

· 医院药学 ·

葡萄糖酸锌兔体内药物动力学及生物利用度研究

中国人民解放军第210医院药理室(大连市)

王晓波 许臻 单建宁 王学山
高长峰 康基宏 段孔力

提 要 本文介绍了用原子吸收分光光度法测定葡萄糖酸锌(Zinc Gluconate, ZG)兔体内血清锌浓度,用一室模型分析了ZG在家兔体内的药动学参数以及硫酸锌片剂, ZG水剂相对于ZG片剂对锌的生物利用度,硫酸锌片剂, ZG水剂相对于ZG片剂对锌的生物利用度分别为24.9%和62.1%。实验结果表明, ZG具有口服吸收快, 维持时间长, 峰浓度高的特点, 是一优于硫酸锌的良好补锌剂。

关键词: 葡萄糖酸锌 原子吸收分光光度法 药物动力学 生物利用度

锌是人体内重要微量元素, 文献报道^[1]多种疾病均于缺锌有关, 美国食品和药品管理局[FDA]1980年正式把锌列为人体必需基本微量元素, 国内一项最新检测结果表明: 我国三个五岁以下的儿童中就有两个缺少微量元素锌。最近, 一种新的有机锌盐药物—葡萄糖酸锌由中国科学院大连化学物理研究所与我院联合研制成功, 并通过了美国药典^[2]的质量标准。研究表明: 锌对促进儿童生长发育, 减轻感冒症状^[3,4]增加创面愈合, 抗感染, 增加宿主防御和在抗癌方面均有不同程度的作用。本文着重报道用原子吸收分光光度法测定家兔体内的药物动力学参数和相对生物利用度。

实验材料及仪器

一、材料 锌标准液(1 mg/ml 北京化工厂), 硫酸锌片(50 mg/片 北京第四制药厂 批号850579), ZG水剂(含锌10mg/ml 实验室制备), ZG片剂(含锌6.38 mg/片, 实验室制备)。

二、仪器 LD5-2A型离心机(北京离

心机厂), WYX-402型原子吸收分光光度计(沈阳分析仪器厂), APPLEII型微机(日本), PKBP-N1程序包(南京军区总院)。

三、动物 2.5—3.0 kg 健康家兔。

实验方法与结果

一、标准曲线方程 配制浓度为0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 的锌标准液于WYX-402上213.9 nm处测定吸收度值, 用最小二乘法回归, 标准曲线方程为:

$$C = 0.9969A + 0.001126$$

$$(r = 0.9999 \quad n = 5)$$

二、血清锌浓度测定 取血清0.5 ml, 加入新鲜去离子水4.5 ml, 混匀后于WYX-402上213.9 nm处测定吸收度值, 将测得值代入标准曲线方程, 求得血清锌浓度。

三、血清中锌回收率测定 将五只家兔的血清混匀, 在0, 1, 2, 3, 4, 5号管中分别加入混匀的兔血清0.5 ml, 然后在1—5号管中加入0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 的锌标准液1, 3, 5, 7, 9 μl 混匀后, 再分别加入去离子水4.5 ml充分混匀, 按血锌浓度测定项下测定, 结果如表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 %	平均值	标准差	变异系数
0.1	0.102	102.0	$\bar{x} = 98.7\%$	$SD = \pm 3.39$	$CV = 3.43\%$
0.3	0.294	98.0			
0.5	0.512	102.4			
0.7	0.672	96.0			
0.9	0.855	95.0			

注：每一浓度的回收率均为五次测定的平均值。

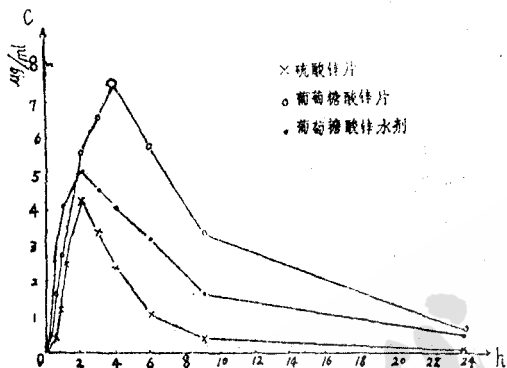


图1 ZG与硫酸锌兔体内C-T图

四、给药方案设计 取体重2.5—3.0kg的健康家兔(雌雄不拘)12只,随机分为三组,每组4只,于实验前禁食24h,按16mg锌/kg剂量给予硫酸锌片,ZG水剂和ZG片剂,服药6h后进食同样食物,服药前和服药后0.5,0.75,1,2,3,4,6,9,24h,分别耳静脉取血2.5ml,分离血清测定结果如表2。

表2 ZG与硫酸锌兔体内不同时间血药浓度值

T(h)	硫酸锌片剂	ZG水剂	ZG片剂
0.5	0.42(0.23)	2.60(0.56)	0.53(0.25)
0.75	1.30(0.14)	3.53(1.71)	1.93(1.31)
1.0	2.50(1.30)	4.16(1.76)	2.70(1.28)
2.0	4.29(1.48)	5.10(1.91)	5.53(1.66)
3.0	3.40(1.42)	4.63(1.74)	6.53(2.25)
4.0	2.40(1.25)	4.10(2.04)	7.50(2.10)
6.0	1.09(1.55)	3.23(1.97)	5.87(1.44)
9.0	0.42(0.23)	1.63(1.63)	3.53(0.61)
24	0.03(0.03)	0.50(0.71)	0.53(0.40)

注：括号内数据为标准差

五、数据处理 用APPLE II微机,PKBP-N1程序包将实验数据按一室模型拟合,拟合精度 $E = 0.01$,拟合值与实测值的相关系数为:硫酸锌片 $r = 0.9930$,ZG水剂 $r = 0.9926$,ZG片剂 $r = 0.9888$,结果如表3。

表3 ZG与硫酸锌兔体内药物动力学参数及相对生物利用度

参数	硫酸锌片剂	ZG水剂	ZG片剂
$Ka(h^{-1})$	1.08	1.45	0.641
$t_{1/2ka}(h)$	0.644	0.478	1.08
$K(h^{-1})$	0.468	0.146	0.126
$t_{1/2}(h)$	1.48	4.75	5.51
$Tpk(h)$	1.95	1.91	3.59
$Cpk(\mu g/ml)$	4.13	5.02	6.74
$V/F(L)$	5.10	6.16	3.98
$AUC_{0 \rightarrow \infty}(\mu g \cdot ml/h)$	20.1	50.2	80.8
$F(\%)$	24.9	62.1	100

讨论

1. 口服ZG和硫酸锌兔体内处置过程均为一室模型,从兔体内药动学参数可以看出ZG水剂吸收最快,吸收速率常数 $Ka(h^{-1})$ ZG水剂>硫酸锌片剂>ZG片剂。而硫酸锌片剂消除最快,其消除速率常数 $K(h^{-1})$ 硫酸锌片剂>ZG水剂>ZG片剂。ZG片剂峰浓度最高,峰浓度 Cpk ZG片剂>ZG水剂>硫酸锌片剂。由此可以看出,ZG做为补锌剂具有吸收快,维持时间长,峰浓度和生物利用度高的特点,是一优于硫酸锌的良好补锌剂。

2. 从实验数据中可以看出,ZG片剂比ZG水剂吸收完全,产生这种结果的原因可能是因为:锌在小肠内吸收^[6],锌与小肠内锌配体结合,然后主动转运吸收,实验中ZG水剂的含锌浓度为10mg/ml,且给药量很大,高浓度的锌很快将锌配体占满,呈现过饱和现象,导致锌吸收不完全,生物利用度降低。提示临床应用锌水剂浓度不应过高。

3. ZG片剂的半衰期比ZG水剂半衰期

长0.76 h, 因为 ZG 片剂是包衣片, 在素片外糖衣层内包了一层由虫胶等材料组成的隔离衣, 从而使 ZG 片剂具有了一定程度的缓释作用, 这可能是导致 ZG 片剂半衰期比 ZG 水剂半衰期长的重要原因。

4. ZG 水溶性好, 且无不良味觉和嗅觉, 口服吸收好, 消除比硫酸锌慢, 9 h 后基本从体内消除完, 24 h 后完全从体内消除, 所以不易引起蓄积中毒。

5. 实验中, 兔口服锌剂后 3 h 进食, 由

于兔进食量的差异引起锌吸收量的差异^[6]这可能是导致 SD 偏大的主要原因。

参 考 文 献

- [1] 刘正: 国外医学参考资料(口腔医学分册) 1979, 2:53—54
- [2] USP XXI Supplement II 1985:1901
- [3] 李晓方译: 中国医院药学杂志 1986, 6(1):46
- [4] 董宗祈: 武汉医药情报通讯1987, 2:24
- [5] 孔祥瑞: 必需微量元素的营养, 生理及临床意义 合肥 安徽科学技术出版社 1982:224

Pharmacokinetic and Bioavailability Studies of Zinc Gluconate in Rabbits

Wang Xiaobo Xu Zhen Shan Jianning Lan Xueshan
Gao Changfen Kang Jihong Duan Kongli

(P. L. A. 210 Hospital, Da Lian)

Abstract

In this experiment, the pharmacokinetic and bioavailability of Zinc gluconate (ZG) in rabbits are studied by employing an atomic absorption spectrophotometer method. ZG pharmacokinetic parameters in the rabbits were analysed by one compartment model. The comparative bioavailability of Zinc for Zinc sulfate tablet compared with ZG tablet is 24.9% whereas the aqueous solution of ZG is 62.1% relative to ZG tablet. The results reveal that ZG tablet has greater oral absorbability, longer maintenance time and higher peak concentration than both the ZG solution and the zinc sulfate tablet. Therefore, ZG tablet is the best dosage form in this experiment.

Key words: zinc gluconate, atomic absorption spectrophotometer, pharmacokinetic, bioavailability