

目 錄

內文目錄	I
附表目錄	III
附圖目錄	VIII
中文摘要	X
ABSTRACT	XI

內文目錄

第一章 緒 言	1
第二章 總 論	3
第一節 黃芩湯的簡介	3
第二節 黃芩湯的藥理及臨床應用	4
第三節 黃芩湯指標成分的理化特性	6
第四節 黃芩湯指標成分的定量方法	9
第五節 黃芩湯指標成分的藥物動力學相關研究	13
第六節 研究動機與目的	17
第三章 實驗材料與方法	19
第一節 實驗材料	19
1. 藥材	19
2. 藥品及試劑	19
3. 儀器及材料	20
第二節 實驗方法	24
1. 黃芩湯製劑中指標成分之 HPLC 定量分析方法	24
2. 黃芩湯血漿檢品中指標成分之 HPLC 定量分析方法	26
3. 黃芩湯指標成分在家兔體內之藥物動力學	29
第四章 結果與討論	33
1. 黃芩湯製劑中指標成分黃芩、芍藥及甘草酸之 HPLC 定量方法	33
2. 黃芩湯中指標成分黃芩、芍藥及甘草酸在血漿檢品中之 HPLC 定量方法	34

3.黃芩湯中黃芩、芍藥及甘草酸在家兔體內之藥物動力學	35
4.黃芩湯在家兔體內之生體可用率(F)	40
第五章 結 論	43
附 錄 一	101
附 錄 二	104
參考文獻	105

附 表 目 錄

Table 1	血漿中黃芩 (Baicalin) HPLC 定量法文獻整理.....	10
Table 2	血漿中芍藥 (Paeoniflorin) HPLC 定量法文獻整理.....	11
Table 3	血漿中甘草酸(Glycyrrhizic acid) HPLC 定量法文獻整理.....	12
Table 4	黃芩 (Baicalin)、芍藥 (Paeoniflorin)、甘草酸 (Glycyrrhizic acid)標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	27
Table 5	實驗家兔之體重及實際給藥劑量.....	29
Table 6	Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中定量分析之回收率(Recovery)試驗.....	51
Table 7	Baicalin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)確效性試驗....	52
Table 8	Baicalin 在家兔血漿中之異日內(Interday)確效性試驗....	52
Table 9	Paeoniflorin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)確效性試驗.....	53
Table 10	Paeoniflorin 在家兔血漿中之異日內(Interday)確效性試驗.....	53
Table 11	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中之同日內(Intraday) 確效性試驗.....	54
Table 12	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中之異日內(Interday) 確效性試驗.....	54
Table 13	Baicalin 定量的極限試驗(Limit of Quantitation).....	55
Table 14	Paeoniflorin 定量的極限試驗(Limit of Quantitation).....	56
Table 15	Glycyrrhizic acid 定量的極限試驗(Limit of Quantitation).....	57
Table 16	Baicalin 在家兔血漿中於-30 之安定性試驗.....	58
Table 17	Baicalin 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗.....	58
Table 18	Paeoniflorin 在家兔血漿中於-30 之安定性試驗.....	59
Table 19	Paeoniflorin 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗.....	59
Table 20	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中於-30 之安定性試驗..	60

Table 21	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗....	60
Table 22	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15.0 mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	61
Table 23	六隻家兔靜脈注射 Paeoniflorin 標準品(劑量 5.0 mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	62
Table 24	六隻家兔靜脈注射 Glycyrrhizic acid 標準品(劑量 10.0 mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	63
Table 25	六隻家兔以 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 標準品靜脈注射後之平均血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	64
Table 26	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 13.55 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	65
Table 27	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 3.65 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	66
Table 28	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 6.45 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	67
Table 29	六隻家兔靜脈注射黃芩湯後之血漿中 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 平均血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	68
Table 30	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 143.89 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	69
Table 31	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 60.97 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	70
Table 32	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 110.55 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	71
Table 33	六隻家兔口服黃芩湯後之血漿中 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 平均濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	72
Table 34	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15.0 mg/kg)後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	73

Table 35	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15.0 mg/kg) 後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	73
Table 36	六隻家兔靜脈注射 Paeoniflorin 標準品(劑量 5.0 mg/kg) 後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	74
Table 37	六隻家兔靜脈注射 Paeoniflorin 標準品(劑量 5.0 mg/kg) 後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	74
Table 38	六隻家兔靜脈注射 Glycyrrhizic acid 標準品(劑量 10.0 mg/kg) 後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	75
Table 39	六隻家兔靜脈注射 Glycyrrhizic acid 標準品(劑量 10.0 mg/kg)後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	75
Table 40	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 13.55 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	76
Table 41	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 13.55 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	76
Table 42	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 3.65 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	77
Table 43	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 3.65 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	77
Table 44	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 6.45 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	78
Table 45	六隻家兔靜脈注射黃芩湯(劑量 6.45 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	78

Table 46	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 143.89 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	79
Table 47	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 143.89 mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	79
Table 48	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 60.97 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	80
Table 49	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 60.97 mg/kg)後之血漿中 Paeoniflorin 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	80
Table 50	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 110.55 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	81
Table 51	六隻家兔口服黃芩湯(劑量 110.55 mg/kg)後之血漿中 Glycyrrhizic acid 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	81
Table 52	六隻家兔口服黃芩湯後 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之生體可用率.....	82
Table 53	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後 Baicalin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果.....	83
Table 54	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後之 Baicalin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果.....	83
Table 55	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Baicalin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$) 經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	84
Table 56	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Baicalin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	84

Table 57	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後之 Paeoniflorin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果	85
Table 58	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後之 Paeoniflorin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果	85
Table 59	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Paeoniflorin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	86
Table 60	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Paeoniflorin 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	86
Table 61	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後之 Glycyrrhizic acid 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果.....	87
Table 62	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)後之 Glycyrrhizic acid 血中濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 t-test 比較之結果	87
Table 63	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Glycyrrhizic acid 血中濃度值 ($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	88
Table 64	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)、黃芩湯靜脈注射 I.V.(E)及口服 P.O.後之 Glycyrrhizic acid 血中濃度 $\mu\text{g/ml}$ 經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數平均值以 One-Way ANOVA 比較之結果.....	88

附圖目錄

Figure 1	黃芩湯檢品溶液指標成分 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 在製劑中之高效液相層析(HPLC)圖.....	45
Figure 2	黃芩湯指標成分 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 在血漿中之高效液相層析(HPLC)圖...	46
Figure 3	黃芩湯製劑中 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 定量標準曲線.....	47
Figure 4	Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中之定量標準曲線.....	47
Figure 5	Baicalin 在家兔血漿中於-30 之安定驗.....	48
Figure 6	Baicalin 在家兔血漿中於 37 之安定驗.....	48
Figure 7	Paeoniflorin 在家兔血漿中於-30 之安定性試驗.....	49
Figure 8	Paeoniflorin 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗.....	49
Figure 9	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中於-30 之安定性試驗...	40
Figure 10	Glycyrrhizic acid 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗...	50
Figure 11-1	家兔(No 1, No 2)靜脈注射三種指標成分標準品 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 後之血漿中濃度-時間曲線圖.....	89
Figure 11-2	家兔(No 3, No 4)靜脈注射三種指標成分標準品 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 後之血漿中濃度-時間曲線圖.....	90
Figure 11-3	家兔(No 5, No 6)靜脈注射三種指標成分標準品 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 後之血漿中濃度-時間曲線圖.....	91
Figure 12	六隻家兔靜脈注射三種指標成分標準品 Baicalin、Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 後之平均血漿中濃度-時間曲線圖.....	92

Figure 13-1	家兔(No 1, No 2)靜脈注射黃芩湯注射液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	93
Figure 13-2	家兔(No 3, No 4)靜脈注射黃芩湯注射液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	94
Figure 13-3	家兔(No 5, No 6)靜脈注射黃芩湯注射液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	95
Figure 14	六隻家兔靜脈注射黃芩湯注射液後 Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之平均血漿中 濃度-時間曲線圖.....	96
Figure 15-1	家兔(No 1, No 2)口服黃芩湯口服液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	97
Figure 15-2	家兔(No 3, No 4)口服黃芩湯口服液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	98
Figure 15-3	家兔(No 5, No 6)口服黃芩湯口服液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中濃度-時間 曲線圖	99
Figure 16	六隻家兔口服黃芩湯口服液後 , Baicalin、 Paeoniflorin 及 Glycyrrhizic acid 之血漿中平均濃度-時間曲線圖.....	100

中文摘要

黃芩湯是由黃芩、芍藥、炙甘草及大棗所組成，臨床上常用於治療腹瀉、慢性結腸炎、細菌性痢疾等胃腸疾病。為進行藥物動力學研究，選取最具有藥理活性的黃芩、芍藥及甘草酸為指標成分。在本研究中開發出同時分析三種成分的血漿中濃度 HPLC 定量法。利用 Inertsil ODS-2 (4.6×250 mm, 5 μm) 層析管，移動相為乙 與水(85% 磷酸調 pH 3.45-3.50)之不同比例，以梯度方式進行 (0-13 min, 15 : 85 → 34 : 66 ; 13-25 min, 34 : 66 ; 25-28 min, 34 : 66 → 60 : 40 ; 28-40 min, 60 : 40)，流速 1.0 ml/min，以對羥苯甲酸甲酯(methylparaben)為內標準品，檢測波長分別在 230、280 及 248 nm。確效試驗顯示本法有滿意的精確性與準確性。

以三種指標成分之注射液、黃芩湯注射液及黃芩湯口服液分別在六隻家兔進行藥物動力學研究。家兔在靜脈注射黃芩湯後，血漿中之黃芩、芍藥及甘草酸濃度皆符合二室體模式。家兔在給予黃芩湯注射液後與指標成分注射液之結果比較，發現黃芩的排除半衰期速率延長 (由 62.9±9.3 min 增為 90.3±12.6 min)，芍藥的排除半衰期速率縮短 (由 34.9±4.1 min 減為 27.1±3.2 min)。甘草酸的排除半衰期速率縮短 (由 206.3±49.0 min 減為 137.3±7.1 min)。家兔口服黃芩湯後進行藥動學及統計學分析還有生體可用率研究，結果口服後指標成分黃芩、芍藥及甘草酸之生體可用率分別為 4.2%、4.6%、2.7%。此研究結果可以提供黃芩湯在製劑控管及臨床用藥研究上的參考。

ABSTRACT

Huang-Ch'in-Tang (HCT), a traditional Chinese medicine formulation containing *Scutellariae Radix*, *Paeoniae Radix*, *Glycyrrhizae Radix* and *Juiubae Fructus*, was widely used in the treatment of diarrhea, chronic enteritis. In this study, the pharmacokinetic and bioavailability of the HCT in the rabbits were evaluated.

A simple and sensitive HPLC method involving UV detection was developed for simultaneous determination of active constituents of HCT, including baicalin, paeoniflorin and glycyrrhizic acid in preparations and plasma samples. An Intertsil ODS-2 (4.6×250 mm) column with the mobile phase consisted of CH₃CN and H₂O-H₃PO₄ (pH 3.5) was used. The 1 ml/min gradient was follow: 0-13 min, 15:85→34:66; 13-25min, 34:66; 25-28 min, 34:66→60:40; 28-40 min, 60:40. The monitoring wavelength was 230, 280 and 248 nm.

After IV administrations of the HCT to rabbits, the pharmacokinetics of these three constituents in rabbits were well fitted to an open two-compartment model. The elimination half-lives of baicalin was prolonged (62.9 vs. 90.3 minutes), paeoniflorin was shorted (34.9 vs. 27.1 minutes) and glycyrrhizic acid was shorted (206.3 vs. 137.3 minutes) were observed after IV administration of the HCT, by compared with those of pure baicalin, paeoniflorin and glycyrrhizic acid injection after IV administration.

After oral administrations of the HCT to rabbits, the absolute bioavailability of baicalin, paeoniflorin and glycyrrhizic acid were 4.2%, 4.6%, 2.7%, respectively, indicated that the poorly absorption of these three constituents from GI tracts in rabbits. The results suggest that repeated doses are necessary for HCT in clinical use.