

目 錄

內文目錄.....	I
附表目錄.....	III
附圖目錄.....	XI
中文摘要.....	XV
ABSTRACT.....	XV II

內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	3
第一節 大黃藥材的簡介.....	3
第二節 大黃的藥理研究.....	8
第三節 大黃的毒理研究.....	13
第四節 大黃成分的理化特性.....	15
第五節 中藥指紋圖譜.....	19
第六節 大黃成分之 HPLC 定量法文獻整理.....	22
第七節 大黃成分之藥物動力學相關研究.....	26
第八節 研究動機與目的.....	28
第三章 實驗材料及研究方法.....	31
第一節 實驗材料.....	31

1.藥材.....	31
2.藥品及試劑.....	31
3.儀器及材料.....	32
4.溶液製備.....	34
第二節 實驗方法.....	37
1.指紋圖譜分析方法.....	37
2.大黃萃取液中成分及家兔血漿檢品中之 HPLC 定量方法.....	40
3.大黃萃取液中成分在家兔體內之藥物動力學實驗.....	44
第四章 結果與討論.....	47
1.大黃指紋圖譜之建立及確效.....	47
2.大黃萃取液中成分大黃酚、大黃酸和大黃素之 HPLC 定 量法.....	47
3.家兔血漿檢品中大黃酚、大黃酸和大黃素之 HPLC 定量 法.....	49
4.大黃萃取液中成分大黃酚、大黃酸和大黃素在家兔體內之藥 物動力學.....	51
5.大黃萃取液在家兔體內之生體可用(F)	59
第五章 結 論.....	61

附錄一.....	129
附錄二.....	132
參考文獻.....	133

附表目錄

Table 1 大黃的藥理.....	8
Table 2 大黃酸(Rhein)之 HPLC 定量法文獻整理.....	25
Table 3 大黃素(Emodin)之 HPLC 定量法文獻整理.....	26
Table 4 大黃酚(Chrysophanol)之 HPLC 定量法文獻整理.....	27
Table 5 指紋圖譜梯度沖提分析條件.....	41
Table 6 大黃酚、大黃素、大黃酸標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	43
Table 7 實驗家兔之體重.....	47
Table 8 給予實驗家兔之劑量.....	47
Table 9 家兔靜脈注射大黃素的藥物動力學參數比較.....	55
Table 10 家兔靜脈注射大黃萃取液後大黃素、大黃酸、大黃酚的藥物 動力學參數.....	56
Table 11 家兔口服大黃酸的藥物動力學參數比較.....	58
Table 12 家兔口服大黃素的藥物動力學參數比較.....	59

Table 13	家兔口服大黃酚的藥物動力學參數比較.....	61
Table 14	大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性.I (C.V.<10%).....	67
Table 15	大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 II(C.V.<10%).....	68
Table 16	大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 III(C.V. <10 %).....	69
Table 17	六批大黃的高效液相層析圖中各層析峰之面積.....	69
Table 18	Rhein、Emodin、Chrysophanol 在家兔血漿中定量分析之回 收率(Recovery).....	79
Table 19	Chrysophanol 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性	79
Table 20	Rhein 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性.....	80
Table 21	Emodin 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性.....	80
Table 22	Emodin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性.....	81
Table 23	Rhein 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性.....	81
Table 24	Chrysophanol 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性	82
Table 25	Chrysophanol 的定量極限(Limit of Quantitation).....	82
Table 26	Rhein 的定量極限試驗(Limit of Quantitation).....	83
Table 27	Emodin 的定量極限試驗(Limit of Quantitation).....	83

Table 28	Emodin 在家兔血漿中於 25°C 之安定性.....	84
Table 29	Chrysophanol 在家兔血漿中於 25°C 之安定性.....	84
Table 30	Rhein 在家兔血漿中於 25°C 之安定性.....	85
Table 31	Emodin 在家兔血漿中於-30°C 之安定性.....	85
Table 32	Chrysophanol 在家兔血漿中於-30°C 之安定性.....	86
Table 33	Rhein 在家兔血漿中於-30°C 之安定性.....	86
Table 34	家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值.....	87
Table 35	家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值.....	88
Table 36	家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值.....	89
Table 37	家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin、Chrysophanol 平均濃度值.....	89
Table 38	家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度 值.....	90
Table 39	家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值.....	91

Table 40	家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值.....	92
Table 41	家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin、Chrysophanol 平均濃度值.....	93
Table 42	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度 值.....	94
Table 43	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值.....	94
Table 44	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值.....	95
Table 45	六隻家兔口服大黃抽出液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin、Chrysophanol 平均濃度值.....	96
Table 46	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度 值.....	97
Table 47	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值參數.....	98
Table 48	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值.....	99

Table 49	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin、Chrysophanol 平均濃度值.....	100
Table 50	家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學 參數.....	101
Table 51	家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學 參數.....	101
Table 52	家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學 參數.....	102
Table 53	六隻家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿 中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動 學參數.....	102
Table 54	家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關 藥動學參數.....	103

Table 55	家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關 藥動學參數.....	103
Table 56	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參 數.....	104
Table 57	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參 數.....	104
Table 58	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參 數.....	105
Table 59	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參 數.....	105
Table 60	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關 藥動學參數.....	106

Table 61	家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關 藥動學參數.....	106
Table 62	六隻家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數	107
Table 63	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值 經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數.....	107
Table 64	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數	108
Table 65	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參 數.....	108
Table 66	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關 藥動學參數.....	109

Table 67	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關 藥動學參數.....	109
Table 68	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值 經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數	110
Table 69	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值 經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數	110
Table 70	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數	111
Table 71	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度 值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數	111
Table 72	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關 藥動學參數.....	112

Table 73	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關 藥動學參數.....	112
----------	--	-----

附圖目錄

Figure 1	大黃萃取液之 Photodiode array UV 層析圖(波長 210 nm)	66
Figure 2	大黃萃取液之 Photodiode array UV (波長 254 nm).....	66
Figure 3	大黃萃取液之 Photodiode array UV (波長 280 nm).....	66
Figure 4	大黃萃取液之 Photodiode array UV 層析圖(波長 500 nm)	67
Figure 5	大黃萃取液 HPLC 層析圖 I (C.V. < 10%).....	67
Figure 6	大黃萃取液 HPLC 層析圖 II (C.V. < 10%).....	68
Figure 7	大黃萃取液 HPLC 層析圖 III (C.V. < 10%).....	68
Figure 8	大黃萃取液成分於指紋圖譜中之位置.....	70
Figure 9	大黃萃取液六批層析指紋雷達圖.....	71
Figure 10	大黃萃取液成分 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及 1,8-Dihydroxyanthraquinone 之高效液相層析圖(HPLC)圖	72

Figure 11 大黃萃取液成分 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及 1,8-Dihydroxyanthraquinone 於家兔血漿之高效液相層析圖 (HPLC)圖.....	73
Figure 12 CHRYSOPHANOL 定量標準曲線(10.00~0.08 µg/mL).....	74
Figure 13 RHEIN 定量標準曲線(6.25~0.08 µg/mL).....	74
Figure 14 EMODIN 定量標準曲線(12.5~0.10 µg/mL)	75
Figure 15 Chrysophanol 在家兔血漿中於-30°C 之安定性試驗.....	76
Figure 16 Chrysophanol 在家兔血漿中於 25°C 之安定性試驗.....	76
Figure 17 Rhein 在家兔血漿中於-30°C 之安定性試驗.....	77
Figure 18 Rhein 在家兔血漿中於 25°C 之安定性試驗.....	77
Figure 19 Emodin 在家兔血漿中於-30°C 之安定性試驗.....	78
Figure 20 Emodin 在家兔血漿中於 25°C 之安定性試驗.....	78
Figure 21 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖.....	113
Figure 22 家兔靜脈注射大黃萃取(508.8 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖.....	114
Figure 23 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖.....	115

Figure 24	家兔口服大黃萃取(508.8 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線 圖.....	116
Figure 25	家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線 圖.....	117
Figure 26	家兔口服大黃萃取(2544 mg/kg)液後之平均血漿中濃度對數 -時間曲線圖.....	118
Figure 27	家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線 圖.....	119
Figure 28	家兔口服大黃萃取(5088 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線 圖.....	120
Figure 29	家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	121
Figure 30	家兔靜脈注射大黃萃取(508.8 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	122

Figure 31 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	123
Figure 32 家兔口服大黃萃取(508.8 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	124
Figure 33 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	125
Figure 34 家兔口服大黃萃取(954mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	126
Figure 35 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	127
Figure 36 家兔口服大黃萃取(5088 mg/kg)液後之平均血漿中 Rhein、 Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖.....	128

中文摘要

大黃是常用中藥之一，其藥理作用有瀉下、抗菌、利膽、止血、抗腫瘤、利尿、保肝和降低膽固醇等。本實驗為探討家兔經由靜脈注射與口服大黃萃取液後大黃素、大黃酸、大黃酚之藥物動力學及生體可用率。首先建立大黃藥材之層析指紋圖譜以保證大黃藥材品質。其次建立同時定量三種成分之高效液相層析法。本實驗開發的分析條件，包括層析管柱為Merck LiChrospher 100 RP-18e column (125 mm x 4 mm) endcapped, (5 μ m)，移動相為甲醇(75%)：0.2%磷酸水(15%)，內標準品為1,8-dihydroxyanthraquinone。於紫外光波長254 nm下偵測，分析時間為35分鐘，可以定量血漿檢品中三種成分並驗證具選擇性、精確性及安定性。

在藥物動力學的研究中，六隻家兔在試驗設計下，進行大黃萃取液靜脈注射及口服給藥。家兔在給予大黃萃取液靜脈注射劑量508.8 mg/kg後，血漿中大黃素、大黃酸、大黃酚的藥物動力學行為呈現二室模式。在家兔體內中，大黃素的平均排除半衰期約為 297.91 ± 15.04 min，平均穩定狀態分佈體積為 5.626 ± 0.120 ，平均曲線下面積為 704.700 ± 16.340 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。、大黃酸的平均排除半衰期約為 201.23 ± 26.23 min，

平均穩定狀態分佈體積為 11.671 ± 1.431 L。平均曲線下面積為 342.733 ± 2.867 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。而大黃酚的平均排除半衰期約為 606.04 ± 86.34 min，平均穩定狀態分佈體積為 9.541 ± 0.860 L。平均曲線下面積為 496.365 ± 37.664 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。家兔口服大黃萃取液後，三種成分之相對生體可用率分別約為77.9%、48.1%、32.4%。

Abstract

Rhubarb is one of traditional Chinese medicine, possesses diarrhea, antibacterial, stypsis, anticancer and reduces cholesterol effect. Emodin, rhein, chrysophanol are major components in rhubarb. In this study, pharmacokinetic studies of emodin, rhein and chrysophanol in rabbits after intravenous and oral administration of Rhubarb extracts were evaluated. The emodin, rhein and chrysophanol level were determined plasma by an self-developed high-performance liquid chromatographic. By use an LiChrospher 100 RP-18e column (125 x 4 mm) endcapped (5 μ m) and methanol / 0.2 % phosphate 15% (75:25, pH=2.8) as mobile phase. The internal standard was 1,8-dihydroanthraquinone and detection was made using an UV detector at 254nm. From validated date indicates this method was enough for the quantitative analysis of emodin, rhein and chrysophanol in plasma sample.

After IV administration of the rhubarb extracts (508.8mg/kg) to the rabbits, the plasma levels-time profiles of emodin, rhein and chrysophanol were adequately described by an two-compartment open model. Emodin, rhein and chrysophanol were cleared from plasma with the half-lives of 297, 201 and 606 mins and total clearance of 16, 120 and 12 ml/min, respectively.

After oral administration the rhubarb extract (5088 mg/kg) to the rabbits, the plasma levels-time profile of emodin, rhein and chrysophanol were also described by an two compartment open model.

The absolute bioavailability of emodin, rhein and chrysophanol of the rhubarb extracts were 77.9%, 48.1% and 32.4% respectively.

These finding indicated a significantly high concentration of emodin, rather than oral administration emodin only, was present in the plasma after oral administration of rhubarb extract.