

## 第四章 結果與討論

### 1. 黃連解毒湯製劑中指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子之 HPLC 定量法

根據施學均<sup>(74)</sup>的實驗表示，將黃連解毒湯成分之黃連、黃芩、黃柏、梔子，分別用磨粉機研成粗粉，以水抽提和酒精抽提，抽提率分別為 11.6% 和 14.3%，再分別做小白鼠與大白鼠之腹腔注射，得到水抽提的 LD<sub>50</sub> 為 1.35g/Kg 和 2.21g/Kg；酒精抽提的 LD<sub>50</sub> 為 0.65g/Kg 和 1.11g/Kg。雖然水抽提率小於酒精抽提率，但是酒精抽提毒性相對增加，故本實驗以水抽提。

迄今為止在文獻報告中，尚不曾看見用 HPLC 分析法同時定量黃連解毒湯中之小蘗鹼、黃芩 及梔子 三種標準品之報告，因此，先做此分析法之探討。本研究的定量分析法，是將製備好的黃連解毒湯注射液或口服液，加入含 1 μg/ml 間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)之乙 溶液，取上清液以氮氣噴吹至乙 完全逸離後，以適當甲醇溶解之。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 顯示黃連解毒湯製劑中之 HPLC 層析圖。

層析圖中黃連解毒湯製劑中三個指標成分小蘗鹼 黃芩 及梔子 波峰分別與其內標準品間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)波峰

之間清晰且穩定，可見本法分離效果良好，具專一性。經使用指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 標準品溶液逐步稀釋後，溶液以 HPLC 法分析，由 Signal 對 Noise 比 3 : 1 為度，本法之偵測極限 (Limit of detection) 在 12.5 ng/ml。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小蘗鹼、黃芩 及梔子 0.05-50.0  $\mu\text{g/ml}$ ，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，黃連解毒湯注射液中每毫升含小蘗鹼 9.54 mg、黃芩 7.22 mg、梔子 3.58 mg 及黃連解毒湯口服液每毫升含小蘗鹼 29.81 mg、黃芩 22.556 mg、梔子 11.191 mg。

## 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黃連解毒湯給藥後取得之血漿檢品，每 200  $\mu\text{l}$  血漿檢品中，小蘗鹼、黃芩、梔子 加入含 1  $\mu\text{g/ml}$  間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)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，以適當甲醇溶解之。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 2 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。

層析圖中黃連解毒湯中三個指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子

波峰與內標準品間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)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：小蘗鹼、黃芩 及 梔子 濃度範圍 0.05-50  $\mu\text{g/ml}$ ，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 6 8)。

本法之偵測極限( Limit of Detection )，經逐步稀釋小蘗鹼、黃芩 及 梔子 三成分在同一標準溶液後分析之，其極限偵測小蘗鹼 黃芩 、 梔子 為 12.5 ng/ml。回收率(Recovery)試驗結果( $n=6$ )，小蘗鹼平均可達  $95.56\pm 3.56\%$ 、黃芩 平均可達  $83.84\pm 3.27\%$ 、梔子 平均可達  $92.58\pm 2.70\%$  (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 )，其最低濃度小蘗鹼、黃芩 及 梔子 均為 0.05  $\mu\text{g/ml}$  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)。

同時含有小蘗鹼、黃芩 及 梔子 三成分之標準血漿檢品液，以三種濃度( 1, 5, 10  $\mu\text{g/ml}$  )於 37 及 -30 下進行安定性試驗，結果如 Table 17 22 及 Figure 9 14 所示；小蘗鹼及 梔子 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。黃芩 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 6 小時之後見到濃度明顯下降，因此檢品解凍後應立即分析。黃芩

中有多種，主要是黃芩，它在一定的溫度、溼度下，能使水解，產生葡萄糖醛酸和兩個元—黃芩素及漢黃芩素。黃芩素結構含有三個鄰位的酚羥基，在空氣中易氧化為類衍生物而呈綠色，黃芩遇冷水後活性增大，這說明保存不當和用冷水浸後的黃芩都能變綠色<sup>(75)</sup>。而在張嘉真<sup>(77)</sup>、胡敏秀<sup>(78)</sup>的實驗中，分別對漢黃芩素與黃芩元所做的安定性試驗，呈現一次降解與二次降解的反應，更加說明黃芩中的有效成分有降解的情形。

由前述幾項分析確效試驗可知，本研究對於同時含小蘗鹼、黃芩及梔子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，可以供黃連解毒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.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

為探討黃連解毒湯在家兔體內之動力學及體內過程，選擇三個指標成分小蘗鹼、黃芩及梔子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：小蘗鹼 10 mg/kg、黃芩 15 mg/kg及梔子 2.5 mg/kg)後，經分析所得血漿中

小蘗鹼、黃芩 及梔子 濃度經時變化數據,如 Table 23-25 與 Figure 15-17 所示。而六隻家兔之血漿中小蘗鹼、黃芩 及梔子 平均濃度變化,分別示於 Table 26 及 Figure 18 中。由 Figure 18 中曲線的斜率可以發現,小蘗鹼、黃芩 及梔子 在家兔靜脈注射後血中濃度下降迅速。觀察各成分之血中濃度變化,由於檢量線之最低濃度為 50ng/ml,發現小蘗鹼、黃芩 及梔子 在 360 分鐘後偵測不到血中濃度。

經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適,發現小蘗鹼、黃芩、梔子 在二室體模式下,均可以得到配適與經 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:

$$\text{Berberine (10mg/kg)} : C_p = 0.982e^{-0.130 t} + 0.951e^{-0.011 t}$$

$$\text{Baicalin (15mg/kg)} : C_p = 10.930e^{-0.146 t} + 0.425e^{-0.009 t}$$

$$\text{Geniposide (2.5mg/kg)} : C_p = 7.781e^{-0.150 t} + 7.781e^{-0.013 t}$$

小蘗鹼(10.mg/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 64.85±5.58 及 191.86±66.53 min., 平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為 21.508±1.724 及 15.022±3.3297 L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為 96.753±13.717 及 104.552±14.680  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 。據陳繼明等人<sup>(69)</sup>之實驗靜脈注射 2 mg/kg 於家兔報告、陳瑞龍<sup>(70)</sup>等人之硫酸小蘗鹼靜脈注射 5 mg/kg 於家兔、賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之指標成份中小蘗鹼 10 mg/kg 報告,實驗結果皆為二室體模式。半衰期( $t_{1/2\beta}$ )分別為 5.28 hr.、1.28 hr.、113 min., 除了陳瑞龍<sup>(70)</sup>等人

與本實驗之  $t_{1/2\beta}$  為 65 min 較接近外，另外兩個數據與本實驗均有差異

黃芩 (15mg/kg)：數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後，平均半衰期( $t_{1/2}$ )為  $80.79\pm 17.16$  及  $205.40\pm 38.87$  min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $14.387\pm 1.392$  及  $17.152\pm 3.674$  L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $123.979\pm 21.509$  及  $112.629\pm 19.972$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  據毛鳳裴等人<sup>(72,73)</sup>對志願者靜脈給藥 40 mg/kg、劉偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯中之指標成份黃芩 (12.7 mg/ml) 靜脈給藥餘家兔體內，實驗結果皆為二室體模式。 $t_{1/2\beta}$ 分別為 180 min 和 78 min，除了劉偉德與本實驗之 80 min 結果相近，另外毛鳳裴等人與本實驗結果不同，可能是劑量上不同以及人和動物的差異。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。

梔子 (2.5mg/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  $54.97\pm 11.98$  及  $263.74\pm 55.19$  min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為  $2.074\pm 0.259$  及  $2.549\pm 0.541$  L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $157.069\pm 25.776$  及  $163.539\pm 19.723$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  據劉明嫻<sup>(68)</sup>的實驗，以 Geniposide 靜脈注射(I.V.)10、50、100 mg/kg 於家兔後，並且認為屬於線性藥動學型態，為二室體模式。但排除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )分別為 0.63 hr.、0.64 hr.、0.74 hr.與本實驗結果稍略不同。

六隻家兔經由耳靜脈注射黃連解毒湯注射液(劑量：小蘗鹼 9.54 mg/kg、黃芩 7.22 mg/kg 及 梔子 3.58 mg/kg)，經分析得知血漿中小蘗鹼、黃芩 及 梔子 濃度經時變化數據，如 Table 27 29 及

Figure 19 21 所示。六隻家兔之小蘗鹼、黃芩 及梔子 平均血漿中濃度變化，分別示於 Table 30 及 Figure 22 中。由 Figure 22 中曲線的斜率可以發現，小蘗鹼、黃芩 及梔子 在家兔靜脈注射後血中濃度下降迅速。觀察各成分之血中濃度變化，由於檢量線之最低濃度為 50ng/ml，發現小蘗鹼在 300 分鐘後偵測不到血中濃度黃芩 及梔子 在 300 分鐘已有 3 隻兔子偵測不到血中濃度，360 分鐘後偵測不到血中濃度。

經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適，發現小蘗鹼、黃芩 及梔子 在二室體模式下，均可以得到配適與經 LAGRAN-P 處理所得之藥動學數據列如：Table 41 46。其黃連解毒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：

$$\text{Berberine (9.54mg/kg)} : C_p = 0.870e^{-0.114 t} + 0.920e^{-0.011 t}$$

$$\text{Baicalin (7.22mg/kg)} : C_p = 4.437e^{-0.101 t} + 0.292e^{-0.006 t}$$

$$\text{Geniposide (3.58mg/kg)} : C_p = 12.185e^{-0.179 t} + 1.065e^{-0.015 t}$$

小蘗鹼(9.54mg/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 60.64±1.30 及 147.47±30.70 min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為 20.870±1.606 及 14.149±2.615 L。平均曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )為 88.213±7.674 及 95.807±9.823  $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$  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，差異性小。賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之注射液中 小蘗鹼(5.506 mg/kg)，平均排除半衰期為 67 min 與本實驗接近。劉

偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯之注射液中小蘗鹼(1.3 mg/kg) , 平均排除半衰期為 152 min 與本實驗相差甚大。

黃芩 (7.22mg/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 118.05±29.90 及 93.63±38.06 min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為 17.413±5.083 及 17.409±17.332 L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為 91.458±17.867 及 93.628±38.057  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  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, 均有顯著的差異性。賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之注射液中黃芩 (6.488g) , 平均排除半衰期為 124min 與本實驗接近。劉偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯之注射液中黃芩 (12.7 mg/kg) , 平均排除半衰期為 61 min 與本實驗相差甚大。

梔子 (3.58mg/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 51.22±18.83 及 153.18± 73.52min。平均穩定狀態分佈體積( $VD_{SS}$ )為 2.375±0.922 及 2.840±1.075 L。平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為 139.336±43.930 及 127.482±47.471  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  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。

家兔在給予黃連解毒湯注射液時發生給完藥後約 1 min, 兔子會有鎮靜的現象, 時間間隔約 5 min, 曾經黃連解毒湯注射液小蘗鹼 29.81 mg/kg 黃芩 22.556 mg/kg 梔子 11.191 mg/kg 予兩隻家兔,



發生鎮靜現象之後，立即在沒有掙扎的情況下死亡。

家兔在給予黃連解毒湯注射液後與指標成分注射液之結果比較，發現黃芩 的排除半衰期延長（由  $80.79 \pm 17.16$  min. 增為  $118.05 \pm 29.90$  min.），小蘗鹼( $64.85 \pm 5.58$  min. vs.  $60.64 \pm 1.29$  min.)、梔子（由  $54.97 \pm 11.98$  min. vs.  $51.22 \pm 18.83$  min.）的排除半衰期沒有明顯改變(Table 57-59)。雖然有部分的參數呈現無差異，但是有差異的參數顯現從指標成分到經煎煮後的黃連解毒湯注射液有藥性上的改變，整體上來說，黃連解毒湯經煎煮後，小蘗鹼的藥動學改變較小，黃芩、梔子 改變較大，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黃連解毒湯口服液(劑量：小蘗鹼 149.05 mg/kg，黃芩 112.78 mg/kg 及梔子 55.95 mg/kg)，經分析得知血漿中小蘗鹼、黃芩 及梔子 濃度經時變化數據，如 Table 31-33 與 Figure 23-25 所示。六隻家兔之小蘗鹼、黃芩 及梔子 平均血漿中濃度變化，分別示於 Table 34 及 Figure 26 中。經 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適，可以得到配適與經 LAGRAN-P 處理所得之藥動學數據列如：Table 47-52。觀察各成分之血中濃度變化，由於檢量線之最低濃度為 50ng/ml，發現小蘗鹼及黃芩 在 480 分鐘後偵測不到血中濃度，梔子 在 420 分鐘後偵測不到血中濃度。

小蘗鹼(149.05mg/kg)：約 123 分鐘到達平均最高血中濃度( $C_{max}$ ) 其值約為  $0.298 \pm 0.062$   $\mu\text{g/ml}$  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  $87.92 \pm 6.40$ ，平均曲線下面積

(AUC<sub>0-∞</sub>)分別為 94.783±17.567 及 95.268±22.470 μg·min/ml 賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之注射液中小蘗鹼(221.656 mg) , 平均排除半衰期為 74 min 與本實驗略小。劉偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯之注射液中小蘗鹼(10.6 mg/kg) , 平均排除半衰期為 114 min 與本實驗相差稍大。陳瑞龍<sup>(70)</sup>等人之硫酸小蘗鹼口服投與 5 mg/kg 的家兔後第二天, 發生肛門大量出血、腸脫垂、潰爛等現象, 繼而死亡。本實驗並無此現象。

黃芩 (112.78mg/kg) : 約 70 分鐘到達平均最高血中濃度(C<sub>max</sub>)其值為 0.465±0.052 μg/ml。數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後, 平均排除半衰期(t<sub>1/2</sub>)為 151.26±16.61 min. , 平均曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)分別為 98.398±14.943 及 127.915±15.1161 μg·min/ml 賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之注射液中小蘗鹼(397.473 mg) , 平均排除半衰期為 15 hr.和劉偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯之注射液中小蘗鹼(59.3 mg/kg) , 平均排除半衰期為 90 min 與本實驗相差甚大。

梔子 (55.95 mg/kg) : 約 84 分鐘到達平均最高血中濃度(C<sub>max</sub>)其值為 0.934±0.223 μg/ml。數據分別經 WINNONLIN 及 LAGRAN-P 程式處理後, 平均排除半衰期(t<sub>1/2</sub>)為 62.70±1.44 min. , 平均曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)分別為 241.972±52.407 及 204.313±53.836 μg·min/ml 據劉明嫻<sup>(68)</sup>的實驗, 以 Geniposide 口服 100 mg/kg 於家兔後, 排除半衰期(t<sub>1/2β</sub>)為 1.925 hr.較本實驗結果大。劉明嫻並宣稱其實驗結果, 口服梔子 後之 Ke 值和靜脈注射的有顯著差異且靜脈 Ke 值較大, 有可能產生"Flip-Flop"的現象。本實驗中, 黃連解毒湯口服液和注射液的梔子 之排除半衰期接近, 故無此現象。

經以統計 One-Way ANOVA 比較所計算出指標成分靜脈注射、黃連解毒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。

#### 4. 黃連解毒湯在家兔體內的生體可用率(F)

為明瞭家兔體內口服黃連解毒湯後的生體可用率，以三個指標成分小蘗鹼、黃芩及梔子之平均曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)數據與靜脈注射後之平均曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)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：

小蘗鹼口服的絕對生體可用率約為 6.88 %。與陳繼明及陳瑞龍等人<sup>(70)</sup>在之報告，小蘗鹼的絕對生體可用率很低約為 1 %，與本實驗結果略有差異。賴錦益<sup>(43)</sup>在三黃瀉心湯之小蘗鹼的絕對生體可用率為 6.54%，與本實驗結果相似。

黃芩口服的絕對生體可用率約為 7.27 %。與毛鳳裴<sup>(72,73)</sup>及賴錦益等人<sup>(43)</sup>在之報告，黃芩的絕對生體可用率分別為 22-36%和 21.17%，與本實驗結果顯著差異。劉偉德<sup>(42)</sup>在葛根芩連湯中黃芩的絕對生體可用率為 4.3%，較本實驗結果小。

梔子口服的絕對生體可用率約為 10.33 %。據劉明嫻<sup>(68)</sup>的實驗

之梔子 (Geniposide)的絕對生體可用率比較，梔子 的口服絕對生體可用率很低，其值為 7.4 % ，較本實驗結果略小。

綜合以上結果，得知黃連解毒湯口服液中的指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 ，在體內的吸收不理想。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。雖然如此，但黃連解毒湯在整個臨床藥理研究上<sup>(12-31)</sup>，證實有其療效作用；由此得知，黃連解毒湯的黃連、黃芩、黃柏及梔子各藥材中，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 法分析黃連解毒湯中指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 在製劑中之定量法

小蘗鹼、黃芩 、梔子 利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6×150mm)層析管，以間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)溶液為內標準品，小蘗鹼、黃芩 於 UV 波長 277 nm 偵測，梔子 於 UV 波長 240 nm 偵測，分析製劑可得良好的分析效果。小蘗鹼、黃芩 、梔子 標準液濃度在 0.05 至 50.0 μg/ml 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$  以上)。故本法足以分析於黃連解毒湯中指標成分品質管制之定量法。

### 2.利用 HPLC 法偵測黃連解毒湯中指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 在血漿檢品中之定量法

a. 小蘗鹼、黃芩 、梔子 利用 Inertsil 5 ODS-2 VERCOPAK (4.6×150mm)層析管，以間羥基苯甲酸(*m*-hydroxy benzoic acid)溶液為內標準品，小蘗鹼、黃芩 於 UV 波長 277 nm 偵測，梔子 於 UV 波長 240 nm 偵測，分析製劑可得良好的分析效果。小蘗鹼、黃芩 、梔子 標準液濃度在 0.05 至 50.0 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。

### 3.黃連解毒湯中小蘗鹼、黃芩 及梔子 靜脈注射後之藥物動力學

黃連解毒湯在家兔靜脈注射給藥之後，指標成分小蘗鹼、黃芩及梔子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，小蘗鹼、黃芩、梔子 遵循二室體模式。在家兔體內中，小蘗鹼的平均排除半衰期約為 60.64 min.、黃芩 的平均排除半衰期約為 118.05 min.而梔子 的平均排除半衰期約為 51.22 min.。

### 4.黃連解毒湯在家兔體內之生體可用率

家兔經口服給予黃連解毒湯後，經由血中藥物濃度測定及藥動學與統計學分析之結果，係遵循二室體模式。在家兔體內中，小蘗鹼生體可用率約為 6.88 %、黃芩 生體可用率約為 7.27 %，梔子 生體可用率約為 10.33 %。

此結果表示黃連解毒湯口服吸收不佳，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。