

目 錄

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

內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	3
第一節 黃連解毒湯的簡介.....	3
第二節 黃連解毒湯的藥理及臨床應用.....	5
第三節 黃連解毒湯指標成分的理化特性.....	9
第四節 黃連解毒湯的指標成分定量法.....	13
第五節 黃連解毒湯指標成份的藥物動力學相關研究.....	19
第六節 研究動機與目的.....	20
第三章 實驗材料及研究方法.....	22
第一節 實驗材料.....	22
1... 藥材.....	22
2... 藥品及試劑.....	22
3... 儀器及材料.....	23
4... 溶液製備.....	24
第二節 實驗方法.....	27
1... 黃連解毒湯製劑中指標成分之 HPLC 定量分析方法.....	27
2... 黃連解毒湯血漿檢品中指標成分之 HPLC 定量分析方法.....	29
3... 黃連解毒湯指標成分在家兔體內之藥物動力學.....	32
第四章 結果與討論.....	35
1... 黃連解毒湯製劑中指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 之 HPLC 定量方法.....	35
2... 黃連解毒湯中指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 在血漿檢品中之 HPLC 定量方法.....	36
3... 黃連解毒湯中小蘗鹼、黃芩 及梔子 在家兔體內之藥物動	

力學.....	38
4. 黃連解毒湯在家兔體內之生體可用率(F).....	45
第五章 結 論.....	47
附錄一.....	108
附錄二.....	111
參考文獻.....	112

附表目錄

Table 1	小蘗鹼(Berberine)之 HPLC 定量法文獻整理	14
Table 2	黃芩 (Baicalin)之 HPLC 定量法文獻整理	16
Table 3	梔子 (Geniposide)之 HPLC 定量法文獻整理	18
Table 4	小蘗鹼(Berberine)、黃芩 (Baicalin)及梔子 (Geniposide) 標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	30
Table 5	實驗家兔之體重.....	32
Table 6	實驗家兔之劑量.....	32
Table 7	Berberine、Baicalin 及 Geniposide 在家兔血漿中定量分析 之回收率(Recovery)試驗.....	58
Table 8	Berberine 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性試驗..	59
Table 9	Berberine 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性試驗..	59
Table 10	Baicalin 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性試驗..	60
Table 11	Baicalin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性試驗..	60
Table 12	Geniposide 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性試驗	61
Table 13	Geniposide 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性試驗	61
Table 14	Berberine 定量的極限試驗(Limit of Quantitation).....	62
Table 15	Baicalin 定量的極限試驗(Limit of Quantitation)	63
Table 16	Geniposide 定量的極限試驗(Limit of Quantitation)	64

Table 17	Berberine 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	65
Table 18	Berberine 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	65
Table 19	Baicalin 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	66
Table 20	Baicalin 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	66
Table 21	Geniposide 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	67
Table 22	Geniposide 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	67
Table 23	六隻家兔靜脈注射 Berberine 標準品(劑量 10mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$)	68
Table 24	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$)	69
Table 25	六隻家兔靜脈注射 Geniposide 標準品(劑量 2.5mg/kg)後之血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$)	70
Table 26	六隻家兔以 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 標準品靜脈注射後之平均血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$)	71
Table 27	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 9.54mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值($\mu\text{g/ml}$)	72
Table 28	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 7.22mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$)	73
Table 29	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 3.58mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值($\mu\text{g/ml}$)	74
Table 30	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯後之血漿中 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 平均血漿中濃度值($\mu\text{g/ml}$)	75
Table 31	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 149.05mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值($\mu\text{g/ml}$)	76
Table 32	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 112.78mg/kg)後之血漿中	

		Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$).....	77
Table	33	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 55.95mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值($\mu\text{g/ml}$)	78
Table	34	六隻家兔口服黃連解毒湯後之血漿中 Berberine、 Baicalin 及 Geniposide 平均濃度值($\mu\text{g/ml}$)	79
Table	35	六隻家兔靜脈注射 Berberine 標準品(劑量 10mg/kg)後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數 ..	80
Table	36	六隻家兔靜脈注射 Berberine 標準品(劑量 10mg/kg)後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數	80
Table	37	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15mg/kg)後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	81
Table	38	六隻家兔靜脈注射 Baicalin 標準品(劑量 15mg/kg)後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數...	81
Table	39	六隻家兔靜脈注射 Geniposide 標準品(劑量 2.5mg/kg)後之血漿中濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數 ..	82
Table	40	六隻家兔靜脈注射 Geniposide 標準品(劑量 2.5mg/kg)後之血漿中濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數	82
Table	41	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 9.54mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	83
Table	42	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 9.54mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	83
Table	43	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 7.22mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	84

Table 44	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 7.22mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度值($\mu\text{g/ml}$)經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數	84
Table 45	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 3.58mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數.....	85
Table 46	六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯(劑量 3.58mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	85
Table 47	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 149.05mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數	86
Table 48	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 149.05mg/kg)後之血漿中 Berberine 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數	86
Table 49	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 112.78mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數....	87
Table 50	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 112.78mg/kg)後之血漿中 Baicalin 濃度經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.	87
Table 51	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 55.95mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值經 LAGRAN-P 處理之相關藥動學參數	88
Table 52	六隻家兔口服黃連解毒湯(劑量 55.95mg/kg)後之血漿中 Geniposide 濃度值經 WINNONLIN 處理之相關藥動學參數.....	88
Table 53	六隻家兔口服黃連解毒湯後 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之生體可用率.....	89
Table 54	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注	

		射 I.V.(H)後之 Berberine 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	90
Table	55	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)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	90
Table	56	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)後之 Geniposide 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.....	91
Table	57	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)後之 Berberine 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.....	91
Table	58	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)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 T-test 比較之結果.....	92
Table	59	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S)及黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)後之 Geniposide 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.....	92
Table	60	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)及口服 P.O.後之 Berberine 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.....	93
Table	61	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)及口服 P.O.後之 Berberine 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.....	93

Table 62	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)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.....	94
Table 63	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)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	94
Table 64	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)及口服 P.O.後之 Geniposide 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	95
Table 65	六隻家兔經標準品靜脈注射 I.V.(S) 黃連解毒湯靜脈注射 I.V.(H)及口服 P.O.後之 Geniposide 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	95

附圖目錄

Figure 1 黃連解毒湯指標成分 Berberine, Baicalin 和 Geniposide 在製劑中之高效液相層析圖(HPLC)圖	49
Figure 2 黃連解毒湯指標成分 Berberine, Baicalin 和 Geniposide 在血漿中之高效液相層析圖(HPLC)圖	50
Figure 3 黃連解毒湯製劑中 Berberine 定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	51
Figure 4 黃連解毒湯製劑中 Baicalin 定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	51
Figure 5 黃連解毒湯製劑中 Geniposide 定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	52
Figure 6 Berberine 在家兔血漿中之定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	53
Figure 7 Baicalin 在家兔血漿中之定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	53
Figure 8 Geniposide 在家兔血漿中之定量標準曲線(0.05-50 $\mu\text{g/ml}$)	54
Figure 9 Berberine 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	55
Figure 10 Berberine 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	55
Figure 11 Baicalin 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	56
Figure 12 Baicalin 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	56
Figure 13 Geniposide 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗	57
Figure 14 Geniposide 在家兔血漿中於 37 之安定性試驗	57
Figure 15 家兔(No 1, No 2)靜脈注射三種指標成分標準品 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 後之血漿中濃度-時間曲線圖	96
Figure 16 家兔(No 3, No 4)靜脈注射三種指標成分標準品 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 後之血漿中濃度-時間曲線圖	97

- Figure 17 家兔(No 5, No 6)靜脈注射三種指標成分標準品 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 後之血漿中濃度-時間曲線圖.....98
- Figure 18 六隻家兔靜脈注射三種指標成分標準品 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 後之平均血漿中濃度-時間曲線圖.....99
- Figure 19 家兔(No 1, No 2)靜脈注射黃連解毒湯注射液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 100
- Figure 20 家兔(No 3, No 4)靜脈注射黃連解毒湯注射液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 101
- Figure 21 家兔(No 5, No 6)靜脈注射黃連解毒湯注射液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 102
- Figure 22 六隻家兔靜脈注射黃連解毒湯注射液後 Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之平均血漿中濃度-時間曲線圖..... 103
- Figure 23 家兔(No 1, No 2)口服黃連解毒湯口服液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 104
- Figure 24 家兔(No 3, No 4)口服黃連解毒湯口服液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 105
- Figure 25 家兔(No 5, No 6)口服黃連解毒湯口服液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中濃度-時間曲線圖..... 106
- Figure 26 六隻家兔口服黃連解毒湯口服液後，Berberine、Baicalin 及 Geniposide 之血漿中平均濃度-時間曲線圖..... 107