

中國醫藥大學 藥物化學研究所
碩士論文

指導教授：劉正雄 教授

鹽酸川芎嗪在家兔之藥物動力學研究

Pharmacokinetic studies of tetramethylpyrazine hydrochloride
in Rabbits

研究生：葉尚柏

中國醫藥大學藥物化學研究所
中華民國 95 年 6 月

目 錄

內文目錄.....	I
附表目錄.....	III
附圖目錄.....	V
中文摘要.....	VII
ABSTRACT.....	VIII

內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	2
第一節 川芎的介紹.....	2
第二節 川芎嗪的介紹.....	4
第三節 鹽酸川芎嗪的理化特性.....	6
第四節 川芎嗪的藥理活性.....	7
第五節 川芎嗪定量法之文獻整理.....	12
第六節 研究動機與目的.....	17
第三章 實驗材料及方法.....	18
第一節 實驗材料.....	18
1. 藥品及試劑.....	18
2. 儀器及材料.....	18
3. 溶液配製.....	21

第二節 實驗方法.....	22
1. 鹽酸川芎嗪在血漿檢品中的 HPLC 定量分析方法.....	22
2. 鹽酸川芎嗪在家兔體內之藥物動力學實驗.....	27
第四章 結果與討論.....	30
1. 鹽酸川芎嗪在血漿檢品中之 HPLC 定量法.....	30
2. 鹽酸川芎嗪在家兔體內之藥物動力學.....	31
第五章 結論.....	36
附錄一.....	64
附錄二.....	66
參考文獻.....	68



附表目錄

表 1	鹽酸川芎嗪在血漿中 HPLC 定量法之文獻整理.....	12
表 2	鹽酸川芎嗪在 Tsai, TH 等人研究之數據整理.....	14
表 3	文愛東等人在血瘀症大鼠的藥動數據.....	15
表 4	鹽酸川芎嗪標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	24
表 5	IV 實驗家兔之體重(N=6).....	27
表 6	IV 實驗家兔之劑量.....	27
表 7	口服投予鹽酸川芎嗪之家兔體重.....	29
表 8	家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪 20、40mg/kg 後的藥物動力學參數比較.....	33
表 9	鹽酸川芎嗪在家兔血漿中 HPLC 定量法之回收率試驗.....	40
表 10	鹽酸川芎嗪在家兔血漿中 HPLC 定量法之(-30°C)同日內 (Intraday)試驗.....	41
表 11	鹽酸川芎嗪在家兔血漿中 HPLC 定量法之(-30°C)間日內 (Interday)試驗.....	42
表 12	鹽酸川芎嗪在家兔血漿中 HPLC 定量法的定量極限試驗 (Limit of Quantitation).....	43
表 13	鹽酸川芎嗪於 25°C 下在家兔血漿中之安定性試驗.....	44
表 14	鹽酸川芎嗪於-30°C 下在家兔血漿中之安定性試驗.....	45
表 15	家兔靜脈注射 TMP (劑量 20 mg/kg)後的血漿濃度值 (µg/ml).....	47
表 16	家兔靜脈注射 TMP (劑量 40 mg/kg)後的血漿濃度值 (µg/ml).....	48

表 17 家兔靜脈注射二種不同劑量的($\mu\text{g/ml}$)後平均血漿濃度值 ($\mu\text{g/ml}$).....	49
表 18 家兔口服投予鹽酸川芎嗪(劑量 50 mg/kg)後的血漿濃度值 ($\mu\text{g/ml}$)	50
表 19 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(劑量 20 mg/kg)後的血漿中濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥物動力學參數.....	51
表 20 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(劑量 40 mg/kg)後的血漿中濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥物動力學參數.....	52
表 21 家兔口服投予鹽酸川芎嗪(劑量 50 mg/kg)後的血漿中濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥物動力學參數.....	55



附圖目錄

圖 1. 鹽酸川芎嗪的合成步驟.....	5
圖 2. 鹽酸川芎嗪的結構式	6
圖 3. 鹽酸川芎嗪的代謝途徑.....	15
圖 4. 鹽酸川芎嗪代謝物的結構.....	16
圖 5. 鹽酸川芎嗪在血漿中之高效液態層析.....	38
圖 6. 鹽酸川芎嗪之定量標準曲線圖.....	39
圖 7. 鹽酸川芎嗪於 25°C 下在家兔血漿中之安定性試驗.....	46
圖 8. 鹽酸川芎嗪於 -30°C 下在家兔血漿中之安定性試驗.....	46
圖 9. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(20 mg/kg)後之血漿中濃度-時間曲線 圖.....	53
圖 10. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(40 mg/kg)後之血漿中濃度-時間曲線 圖.....	54
圖 11. 家兔口服投予鹽酸川芎嗪(50 mg/kg)後之血漿中濃度- 時間曲線圖.....	56
圖 12. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(20 mg/kg)後血漿中濃度對數-時間曲 線圖.....	57
圖 13. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(40 mg/kg)後血漿中濃度對數-時間曲 線圖.....	58
圖 14. 家兔口服投予鹽酸川芎嗪(50 mg/kg)後血漿中濃度對數-時間曲 線圖.....	59

圖 15.六隻家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪兩種劑量後之平均血漿濃度與時間曲線圖.....	60
圖 16.六隻家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪兩種劑量後之平均血漿濃度對數與時間曲線圖.....	61
圖 17.六隻家兔口服投予鹽酸川芎嗪劑量(50mg/kg)後之平均血漿濃度與時間曲線圖.....	62
圖 18. 六隻家兔口服投予鹽酸川芎嗪劑量(50mg/kg)後之平均血漿濃度對數與時間曲線圖.....	63
附錄一.....	64
附錄二.....	66
參考文獻.....	68



中文摘要

鹽酸川芎嗪是中藥川芎根莖中的有效成分，具有抗血小板作用、抗血栓形成、調整血脂及抗動脈粥狀硬化、對肺水腫的預防作用、對肺氣腫的防治作用、抗腫瘤作用、抗氧化作用等藥理活性。本研究係對於鹽酸川芎嗪在家兔體內之藥物動力學進行探討。鹽酸川芎嗪在家兔血漿檢品中之分析，是利用已開發的高效液相層析法進行修改後測定。採用 Merck LiChrospher® 100 RP-18e 層析管柱(250×4 mm)，移動相為甲醇:水(50:50)，流速 1.0 ml/min，以 7-hydroxycoumarin 為內部標準品，UV 偵測波長為 280 nm。最低偵測濃度為 0.05 µg/ml，回收率為 94% 以上，同日及間日之精確性試驗其變異係數(C.V.%)均在 10% 以下，故本法可以應用於體液中鹽酸川芎嗪之定量分析。鹽酸川芎嗪以兩種不同劑量(20、40 mg/kg)在六隻家兔進行靜脈注射之藥物動力學研究。發現鹽酸川芎嗪在家兔之經時變化，呈現二室模式。鹽酸川芎嗪的平均半衰期 $T_{1/2(\beta)}$ 依次為 36.9 ± 2.4 、 38.6 ± 7.6 min；平均穩定狀態分布體積分別為 14.400 ± 1.474 與 17.286 ± 1.447 L；平均曲線下面積約為 238.988 ± 36.633 、 403.056 ± 53.573 µg·min/ml。鹽酸川芎嗪以劑量 50mg/kg 在家兔(N=6)進行口服給藥之藥物動力學研究，發現鹽酸川芎嗪的平均曲線下面積約為 201.325 ± 83.254 µg·min/ml，平均半衰期 $T_{1/2}$ 為 142.4 min。相關結果可以提供未來製劑學研究及一般使用者吸收方面資料等參考。

ABSTRACT

Tetramethylpyrazine, an active constituent found in the rhizome of *Ligusticum chuanxiong Hort*, possesses anti-platelet, anti-atherosclerosis, anti-thrombus synthesis, emphysema prevention, anti-pulmonary edema, anticoagulant, antitumor, and antioxidation effect. In this study, the pharmacokinetics of tetramethylpyrazine in rabbits were evaluated. A simple high performance liquid chromatographic method involving UV detection was modified for determination of tetramethylpyrazine in rabbits plasma. A Merck LiChrospher 100 RP-18e (250×4 mm) column was used as the stationary phase and mobile phase of methanol:water(50:50) and flow rate at 1.0 ml/min, and 7-hydroxycoumarin solution as the internal standard. The UV absorbance was monitored 280nm. The limit of quantitation was 0.05 µg/ml, recovery was 94 %. The coefficient for intraday and interday precision and accuracy was less 10 %. Their data indicates this modified method was enough for a quantitative analysis of tetramethylpyrazine. The pharmacokinetics of tetramethylpyrazine in the rabbit after intravenous bolus administration of various doses (20、40mg/kg) were well described by two compartment open model. The elimination half-lives were 36.9 ± 2.4 and 38.6 ± 7.6 min, respectively; mean volume of distribution were 14.400 ± 1.474 and 17.286 ± 1.447 L, respectively; the area under the plasma level-time curve were about 238.988 ± 36.633 and 403.056 ± 53.573 µg · min/ml, respectively. The pharmacokinetics of tetramethylpyrazine after oral administration (50mg/kg) to rabbits also

exmined. The mean area under the serum concenteration curve (AUC) were $201.325 \pm 83.25 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$. The mean half-life ($T_{1/2}$) were 142.4 min. The oral bioavailability was about 40 %. These result may be useful in support of the dosage forms design and provide to general use information.



鹽酸川芎嗪在家兔體內之藥物動力學研究

第一章 緒言

藥物動力學的研究主要在探討藥物在生物體內，有關吸收、分布、代謝及排泄之經時變化。藥物動力學的研究已成為藥物產品提交衛生主管機關申請許可之必備資料。因為它的研究成果可以提供有關藥物的血中濃度、體內半衰期、分布狀況以及生體可用率等資訊，對於製劑處方的研究，品質，臨床的給藥控制，有直接的參考價值。

近數十年來，隨著藥物分析技術的進步，也促進了中草藥之藥物動力學的研究發展，啟發了對於中藥傳統成分或製劑，進行藥物動力學及生體可用率評估的研究動機。經由近年來的實驗證明，對於有效成分明確的中藥，只要有適當的定量方法，一樣可以進行藥物動力學的相關研究。

對傳統中藥的成分進行藥物動力學研究，可以探討中藥在體內的動態。由於藥物分析方法的進步，更加速這一方面研究的進展。本研究是對中藥川芎之有效成分之一，鹽酸川芎嗪，進行在家兔體內之藥物動力學研究。首先對鹽酸川芎嗪的血中濃度分析方法進行研究，進而尋找出一種靈敏度高、準確性好且專一性的分析方法，供血漿檢品中鹽酸川芎嗪之定量。其次將探討其在家兔體內之藥物動力學行為。

第二章 總論

第一節 川芎的介紹

川芎為繖形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong Hort* 的乾燥根莖。原名芎藭，又名胡芎、台芎、西芎等。使載於神農本草經⁽¹⁾，被列為上品，為常用中藥。《本草綱目》記載：蜀地少寒，清明後宿根生苗，分其枝橫埋之，則節節生根⁽²⁾。八月根下使結芎藭。川芎以四川灌縣、崇慶縣產量大，品質優，長期以來以四川栽培的川芎品質最好。

川芎味辛，性溫。據神農本草經記載，川芎主治“中風入腦、頭痛、金瘡、婦人血閉無子”⁽¹⁾。由此可見，川芎在當時已廣泛應用於內、外、婦科等疾病上。

川芎的化學成份研究始於 30 年代，1936 年曾從川芎的揮發油中萃取出 α 、 β -不飽和- γ -丁內酯，同時還發現川芎對生物鹼試劑有強陽性反應。70 年代，隨著對活血化淤藥研究的廣泛發展，川芎被應用於治療新腦血管疾病，並擁有很好的臨床療效，因此，川芎開始引起人們的廣泛重視，對川芎的研究也跟著活躍起來。

川芎內含的化學成分非常複雜，目前從中分離出的化合物已有四十幾種之多⁽³⁾。已分離出來的生物鹼^(4,5)有川芎嗪(即四甲基吡嗪 tetramethylpyrazine) ，*L*-isobutyl-*L*-Valine anhydride 、Perlolirine 、uracil 、Trimethylammonium hydrochloride 、choline hydrochloride; 酚類

化合物^(6.7.8)有: chuanxiongol、ferulic acid、chrysophanol、等;內酯類
化合物⁽⁹⁾有:butylphthalide、ligustilide 等;萜類化合物⁽⁹⁾有 spathulenol
等。



第二節 川芎嗪的介紹

川芎嗪的來源分為天然與合成兩種，天然的川芎嗪主要是來至於川芎的根莖的萃取，但因其易昇華(22°C)，且不易溶於水，為了方便儲存與臨床上的運用，而將其以合成的方式製成鹽酸鹽。

川芎嗪的萃取

取川芎的根莖並將其粉碎⁽¹⁰⁾，乙醇回流，將乙醇萃取液減壓濃縮，放冷後除去糖與油，在水浴上蒸除殘餘的乙醇，加熱水溶解，冷卻後用乙醚提取，在將乙醚萃取液用 2 mol/L 的硫酸提取，酸液經飽和碳酸鈉鹼化至 PH 9~10，再用氯仿提取，減壓濃縮後取得粗膏。以上步驟重覆處理，將總粗膏溶於 2mol/L 硫酸，用濃氨水調整 PH 值至 10 左右，再用氯仿抽提，減壓除去氯仿，得到所有(總)生物鹼，取總生物鹼用石油醚(60~90°C)溶解，在減壓蒸去石油醚，變得橙黃色黏稠浸膏。經鹼性氧化鋁層柱分離，取石油醚-氯仿(8:2)的洗脫液部分，回收洗脫液溶劑，得到粗結晶在用昇華法再結晶，直到取得無色針狀結晶就是川芎嗪。

川芎嗪(TMP)是川芎生物鹼中的活性成分之一。但因其易昇華(22°C)，且不易溶於水，為了方便儲存與臨床上的運用，將其以合成方式製成鹽酸鹽。

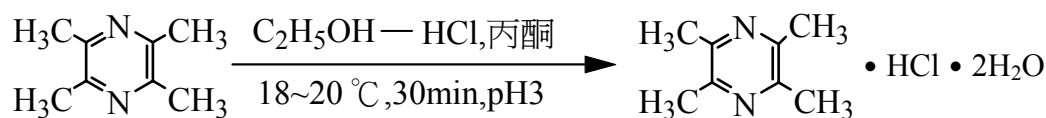
鹽酸川芎嗪的合成方法

川芎嗪合成方法中，據文獻報告中指出只要有(1)丁炔醇路徑(2)氨基丁醇路徑(3)丁二醇路徑(4)丁二酮雙肼路徑(5) β -溴代乙酰丙酸和氯置於反應管中，加熱至 120~130°C 得四甲基吡嗪(6)丁酮路徑⁽¹¹⁾。

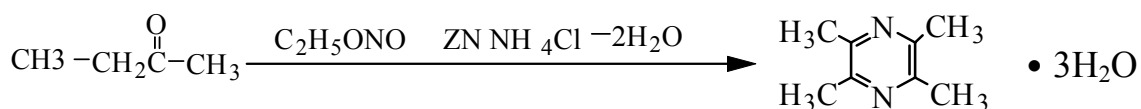
在工業研究的基礎下，採用了適用於工業生產的丁酮路徑^(11、12)，以丁酮為原料，在醋酸存在下硝化丁二酮肼，用鋅粉還原縮合得四甲基吡嗪後，以鹽酸乙醇製成鹽類。現今生產合成方法中分為兩步法⁽¹¹⁾與一步法⁽¹²⁾，產率皆在 30% 左右，但一步法操作較為簡單，反應週期可以縮短。

圖 1.

兩步法⁽¹¹⁾



一步法⁽¹²⁾

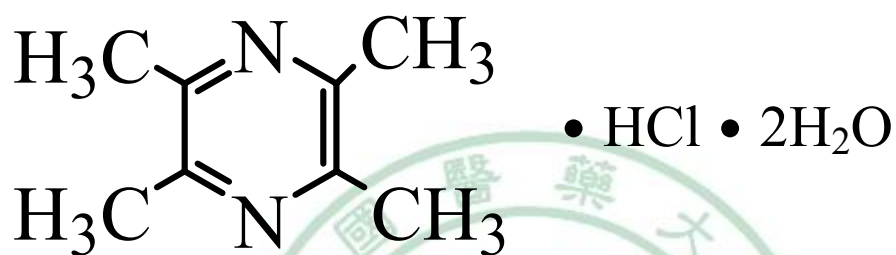


第三節 鹽酸川芎嗪的理化特性

Tetramethylpyrazine hydrochloride 的理化性質⁽¹³⁾

A. 化學名:2,3,5,6-tetramethylpyrazine hydrochloride

B. 結構式(圖 2):



C. 分子量:208.69

D. 分子式: $C_8H_{12}N_2HCl \cdot 2H_2O$

E. 性狀:本品為白色或類白色結晶性粉末，氣味獨特，味苦。在水中易溶，在乙醇或氯仿中可溶，在苯中難溶。熔點為 87~90℃。

F. 乾燥失重:取本品置於五氧化二磷真空乾燥器中乾燥 24 小時，減失重量應為 16.5%~17.5%。

G. 熾灼殘渣:不得超過 0.1%。

第四節 川芎嗪的藥理活性

一. 抗血小板作用

川芎嗪對 ADP、膠原、凝血酶誘導的血小板聚集均有明顯的抑制作用⁽¹⁴⁾，並對已聚集的血小板有解聚作用，能降低血小板對 ADP 誘導所產生的電泳減緩作用⁽¹⁵⁾，降低血小板對 ADP 的敏感性，抑制血小板聚集，降低血小板表面活性，抑制血液循環中的血小板活化，對抗凝血酶誘導的單核細胞和血小板之間的聚集⁽¹⁶⁾。其主要作用機轉如下：

- (1) 調節 TXA₂-PGI₂ 系統：王碩仁⁽¹⁷⁾在富含血小板的血漿中，加入川芎嗪後，TXA₂ 引起的血小板聚集明顯的受到抑制。體外試驗顯示，3mg/ml 川芎嗪對 TXB₂ 生成的抑制率達 99.34%^(17,18)。川芎嗪還能對抗 TXA₂ 的活性，抑制花生四烯酸、凝血酶誘導血小板丙二醛的生成與釋放。
- (2) 對血小板內 cAMP 含量的影響：吳國貞⁽¹⁹⁾在離體大鼠新機上透過川芎嗪抑制 cAMP 磷酸酯酶活性，使血小板內 cAMP 含量增加近一倍⁽¹⁹⁾，進而抑制血小板的聚集與釋放，川芎嗪還能顯著的增加血漿中 cAMP 的含量。
- (3) 對 Ca²⁺ 的影響：丁克宏⁽²⁰⁾等人在體外血漿中發現川芎

嗪能活化血小板膜上的鈣離子幫浦，使血小板內的 Ca^{2+} 濃度降低，阻斷 Ca^{2+} 對血小板的激活⁽²⁰⁾。

- (4) 對 PI 代謝的影響：丁克宏⁽²⁰⁾ 等人將川芎嗪與血漿預先混合，在加入凝血酶後發現 PIP_2 和 PA 含量均明顯減少，但與 PIP 和 PI 的量無影響。由此認為 PIP_2 減少可能是由於其合成被川芎嗪抑制所致。 PIP_2 是 IP_3 和 DG 兩個第二信息的前驅物質， PIP_2 的減少，必將影響到這兩個信息的產生，進而影響到細胞內訊息的傳遞，導致血小板的分泌和聚集受到抑制⁽²⁰⁾。

二. 抗血栓形成作用

姜國輝⁽²¹⁾ 與楊銳⁽²²⁾ 等人在試驗中發現，川芎嗪對正常人凝血過程中的凝血活酶和凝血酶的生成及活性有明顯的抑制作用⁽²¹⁾，且隨藥物濃度的增加抑制作用更加強⁽²²⁾。川芎嗪對纖維溶解酶原無直接的活化作用，但能加速或增加尿激酶對纖維溶解酶原的激活作用或增強纖維溶解酶對纖維蛋白的降解作用⁽²²⁾，所以川芎嗪不但可以阻止血栓形成，也可使已形成的血栓溶解^(21,22)。

三.調整血脂及抗動脈粥狀硬化

王志華⁽²³⁾等人為了觀察川芎嗪對家兔主動脈粥狀硬化狀態及血清中膽固醇、三酸甘油酯與血漿內皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 變化的影響。結果表明，在餵食高脂飼料的家兔身上每天投與川芎嗪 100mg，可使主動脈內膜增厚明顯減輕⁽²⁴⁾，動脈內粥狀硬化部位面積減少，同時使血漿中膽固醇和血漿內皮素-1 的濃度變低，但未見對血漿中三酸甘油只有明顯降低的作用^(23,24)。

四.對肺水腫的預防作用

在戴順齡⁽²⁵⁾等人的實驗中發現，預先靜脈注射川芎嗪 120mg/kg 後可使大鼠的存活率明顯的提高，生存時間明顯的增長，肺重量係數明顯低下降，顯微鏡下可見肺水腫組的肺組織正常結構破壞，間質及肺泡充滿大片水腫液、充血、出血、間質增寬，而川芎嗪預防組的肺組織基本結構正常，未見水腫液，微血管輕度充血，間質略增寬，炎性細胞浸潤少見⁽²⁵⁾。

五.對肺氣腫的防治作用

據李長城⁽²⁶⁾等人，在體內外實驗均證明川芎嗪對肺氣腫具有一定的防治作用。體外試驗發現川芎嗪對彈性蛋白酶有明顯的抑制作用⁽²⁶⁾。川芎嗪對在體彈性蛋白酶肺氣腫動物模式具有良好的預防和治療作用，使用川芎嗪後，電子顯微鏡下可見肺氣腫病變明顯

減輕，肺內彈性蛋白結構基本正常，呈索條狀或片狀，並與膠原纖維伴隨，肺內其他結構也基本正常⁽²⁷⁾。

六.對泌尿系統的影響

據朱陵群⁽²⁸⁾等人，用電磁流量計及輸尿管集尿法研究川芎嗪對兔腎血流量及利尿作用的影響，結果表明，川芎嗪 5~10mg/kg 靜脈注射顯著增加腎血流量及尿量⁽²⁸⁾，其作用隨藥物劑量增加而加強，川芎嗪能有效低減輕家兔實驗性膜性腎小球腎炎基底膜的損傷，減少滲出，阻抑新月體的形成⁽²⁸⁾，從而使蛋白尿減少，改善腎功能而使病變減輕。

七.抗腫瘤作用

據劉錦蓉⁽²⁹⁾等人，以川芎嗪 20mg/kg 連續灌胃 18 天，能顯著抑制 B16-F10 黑素瘤的人工肺轉移，在以放射免疫法測定後發現川芎嗪在降低小鼠肺轉移的同時，也可降低血漿 TXB₂ 的含量，以同位素摻入法測定後，發現川芎嗪能增強正常及荷瘤小鼠脾臟 NK 細胞活性，且能拮抗環磷胺對 NK 細胞活性的抑制作用⁽²⁹⁾。

八.抗氧化作用

據張連元⁽³⁰⁾等人，在創傷的家兔上發現川芎嗪能防治臟器缺血再灌注時氧自由基所致的損傷，在減輕創傷家兔組織損傷時，血漿

和組織中之質過氧化物丙二醇的含量會降低⁽³⁰⁾。體外化學分光法測定表示，川芎嗪對人血多形合白細胞受 PMA 刺激產生活性氧的過程有抑制的作用，對黃嘌呤-黃嘌呤氧化酶系統所產生的超氧陰離子自由基有清除作用⁽³¹⁾。鹽酸川芎嗪注射液 200~800mg/kg，能顯著提高老齡小鼠紅細胞中 SOD 活性，降低心、肝中過度氧化的脂類含量⁽³²⁾。

九.放射增敏和放射保護作用

川芎嗪能明顯抑制纖維細胞成長與增殖⁽³³⁾，對放射引起的纖維組織增生、肺纖維化、皮膚纖維化和放射性腸黏結等均有明顯的抑制作用。

十.毒副作用

據徐軍⁽³⁴⁾等人的研究中，在小鼠每日口服川芎嗪 5 或 10mg/kg，連續 4 週，動物體重、血液、肝腎功能和病理組織檢查均未見明顯異常，對狗急性毒性試驗對心、肝、腎、肺、血液系統均無損害，無溶血現象。小鼠靜脈給予川芎嗪致死，其毒性表現為呼吸困難，呼吸抑制而死亡⁽³⁴⁾。

第五節 川芎嗪定量法之文獻整理

定量分析中藥材及製劑中所含的川芎嗪之定量方法，有高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography)^(35.36.37.38.39)、質譜液相層析法⁽⁴⁰⁾，其中以高效液相層析法所需的檢品量少，準確性及靈敏度高，操作方便，是目前測定川芎嗪含量常用的方法。曾經發表過的文獻整理如下：

表一.川芎嗪在血漿中之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相	檢測波長 (nm)	流速 (ml/min)
Qi X ⁽³⁵⁾ 等	YMG C ₁₈ (4.6 mm ×20cm)	甲醇-水=35:65 (Adjusted to PH 5 with phosphoric acid)	280	1
黃熙 ⁽³⁶⁾ 等	Shim-Pack CLC-ODS (5 μm,6 mm×150 mm)	甲醇-水=72:28	280	1
蔣芝榮 ⁽³⁷⁾	ODS 柱 10μm(填料) 色譜柱(4mm×250mm)	甲醇-水=52:48	292	1
高鳳英 ⁽³⁸⁾	Shim-Pack	甲醇-水=61:39	285	1

等	CLC-ODS (5 μ m, 6 mm \times 150 mm)			
張立坤 ⁽³⁹⁾ 等	YMG C ₁₈ (4.6 mm \times 30cm)	甲醇-水(1%醋酸)=35:65 PH 4	280	1
Tsai TH ⁽⁴⁰⁾ 等	Cosmosil 5 C ₁₈ (5 μ m, 4.6mm \times 250mm)	甲醇-水=50:50 (Adjusted to PH 3 with orthophosphoric acid)	280	1
Qi M ⁽⁴¹⁾ 等	LC-mass C ₁₈	甲醇-水-acetic acid=50:50:0.6	m/z 137.2	1
Ding M ⁽⁴²⁾ 等	Nova-Pak C18 column(150 \times 3.9mm)	甲醇-水-35% acetic acid(35:65:0.5)	290	0.8

近代川芎嗪藥物動力學的研究概況:

據 Tsai TH 等人⁽⁴³⁾研究，採用 Cosmosil 5 C18 column(250 \times 4.6mm, particle size 5 μ m). 移動相為 甲醇:水=50:50 PH3.0 adjusted by orthophosphoric acid 的 HPLC 分析法，檢測波長為 280nm，流速為 1.0ml/min，以川芎嗪靜脈注射 2、5、10mg/kg 於大鼠後，川芎嗪靜脈注射藥物動力學符合二室開放模式，藥物

動力學數據如下⁽⁴³⁾:

表二:

Pharmacokinetic parameters of tetramethylpyrazine administered to rat (2,5,10mg/kg)⁽⁴³⁾

parameter	Dose (mg/kg)		
	2	5	10
A($\mu\text{g/mL}$)	1.21 \pm 0.35	3.73 \pm 0.55	5.94 \pm 0.89
B($\mu\text{g/mL}$)	0.70 \pm 0.14	2.74 \pm 0.37	3.89 \pm 0.98
$\alpha(\text{min}^{-1})$	0.29 \pm 0.04	0.11 \pm 0.01	0.10 \pm 0.03
$\beta(\text{min}^{-1})$	0.038 \pm 0.005	0.032 \pm 0.002	0.026 \pm 0.00
$t_{1/2\alpha}(\text{min})$	2.6 \pm 0.3	6.4 \pm 0.7	9.2 \pm 2.0
$t_{1/2\beta}(\text{min})$	19.7 \pm 3.1	21.6 \pm 1.1	28.0 \pm 3.4
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	23.1 \pm 3.0	118.4 \pm 4.3	227.0 \pm 18.5
CL(L/min)	92 \pm 11	42 \pm 2	45 \pm 3

據黃志力⁽⁴⁴⁾等人在大鼠中靜脈注射的藥物動力結果:

大鼠按 30mg/kg 靜脈注射川芎嗪, 其藥動參數為 $t_{1/2\alpha}$ 0.1441h、

$t_{1/2\beta}$ 1.6953h、 K_{21} 2.285 h^{-1} 、 K_{10} 0.8605 h^{-1} 、 K_{12} 2.0723 h^{-1} 、

AUC83.3660mg \cdot h/L、CL 0.3597 L/min. 其大鼠體內藥代動力學

呈現開放式二次模式。

據文愛東⁽⁴⁵⁾等人，在血瘀症大鼠口服投與磷酸川芎嗪 10mg/kg 得

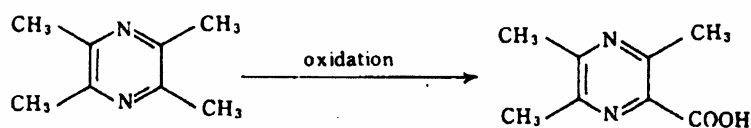
到的藥動參數如下表 3:

parameter	正常組	血瘀組
$K_{21} (h^{-1})$	0.8400	-----
$K_{12} (h^{-1})$	1.9070	-----
$K_{10} (h^{-1})$	1.0790	-----
$t_{1/2}$		3.3625
$t_{1/2\alpha}(h)$	0.2086	-----
$t_{1/2\beta}(h)$	2.7332	-----
AUC($\mu g \cdot h/L$)	4.0970	18.7436

川芎嗪的體內代謝與生物轉換

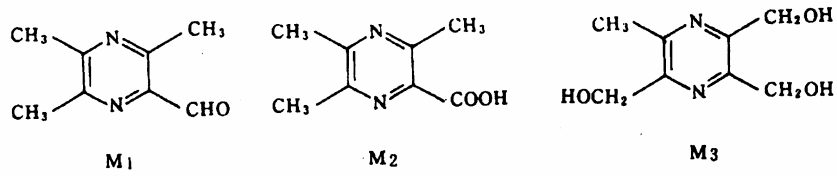
氧化代謝是 TMP 在動物及人體內主要的代謝途徑^(46,47,48)，即是對 TMP 上的四個甲基結構進行不同程度的氧化，變為 TMP 的甲基羧化物和羧化物，使 TMP 的極性增加而順利排出體外，隨著 TMP 給藥劑量的增大，代謝就變得更複雜，下列反應式為 TMP 簡單的代謝途徑^(46,47,48)：

圖 3.



以下為川芎嗪代謝物的結構^(46,47,48):

圖 4.



M₁ 為 3,5,6-三甲基吡嗪甲醛

M₂ 為 3,5,6-三甲基吡嗪羧酸

M₃ 為 2-甲基-3,5,6-三羥甲基吡嗪

收集 24 小時尿糞，該藥從尿中以原形藥排泄戰給藥劑量的

2.76%，顯示肝臟為川芎嗪主要代謝器官⁽⁴⁶⁾。

第六節 研究動機與目的

近幾年在中國大陸有許多研究有關川芎嗪，動物藥理實驗研究中發現，川芎嗪對抗血小板作用、抗血栓形成、調整血脂及抗動脈粥狀硬化、對肺水腫的預防、對泌尿系統的影響、抗腫瘤作用及抗氧化作用有顯著的功效。

過去有些高效液相層析色譜法(HPLC)來分析家兔或大鼠血中川芎嗪定量方法，但因川芎嗪濃縮過程中易消失的特性，而使得檢品在前處理與分析上變得複雜，因此在此實驗中希望能找出或修改成更簡便且精確的定量方法以供參考。

近代有關川芎嗪的藥動研究大多以大鼠或家兔腹腔注射為其實驗用動物模式，而本實驗則採家兔靜脈注射及口服投予川芎嗪來觀察其藥物動力學模式，並比較其藥物動力學數據。

另外，希望藉著本實驗得到的藥物動力數據，在日後川芎嗪的藥物劑型開發或製劑研究時，可以提供分析方法上及臨床運用上有效的依據。

第三章 實驗材料及方法

第一節 實驗材料

1. 藥品及試劑

鹽酸川芎嗪 TMP (tetramethylpyrazine hydrochloride) 上海華美助劑

廠精細化工分廠

7-hydroxycoumarin 美國 Sigma Chemical Co.

肝素鈉 (Heparin Sodium) Novo Industrial Co. 5000 I.U/mL

醋酸 (Acetic acid) Merck Co.

甲醇 (Methanol) Merck Co.

乙腈 (Acetonitrile) Merck Co.

藥用酒精 (Ethanol) 台灣菸酒公賣局

生理食鹽水 信東化學工業公司

※使用於高效液相層析儀之試劑均為 HPLC 級

2. 儀器及材料

A. 高效液相層析儀之裝備

幫浦(Pump): Jasco Model PU-980

偵測器(Detector): Jasco Model UV-970 Intelligent UV/VIS

積分儀(Integrator): Scientific InformLation Service

CorporationIntegrator

自動取樣機(Auto Sampler): Jasco Model AS-851

印表機(Printer): Hewell Packard LaserJet 1200 series

層析管(Column): Merck LiChrospher 100 RP-18e column
(125 x 4mm) endcapped, (5 μ m)

保護管柱(Pre-column): Merck Lichrospher 100 RP-18
endcapped, (5 μ m)

B.實驗室裝備

電子天平: Sartorius Type 1801

減壓抽氣機: Eyela, Aspirator A-2S, Tokyo, Rikak Co.

微量移液管(Micropipette):
Socorex Transferpette: 1-10 μ l
20-200 μ l
100-1000 μ l

試管振盪器: Maxi Mix II Thermolyne Type 37600 Mixer

酸檢測定儀: Suntex Microprocessor pH meter Model-2200

高速離心機: Hettich Zentrigen D-7200 Tuttlingen ,
Germany

純水製造裝置: RiOs, TK-5/ZROS6016Y, Millipore Co.
and Milli-Q, FM-120D/ZMQS600, Millipore Co.

超音波振盪器: BRANSON 5510, BRANSON ULTRASONIC Co., USA

吹氣濃縮裝置: Organomation Associates INC. Model No.112.

電腦軟體設備:

藥物動力學計算軟體: Pharsight WinNolin 3.1®professional

統計軟體: WinNolin 3.1®professional

圖形軟體: SigmaPlot 2000 for Window Version 6.0

Windows Excel

C.動物實驗所用器材

胃管(內徑1.5 mm): 季勗儀器公司

針筒過濾器0.22 μm : PRO-X™(Lida)

注射針及針筒: Terumo Co.Tokyo, Japan

1mL Syringe 25_G x 5/8"(0.5 x 16 mm)

2.5mL Syringe 24_G x 1"(0.55 x 25 mm)

10mL Syringe 22_G x 1 1/2"(0.70 x 38 mm)

靜脈置留針及針塞: Terumo Co.Tokyo,Japan

IV Catheter 22_G x 1"

Injection Plug, 0.2 ml

家兔固定器: 信德儀器公司

張口器、棉花、3M膠帶、計時器

家兔: 紐西蘭短毛兔

3. 溶液製備

(1) 鹽酸川芎嗪的標準溶液 (tetramethylpyrazine hydrochloride stock standard solution)

精確稱取鹽酸川芎嗪標準品 50 mg 置入 125 ml 定量瓶中，添加水至刻度，即得濃度 400 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP 標準溶液。使用時再以水稀釋成所需濃度之標準溶液。

(2) 內部標準品(Internal standard solution)

精確稱取對 7-hydroxycoumarin 50 mg 置於 100 ml 定量瓶中，加入甲醇:水=50:50 至刻度，使之溶解，即得濃度為 0.5 mg/ml 之 7-hydroxycoumarin 標準溶液。

(3) 肝素鈉溶液(Heparin sodium solution)

精確稱取肝素鈉注射液(5,000 IU/ml) 2.5 ml 加入 500 ml 生理食鹽水中，即得 25 I.U./ml 抗凝血肝素鈉溶液。

(4) 鹽酸川芎嗪注射液 (TMP HCl solution for intravenous injection)

依不同兔子的體重計算所需鹽酸川芎嗪劑量，經精確秤取後，分別加入適當蒸餾水混合溶解，在經 0.22 μm 過濾薄膜過濾除菌後得到不同劑量的鹽酸川芎嗪注射液。

(5) 鹽酸川芎嗪口服液 (TMP HCl solution for PO)

依家兔體重換算精確秤取 TMP 後，在加入適當蒸餾水混合溶解即

得。

第二節 實驗方法

1. 鹽酸川芎嗪在血漿檢品之 HPLC 定量分析方法

A. HPLC 分析條件

層析管(Column)	Merck LiChrospher 100 RP-18e column (125 x 4mm) endcapped, (5 μm)
保護管柱(Pre-column)	Merck LiChrospher 100 RP-18 endcapped, (5 μm)
檢測波長	UV 280 nm
流速	1.0 ml/min
注入量	50 μl
分析時間	10 min
移動相	MeOH : H ₂ O =50:50
內部標準品	7-hydroxycoumarin

B. 血漿檢品之前處理

精確量取血漿檢品 200 μl 置入試管中，加入 20 μl 之 7-hydroxycoumarin 內部標準品，以試管振盪器振盪 30 秒充分混合後，再加入 1800 μl 乙腈，以試管振盪器振盪 60 秒充分混合後使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘後，以

微量吸管吸取上清液 180 μl ，注入 50 μl 於 HPLC 分析。

C. 檢量線之製作

以微量移液管精取空白血漿 180 μl ，分別加入濃度 400 至 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP HCl 溶液 20 μl 均勻混合，即得濃度為 40 至 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 之標準血漿檢品液。再加入濃度為 0.5 mg/ml 之 7-hydroxycoumarin 內部標準品 20 μl 以試管振盪器振盪 30 秒充分混合後，再加入 180 μl 乙腈，以試管振盪器振盪 60 秒充分混合後，使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘。隨即以微量吸管吸取上清液 180 μl 至小瓶(vial)中，注入 50 μl (可以增加 UV 檢測器再低濃度的零敏度) 於 HPLC 分析。由圖譜所得之 TMP HCL 與 7-hydroxycoumarin 波峰之面積比與理論濃度作線性回歸以製作檢量線。

表 4. 鹽酸川芎嗪標準濃度血漿檢品溶液之製備

標準溶液濃度 ($\mu\text{g/ml}$) (取 20 μl)	取量體積 (μl)	空白血漿體積 (μl)	濃度($\mu\text{g/ml}$)
400	20	180	40
300	20	180	30
200	20	180	20
100	20	180	10
80	20	180	8
50	20	180	5
25	20	180	2.5
10	20	180	1
5	20	180	0.5
2	20	180	0.2
1	20	180	0.1
0.8	20	180	0.08

A. 回收率試驗(Recovery)

鹽酸川芎嗪(TMP HCl)溶液分別添加在等體積的空白血漿和空白溶液(water)中，目的在比較經血漿檢品之前處理步驟後檢出量之差異。實驗步驟如同校正曲線製作中對檢品的處理過程。回收率可由下列公式求得：

$$\text{Recovery}(\%) = \frac{\text{Plasma standard peak area ratio}}{\text{Methanol standard peak area ratio}} \times 100\%$$

B. 精確性(Accuracy)試驗

為了確認鹽酸川芎嗪(TMP HCl)定量方法的精確性，因此做同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確性比較。

1. 同日內試驗(Intraday test)

以不同濃度之含鹽酸川芎嗪(TMP HCl)標準濃度血漿檢品，分別於同一日的早上、中午、晚上各取 20 μl 濃度為 400、200、2 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP HCl 標準液，加入 180 μl 之空白血漿中，振盪 30 秒混合均勻，即得濃度為 40、20、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP HCl 血漿檢品(n=3)，計算各個校正濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S.D.)、變異係數(C.V.)。

2. 間日內試驗(Interday test)

以不同濃度之含 TMP HCl 標準濃度血漿檢品，分別於不同天的早上、中午、晚上各取 20 μl 濃度為 400、200、2 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP HCl 標準液，加入 180 μl 之空白血漿中，振盪 30 秒混合均勻，即得濃度為 40、20、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 之 TMP HCl 之血漿檢品(n=3)，計算各個校正濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S.D.)、變異係數(C.V.)。

F. 靈敏度試驗(Sensitivity)

分析過程中，為找出能和背景濃度相區分的分析物最低濃度，將依標準濃度血漿檢品製備方法，將其濃度重複稀釋至 HPLC 可以偵測的最低濃度，即標的物之訊號對雜訊之比值(S/N)為 3:1 時，稱為最低可偵測濃度(Limit of Detection, LOD)。最低可定量濃度(Limit of Quantitation, LOQ)，依前述同檢量線製作，採標準濃度血漿檢品製備方法，取六次檢品分析測其精準度。

G. 安定性試驗

(1) -30 °C 下鹽酸川芎嗪(TMP HCl)在家兔血漿中之安定性試驗

取 20 µl 濃度為 400、200、100 µg/ml 之 TMP HCl 標準液，加入 180 µl 之空白血漿中，振盪 30 秒以混合均勻，即得濃度為 40、20、10 µg/ml 之 TMP HCl 血漿檢品，將其分裝後置於-30°C 的冷凍櫃中，於第 0、1、3、6、10、15、21 天分別取出 1 組檢品(n=3)。解凍後，依血漿檢品之前處理方法處理後，以 HPLC 分析，並紀錄濃度變化之情形。

(2) 25 °C 下鹽酸川芎嗪(TMP HCl)在家兔血漿中之安定性試驗

取 20 µl 濃度為 400、200、100 µg/ml 之 TMP HCl 標準液，加入 180 µl 之空白血漿中，振盪 30 秒以混合均勻，即得濃度為 40、20、10 µg/ml 之 TMP HCl 血漿檢品，將其分裝後置於室溫 25 °C 下，於第 0、1、3、6、12、24、48 小時分別取出 1 組檢品(n=3)。依血漿檢

品之前處理方法處理後，以 HPLC 分析，並紀錄濃度變化之情形。

2. 鹽酸川芎嗪(TMP HCl)在家兔體內之藥物動力學實驗

A. 實驗設計

取雄性家兔六隻，體重介於 3.0 至 4.5 公斤之間，每隻家兔以蛇床子標準溶液靜脈注射投藥。實驗家兔之重量、給藥順序及劑量標示於下表，每次給藥後至下次給藥，時間須相隔一週以上。

表 5. IV 實驗家兔之體重(N=6)

Rabbit NO.		給藥劑量					
		NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6
Weight (kg)	20 mg/kg	4.0	3.9	4.0	3.3	3.4	3.8
	40 mg/kg	4.0	4.1	4.1	4.3	3.9	4.3

表 6. 實驗家兔之劑量

鹽酸川芎嗪指 標成分注射液	一倍	二倍
	20 mg/kg	40 mg/kg

B. 給藥法及檢品處理

IV 投予鹽酸川芎嗪

於實驗前，家兔先禁食 24 小時；實驗時，家兔先秤重紀錄實際體重以便配製給藥劑量。將兩耳之毛剔除後關入限制籠內，接著以燈泡照射兔耳使其兔耳血管擴張，再以酒精棉消毒並助血管擴張，隨即插入靜脈置留針，將針塞(Injection plug)注滿肝素鈉溶液後，固定於靜脈留置針上，每次採血後均由針塞注入 25 I.U./ml 之肝素鈉溶液，以防靜脈置留針內之血液凝固。

投藥前先抽取 1 ml 之空白血液。靜脈注射給藥時由另一耳投藥後，分別於投藥後 5、10、15、20、30、40、60、90、120、150、180、210、240、270、300 分鐘由靜脈置留針之針塞抽取 1ml 血液，置於真空採血管中，以 4000 rpm 轉速離心 20 分鐘後取出上清液，隨即保存於-30 °C 之冷凍櫃中。

PO 投予鹽酸川芎嗪

於實驗前，家兔先禁食 24 小時；實驗時，家兔先秤重紀錄實際體重以便配製給藥劑量。將兩耳之毛剔除後關入限制籠內，接著以燈泡照射兔耳使其兔耳血管擴張，再以酒精棉消毒並助血管擴張，隨即插入靜脈置留針，將針塞(Injection plug)注滿肝素鈉溶液後，固定於靜脈留置針上，每次採血後均由針塞注入 25 I.U./ml 之肝素鈉溶液，以防靜脈置留針內之血液凝固。

表 7.口服投予鹽酸川芎嗪之家兔體重

Rabbit NO.		NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6
給藥劑量							
Weight (kg)	50 mg/kg	4.0	3.9	4.0	3.3	3.4	3.8

投藥前先抽取 1 ml 之空白血液。口服給藥時以餵藥器由口腔避開氣管進入胃部後投藥，分別於投藥後 5、10、15、20、30、40、60、80、100、120、150、180、210、240 分鐘由靜脈置留針之針塞抽取 1ml 血液，置於真空採血管中，以 4000 rpm 轉速離心 20 分鐘後取出上清液，隨即保存於-30 °C 之冷凍櫃中。

血漿檢品之前處理，檢量線及分析條件均依前述方法操作，鹽酸川芎嗪之濃度則由標準曲線經內插法推算而得。

C. 數據處理

各種給藥法所取得的血漿檢品經 HPLC 法定量後，依據標準曲線換算鹽酸川芎嗪(TMP HCl)之血中濃度數據後，利用電腦程式 WINNONLIN 計算，分別利用配適後的分室模式的藥物動力學理論來計算相關的藥物動力學參數。

第四章 結果與討論

1. 鹽酸川芎嗪在血漿檢品中之 HPLC 定量法

本研究的定量分析法，是將含指標成分標準品之血漿檢品，及使用標準品給藥後取得之血漿檢品，每 200 μ l 血漿檢品中含有鹽酸川芎嗪及內部標準品 0.5 mg/ml 7-hydroxycoumarin solution，再利用乙腈進行去蛋白質處理，取上清液注入 HPLC 分析。經過多次試驗與修正後，找出最適當的定量分析條件。圖 5. 為空白血漿、標準濃度血漿檢品及家兔靜脈注射後血漿檢品之層析圖。

在層析圖中可以發現鹽酸川芎嗪與內部標準品 7-hydroxycoumarin 波峰之間清晰且穩定，無干擾性波峰，可見本方法的分離效果良好，具專一性。在本法中所製備的血漿檢品之檢量線，鹽酸川芎嗪濃度範圍在 20~0.04 μ g/ml 之間，線性回歸方程式 $Y=0.0613X+0.0021$ ，與分析方法所得之標準校正曲線其決定係數(r^2)亦達到 0.999 以上，顯示在此範圍內有良好的線性關係(圖 6.)。

本方法的偵測極限(Limit of Detection)，經逐步稀釋鹽酸川芎嗪在同一標準溶液後分析之，其鹽酸川芎嗪的偵測極限值為 0.05 μ g/ml。在回收率方面($n=6$)，鹽酸川芎嗪平均可達到 94.74 % (表 9.)。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之定量極限(Limit of Quantitation)，其最低濃度的變異係數(C.V.)皆低於 10 %，顯示分析準確度良好。於同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確性評估，鹽酸川芎嗪的變異係數(C.V.)皆低於 10 % (表 10~11)。

含有鹽酸川芎嗪成分之標準血漿檢品液，以三種濃度為 20、10、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 於 25 $^{\circ}\text{C}$ 及 -30 $^{\circ}\text{C}$ 下進行安定性試驗，結果如表 13~14 及圖 7~8 所示；鹽酸川芎嗪在 25 $^{\circ}\text{C}$ 恆溫貯存 48 小時內有些許下降，推測原因與川芎嗪之易揮發特性有關；另外 -30 $^{\circ}\text{C}$ 恆溫貯存 21 天內，經分析後濃度無明顯下降，其安定性佳。

由前述幾項分析確效試驗可知，本研究對於含鹽酸川芎嗪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、再現性及精確性良好之定量分析法，可以供鹽酸川芎嗪進行藥物動力學相關研究及臨床藥物監測之分析應用。

2. 鹽酸川芎嗪在家兔體內之藥物動力學

為了探討研究鹽酸川芎嗪在家兔體內的藥物動力學及在體內代謝的過程，利用標準品作為血漿中定量的指標成分，以便獲得藥物動力學之相關資訊。以兩種呈倍數之不同劑量(20、40 mg/kg)靜脈注射給藥，經由試驗設計在家兔進行給藥研究。血漿檢品中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濃度數據，利用 WINNOLIN 以二室開放模式進行藥物動力學分析。

六隻家兔分別經由耳靜脈注射給予劑量 20、40 mg/kg 的鹽酸川芎嗪後，經分析後所得的血漿中濃度經時變化數據，如表 15~16 與圖 9~10 所示。而六隻家兔靜脈注射兩種不同劑量的鹽酸川芎嗪後的平均血漿濃度變化分別示於表 17 及圖 15 中。由圖 15 中曲線的斜率可

以發現鹽酸川芎嗪在家兔靜脈注射後血中濃度下降迅速。由圖 15 觀察其血中濃度變化，依檢量線之最低濃度發現鹽酸川芎嗪在 250 分鐘後偵測不到血中濃度。

經過 WINNOLIN 進行曲線配適後，可以發現鹽酸川芎嗪在二室開放模式下，可以得到良好的配適。其所得之藥物動力學數據分別列於表 19~20。鹽酸川芎嗪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兩個方程式表示：

$$20\text{mg/kg} : C_p = 10.574e^{-0.267} + 3.761e^{-0.019}$$

$$40\text{mg/kg} : C_p = 29.115e^{-0.284} + 5.45e^{-0.018}$$

a. 給藥劑量為 20 mg/kg 時

數據經 WINNOLIN 程式以二室開放模式處理後，結果發現藥物之平均分布半衰期 $T_{1/2(\alpha)} = 2.91 \pm 1.02 \text{ min}$ ，藥物末端之平均排除半衰期 $T_{1/2(\beta)} = 36.94 \pm 2.48 \text{ min}$ ，藥物從組織向中央室移行之速率常數 $K_{21} = 0.09 \pm 0.02 \text{ min}^{-1}$ ，藥物在中央室向組織移行之速率常數 $K_{12} = 0.14 \pm 0.076 \text{ min}^{-1}$ ，藥物在中央室之排除速率常數 $K_{10} = 0.06 \pm 0.023 \text{ min}^{-1}$ ，血中藥物濃度對時間曲線下面積 $AUC = 238.988 \pm 36.633 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ ，藥物之清除率 $CL = 0.316 \pm 0.026 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

b. 給藥劑量為 40 mg/kg 時

數據經 WINNOLIN 程式以二室開放模式處理後，結果發現藥物之平均分布半衰期 $T_{1/2(\alpha)} = 2.50 \pm 0.42$ min，藥物末端之平均排除半衰期 $T_{1/2(\beta)} = 38.67 \pm 7.63$ min，藥物從組織向中央室移行之速率常數 $K_{21} = 0.061 \pm 0.012$ min⁻¹，藥物在中央室向組織移行之速率常數 $K_{12} = 0.155 \pm 0.033$ min⁻¹，藥物在中央室之排除速率常數 $K_{10} = 0.086 \pm 0.015$ min⁻¹，血中藥物濃度對時間曲線下面積 $AUC = 403.056 \pm 53.573$ μg · min/ml，藥物之清除率 $CL = 0.413 \pm 0.037$ L · min⁻¹ · kg⁻¹。

表 8. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪 20、40 mg/kg 後的藥物動力學參數比較:

Parameter	20 mg/kg	40 mg/kg
AUC(μg · min/mL)	238.988 ± 36.633	403.056±53.573
$t_{1/2\alpha}$ (min)	2.91±1.02	2.50 ±0.42
$t_{1/2\beta}$ (min)	36.94±2.48	38.67±7.63
Cmax (μg/mL)	14.335±6.963	34.565±6.654
CL (L/min)	0.316 ± 0.03	0.413 ± 0.037
Vp (L)	6.203±2.528	4.919±0.971

六隻家兔分別經由耳靜脈注射給予 20、40 mg/kg 兩種劑量的鹽酸川芎嗪後，數據經 WINNOLIN 程式以二室開放模式處理後，結果發現，兩種劑量給藥後的平均排除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 、清除率 CL 不變，血中藥物濃度對時間曲線下面積 AUC 分別為 238.988 ± 36.633 、 $403.056 \pm 53.573 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 與給藥劑量成比例增加，由以上結果可以得知鹽酸川芎嗪在靜脈注射劑量(20~40 mg/kg)之間具線性藥物動力學關係。

據 Tsai TH 等人⁽⁴³⁾(表 2)，老鼠靜脈注射(2、5、10 mg/kg) 川芎嗪後，AUC 分別為 23.1 ± 3.0 、 118.4 ± 4.3 、 $227.0 \pm 18.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 但在數據上仍有差異，應該與給藥劑量的不同及實驗動物種類不同(大鼠與家兔)有關。

據黃志力⁽⁴⁴⁾等人，在大鼠按 30mg/kg 靜脈注射川芎嗪，其藥動參數為 $t_{1/2\alpha} 0.1441\text{h}$ 、 $t_{1/2\beta} 1.6953\text{h}$ 、 $K_{21} 2.285 \text{h}^{-1}$ 、 $K_{10} 0.8605 \text{h}^{-1}$ 、 $K_{12} 2.0723 \text{h}^{-1}$ 、 $\text{AUC} 83.3660\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ 、 $\text{CL} 0.3597 \text{L}/\text{min}$ ，在藥動數據上有所差距，應該與給藥劑量的不同及實驗動物種類不同有關，但其大鼠體內藥物動力學也呈現開放式二次模式。

C. 口服給藥劑量為 50 mg/kg

六隻家兔分別經由口服給予 50 mg/kg 劑量的鹽酸川芎嗪後，結果發現，數據經 WINNOLIN 程式以一室開放模式分別處理後，得到血中藥物濃度對時間曲線下面積 AUC 為 201.325 ± 83.254

$\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，而平均半衰期 $T_{1/2}$ 分別為 142.42 min，在投藥後 36.08 min 左右達到最高血中濃度，由以上結果可以得知，鹽酸川芎嗪在口服給予劑量(50 mg/kg)後在血中濃度分布曲線上為一室開放模式，而生體可用率為 40%。



第五章 結論

1. 鹽酸川芎嗪在血漿檢品中之 HPLC 定量法

鹽酸川芎嗪採用 Merck LiChrospher 100 RP-18e (250×4 mm) 層析管柱，移動相為甲醇:水 (50:50)，流速 1.0 ml/min，以 7-hydroxycoumarin 溶液為內部標準品，UV 偵測波長為 280 nm，分析鹽酸川芎嗪可得良好的分析效果。鹽酸川芎嗪的標準溶液濃度範圍在 0.04~20 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)及間日內(Interday)所作的精確性評估，與定量極限試驗，其變異係數(C.V.)皆低於 10%，顯示本實驗所採取的 HPLC 分析方法為一靈敏度、專一性、再現性良好及精確性佳之分析法，可作為分析家兔血漿中鹽酸川芎嗪之定量法，並應用於藥物動力學及相關的分析研究上。

2. 鹽酸川芎嗪靜脈注射後之藥物動力學研究

鹽酸川芎嗪在家兔靜脈注射給藥之後，在家兔體內的經時變化，經由血中藥物濃度測定及藥物動力學與統計學分析之結果，係遵循二室體模式。當家兔經靜脈注射鹽酸川芎嗪 20、40 mg/kg 兩種劑量後，平均半衰期 $T_{1/2(\beta)}$ 依次為 36.9 ± 2.4 、 38.6 ± 7.6 min；血中藥物濃度對時間曲線下面積 AUC 依次為 238.988 ± 36.633 、 403.056 ± 53.573 µg·min/ml。在靜脈注射劑量(20~40 mg/kg)之間具線性藥物動力學關

係。

3. 鹽酸川芎嗪口服後之藥物動力學研究

鹽酸川芎嗪在家兔口服給藥之後，在家兔體內的經時變化，經由血中藥物濃度測定及藥物動力學與統計學分析之結果，係遵循一室體模式。當家兔口服給藥鹽酸川芎嗪 50 mg/kg 劑量後，平均半衰期 $T_{1/2(\beta)}$ 為 142.4 min；血中藥物濃度對時間曲線下面積 AUC 為 201.325 \pm 83.254 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ，生體可用率為 40 %。



圖 5. 鹽酸川芎嗪在血漿中之高效液相層析圖

Merck LiChrospher® 100 RP-18e 層析管柱(250×4 mm)

UV 280nm

mobile phase :methanol:water :50:50

flow rate 1.0 ml/min

peak:

鹽酸川芎嗪 minutes : 7.499

7-hydroxycoumarin(內標) minutes : 6.877

空白血漿+鹽酸川芎嗪+內部標準品(7-hydroxycoumarin)

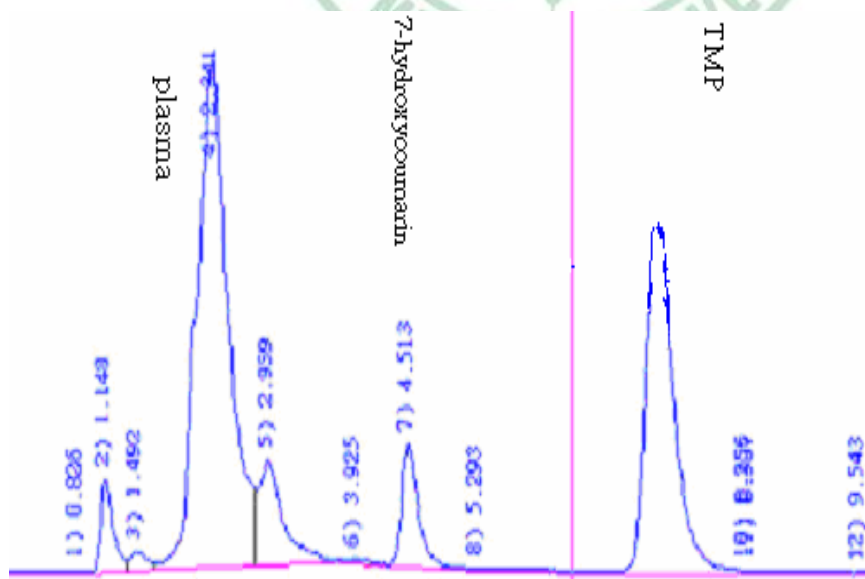


圖 6. 鹽酸川芎嗪(tetramethylpyrazine hydrochloride)之定量標

準曲線(0.04~20 μ g/ml)

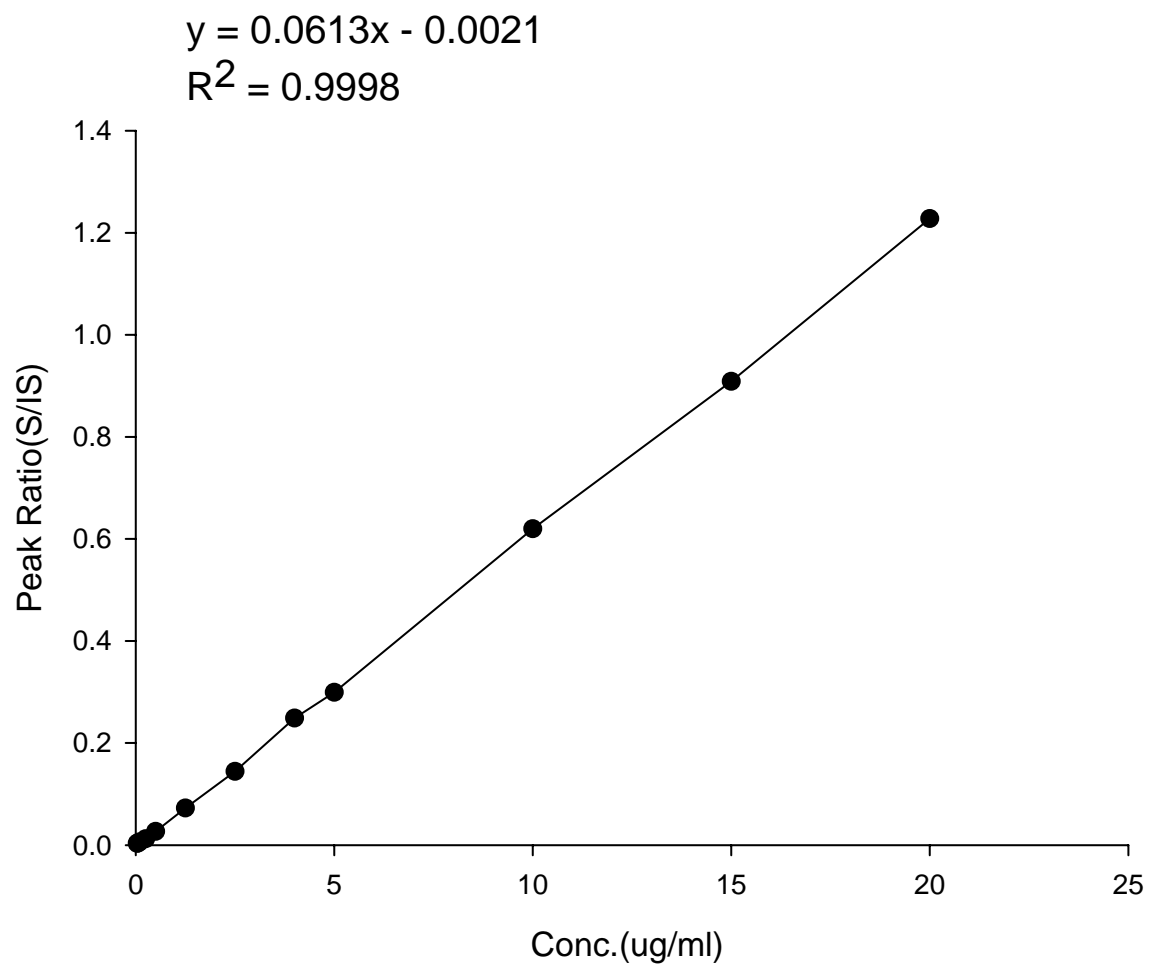


表 9. 鹽酸川芎嗪在家兔血漿中 HPLC 定量分析之回收率試驗

Recovery Test(%) n=6	
Conc. (µg/ml)	鹽酸川芎嗪 Recovery (%)
20	94.43
10	94.89
5	94.49
2.5	94.58
1.25	95.71
0.5	94.31
Mean	94.74
S.D.	0.00517
C.V%	0.55

表 10. TMP 在家兔血漿中之(-30°C)同日內(Intraday)試驗

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	早	中	晚	Mean	S.D.	C.V.	Error(%)
	19.347	19.114	19.206				
20	19.891	19.473	20.299	19.567	0.410	2.093	-2.2
	19.169	19.940	19.664				
	10.139	9.855	10.003				
10	10.118	10.175	9.977	10.150	0.103	1.015	1.5
	9.987	10.134	10.062				
	0.106	0.107	0.107				
0.1	0.115	0.098	0.103	0.105	0.004	4.248	5.4
	0.102	0.107	0.105				

表 11.TMP 在家兔血漿中之(-30°C)間日內(Interday)試驗

Conc.						Day					Mean	S.D.	C.V.	Error(%)
(µg/ml)		1				2		3						
	早	19.347	19.114	19.206	19.771	20.132	19.654	19.915	19.325	19.833				
20	中	19.891	19.473	20.299	19.728	19.078	19.413	19.713	19.842	19.555	19.667	0.357	1.816	-1.67
	晚	19.169	19.940	19.664	19.597	20.143	20.002	20.029	19.129	20.043				
	早	9.958	10.120	10.390	10.450	10.371	10.731	10.135	10.159	10.217				
10	中	9.784	9.345	10.215	10.097	10.366	9.983	9.955	10.174	9.973	10.214	0.298	2.918	2.14
	晚	10.598	10.379	9.980	10.458	10.423	10.771	10.257	10.383	10.094				
	早	0.106	0.107	0.107	0.109	0.110	0.109	0.108	0.099	0.111				
0.1	中	0.115	0.098	0.103	0.109	0.109	0.107	0.107	0.108	0.105	0.106	0.004	3.628	6.11
	晚	0.102	0.107	0.105	0.110	0.104	0.103	0.108	0.100	0.102				

表 12. TMP 在家兔中 HPLC 定量法的定量極限試驗
(Limit of Quantitation)

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Test No.			Mean	S.D.	C.V.%
	1	2	3			
20	18.097	20.552	19.867	19.925	0.973	4.88
	20.059	20.900	20.076			
15	14.706	15.909	15.059	14.852	0.665	4.48
	14.855	14.742	13.843			
10	9.250	9.955	10.717	9.656	0.782	8.10
	10.146	9.379	8.488			
5	4.423	5.421	5.248	4.929	0.359	7.29
	4.914	4.820	4.747			
2.5	2.498	2.551	2.615	2.466	0.107	4.33
	2.392	2.407	2.334			
0.25	0.270	0.214	0.232	0.234	0.019	8.07
	0.236	0.227	0.226			
0.1	0.092	0.108	0.108	0.107	0.009	8.57
	0.115	0.102	0.117			
0.05	0.047	0.052	0.053	0.051	0.003	6.19
	0.053	0.055	0.048			

表 13. TMP 在家兔血漿中於 25 °C 之安定性試驗

Time	μg/ml		
(hr)	20	10	5
0	17.634	9.572	4.435
1	17.352	9.498	4.370
3	18.430	9.621	4.555
6	17.608	9.610	4.488
12	16.052	7.828	3.836
24	16.556	7.691	3.739
48	15.688	7.378	3.689
Mean	17.046	8.742	4.159
S.D.	0.978	1.048	0.385
C.V.	5.74	11.98	9.25
Error (%)	-14.77	-12.58	-16.82

表 14. TMP 在家兔血漿中於-30 °C 之安定性試驗

Time (DAY)	μg/ml		
	20	10	5
1	17.375	8.473	4.397
3	17.021	8.780	3.956
6	17.403	8.572	4.653
10	17.360	9.083	4.358
15	17.215	8.398	4.350
21	17.505	8.934	4.122
Mean	17.313	8.706	4.306
S.D.	0.17	0.27	0.24
C.V.	0.97	3.11	5.59
Error (%)	-13.43	-12.93	-13.88

圖 7. 鹽酸川芎嗪於 25°C 下在家兔血漿中之安定性試驗

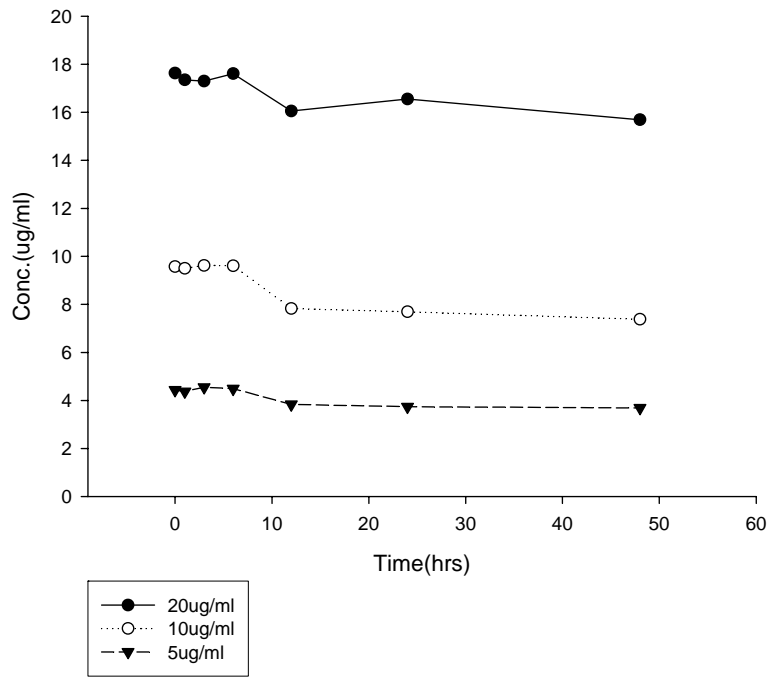


圖 8. 鹽酸川芎嗪於 -30°C 下在家兔血漿中之安定性試驗

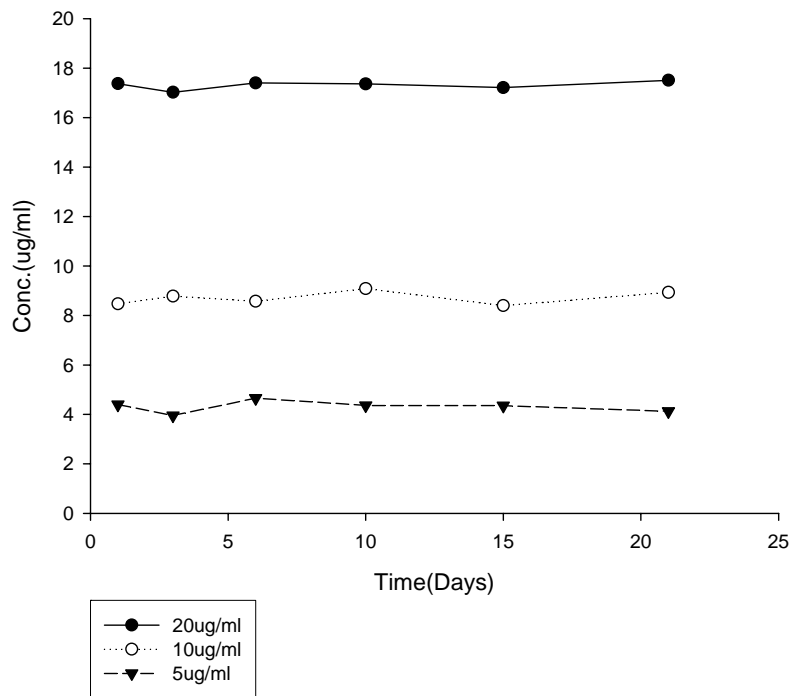


表 15. 家兔靜脈注射 TMP 標準品(劑量 20 mg/kg)後的血漿濃度值($\mu\text{g/ml}$)

min	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
5	7.191	6.645	6.818	4.480	4.465	6.128	5.955	1.198
10	4.485	3.731	4.450	3.161	3.169	3.592	3.765	0.590
15	3.698	3.256	3.683	2.779	2.941	3.197	3.259	0.376
20	2.886	2.791	2.888	2.446	2.379	2.752	2.690	0.223
30	2.341	2.239	2.308	1.815	1.799	2.170	2.112	0.244
40	1.826	1.865	1.754	1.512	1.587	1.597	1.690	0.144
60	1.262	1.327	1.215	1.042	1.116	1.177	1.190	0.102
90	0.801	0.777	0.780	0.578	0.600	0.716	0.709	0.097
120	0.504	0.507	0.441	0.284	0.366	0.447	0.425	0.086
150	0.306	0.343	0.276	0.214	0.171	0.339	0.275	0.070
180	0.187	0.264	0.181	0.097	0.126	0.182	0.173	0.058
210	0.149	0.133	0.138	0.122	0.067	0.134	0.124	0.029
240	0.112	0.114	0.104	0.076	0.071	0.092	0.095	0.018
270	0.090	0.089	0.079	0.034		0.080	0.074	0.023
300	0.074	0.093	0.065	0.034		0.047	0.063	0.023

表 16. 家兔靜脈注射 TMP 標準品(劑量 40 mg/kg)後的
血漿濃度值($\mu\text{g/ml}$)

min	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
5	11.099	11.261	11.197	13.677	10.937	13.655	11.971	1.317
10	5.767	5.862	6.339	6.634	6.469	6.510	6.264	0.362
15	4.002	4.050	4.718	4.985	4.577	5.174	4.584	0.480
20	3.873	4.132	4.111	3.952	3.826	3.904	3.966	0.127
30	3.227	3.245	3.234	2.951	3.127	2.966	3.125	0.136
40	2.494	2.537	2.425	2.631	2.427	2.730	2.541	0.120
60	1.587	1.865	1.666	2.070	1.573	1.972	1.789	0.210
90	0.846	0.860	1.066	1.438	0.822	1.495	1.088	0.307
120	0.459	0.451	0.420	0.916	0.431	1.142	0.637	0.313
150	0.223	0.160	0.318	0.548	0.236	0.532	0.336	0.166
180	0.156	0.129	0.149	0.426	0.187	0.272	0.220	0.113
210	0.088	0.089	0.066	0.286	0.118	0.150	0.133	0.080
240	0.056	0.060		0.191	0.078	0.084	0.094	0.056
270	0.044			0.143				
300				0.125				

表 17. 家兔靜脈注射兩種不同劑量的鹽酸川芎嗪後平均血漿
濃度值($\mu\text{g/ml}$)

給藥劑量 時間(分)	20 mg/kg	40 mg/kg
5	5.955	11.971
10	3.765	6.264
15	3.259	4.584
20	2.690	3.966
30	2.112	3.125
40	1.690	2.541
60	1.190	1.789
90	0.709	1.088
120	0.425	0.637
150	0.275	0.336
180	0.173	0.220
210	0.124	0.133
240	0.095	0.094

表 18. 家兔口服 TMP (劑量 50 mg/kg) 後之血漿中經時變化濃度($\mu\text{g/ml}$)值(N = 6)

Time (min.)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	Mean	S.D.
5	0.034	0.068	0.540	0.482	0.091	0.076	0.215	0.231
10	0.096	0.205	1.465	1.916	0.112	0.110	0.651	0.819
15	0.123	0.143	3.065	3.067	0.156	0.159	1.119	1.508
20	1.177	1.198	3.764	3.797	1.118	1.133	2.031	1.355
30	1.657	1.830	3.443	3.467	1.640	1.663	2.283	0.910
40	1.650	1.749	2.428	2.344	1.557	1.543	1.879	0.401
60	1.384	1.368	1.416	1.398	1.345	1.367	1.380	0.025
80	0.825	0.830	1.092	1.000	0.743	0.767	0.876	0.139
100	0.547	0.609	0.839	0.775	0.537	0.525	0.639	0.135
120	0.476	0.511	0.614	0.730	0.420	0.375	0.521	0.131
150	0.234	0.307	0.474	0.437	0.286	0.242	0.330	0.102
180	0.144	0.153	0.415	0.285	0.173	0.132	0.217	0.112
210	0.130	0.135	0.159	0.178	0.124	0.123	0.142	0.022
240	0.081	0.088	0.084	0.094	0.098	0.094	0.090	0.007

表 19. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪 (20mg/kg)後之血漿中濃度
值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	268.529	274.877	256.049	190.507	196.202	247.762	238.988	36.633
$\alpha(\text{min}^{-1})$	0.191	0.371	0.168	0.278	0.190	0.401	0.267	0.100
$\beta(\text{min}^{-1})$	0.018	0.018	0.018	0.021	0.019	0.020	0.019	0.001
$t_{1/2\alpha}(\text{min})$	3.624	1.870	4.127	2.495	3.643	1.727	2.914	1.018
$t_{1/2\beta}(\text{min})$	39.396	39.107	38.504	33.458	36.528	34.657	36.942	2.477
A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	9.455	19.330	7.708	5.018	3.553	18.378	10.574	6.741
B($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.855	3.948	3.783	3.573	3.369	4.039	3.761	0.249
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	13.310	23.278	11.491	8.591	6.922	22.418	14.335	6.963
CL(L/min)	0.298	0.284	0.312	0.346	0.347	0.307	0.316	0.026
MRT(min)	47.338	46.230	46.661	44.034	48.184	41.219	45.611	2.564
Vss(L)	14.103	13.118	14.579	15.255	16.700	12.644	14.400	1.474
Vt(L)	8.092	9.767	7.617	7.572	6.876	9.254	8.196	1.101
CLD2(L/min)	0.549	0.758	0.513	0.966	0.704	0.821	0.719	0.170
Vp(L)	6.011	3.351	6.962	7.683	9.823	3.390	6.203	2.528
K10(min)	0.050	0.085	0.045	0.045	0.035	0.090	0.058	0.023
K12(min)	0.091	0.226	0.074	0.126	0.072	0.242	0.138	0.077
K21(min)	0.068	0.078	0.067	0.128	0.102	0.089	0.089	0.023

表 20. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪 (40mg/kg)後之血漿中濃度
值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	372.252	387.093	368.663	470.444	349.413	470.472	403.056	53.573
$\alpha(\text{min}^{-1})$	0.341	0.353	0.270	0.248	0.230	0.261	0.284	0.051
$\beta(\text{min}^{-1})$	0.020	0.020	0.021	0.014	0.021	0.015	0.018	0.003
$t_{1/2\alpha}(\text{min})$	2.034	1.963	2.563	2.793	3.019	2.655	2.504	0.422
$t_{1/2\beta}(\text{min})$	34.029	34.480	33.201	49.364	33.374	47.594	38.674	7.630
A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	33.275	35.401	22.548	31.692	18.688	33.087	29.115	6.799
B($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.593	5.767	5.956	4.813	5.566	5.006	5.450	0.446
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	38.869	41.168	28.504	36.505	24.254	38.093	34.565	6.654
CL(L/min)	0.430	0.424	0.445	0.366	0.446	0.366	0.413	0.037
MRT(min)	36.985	37.596	37.905	52.980	37.947	51.198	42.435	7.507
Vss(L)	15.897	15.929	16.862	19.370	16.942	18.718	17.286	1.447
Vt(L)	11.780	11.945	11.108	14.658	10.510	14.202	12.367	1.684
CLD2(L/min)	0.783	0.797	0.811	0.658	0.722	0.667	0.740	0.067
Vp(L)	4.116	3.984	5.754	4.712	6.432	4.515	4.919	0.971
K10(min)	0.104	0.106	0.077	0.078	0.069	0.081	0.086	0.015
K12(min)	0.190	0.200	0.141	0.140	0.112	0.148	0.155	0.033
K21(min)	0.066	0.067	0.073	0.045	0.069	0.047	0.061	0.012

圖 9. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(20 mg/kg)後血漿中濃度-時

間曲線圖

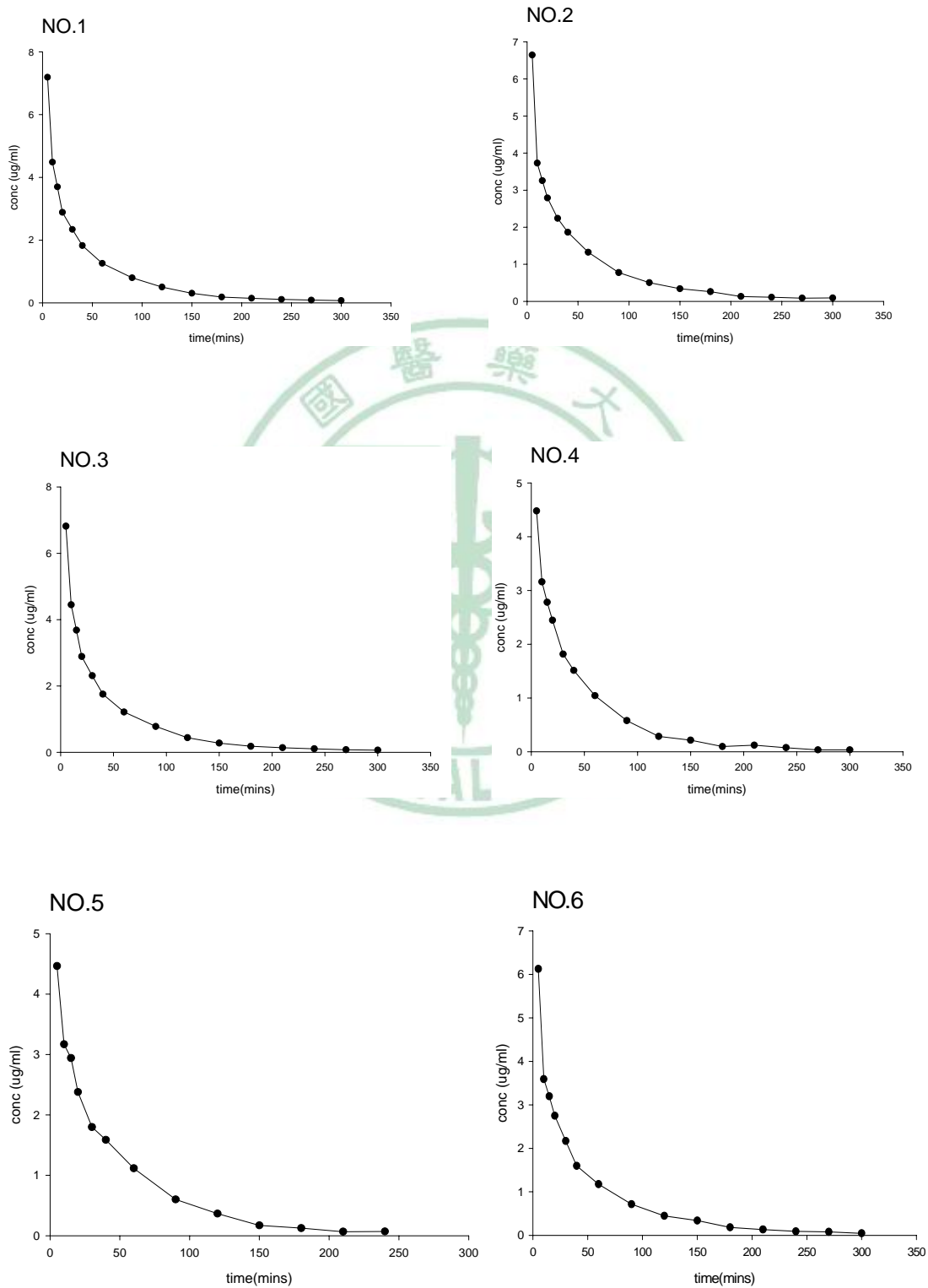


圖 10. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(40 mg/kg)後血漿中濃度-時

間曲線圖

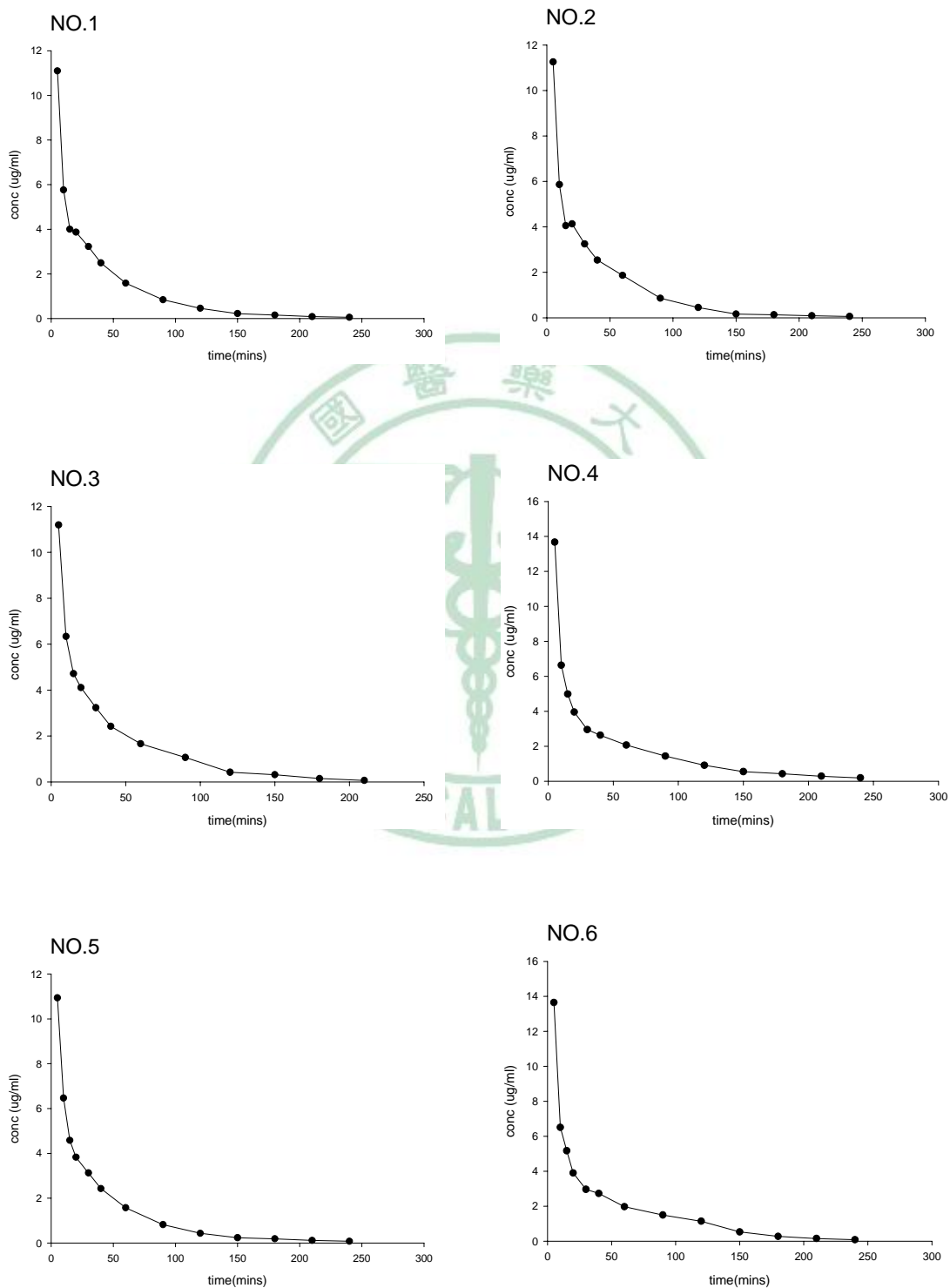


表 21. 家兔口服鹽酸川芎嗪 (50mg/kg)後之血漿中濃度值
經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	145.843	152.382	316.412	150.557	142.146	300.610	201.325	83.254
$\alpha(\text{min}^{-1})$	0.023	0.025	0.041	0.024	0.024	0.043	0.030	0.009
$\beta(\text{min}^{-1})$	0.004	0.018	0.002	0.000	0.002	0.003	0.005	0.006
$t_{1/2\alpha}(\text{min})$	29.715	27.693	17.012	29.012	29.477	16.079	24.831	6.463
$t_{1/2\beta}(\text{min})$	177.304	39.468	283.618	1721.205	373.647	229.470	470.785	622.642
A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	109.630	46.841	206.649	125.968	127.205	314.650	139.543	119.278
B($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.014	1.059	0.334	0.006	0.009	0.388	0.302	0.409
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.252	1.330	3.060	1.216	1.211	3.130	1.866	0.953
CL F(L/min)	1.371	1.280	0.632	1.096	1.196	0.632	1.035	0.325
Tmax	42.318	41.930	24.957	41.381	42.073	23.826	36.081	9.067
Vt F(L)	4.948	0.588	89.435	251.547	17.243	68.806	72.095	95.021
CLD2 F(L/min)	0.020	0.011	0.354	0.112	0.033	0.330	0.143	0.158
Vp F(L)	59.805	52.660	25.145	50.640	52.384	23.272	43.984	15.648
K01(min)	0.024	0.023	0.042	0.025	0.024	0.044	0.030	0.010
K10(min)	0.023	0.024	0.025	0.022	0.023	0.027	0.024	0.002
K12(min)	0.000	0.000	0.014	0.002	0.001	0.014	0.005	0.007
K21(min)	0.004	0.018	0.004	0.000	0.002	0.005	0.006	0.006

圖 11. 家兔口服鹽酸川芎嗪(50 mg/kg)後血漿中濃度-時間曲

線圖

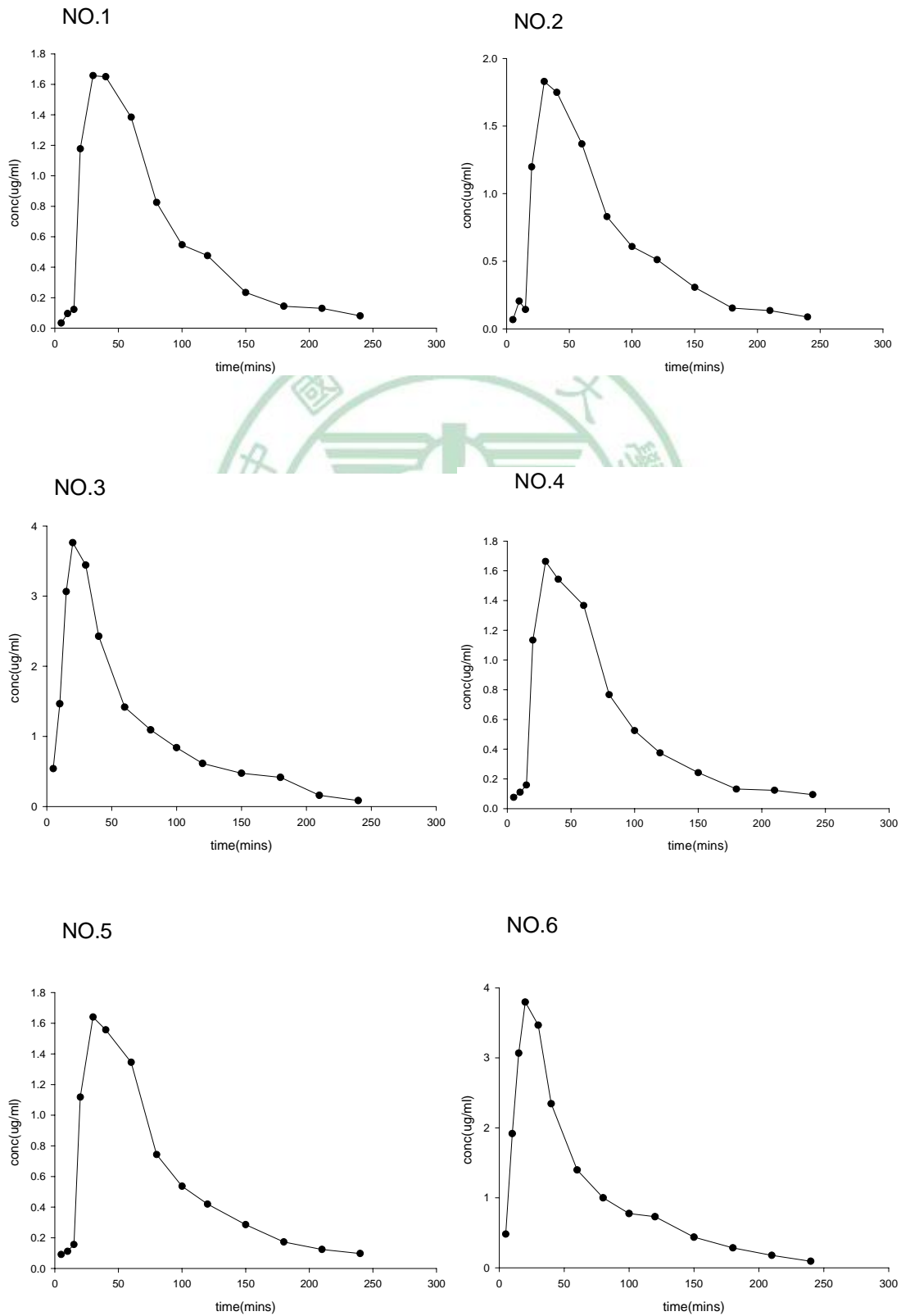


圖 12. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(20 mg/kg)後血漿中對數濃度-時間曲線圖

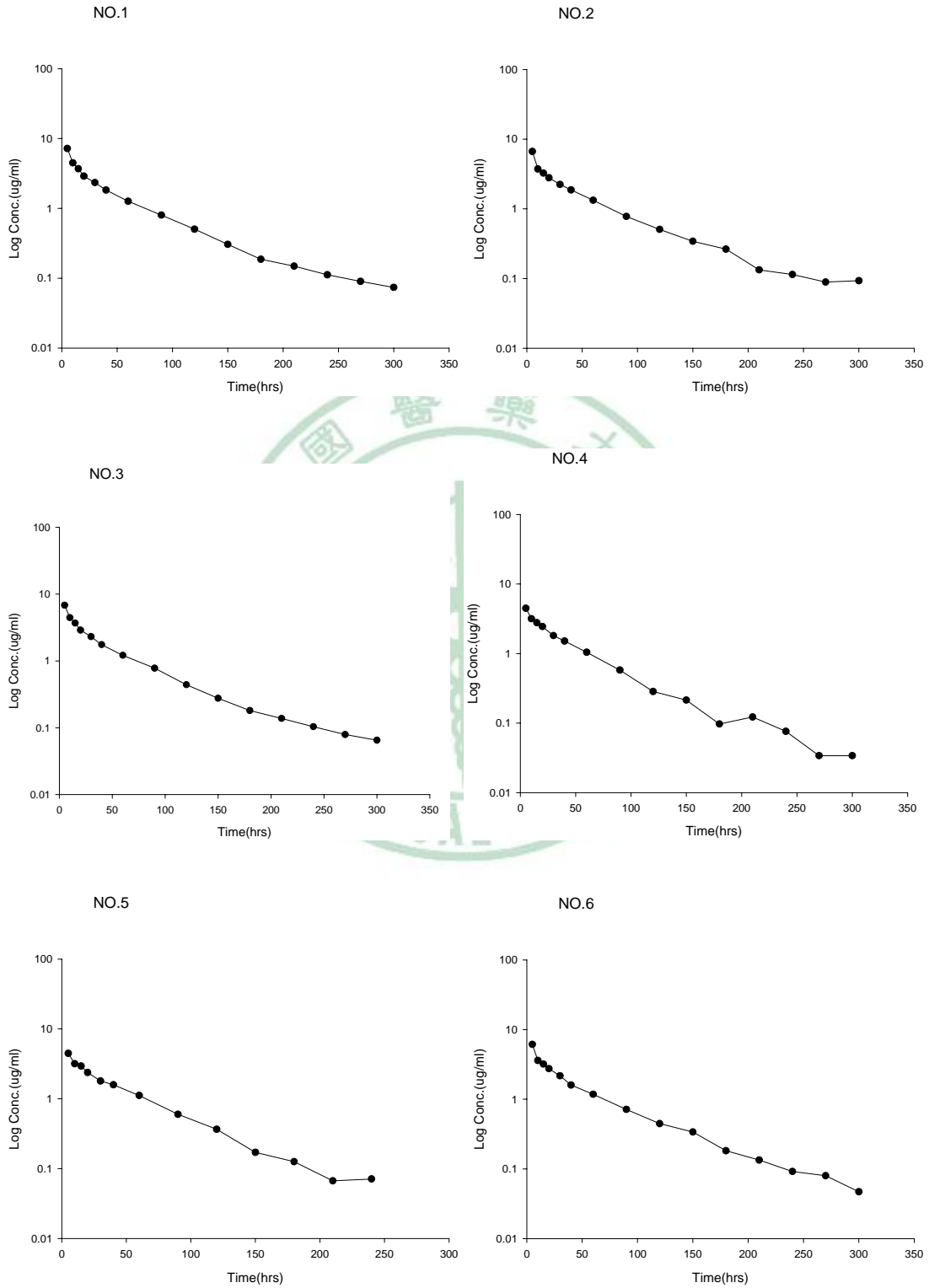


圖 13. 家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪(40 mg/kg)後血漿中對數濃

度-時間曲線圖

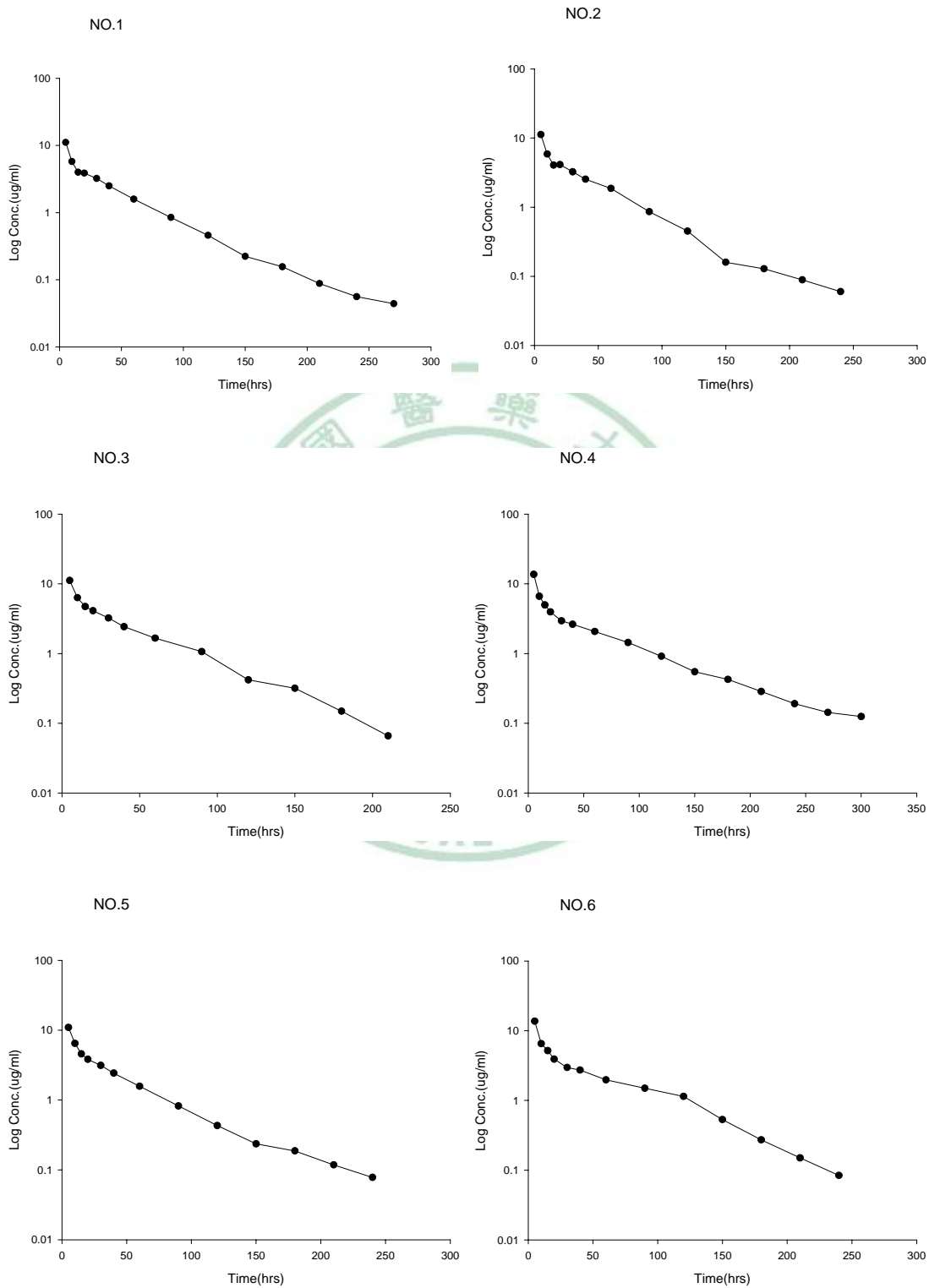


圖 14. 家兔口服鹽酸川芎嗪(50 mg/kg)後血漿中對數濃度-時間曲線圖

間曲線圖

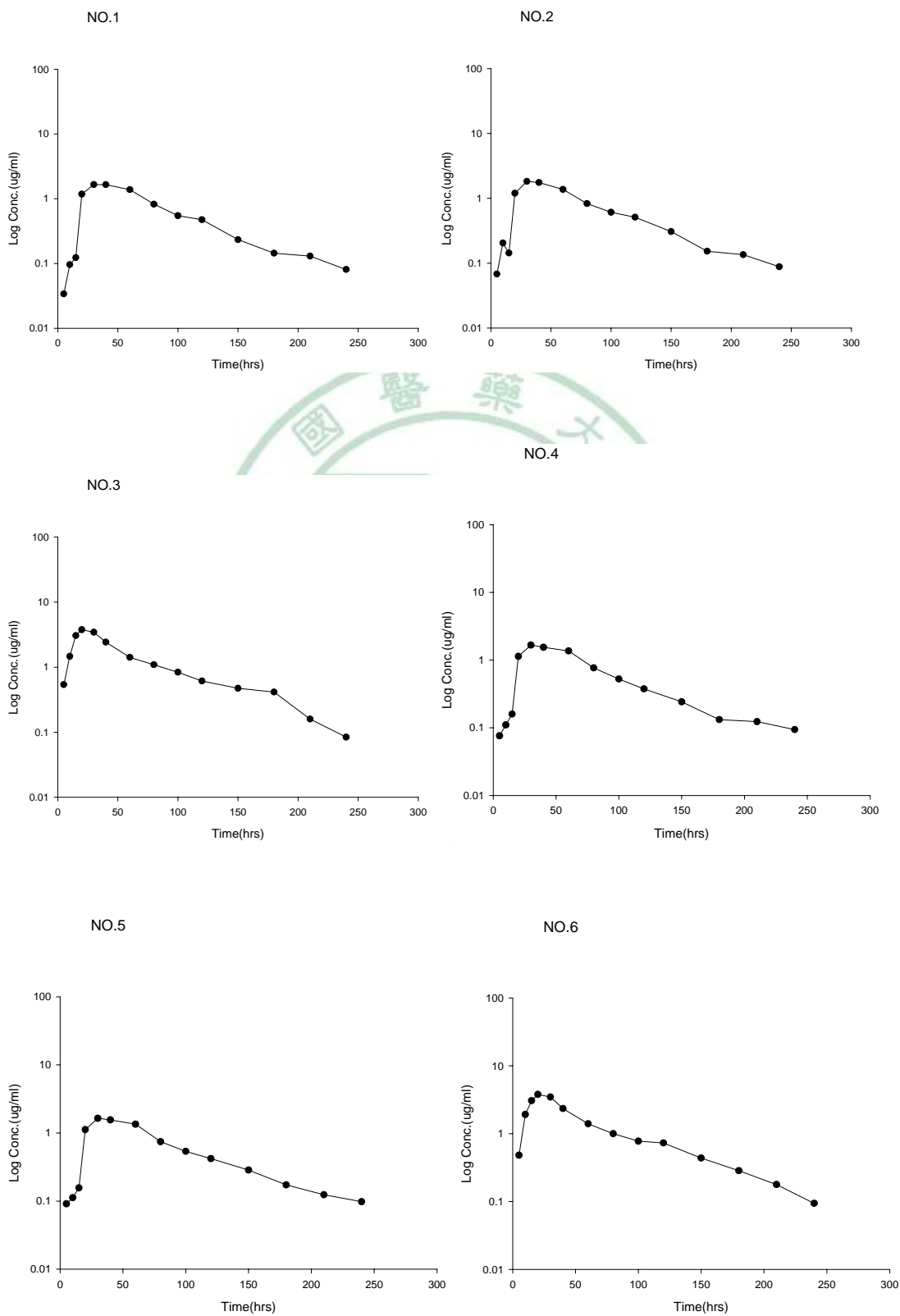


圖 15.六隻家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪兩種劑量後之平均血漿

中濃度與時間曲線圖

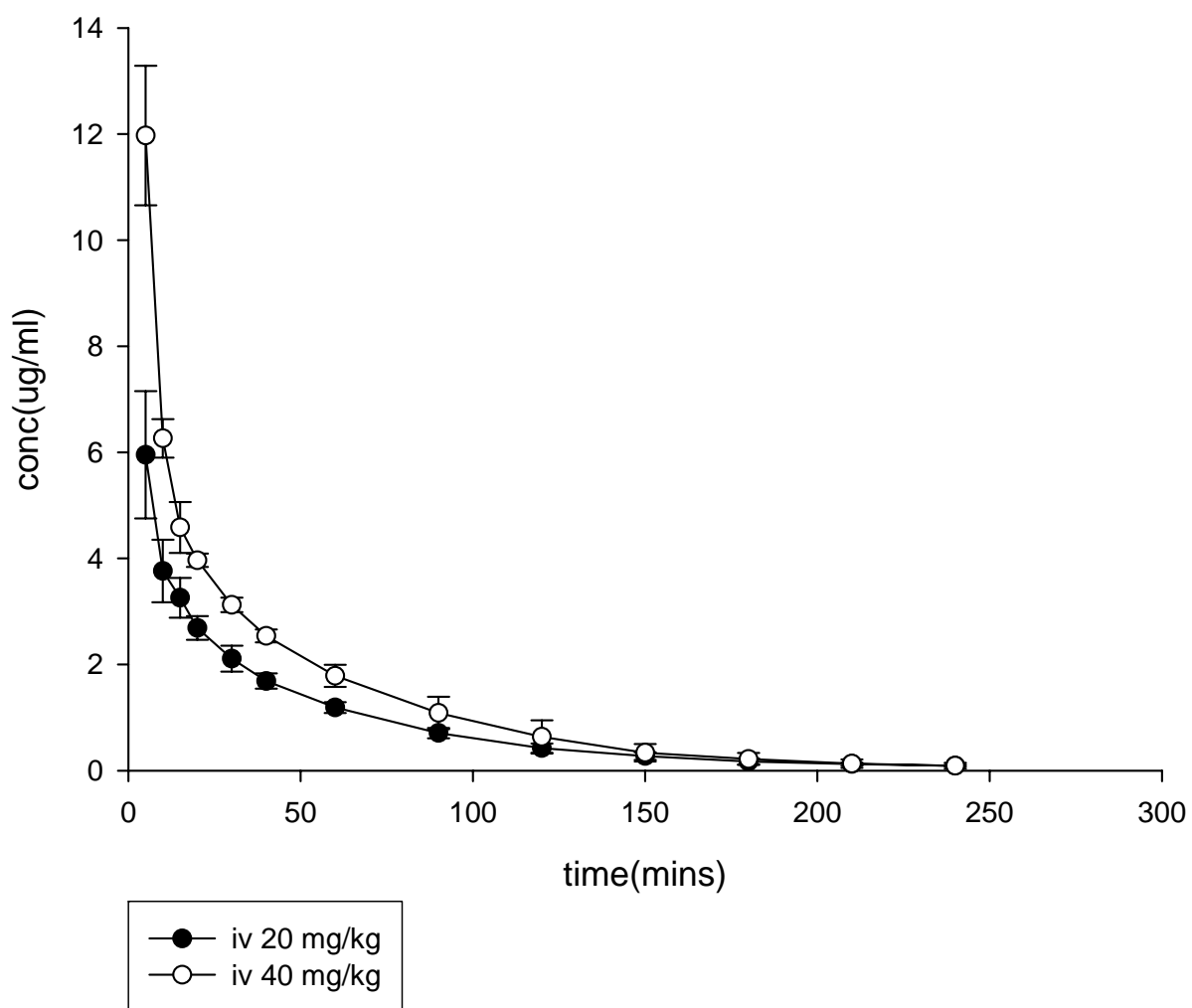


圖 16.六隻家兔靜脈注射鹽酸川芎嗪兩種劑量後之平均血漿

中對數濃度與時間曲線圖

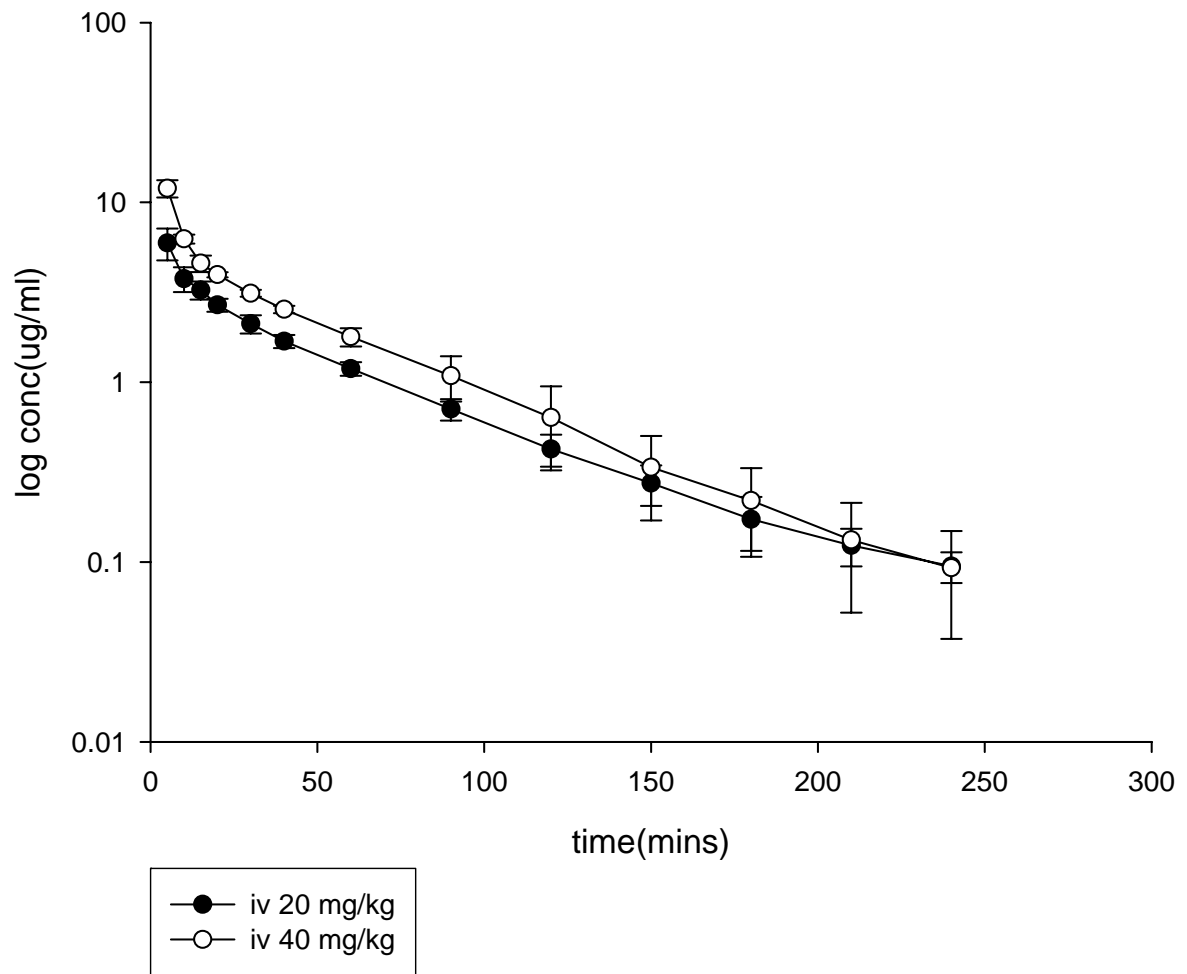


圖 17.六隻家兔口服投予鹽酸川芎嗪劑量(50mg/kg)後之平均

血漿中濃度與時間曲線圖

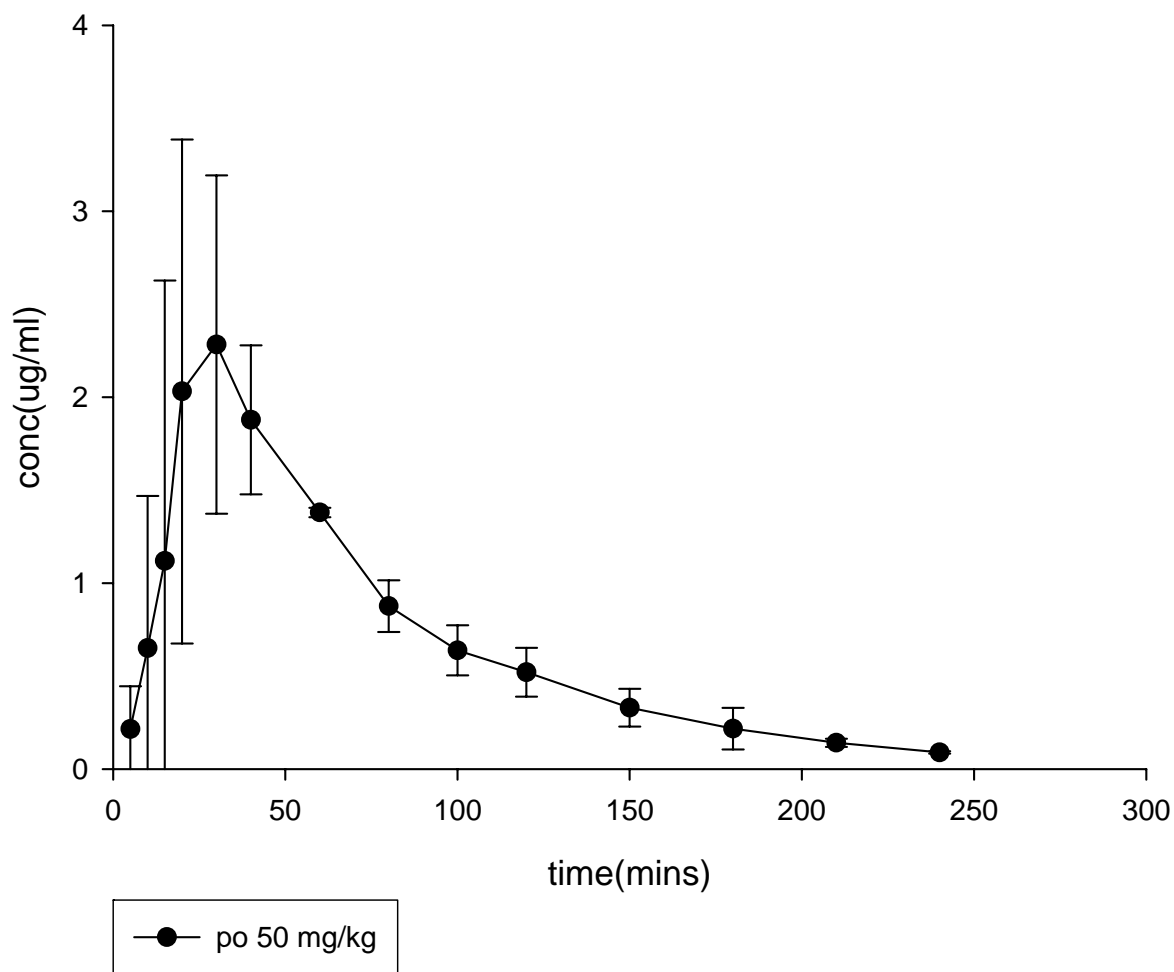
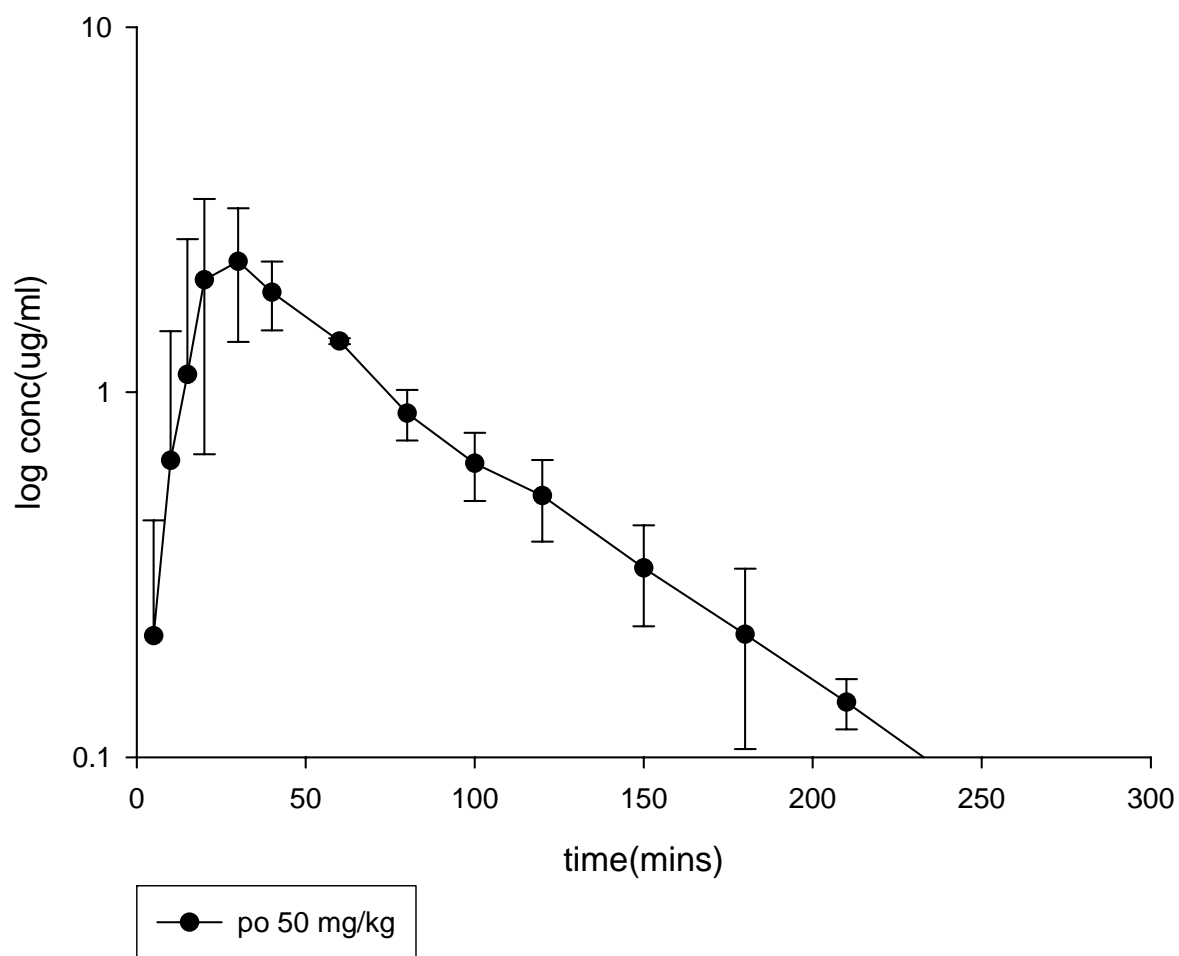


圖 18.六隻家兔口服投予鹽酸川芎嗪劑量(50mg/kg)後之平均

血漿中對數濃度與時間曲線圖



附錄一

二室體模式(Two compartment model)

A：藥物在中央室之濃度($\mu\text{g/ml}$)

B：藥物在組織之濃度($\mu\text{g/ml}$)

α ：藥物之分布速率常數(min^{-1})

β ：藥物之末端排除速率常數(min^{-1})

K_{10} ：藥物在中央室之排除速率常數(min^{-1})

K_{12} ：藥物在中央室向組織移行之速率常數(min^{-1})

K_{21} ：藥物從組織向中央室移行之速率常數(min^{-1})

$T_{1/2\alpha}$ ：藥物之分布半衰期(min)

$T_{1/2\beta}$ ：藥物之末端排除半衰期(min)

AUC：血中藥物濃度對時間曲線下面積($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)

CLD2：由中央室至第二室之藥物之清除率(L/min)

V_p ：藥物在中央室之擬似分布體積(L)

V_t ：藥物在組織之擬似分布體積(L)

VD_{SS} ：體內藥物分布達穩定狀態之分布體積(L)

CL：藥物之清除率(L/min)

C_{\max} ：血中藥物最高濃度($\mu\text{g/ml}$)

T_{\max} ：達血中藥物最高濃度之時間(min)

相關公式：二室體模式(I.V.)

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$\alpha + \beta = K_{10} + K_{12} + K_{21}$$

$$\alpha\beta = K_{10} \times K_{21}$$

$$T_{1/2\alpha} = 0.693 / \alpha$$

$$T_{1/2\beta} = 0.693 / \beta$$

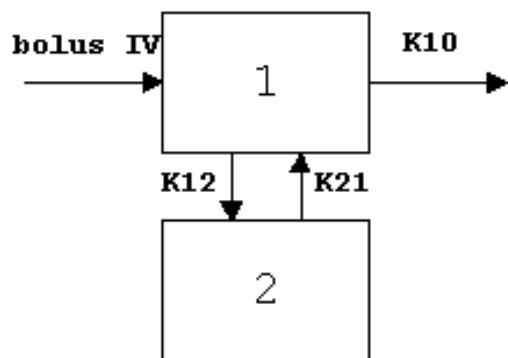
$$CL = K_{10} \times V_p$$

$$VD_{ss} = V \left(1 + K_{12} / K_{21} \right)$$



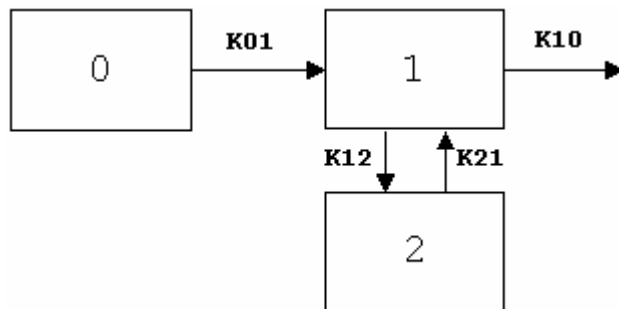
附錄二

MODEL 7. 2 compartment IV-Bolus, micro-constants, no lag time, 1st order elimination



MODEL 11.

2 compartment 1st Order, micro-constants, no lag time, 1st order elimination



$$C(T) = A \cdot \text{EXP}(-\text{ALPHA} \cdot T)$$

$$+ B \cdot \text{EXP}(-\text{BETA} \cdot T)$$

$$+ C \cdot \text{EXP}(-K01 \cdot T)$$

參考文獻

- (1) 祝世峰. 神農本草經. 智林文化. 2006 .5 .9 .
- (2) 李時珍. 本草綱目. 世一出版社. 2005. 10. 13.
- (3) 王普善. 中藥川芎化學成分及其生理活性研究的回顧與展望. 醫藥工業 ,1988,19(12):553.
- (4) 北京制藥工業研究所. 川芎有效成分的研究 I 川芎嗪的提取、分離和結構鑒定. 中華醫學雜誌,1997,(7):420.
- (5) 曹鳳銀,等. 川芎化學成分的研究. 中草藥,1983,14(6):1.
- (6) 柯榮棠,等. 川芎化學成分的研究. 化學學報,1980,15(10):39.
- (7) 北京制藥工業研究所. 川芎成分的化學研究. 藥學通報 ,1980,15(10):39.
- (8) 王普善. 中藥川芎的化學成分研究---六種酚類化合物. 中草藥 ,1985,16(3):30.
- (9) 王普善. 中藥川芎的化學成分研究---一種內萜類化合物. 中草藥 ,1985,16(4):30.
- (10) 北京制藥工業研究所. 川芎有效成分的研究 I 川芎嗪的提取、分離和結構鑒定(簡報). 中華醫學雜誌,1977,(7):420.
- (11) 北京制藥工業研究所. 川芎嗪 I 號生物鹼的結構鑒定及其合成. 中草藥通訊,1977,(4):6.
- (12) 國家醫藥管理局. 川芎嗪. 全國醫藥工業彙編,1980,463-464.
- (13) 中華人民共和國藥典委員會. 中華人民共和國藥典(一部). 北京:

人民衛生出版社,1977.452.

(14)馬海濤.徐五音. 川芎嗪抑制體外迴圈中血小板活化的實驗研究.

蘇州醫學院學報,1995,15(1):9.

(15)吳國新.呈錦昌.馬海濤. 四甲基吡嗪對犬體外迴圈中血小板及動

脈血栓形成的抑制作用. 中國藥理學報.1992.2:89.

(16) Sheu JR., Ken YC., Hung WC., Lin CH. : The antiplatelet activity of tetramethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase. Life Sci. 67: 937-947,2000.

(17)王碩仁.郭自強.廖家楨. 六類十八種中藥對血栓素 A2 和前列腺素

合成的影響. 中國中西醫結合雜誌.1976.2:89.

(18) Kitagawa K., Hayasaka S., Nagaki Y., Watanabe K. : Effects of Tetramethylpyrazine on Prostaglandin E2-and Prostaglandin E2 Receptor Agonist-induced Disruption of Blood-Aqueous Barrier in Pigmented Rabbits. Jpn J Ophthalmol. Vol 45:227-232,2001

(19)吳國貞.馮軍. 川芎嗪、咪唑對離體大鼠心肌保護作用的實驗研究.

河南醫科大學學報.1990.25(1):10.

(20)丁克宏.梁念慈. 川芎嗪對血小板中肌醇磷酸和 20K 蛋白質磷酸

化的抑制作用. 中國藥理學通報.1992.21(2):377.

(21)姜國輝.王世真.江驥. 氙代川芎嗪與川芎嗪藥理作用的比較(一)抗

血栓及抗血小板作用. 中國藥理學通報.1992.8(5):377.

(22)楊銳.魏文宇.沈迪. 川芎嗪對凝血-纖溶系統酶活性的影響. 同濟

醫科大學學報.1995.24(5):362.

- (23)王志華.張國元.王華梁. 川芎嗪對兔主動脈粥狀硬化及血之和血漿中 ET-1 影響的實驗研究. 解放軍醫學雜誌.1995.20(4):285.
- (24)石琳.範盤生.梁中琴. 川芎嗪抑制動脈粥狀硬化斑塊形成及其機制分析. 中藥藥理與臨床.1988.4(2):14.
- (25)戴順齡.薛全福.王樹山. 山茛菪碱與川芎嗪對肺水腫大鼠的生存率、肺水腫指數及型態觀察. 中國病理生理雜誌.1989.5(2):89.
- (26)李長城.嚴儀昭.孫仁宇. 連翹、丹參、當歸和川芎嗪和川芎嗪抑制彈性蛋白酶活力的對比觀察. 中國中藥雜誌.1990.15(9):47.
- (27)王剛.唐啟盛.朱躍嵐. 川芎嗪對實驗性豚鼠肺氣腫大鼠的生存率、肺水腫指數及型態觀察. 中國病理生理雜誌. 1989.5(6):354.
- (28)朱陵群.魏民.黃啟福. 川芎嗪.薄靈芝對家兔實驗性膜性腎小球腎炎的治療機轉探討. 北京中醫學院學報. 1992.15(5):69.
- (29)劉錦蓉.葉松柏. 川芎嗪抗腫瘤轉移作用及其機理. 中國藥理學與毒理學雜誌. 1993.7(2):149.
- (30)張連元.張之玲.董淑雲. 川芎嗪對創傷家兔的抗脂質過氧化物質. 現代應用藥學. 1995.12(3):4.
- (31)黃建邦.劉雪芬.陳樹元. 川芎嗪對人血多形核白細胞呼吸爆發與氧自由基的抑制作用. 中國中西醫結合雜誌.1994.14(10):607.
- (32)高玉蓮.於小東.呂晶. 川芎嗪對老玲小鼠超氧化物歧化酶活性和

- 過氧化脂質含量的影響. 佳木斯醫學院學報.1994.17(6):4.
- (33)陳學忠.孫文勇.葉望雲. 川芎嗪對體外培養成纖維細胞的作用.
中西醫結合雜誌.1987.7(9):547.
- (34)徐軍.李儀奎.梁子均. 川芎嗪和阿魏酸單用和合用對血管平滑
肌、血液黏度、急性毒性的影響和比較. 中國中藥雜誌.
1992.1711:680.
- (35) Qi. X, Ackermann C., Sun D., Sheng M., Hou H. Physicochemical
characterization and delivery of 2,3,5,6-tetramethylpyrazine.
International Journal of Pharmaceutics 253:177-183,2003.
- (36)文愛東,黃熙,宋嶺,蔣永培. 高效液相色譜法測定血瘀證大鼠血清
中川芎嗪濃度. (第四軍醫大學西經醫院藥劑科 710032).
- (37)蔣芝榮. 副鼻竇沖劑中川芎嗪的 HPLC 法測定. 解放軍第 254 醫
院(300142).
- (38)翁傳宇.徐惠南.李桂新.高鳳英. 液相色譜法測定血清和皮膚滲透
液中的川芎嗪. (上海醫科大學藥學院藥劑學教研室 20032).
- (39)張立坤.陳新旺.鄧安慶. 高效液相色譜法測定複方製劑中阿魏酸
和川芎嗪. 北京醫科大學 實驗藥廠(100083)重點實驗室.
- (40) Liang CC., Hong CY., Chen CF., Tsai TH. Measurement and
pharmacokinetic study of tetramethylpyrazine in rat blood and its
regional brain tissue by high-performance liquid chromatography.
Journal of Chromatography B,724: 303-309,1999.
- (41) Wang P., Jin X., Qi M., Fang L. Liquid chromatography-mass
spectrometry method for determination of tetramethylpyrazine and

its metabolite in dog plasma. Journal of Chromatography B, 813:263-268,2004.

- (42) Lv K., Li H., Ding M. Analysis of tetramethylpyrazine in *Ephedrae herba* by gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography A, 878: 147-152,2000.
- (43) Liang CC, Hong CY, Chen CF, Tsai TH. Measurement and pharmacokinetic study of tetramethylpyrazine in rat blood and its regional brain tissue by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography B, 724:303-309,1999.
- (44) 黃志力,等.鹽酸川芎嗪靜脈注射的藥物動力學研究.中國藥理學通報.1989.5(4):240~242.
- (45) 文愛東,等.高效液相色譜法測定血瘀症大鼠血清中川芎嗪濃度.藥物分析雜誌 1994.14(4):12~15.
- (46) 葉雲鵬.王世真.江驥.人體尿中川芎嗪代謝產物的研究.(中國醫學科學院 中國協和醫科大學 協和醫院.北京 100730).
- (47) 葉雲鵬.王世真.江驥.大鼠尿中川芎嗪代謝產物的研究.藥學學報.1996.
- (48) 江驥.姜國輝.葉雲鵬.等.川芎嗪的體內代謝.中國醫學科學院學報.1993.15(2):79.