

# 目 錄

內文目錄.....	I
附表目錄.....	III
附圖目錄.....	VI
中文摘要.....	VIII
ABSTRACT.....	IX

## 內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	3
第一節 阿魏酸的來源植物.....	3
第二節 阿魏酸的藥理作用.....	4
第三節 阿魏酸的理化特性.....	8
第四節 阿魏酸的定量法.....	9
第五節 阿魏酸的藥物動力學相關研究.....	11
第六節 研究動機與目的.....	12
第三章 實驗材料及方法.....	14
第一節 實驗材料.....	14
1. ... 藥品及試劑.....	14
2. ... 儀器及材料.....	14
3. ... 溶液製備.....	17
第二節 實驗方法.....	19
1. ... 阿魏酸之 HPLC 定量分析方法.....	19
A. HPLC 分析條件.....	19
B. 血漿檢品之前處理.....	19
C. 檢量線之製作.....	20
D. 回收率實驗.....	21
E. 精確性試驗.....	21
F. 靈敏度試驗.....	21

G. 安定性試驗.....	22
2. ... 阿魏酸在家兔體內之藥物動力學.....	23
A. 實驗設計.....	23
B. 給藥法及檢品處理.....	25
C. 數據處理及統計方法 .....	26
第四章 結果與討論.....	27
1. ... 阿魏酸在血漿檢品之 HPLC 定量方法.....	27
2. 阿魏酸在家兔體內之藥物動力學.....	28
3. 阿魏酸在家兔體內之生體可用率(F) .....	30
第五章 結 論.....	32
附錄一 .....	73
附錄二 .....	76
參考文獻 .....	77

## 附表目錄

Table 1	Ferulic acid 之 HPLC 定量法文獻整理.....	9
Table 2	Ferulic acid 標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	20
Table 3	Ferulic acid 在靜脈注射投藥實驗中家兔之體重 .....	23
Table 4	Ferulic acid 在靜脈注射實驗中家兔投藥順序及劑量.....	23
Table 5	Ferulic acid 在生體可用率實驗中家兔之體重.....	24
Table 6	Ferulic acid 在生體可用率實驗中家兔之投藥順序及劑量 .....	24
Table 7	Ferulic acid 在家兔血漿中定量分析之回收率(Recovery) 試驗 .....	37
Table 8	Ferulic acid 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性試驗 .....	38
Table 9	Ferulic acid 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性試驗 .....	39
Table 10	Ferulic acid 定量的極限試驗 .....	40
Table 11	Ferulic acid 在家兔血漿中於 25 之安定性試驗 .....	41
Table 12	Ferulic acid 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗.....	41
Table 13	六隻家兔靜脈注射 2 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後 血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ).....	42
Table 14	六隻家兔靜脈注射 10 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後 血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ).....	43
Table 15	六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後 血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	44
Table 16	六隻家兔靜脈注射不同劑量之 Ferulic acid 標準品後平均 血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ).....	45

Table 17	六隻家兔靜脈注射 2 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數 .....	46
Table 18	六隻家兔靜脈注射 10 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數 .....	46
Table 19	六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數 .....	47
Table 20	六隻家兔靜脈注射 2 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	48
Table 21	六隻家兔靜脈注射 10 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	49
Table 22	六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	50
Table 23	生體可用率實驗中六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	51
Table 24	生體可用率實驗中六隻家兔肌肉注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	52
Table 25	生體可用率實驗中六隻家兔口服投與 100 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	53
Table 26	生體可用率實驗中六隻家兔靜脈注射、肌肉注射及口服投與 Ferulic acid 標準品後之平均血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ).... .....	54
Table 27	生體可用率實驗中六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後之血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數.....	55

Table 28	生體可用率實驗中六隻家兔肌肉注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) 經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數.....	55
Table 29	生體可用率實驗中六隻家兔口服投與 100 mg/kg Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ ) 經 LAGRAN-P 程式處理之相關藥動學參數.....	56
Table 30	生體可用率實驗中六隻家兔靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	57
Table 31	生體可用率實驗中六隻家兔肌肉注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	58
Table 32	生體可用率實驗中六隻家兔口服投與 100 mg/kg Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關藥動學參數.....	59
Table 33	六隻家兔靜脈注射不同劑量( 2 . 10 . 50 mg/kg )之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數以 One Way ANOVA 比較之結果.....	60
Table 34	六隻家兔經二次靜脈注射 50 mg/kg 之 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 WINNONLIN 程式處理之相關動力學參數以 t-test 比較之結果.....	61
Table 35	六隻家兔經靜脈注射、肌肉注射及口服投與 Ferulic acid 標準品後血中濃度值( $\mu\text{g/ml}$ )經 LAGRAN-P 程式處理之相關動力學參數以 One way ANOVA 比較之結果 .....	62
Table 36	生體可用率實驗中六隻家兔肌肉注射及口服投藥後之生體可用率 .....	62

## 附圖目錄

Figure 1	Chemical structure of Ferulic acid .....	8
Figure 2	Ferulic acid 之高效液相層析圖(HPLC)圖.....	34
Figure 3	Ferulic acid 定量標準曲線(0.05-100 $\mu\text{g/ml}$ ) .....	35
Figure 4	Ferulic acid 在家兔血漿中於 25 之安定性試驗 .....	36
Figure 5	Ferulic acid 在家兔血漿中於 -30 之安定性試驗 .....	36
Figure 6-1	家兔 ( No. 1 , No. 2 ) 靜脈注射(I.V.)三種劑量 Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖.....	63
Figure 6-2	家兔 ( No. 3 , No. 4 ) 靜脈注射(I.V.)三種劑量 Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖.....	64
Figure 6-3	家兔 ( No. 5 , No. 6 ) 靜脈注射(I.V.)三種劑量 Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖.....	65
Figure 7	六隻家兔靜脈注射三種劑量 Ferulic acid 後之平均血中濃度-時間曲線圖.....	66
Figure 8-1	家兔 ( No. 1 , No. 2 ) 靜脈注射(I.V.)、肌肉注射(I.M.)及口服投與(P.O.) Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖 .....	67
Figure 8-2	家兔 ( No. 3 , No. 4 ) 靜脈注射(I.V.)、肌肉注射(I.M.)及口服投與(P.O.) Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖 .....	68
Figure 8-3	家兔 ( No. 5 , No. 6 ) 靜脈注射(I.V.)、肌肉注射(I.M.)及口服投與(P.O.) Ferulic acid 後之血中濃度-時間曲線圖 .....	69
Figure 9	六隻家兔靜脈注射(I.V.)、肌肉注射(I.M.)及口服投與(P.O.) Ferulic acid 後之平均血中濃度-時間曲線圖.....	70

Figure 10 家兔靜脈注射不同劑量 Ferulic acid 標準品後(2-50 mg/kg)  
平均曲線下面積-給藥劑量取對數曲線圖 .....71

# 中文摘要

阿魏酸是中藥當歸、川芎等有效成分之一，具有抗氧化及抗發炎增強巨噬細胞吞噬作用，抑制血小板凝集等藥理活性。本研究中對於阿魏酸在家兔體內之藥物動力學與生體可用率進行評估。

阿魏酸之血漿檢品經除蛋白後，利用 Merck LiChrospher® 100 RP-18 ( (125 × 4 mm) , 5 $\mu$ m ) 層析管，移動相為氰甲烷：水=13:87 ( pH=3.45 )，流速 1.0 ml/min，以 3-hydroxybenzaldehyde 溶液為內標準品，偵測 UV 波長為 322nm，最低偵測濃度為 0.05  $\mu$ g/ml，回收率為 95 % 以上，同日及間日之精確度試驗其變異係數(C.V.%)均在 10 % 以下，故本法足以應用於阿魏酸之定量分析。

家兔在注射阿魏酸 ( 2、10、50 mg/Kg ) 後，藥物動力學的研究結果顯示，可以二室體模式描述。平均曲線下面積分別為 63.9 333.3 1569.6  $\mu$ g.min/ml；呈線性關係。平均半衰期分別為 31.8、35.4、40.2 分鐘。在肌肉注射 ( 50 mg/Kg ) 後，血中濃度以二室體模式。生體可用率約為 61 %。家兔口服阿魏酸液後，血中濃度以二室體模式配適。口服之生體可用率約為 29 %。



## ABSTRACT

Ferulic acid, an active constituent found in the root or rhizoma of *Angelica sinensis* DIELS. and *Ligusticum wallichii* FRANCH. possesses antioxidative, antiinflammatory and anticoagulant effects. In this study, the pharmacokinetics and bioavailability of ferulic acid in rabbits were evaluated.

A simple high performance liquid chromatographic method involving UV detection was modified for determination of ferulic acid in rabbits plasma. A Lichrospher 100 RP-18 column (125 mm×4 mm, 5 μm) was used as the stationary phase and mobile phase consisted of acetonitrile and phosphoric acid solution (13 : 87, pH = 3.45) with flow rate at 1.0 ml/min. and 3-hydroxybenzaldehyde solution as the internal standard. The UV absorbance monitored 322 nm. After analysis limit of quantitation was 0.05 μg/ml, recovery was 95%. The coefficient for within-run and between-run precision and accuracy was less 10%. These data indicate this modified method was enough for a quantitative analysis of ferulic acid.

The pharmacokinetics of ferulic acid in the rabbit after intravenous bolus administration of various doses (2, 10 and 50 mg/kg) were well described by a two compartment model. The elimination half-lives were 31.8, 35.4 and 40.2 minutes; the mean AUCs were 63.9, 333.3 and 1569.6 μg.min/ml respectively. The results indicated that the pharmacokinetics of ferulic acid after I.V. administration are linear over the 2-50 mg/kg dose range. The bioavailability of ferulic acid in rabbits after I.M. administered of 50 mg/kg dose was 61%. However, after oral administration of 100 mg/kg dose of the same preparation, the bioavailability was only about 29%.