

两种活性钙制剂的药物动力学对比实验

朱兰 唐尧 黎枫 李志铭

活性钙是一种新型的钙源,其溶解度好,钙含量高,临床反应良好。为了进一步增加人体对钙的吸收,我院研制了活性钙颗粒剂。本文采用紫外分光光度法,以健康家兔为实验对象进行了初步的药动力学实验研究,为活性钙制剂的临床合理应用及生产工艺的研究提供依据。

1 实验仪器与试剂

1.1 实验仪器与药品 UV-2100 紫外分光光度计(日本岛津),LXJ-64-01 型离心机(北京医疗仪器厂),AEL-120 型电子天平(湘仪天平仪器厂)。

密骨颗粒(华西医大附一院药剂科 批号 950224,规格:含钙量为每包 250 毫克)。

肾骨胶囊(北京昌平制药厂 批号 9492015,规格:含钙量为每粒 125 毫克)。

1.2 试剂 试剂 I:亚硫酸钠 2.4g,乙醇铵 22.4ml。试剂 II:甲基麝香草酚兰 0.018g,8-羟基喹啉 0.36g,PVP0.6g,盐酸(1ml/L)3ml,以上试剂均为分析纯。

1.3 钙应用试剂 将试剂 I 定溶于 100ml 容量瓶中,将试剂 II 用 30% 的乙醇定溶于 100ml 的容量瓶中,将试剂 I 与试剂 II 等量混合,稳定 20min 后使用。

1.4 钙标准液 精密称取干燥的碳酸钙(分析纯)0.0307g,于含少量蒸馏水的烧杯中,加入 1mol/L 的盐酸 2ml,微热溶解,定容于 100ml 的容量瓶中。

2 血药浓度的测定

2.1 操作方法,按表 1 进行

混匀后,放置 5min,用紫外分光光度计 620nm 处,以 B 管调零,测定吸收度。

2.2 钙标准曲线制备 取空白血浆 0.1 毫升 7 份,分别加入不同浓度的钙标准液,使血浆钙浓度分别为 0.491, 0.962, 1.543, 2.178, 2.794, 3.864, 4.887 $\mu\text{g/ml}$,按上述样品测定方法操作,以吸收度对血浆浓度作图,标准曲线方程为: $C=7.415A-0.312$ $r=0.9995(n=7)$;故本法在 0.491~4.887 $\mu\text{g/ml}$ 之间线性相关良好,最低检测限为 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 。

表 1 血药浓度测定操作

加入物(ml)	管 别		
	B	S	U
血清	—	—	0.2
钙标准液	—	0.2	—
重蒸馏水	0.2	—	—
钙应用试剂	6.0	6.0	6.0

2.3 日内、日间误差 取标准品高、中、低 3 种浓度,于一日内和一周内重复测定 3 次,分别求得日内相对标准差(RSD)分别为 2.76%, 1.45%, 1.92%; 日间 RSD 分别为 2.87%, 3.32% 和 3.94%。

2.4 回收率 取空白血浆 0.5ml 共 3 份,分别加入高、中、低 3 种浓度的标准液,配成 3 种浓度,按上述样品测定方法操作,重复测定 3 次,计算平均回收率为 $96.9 \pm 2.2\%$, RSD = 4.6%。

3 药动力学实验结果及参数计算

健康的日本大耳兔 12 只(华西医大实验动物中心提供),体重在 $2.2 \pm 0.3\text{kg}$,用随机交叉实验设计,服药前空腹 2d,将颗粒剂 1 包(每包含钙量 250mg,与胶囊剂 2 粒每粒含钙量 250mg),灌胃给药,给药间隔 7d,分别于给药前 30min 和给药后的 0.5、1、1.5、2、2.5、3.5、4.5、6、8h,从耳缘静脉采血 1.5ml,静置凝固后,离心取血浆 0.2ml,测定吸收度,每个样品

求出浓度后,减出自身空白浓度得实际血药浓度(见表2)。按一室模型,算得到药动学参数(见表3)。由表3可知,以活性钙为原料的颗粒

剂,比以活性钙为原料的胶囊剂吸收速率快,达峰浓度高,生物利用度好。

表2 数据分析表(x±s)

剂型	血药浓度 (μg/ml)									AUC _{0-8h} (mg·h/l)	T _p (h)	C _{max} (μg/ml)
	0.5h	1h	1.5h	2h	2.5h	3.5h	4.5h	6h	8h			
颗粒剂	3.010 ± 0.667	4.412 ± 0.349	4.314 ± 0.337	2.953 ± 0.399	2.123 ± 0.465	1.134 ± 0.397	0.451 ± 0.314	0.129 ± 0.058	0.030 ± 0.015	10.889 ± 1.332	1.083 ± 0.112	4.534 ± 0.594
	0.499 ± 0.218	0.928 ± 0.202	1.281 ± 0.218	2.706 ± 0.394	1.285 ± 0.109	1.903 ± 0.211	0.653 ± 0.137	0.194 ± 0.039	0.060 ± 0.020	8.892 ± 0.522	2.114 ± 0.321	4.305 ± 0.289

表3 主要药动学数据(±s)

剂型	ka (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	T _p (h)	C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-8h} (mg·h/l)	相对生物 利用度 (%)
颗粒剂	2.109±0.548	1.274±0.086	1.083±0.128	4.534±0.594	10.889±1.132	133.04
胶囊剂	1.045±0.068	1.214±0.1662	2.114±0.321	4.305±0.289	8.892±0.522	100.00

4 讨论

使用此法测定血清钙,灵敏度较高,且不受Mg²⁺干扰,其原理是在碱性溶液中,在8-羟基喹啉存在下,试剂中甲基麝香草酚兰与血清中钙作用生成深兰色的甲基麝香草酚兰的复合物,比色后根据回归方程,求得血清中钙含量。由于血清中镁与8-羟基喹啉先结合,所以不干扰钙的测定。但要求器皿必须严格洗涤干燥,避免污染,否则影响结果。钙应用试剂一般要求临用配制,避光保存。(注:肾骨胶囊以活性钙为原

料,与密骨颗粒原料相同)。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编《骨质疏松研究与防治》化学工业出版社,第1版1994,309
- 2 沈建平,黄世福,丁勇等,比较氟氟沙星两种片剂在健康志愿者体内的药物动力学. 中国医院药学杂志1996,(16) 12:349
- 3 徐凯建等. 葡萄糖酸钙片剂与口服液的生物利用度实验研究. 中国药学杂志1992,27(6):349