

碱性液	8.3ml
3%尼泊金乙酯醇液	10.0ml
蒸馏水	适量
全量	1000ml

(二)9号方中pH值不稳定的原因,是用0.1mol/L氢氧化钠作为pH值调节剂,氧化钠与空气中的CO₂产生H₂CO₃,使pH值急剧

下降,导致氯霉素部分分解,溶液变色和有较强的刺激性。

7、8号方室温贮存2周后pH值逐渐上升,氯霉素在碱性溶液中易水解,这是制剂不稳定的重要因素。

(参考文献略)

盐酸赖氨酸锌兔体内药物动力学及生物利用度研究

第三军医大学大坪医院药剂科 (重庆 630042)汤关龙 黄韵玲*

锌为人体内必需的微量元素之一,在体内参与多种代谢,与八十多种酶的生物活性有关。锌对促进儿童生长发育,减轻感冒症状,增加创面愈合,抗感染增加宿主防御和在抗癌等方面均有不同程度的作用^[1]。赖氨酸是八种必须氨基酸之一,在食品中是第一限制氨基酸,在谷类食品中加入1g盐酸赖氨酸,可达相当于增加10g可利用蛋白质的效果^[2]。服用盐酸赖氨酸锌可求得既能补锌又能补氨基酸。本文着重报导用原子吸收分光光度法测定在家兔体内的药动学参数及相对生物利用度。

实验材料、仪器和测定条件

一、试剂

锌标准贮备液1mg/ml(自制)

盐酸赖氨酸锌水剂(含锌5mg/ml,自制)

葡萄糖酸锌片剂(广州兴华制药厂批号900801)

高纯去离子水(比电阻≥160万欧姆,本院外研所提供)

二、动物

日本种大耳兔

三、仪器

IL—951原子吸收分光光度计(美国远东仪器实验公司)

IBM PC/XT微机

3P87程序包(中国数理药学会)。

四、测定条件

Zn元素 5 mA灯电流 1.0 mm狭缝
620 mv电压 213.9 nm波长 14L/min空气流量
4 L/min乙炔气流量

方法与结果

一、标准曲线的制备

将锌标准贮备液稀释,分别配制成浓度分别为0.2、0.4、0.6、0.8、1.0μg/ml的锌标准液,于IL—951原子吸收分光光度计上213.9 nm处测定吸收度值,用最小二乘法回归,得标准曲线方程为:

$$C = 5.0764A - 0.001054 \quad (r = 0.9998)$$

二、给药方案及血样的制备

选用体重2.0~3.0 kg健康家兔10只,分为两组,雌雄不限,给药前禁食24 h,不禁水,按16 mg/kg(含锌)剂量给予盐酸赖

* 第二军医大学实习学员

氨酸锌水剂和葡萄糖酸锌片剂, 给药后均禁食。服药前和服药后 0.5、1、2、4、6、8、12 h, 分别由耳静脉取血 1.5 ml, 分离血清, 于冰箱中保存。

三、血清中锌回收率的测定

将五只家兔的血清混匀, 在 0、1、2、3、4、5 号 5 ml 容量瓶中分别加入混匀的空白兔血清 0.5 ml, 然后在 1~5 号容量瓶中加入 0.5 μg/ml 的锌标准液 1、3、5、7、9 ml 混匀后, 再分别加入高纯去离子水至刻度, 充分混匀, 按血锌浓度测定项下测定。(结果见表 1)

表 1 兔血清中锌回收率

理论浓度 (μg/ml)	实测浓度 (μg/ml)	回收率 (%)	
0.1	0.0965	96.5	$\bar{X} = 100.028\%$ $SD = 3.999$ $CV = 3.999\%$
0.3	0.2835	96.5	
0.5	0.4977	99.5	
0.7	0.7312	104.5	
0.9	0.9394	104.4	

四、血清锌浓度的测定

取各血清 0.5 ml, 用高纯去离子水稀释 10 倍, 于 IL-951 上 213.9nm 处进行测定, 将测得值代入标准曲线方程, 即得结果乘以

表 3 家兔口服盐酸赖氨酸锌和葡萄糖酸锌的药动学数值和生物利用度 (n=5)

参数	参数平均法				混合参数法	
	\bar{X}	ZHL SD	\bar{X}	ZG SD	ZLH	ZG
Ka(h ⁻¹)	1.3601	0.16341	0.4577	0.02	1.2917	0.4560
t1/2(Ka)(h)	0.5159	0.065	1.5168	0.067	0.5365	1.520
Ke(h ⁻¹)	0.1500	0.016	0.133	0.05	0.1544	0.1942
t1/2(Ke)h ⁻¹	4.6686	0.5610	5.2169	0.20	4.4900	5.1636
LT(h)	0.1850	0.0531	0.3995	0.03	0.1804	0.3983
Tp(h)	2.0178	0.0754	3.6717	0.03	2.0482	3.6736
Cmax(μg/ml)	4.4717	0.4361	5.9318	0.143	4.510	5.9482
AUC(μg/ml/hr)	3.945	3.626	58.028	2.417	38.75	58.0882
MRT(h)	4.632	0.535	5.5855	0.027	4.922	5.4782
F%			100		66.71	100

10 即为兔血清中锌浓度。(结果见表 2)

表 2 盐酸赖氨酸锌与葡萄糖酸锌兔体内不同时刻血药浓度值 (n=5)

T(h)	盐酸赖氨酸锌水剂	葡萄糖酸锌新剂
0.5	1.994	0.530
1	3.616	2.508
2	4.556	5.056
4	3.710	6.607
6	2.784	5.162
8	2.020	4.082
12	1.135	1.958

五、数据处理:

用 IBM PC/XT 机, 3P87 程序包将数据按阻尼非线性最小二乘法进行曲线拟合和模型嵌合, 拟合精度 E=0.01, 结果均为一室模型, 实测值与拟合值的相关系数为: 盐酸赖氨酸锌 r=0.9995 葡萄糖酸锌新剂 r=0.9895

药动学参数处理采用两种方法: (1) 参数平均法, 分别对每只动物血药浓度与时间数据作曲线拟合和模型嵌合, 求出参数, 取均值±SD; (2) 混合参数法, 将每只动物的血药浓度与时间数据求均值后作曲线拟合和模型嵌合, 求出参数。所得结果见表 3。

讨 论

1. 口服盐酸赖氨酸锌水剂和葡萄糖酸锌片剂兔体内均为一室模型, 从药动学参数可看出盐酸赖氨酸锌水剂吸收比葡萄糖酸锌新剂快。其吸收峰浓度也较高, 维持时间也较长, 相对生物利用度较高, 比文献报导的葡萄糖酸锌水剂相对生物利用度 62.2%^[3]略高, 可认为是一良好补锌剂。

2. 葡萄糖酸锌片剂的半衰期比盐酸赖氨酸水剂的长 0.67 h, 主要原因是葡萄糖酸锌是片剂, 其辅料具有一定的缓释作用, 而使半衰期延长。

3. 从实验数据可看出, 盐酸赖氨酸锌水剂不如葡萄糖酸锌新剂吸收完全。其原因可能是, 锌在小肠再吸收, 锌与锌配体结合,

然后主动转运吸收, 实验中锌给药量较大, 大量的锌将锌配体占满, 呈现过饱和状, 导致锌吸收不完全, 生物利用度降低, 提示应用时可将盐酸赖氨酸锌改变载体, 如制成包衣片剂, 使之能缓释, 从而吸收完全, 提高生物利用度。因此, 也可说明盐酸赖氨酸锌是继葡萄糖酸锌之后的又一优良补锌剂。

4. 盐酸赖氨酸锌可溶于水, 口服吸收良好, 消除较慢, 12h 后基本从体内消除完, 所以不易引起蓄积中毒。

参考文献

1. 索洪勋. 药物制剂信息, 1987, 5: 33
2. 汪庚夫. 氨基酸杂志, 1987, 4: 34
3. 王晓波. 中国医院药学杂志, 1989, 9(2): 51

1993年度华东医药通讯(原医药简讯)征订启事

华东医药通讯创刊于 1990 年。由南京军区药学专业委员会药学情报中心、南京总医院药学情报室联合出版, 经南京市新闻出版局、工商行政管理局等有关单位批准, 作为内部通讯在军内外发行。本刊系月刊。设有: 合理用药、老药新用、药物不良反应、医师之友、新药介绍、医院药剂、药品检验、药事管理、药市行情、药厂园地等栏目。文章短小精干, 内容丰富, 紧密联系医院、药厂、药材站等基层单位和科研机构的工作实践。发行三年来深受医师、护师、药师等医药界读者的好评。欢迎军内外广大医药工作者和单位订阅, 全年 12 期收成本费和邮资费

合计 25 元。欲订者请将单位名称、收件人、通讯地址、邮政编码填写清楚, 切勿潦草, 以免误寄。

邮汇请寄: 南京市中山东路 305 号, 南京总医院药学情报室内华东医药通讯(原医药简讯)编辑部高权中收。

银行汇款: 南京军区华东医药通讯编辑部。

帐号: 13144—15878 中国工商银行南京玄武办事处

华东医药通讯编辑部