

· 药剂学进展 ·

吲哚美辛锌栓在家兔体内的生物药剂学评价

成都军区总医院药局(成都 610083) 景利 孙伟 张曾仁 杰 黄劲* 王建标*

解热镇痛药吲哚美辛用于临床已近30年。它具有抗炎、解热、镇痛作用,临床已较广泛地应用。在治疗风湿病方面最突出^[1],已被临床医生所习用。然而吲哚美辛有明显的副作用,约有20%的患者被迫停药^[2],从而限制了临床的应用。

通过改进剂型减少吲哚美辛的副作用已被人们高度注意,如片剂、胶囊剂、栓剂、注射剂等已用于临床,在一定程度上虽减少了吲哚美辛的副作用,但它们还是难以满足要求。

锌是人体内必需的微量元素,与体内80多种以上的酶活性关系密切。锌参与创伤组织的修复,能促进溃疡愈合。用锌治疗胃溃疡也获得了良好的疗效^[3,4]。开发有机锌作为抗消化性溃疡药物近年来也受到重视。吲哚美辛锌的抗溃疡性及抗关节炎效果比单用好^[5]。最近,我院研制出了吲哚美辛锌络合物,动物实验证明,吲哚美辛毒。由于吲哚美辛直肠给药可以避免胃肠道反应^[6],并且给药方便。为此,我们试制了吲哚美辛锌栓剂,并对其释药性能进行生物药剂学评价。

实验材料与仪器

吲哚美辛标准品(四川省药检所提供);
吲哚美辛(上海第十七制药厂,批号900106);
吲哚美辛锌(本院自制);半合成脂肪酸酯(湖南益阳油脂化工厂)。

DU-20分光光度计(美国贝克曼公司);
UV-120-02 紫外-可见分光光度计(日本岛津)。

实验方法与结果

一、栓剂的制备及含量测定

1. 图谱扫描

取吲哚美辛和吲哚美辛锌适量,用甲醇稀释成50 μ g/ml溶液,在DU-70分光光度计200~400nm波长范围内扫描,得两者相同吸收光谱,如图1所示,故以吲哚美辛来计算吲哚美辛锌的浓度,每100mg吲哚美辛相当于112mg吲哚美辛锌。

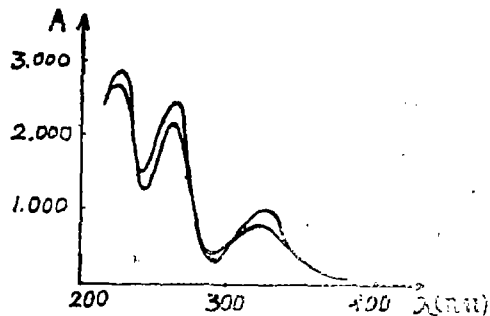


图1 吲哚美辛和吲哚美辛锌
紫外分光光谱

2. 标准曲线的绘制

精密称取吲哚美辛标准品,以磷酸盐缓冲液(PH7.2),分别配制浓度为每ml含吲

* 贵阳医学院药理学系88级实习生

咪美辛0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 μg 的溶液,在 $318 \pm 1\text{nm}$ 波长处测吸收度A,绘制标准曲线^[7],得回归方程: $C = 49.2722A - 0.3811$ $r = 0.9999$ 。

3. 栓剂的制备及含量测定

取适量半合成脂肪酸酯置于水浴加热熔化,待冷至 45°C 左右,分别加入咪美辛及咪美辛锌细粉(过100目筛)及适量吐温-80,混匀,灌入肛门栓模中,凝固后刮平模口,启模。用药典方法测定,平均栓重为1.39g。以磷酸盐缓冲液(PH7.2)作空白,在 $318 \pm 1\text{nm}$ 处测吸收度A,代入回归方程,求得含药量为3.51%。

二、血药浓度的测量定

1. 体内标准曲线的绘制

精密称取咪美辛5mg,用无水乙醇溶解并稀释至100ml。精密吸取血清1.0ml,分别加入0、20、40、80、120、160、200 μl 的标准溶液,用乙醚10ml萃取2次,每次于漩涡混合振荡器上振荡5min,静置分层后,合并提取液,于 50°C 的水浴上挥去乙醚。用5.0ml无水乙醇溶解残渣,在 $318 \pm 1\text{nm}$ 处测其吸收度。得标准曲线方程:

$$A = 1.0890 \times 10^{-3} + 1.1849 \times 10^{-3} C$$

$$(n = 6, r = 0.9997)$$

2. 回收率的测定

精密吸取20、120、200 μl 标准液,分别加入血清1.0ml,以下按“体内标准曲线的绘制”条件操作,结果见表1。

表1

回收率测定

编号	加入量 (μg)	实 1	测 2	值 3	$X \pm SD(\%)$	CV%
1	2	1.58	1.61	1.61	80.00 ± 0.87	1.08
2	12	10.05	10.89	10.89	88.42 ± 4.04	4.57
3	20	19.33	18.49	19.33	96.92 ± 0.46	0.48

3. 家兔体内血药浓度的测定:

采用随机交叉设计。取健康家兔12只(雌雄兼有,体重 $2.5 \pm 0.2\text{kg}$)首先编号,然后随机分成两组,其中一组先给咪美辛栓,另一组先给咪美辛锌栓,相隔10天交叉重复试验。待试家兔前一天下午禁食。翌晨耳缘静脉取空白血,然后给栓剂一枚,肛门用塑料夹封闭4h,定时取血,分离血清,以下按“体内标准曲线绘制”操作,测定血药浓度,并绘制C~t 曲线图(见图2)。

4. 数据处理与结果

不同时间测得的咪美辛血药浓度数据利用MCPKP药动学程序在微机上进行自动迭代拟合,绘出血药浓度时间曲线,分别求取各项药物动力学参数,两种栓剂的有关药物动力学参数用配对t检验作统计学分析,结

果见表2。

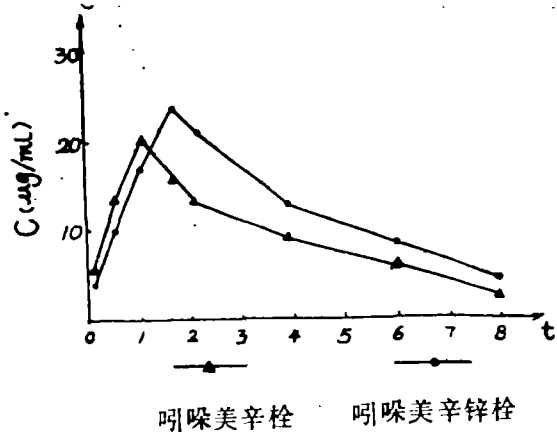


图2 血药浓度C—t曲线图

表2

两种栓剂的药动学参数(n=12)

	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	F%
吡啶美辛栓	1.124	17.236	82.26	100
吡啶美辛栓	1.630	19.097	103.22	125.48
P值	<0.01	<0.05	<0.01	

讨 论

本文研究结果表明,吡啶美辛栓的血药浓度高于吡啶美辛栓。家兔给予吡啶美辛栓后体内平均 T_{max} 、 C_{max} 和AUC分别为1.12h, 17.236 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和82.86 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。而在同样的受试家兔,同样的检测条件下,测得吡啶美辛栓的体内的平均 T_{max} 、 C_{max} 和AUC分别为1.63h, 19.097 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和103.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。两种栓剂的 C_{max} 存在明显差异($P<0.05$), T_{max} 和AUC则有极显著差异($P<0.01$)。若以吡啶美辛栓生物利用度为100%,则吡啶美辛栓相对生物利用度为125.48%。

吡啶美辛栓较吡啶美辛栓在体内生物利用度高,且达峰时间滞后,药效维持时间较长。这可能由于吡啶美辛为一络合物,在

体内不同生理PH值条件下可能离解或者络合,使之缓慢地游离出吡啶美辛被体内利用之故。

参考文献

- [1] 程铃云.国外药学(合成药.生化药.制剂分册), 1984,5(4):247
- [2] 樊德原.药学通报, 1986,21(2):119
- [3] 王国才.新药与市场,1991,8(2):13.
- [4] Rowa lad medication with antianaphylactic anti allergic and antiinflammatory activity based on 6-acetamidocaproic acid Fr M 2332 (France)Apr.9 1964 (CA61(1964):5776)
- [5] Sing AK et al.Int J pharm,1990.60(1):27
- [6] 北京西城区制药厂实验室.医药工业,1977,11:44
- [7] 杨亚惠等.中国医院药学杂志,1985,5(2):1

浅谈中草药注射剂的质量控制

海军四〇一医院药剂科(青岛 266071) 许自明

为了继承和发扬祖国医药遗产,提高中药疗效,在中医传统用药或民间单方、验方的基础上,根据药材的性质与临床需要,用现代科学方法将传统的中药和草药中的有效成份提取和精制而制成的注射剂称为中草药注射剂。近十几年来,中草药注射剂在临床上应用

的品种已达1400多种,在防病治病工作中发挥着重要作用;但其中许多注射剂出现疗效不确切或质量不稳定等问题。在世界性人类“回归”大自然的今天,如何保证中草药注射剂的质量,已成为此项工作的关键。本文就保证中草药注射剂的疗效,提高中草药注射剂