量分析條件。Figure 1-1、1-3、1-5 分別顯示麻杏甘石湯製劑中之 HPLC 層析圖。

層析圖中麻杏甘石湯製劑中三個指標成分麻黃鹼、苦杏仁甙及

甘草酸波峰分別與其內標準品對羥基苯甲酸(*p*-hydroxy benzoic acid)、茶鹼(Theophylline)及羥苯丙酯(Propylparaben)波峰之間清晰且穩定，可見本法分離效果良好，具專一性。利用本法所製備標準液之檢量線，三個指標成分在濃度範圍分別為麻黃鹼 0.1-100.0  $\mu\text{g/ml}$ 、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸 0.3-100.0  $\mu\text{g/ml}$ ，與 Peak Area Ratio 間其決定係數( $r^2$ )均達到 0.999 以上，顯示在此範圍之內有良好的線性關係(Figure 2~4)。故本法足以定量製劑中指標成分之含量。經分析後得知，麻杏甘石湯注射液中每毫升含麻黃鹼 1.912 mg、苦杏仁 $\square$  8.759 mg、甘草酸 4.094 mg 及麻杏甘石湯口服液每毫升含麻黃鹼 3.669 mg、苦杏仁 $\square$  8.384 mg、甘草酸 7.843 mg。

## 2.麻杏甘石湯中指標成分麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸在血漿檢品中之 HPLC 定量法

對於血漿檢品中三種指標成分的定量法，採一個檢品個別定量一種成分的方法。本研究的定量分析法，是將含指標成分標準品之血漿檢品或麻杏甘石湯給藥後取得之血漿檢品，每 200  $\mu\text{l}$  血漿檢品中：

- 麻黃鹼-加入二氯甲烷(Dichloromethane)及含 5  $\mu\text{g/ml}$  對羥基苯甲酸(*p*-hydroxy benzoic acid)之乙 $\square$ 溶液。吸取下層二氯甲烷(總量 1/2)置於另一試管中，以氮氣噴吹至二氯甲烷完全逸離後，以適當移動相溶解之；
- 苦杏仁 $\square$ -加入含 1  $\mu\text{g/ml}$  茶鹼(Theophylline)內標準品之乙 $\square$ 溶液，進行去蛋白質處理，取上清液以氮氣噴吹至乙 $\square$ 完全逸離後，以適當移動相溶解之；
- 甘草酸-加入含 0.5  $\mu\text{g/ml}$  羥苯丙酯

(Propylparaben)內標準品之乙□溶液，進行去蛋白質處理，取上清液以氮氣噴吹至乙□完全逸離後，以適當移動相溶解。再個別注入 HPLC 分析。經過多次試驗與修正後，找出最適當定量分析條件。Figure 1-2、1-4、1-6 顯示空白血漿、標準濃度血漿檢品及家兔靜脈注射後血漿檢品之 HPLC 層析圖。

層析圖中麻杏甘石湯中三個指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸波峰與內標準品對羥基苯甲酸(*p*-hydroxy benzoic acid)、茶鹼(Theophylline)及羥苯丙酯(Propylparaben)波峰之間清晰且穩定，較無干擾性波峰，可見本法分離效果良好，具專一性。利用本法所製備血漿檢品之檢量線，其三個指標成分：麻黃鹼濃度範圍 0.1-100  $\mu\text{g/ml}$ ，苦杏仁□及甘草酸濃度範圍 0.3-100  $\mu\text{g/ml}$ ，與 Peak Area Ratio 間其決定係數( $r^2$ )均達到 0.999 以上，顯示在此範圍之內有良好的線性關係 (Figure 5 7)。

本法之偵測極限( Limit of Detection )，經逐步稀釋麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸三成分在同一標準溶液後分析之，其極限偵測麻黃鹼為 50 ng/ml 苦杏仁□ 200 ng/ml 甘草酸為 200 ng/ml。回收率(Recovery)試驗結果( $n=8$ )，麻黃鹼平均可達  $83.26\pm 1.95\%$ 、苦杏仁□平均可達  $91.65\pm 1.44\%$ 、甘草酸平均可達  $95.53\pm 2.96\%$  (Table 7)。以製備血漿檢品檢量線之標準液，取六次標準液獨立檢品測得三個指標成分之定量極限( Limit of quantitation )，其最低濃度麻黃鹼為 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ，苦杏仁

□及甘草酸均為 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的變異係數(C.V.)皆均低於 10 % (Table 14 16)。顯示分析準確度良好。於同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確度評估，其三個指標成分變異係數( C.V.%)皆均低於 10 % (Table 8 13)。

同時含有麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸三成分之標準血漿檢品液，以三種濃度( 1, 5, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  )於 37 及-30 下進行安定性試驗，結果如 Table 17 22 及 Figure 8 13 所示；麻黃鹼及甘草酸在 37 恆溫貯存 48 小時內及-30 恆溫貯存 21 天內，經分析後兩者濃度無明顯下降，其安定性較佳。苦杏仁□在-30 恆溫貯存 21 天內，經分析後其濃度無明顯下降，表示冷凍貯存時安定性良好；在 37 恆溫貯存下，於 12 小時之後見到濃度明顯下降，因此檢品解凍後應立即分析。

由前述幾項分析確效試驗可知，本研究對於同時含麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸三成分之血漿檢品所開發出的高效液相層析法，為一靈敏、簡便、再現性良好及精確之定量分析法，可以供麻杏甘石湯進行藥物動力學相關研究及臨床藥物監測之分析應用。

### 3.麻杏甘石湯中麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸在家兔體內之藥物動力學

為探討麻杏甘石湯在家兔體內之動力學及體內過程，選擇三個

指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸作為在血漿中定量的指標成分，以便獲得藥物動力學之相關資訊。以三種不同類型製品，經由交叉試驗設計在家兔進行給藥研究。血漿檢品中三種指標成分濃度由前述開發之 HPLC 定量法，將分析所得之血漿中三種成分之濃度數據，分別利用 WINNONLIN PROGRAM 及 LAGRAN-P 進行藥動學分析。

六隻家兔經由耳靜脈注射指標成分注射液(劑量：麻黃鹼 5.6 mg/kg、苦杏仁□ 6.7 mg/kg 及甘草酸 10.0 mg/kg)後，經分析所得血漿中麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸濃度經時變化數據，如 Table 23 25 與 Figure 14 所示。而六隻家兔之血漿中麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸平均濃度變化，分別示於 Table 26 及 Figure 15 中。

經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適，發現麻黃鹼、甘草酸在二室體模式下及苦杏仁□在一室體模式下，均可以得到良好配適與經 LAGRAN-P 處理所得之藥物動力學數據分別列於 Table 35 40。其標準品注射液於靜脈注射給予六隻家兔後，其血中濃度之變化可以用下列三個方程式表示：

$$\begin{aligned} \text{Ephedrine (5.6mg/kg)} : C_p &= 0.776e^{-0.097 t} + 3.813e^{-0.007 t} \\ \text{Amygdalin (6.7mg/kg)} : C_p &= 4.131e^{-0.007 t} \\ \text{Glycyrrhizic acid (10.0mg/kg)} : C_p &= 26.573e^{-0.054 t} + 33.376e^{-0.007 t} \end{aligned}$$

麻黃鹼(5.6mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均半衰期( $t_{1/2\beta}$ )為  $100.4\pm 8.8$  及  $97.6\pm 30.7$  min.，平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $3.034\pm 0.494$  及  $2.935\pm 0.316$  L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為  $645.403\pm 44.994$  及  $638.785\pm 64.604$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。據 Martti 等人<sup>(68)</sup>之報告，實驗結果為二室體模式，在大白鼠靜脈給藥 40 mg/kg，半衰期( $t_{1/2\beta}$ )為 26 min.，穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為 0.0824L，曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為 1072  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。因實驗動物不同，且本實驗為複方給藥，故均有顯著差異。

苦杏仁□(6.7mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均半衰期( $t_{1/2}$ )為  $103.5\pm 9.2$  及  $102.2\pm 35.2$  min.。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $1.622\pm 0.233$  及  $1.651\pm 0.353$  L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為  $1475.668\pm 213.678$  及  $1441.76\pm 200.97$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。據許聖青<sup>(51)</sup>研究報告於家兔靜脈給藥 30 mg/kg， $t_{1/2\beta}$ 為 93 分鐘，與本實驗結果相近。但其實驗結果為二室體模式，與本實驗不同，至於是否因本實驗為複方給藥，而產生不同藥品之交互作用，尚須再深入研究。據張國明等人<sup>(64)</sup>研究報告於家兔靜脈給藥 500 mg/kg， $t_{1/2\beta}$ 為 43 分鐘。Rauws 等人<sup>(49)</sup>研究報告在 Beagle 體內於 0.5 小時後即進入快速排除期  $t_{1/2\beta}$ 為  $0.57\pm 0.05$ hr。與本實驗略有差異。可能因為本實驗是複方給藥，各藥物間相互影響代謝，且實驗動物不同，代謝率也不同造成其差異。

甘草酸(10.0mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )為  $100.8\pm 9.5$  及  $115.9\pm 12.7$  min.。平

均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $0.580\pm 0.047$  及  $0.614\pm 0.050$  L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $5375.279\pm 135.840$  及  $5392.09\pm 168.29$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。據蔡東湖<sup>(65)</sup>等人的實驗，以 Glycyrrhizic acid 靜脈注射 (I.V.) 20 mg/kg 於大白鼠後，曲線下面積 (AUC) 約為  $178.81\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ，與本實驗結果不同，可能是動物間的差異。半衰期  $t_{1/2\beta}$  1.78hr，與本實驗結果相近。據魏俊德<sup>(69)</sup>研究報告於家兔靜脈給藥 25 mg/kg， $t_{1/2\beta}$  為 87.0 分鐘，曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $139.85\pm 31.73$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ，與本實驗結果略不同。據蔡蕙曲<sup>(70)</sup>研究報告於家兔靜脈給藥 10 mg/kg， $t_{1/2\beta}$  為 170 分鐘，曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $6763.86\pm 347.71$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。與本實驗也有差異。可能因為本實驗是不同的複方給藥，各藥物間相互影響代謝，且實驗動物不同，代謝率也不同造成其差異。據 Shiro 等人<sup>(71)</sup>報告中指出，Glycyrrhizin 為 Dose-Dependent Pharmacokinetics 故其劑量不同，於藥動學參數之影響亦各個不同。

六隻家兔經由耳靜脈注射麻杏甘石湯注射液(劑量：麻黃鹼 1.912 mg/kg、苦杏仁 $\square$  8.759 mg/kg 及甘草酸 4.094 mg/kg)，經分析得知血漿中麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸濃度經時變化數據，如 Table 27 29 及 Figure 16 所示。六隻家兔之麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸平均血漿中濃度變化，分別示於 Table 30 及 Figure 17 中。苦杏仁 $\square$ 在 5 小時後全部偵測不到血中藥物濃度。

經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適，發現麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 在二室體模式下及甘草酸在一室體模式下，均可以得到良好配適

與經 LAGRAN-P 處理所得之藥動學數據列如：Table 40 45。其麻杏  
甘石湯注射液於靜脈注射給予六隻家兔後，其血中濃度之變化可以用  
下列三個方程式表示：

$$\text{Ephedrine (1.912mg/kg)} : C_p = 0.191e^{-0.261 t} + 2.778e^{-0.011 t}$$

$$\text{Amygdalin (8.759mg/kg)} : C_p = 2.136e^{-0.009 t}$$

$$\text{Glycyrrhizic acid (4.094mg/kg)} :$$

$$C_p = 5.363e^{-0.024 t} + 4.508e^{-0.005 t}$$



麻黃鹼(1.912mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )為  $66.5\pm 7.9$  及  $35.9\pm 24.0$  min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $1.603\pm 0.153$  及  $1.537\pm 0.101$  L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為  $268.866\pm 49.802$  及  $258.893\pm 47.805$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  在 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 藥動學參數中以統計 T-test 與指標成分注射液比較(Table 54、57)，兩者在平均排除半衰期、清除率與平均穩定狀態分佈體積等，均有顯著的差異性。

苦杏仁 $\square$ (8.759mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2}$ )為  $80.5\pm 8.1$  及  $46.3\pm 18.0$  min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $4.101\pm 0.654$  及  $3.676\pm 0.528$  L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為  $584.184\pm 75.833$  及  $551.706\pm 86.077$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  在 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 藥動學參數中以統計 T-test 與指標成分注射液比較(Table 55、58)，兩者在平均排除半衰期、清除率與平均穩定狀態分佈體積等，均有顯著的差異性。

甘草酸(4.094mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )為  $153.4\pm 15.5$  及  $355.4\pm 72.6$  min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $1.464\pm 0.058$  及  $2.306\pm 0.305$  L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $1212.291\pm 47.217$  及  $1525.04\pm 132.227$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  在 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 藥動學參數中以統計 t-test 與指標成分注射液比較(Table 56、59)，兩者在平均排除半衰期、清除率與平均穩定狀態分佈體積等，均有顯著的差異性。

家兔在給予麻杏甘石湯注射液後與指標成分注射液之結果比較，發現麻黃鹼的排除半衰期速率縮短(由約 100 min.減為約 66 min.)，苦杏仁□的排除半衰期速率縮短(由約 103 min.減為約 80 min.)，而甘草酸的排除半衰期速率延長(由約 101 min.增為約 153 min.)(Table 57-59)。清除率亦伴同的增減，其中之交互作用影響有待進一步之研究探討。

六隻家兔經由口服投予麻杏甘石湯口服液(劑量：麻黃鹼 36.69 mg/kg，苦杏仁□ 83.84 mg/kg 及甘草酸 78.43 mg/kg)，經分析得知血漿中麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸濃度經時變化數據，如 Table 31-33 與 Figure 18 所示。六隻家兔之麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸平均血漿中濃度變化，分別示於 Table 34 及 Figure 19 中。苦杏仁□在 6 小時後全部偵測不到血中藥物濃度。經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適，發現一室體模式下，可以得到良好配適與經 LAGRAN-P 處理所得之藥動學數據列如：Table 47-52。

麻黃鹼(36.69mg/kg)：約 147 分鐘到達平均最高血中濃度( $C_{max}$ )其值為  $2.039 \pm 0.265 \mu\text{g/ml}$ 。數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2}$ )為  $254.2 \pm 55.4 \text{ min.}$ ，平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )分別為  $1136.788 \pm 291.372$  及  $1630.58 \pm 748.62 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ 。

苦杏仁□(83.84mg/kg)：約 79 分鐘到達平均最高血中濃度( $C_{max}$ )其值為  $1.600 \pm 0.343 \mu\text{g/ml}$ 。數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P

程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2}$ )為  $142.824 \pm 78.713$  min.，平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 分別為  $502.191 \pm 241.279$  及  $411.910 \pm 91.785$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 。

甘草酸(78.43 mg/kg)：約 168 分鐘到達平均最高血中濃度( $C_{\max}$ )其值為  $3.010 \pm 0.176$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均排除半衰期( $t_{1/2}$ )為  $120.409 \pm 5.975$  min.，平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )分別為  $1379.836 \pm 97.948$  及  $1416.07 \pm 88.06$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 。

經以統計 One-Way ANOVA 比較所計算出指標成分靜脈注射、麻杏甘石湯靜脈注射及口服給藥的藥動學參數(Table 60-65)，發現大部分參數有顯著的差異性。可能是配適模式之影響。

#### 4. 麻杏甘石湯在家兔體內的生體可用率(F)

為明瞭家兔體內口服麻杏甘石湯後的生體可用率，以三個指標成分麻黃鹼、苦杏仁及甘草酸之平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )數據與靜脈注射後之平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )數據進行計算如公式如下：

$$\text{絕對生體可用率}(F) = \frac{AUC_{0-\infty ORAL} / DOSE_{ORAL}}{AUC_{0-\infty I.V.(M)} / DOSE_{I.V.(M)}}$$

經由上述公式計算絕對生體可用率，結果如 Table 53 所示：

麻黃鹼口服的絕對生體可用率約為 21.14 %。

苦杏仁 $\square$ 口服的絕對生體可用率約為 9.09 %。與 Rauws 等人<sup>(49)</sup>在 Beagle 小獵犬中的動力學表現，生體可用率不高，為  $2.2\pm 0.3$  %。與本實驗結果略有差異，可能在此研究時以方劑給藥，是否由於方劑中活性成分之間產生交互反應，尚須做深入研究。據許聖青<sup>(53)</sup>研究報告之苦杏仁 $\square$ (Amygdalin)的絕對生體可用率約為 9 %，與本實驗結果近似，因此，可知苦杏仁 $\square$ (Amygdalin)在動物體內口服吸收均不佳。因此，可以考慮在藥物溶解度、安定性相對於 pH 值加以調整，或者改變藥物顆粒大小，及於配方成份中加入適當賦形劑促進其吸收。

甘草酸口服的絕對生體可用率約為 5.46 %。據蔡蕙曲<sup>(70)</sup>研究報告之甘草酸(Glycyrrhizic acid)的絕對生體可用率比較，甘草酸的口服絕對生體可用率很低，與本實驗結果相似。據 Shuichi<sup>(72)</sup>之研究結果，口服吸收低可能是因為在腸道內被細菌水解所造成。Yamamura 等<sup>(73)</sup>研究報告指出，Glycyrrhizin 經新黴素處理後與未經處理之血中濃度無明顯差異，而認為 Glycyrrhizin 生體可用率低可能不是其在腸道分解，而是在腸道難以吸收。

綜合以上結果，得知麻杏甘石湯口服液中的指標成分麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸，在體內的吸收不理想。雖然如此，但麻杏甘石湯在整個臨床藥理研究上<sup>(8-31)</sup>，證實有其療效作用；由此得知，麻杏甘石湯的麻黃、杏仁及甘草各藥材中，可能有很多的活性成分之間產生交

互反應(包括協同作用及拮抗作用)。因此，本實驗仍可作為往後給藥設計之參考，供以進一步之藥動學實驗模式，並作為未來臨床應用之資訊。

## 第五章 結論

### 1.以 HPLC 法分析麻杏甘石湯中指標成分麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸在製劑中之定量法

- a. 麻黃鹼-利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6 $\times$ 150mm)層析管，移動相為乙 $\square$ ：0.15M 磷酸二氫鉀水溶液 = 3：97，以對羥基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid)溶液為內標準品，於 UV 波長 214 nm 偵測，分析製劑中麻黃鹼可得良好的分析效果。麻黃鹼標準液濃度在 0.1 至 100.0  $\mu$ g/ml 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。故本法足以分析於麻杏甘石湯中指標成分品質管制之定量法。
  
- b. 苦杏仁 $\square$ -利用 Inertsil 7 ODS-3 VERCOPAK (4.6 $\times$ 150mm)層析管，移動相為乙 $\square$ ：水 = 8：92，以茶鹼(Theophylline)溶液為內標準品，於 UV 波長 220 nm 偵測，分析製劑中苦杏仁 $\square$ 可得良好的分析效果。苦杏仁 $\square$ 及標準液濃度在 0.3 至 100.0  $\mu$ g/ml 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。故本法足以分析於麻杏甘石湯中指標成分品質管制之定量法。

- c. 甘草酸-利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6×150mm)層析管，移動相為 15% 甲醇 in 乙□：0.1% 磷酸水溶液 = 40：60，以羥苯丙酯(Propylparaben)溶液為內標準品，於 UV 波長 254 nm 偵測，分析製劑中甘草酸可得良好的分析效果。甘草酸標準液濃度在 0.3 至 100.0 μg/ml 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。故本法足以分析於麻杏甘石湯中指標成分品質管制之定量法。

## 2.利用 HPLC 法偵測麻杏甘石湯中指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸在血漿檢品中之定量法

- a. 麻黃鹼-利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6×150mm)層析管，移動相為乙□：0.15M 磷酸二氫鉀水溶液 = 3：97，以對羥基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid)溶液為內標準品，於 UV 波長 214 nm 偵測，分析製劑中麻黃鹼可得良好的分析效果。麻黃鹼標準液濃度在 0.1 至 100.0 μg/ml 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。於同日內(Intraday)及間日(Interday)所作精確性評估與定量極限試驗，其變異係數(C.V.%)皆低於 10%，故本法足以應用於藥物動力學及相關分析研究上。
- b. 苦杏仁□-利用 Inertsil 7 ODS-3 VERCOPAK (4.6×150mm)層析管，移動相為乙□：水 = 8：92，以茶鹼(Theophylline)溶液為

內標準品，於 UV 波長 220 nm 偵測，分析製劑中苦杏仁 $\square$ 可得良好的分析效果。苦杏仁 $\square$ 及標準液濃度在 0.3 至 100.0  $\mu\text{g/ml}$  之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。於同日內(Intraday)及間日(Interday)所作精確性評估與定量極限試驗，其變異係數(C.V.%)皆低於 10 %，故本法足以應用於藥物動力學及相關分析研究上。

- c. 甘草酸-利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6 $\times$ 150mm)層析管，移動相為 15% 甲醇 in 乙 $\square$  : 0.1% 磷酸水溶液 = 40 : 60，以羥苯丙酯(Propylparaben)溶液為內標準品，於 UV 波長 254 nm 偵測，分析製劑中甘草酸可得良好的分析效果。甘草酸標準液濃度在 0.3 至 100.0  $\mu\text{g/ml}$  之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。於同日內(Intraday)及間日(Interday)所作精確性評估與定量極限試驗，其變異係數(C.V.%)皆低於 10 %，故本法足以應用於藥物動力學及相關分析研究上。

### 3.麻杏甘石湯中麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸靜脈注射後之藥物動力學

麻杏甘石湯在家兔靜脈注射給藥之後，指標成分麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸在家兔體內的經時變化，經由血中藥物濃度測定及藥動學與統計學分析之結果，麻黃鹼、甘草酸遵循二室體模式、遵循苦杏仁



□一室體模式。在家兔體內中，麻黃鹼的平均排除半衰期約為 66.5 min.、苦杏仁□的平均排除半衰期約為 80.4 min.而甘草酸的平均排除半衰期約為 153.4 min.。

#### 4.麻杏甘石湯在家兔體內之生體可用率

家兔經口服給予麻杏甘石湯後，經由血中藥物濃度測定及藥動學與統計學分析之結果，係遵循一室體模式。在家兔體內中，麻黃鹼生體可用率約為 21.14 %、苦杏仁□生體可用率約為 9.09 %，甘草酸生體可用率約為 5.46 %。

此結果表示麻杏甘石湯口服吸收不佳，故製備口服劑型時宜考慮以製劑技術克服之，如改良其抽提方法或以不同之賦形劑促進溶解，再者以多次劑量給藥的方式，而達到療效劑量。或者改變投藥方式，改以灌腸劑取代口服液。又生體可用率並非達到一定療效之唯一指標，無須特別加以在意。