

复方碳酸钙泡腾颗粒剂人体相对生物利用度研究

张学农 陶 亮¹ 王新玲¹ 周云龙¹ (乌鲁木齐 830054 新疆医科大学药剂学教研室;¹ 新疆医科大学特丰制药厂)

摘要 目的:考察复方碳酸钙颗粒剂的人体相对生物利用度。方法:以钙尔奇 D600 为对照品,原子吸收分光光度法测定 12 名自愿受试者口服复方碳酸钙颗粒剂后的尿钙排泄量。结果:在 12h 内,复方碳酸钙颗粒剂组,钙尔奇 D 组和空白对照组的平均尿钙排泄总量分别为 125.21 ± 26.60 , 124.49 ± 36.60 和 67.24 ± 19.39 mg。集尿期内复方碳酸钙颗粒剂和钙尔奇 D 尿钙排泄总量的净增值分别为 57.97 ± 24.24 和 57.31 ± 32.68 mg。复方碳酸钙颗粒剂的相对生物利用度 101.50%。结论:两种药物的吸收程度相当,无统计学差异($P > 0.05$),由尿钙排泄速率推测,复方碳酸颗粒剂的吸收速度与钙尔奇 D 片一致。

关键词 复方碳酸钙;钙尔奇 D;尿药法;人体生物利用度;原子吸收分光光度法

Zhang Xuenong(Zhang XN) ,Tao Ling(Tao L) ,Wang Xinling(Wang XL) ,et al(Department of pharmaceuticals , Xinjiang Medical University , Wulumuqi 830054)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the relative bioavailability of compound calcium carbonate granules in Human. **METHODS:**Comparing with caltrate D 600 tablets ,the cumulate amount of calcium in urine was determined with atomic absorption spectrophotometer after taking compound calcium carbonate granules and caltrate D for 12 volunteers. **RESULTS:**The average excreteive calcium qualities in urine in three gorups ,compound calcium carbonate granules and caltrate D tablets and blankness volunteer groups ,were orderly 125.21 ± 26.60 , 124.49 ± 36.60 and 67.31 ± 19.39 mg in 12 hours .Comparing with the space group ,the increasing amount of calcium in extracted urine were 57.97 ± 24.24 mg in compound calcium carbonate granules and 57.31 ± 32.68 mg in caltrate D tablets groups .The releative bioavallability of compound calcium carbonate granules in human was 101.5 % .There was no remarkable differentias between two groups($P > 0.05$) . **CONCLUSION:** According to the urinous drugs excretive rate methods ,there was similar absorption rate between two test drugs .

KEY WORDS compound calcium carbonate , caltrate D , urinous drugs excretive rate methods , bioavailability , atomic absorption spectrophotometer

目前的补钙制剂中,以碳酸钙的效能价格比最高,故已被国内外生产厂家及药物开发者们作补钙剂的首选原料^[1,2]。中国药典 95 年版已将碳酸钙列为补钙原料收载^[3]。由于碳酸钙为难溶性无机化合物,呈弱碱性,口服后在胃酸作用下缓慢溶解后吸收,不利于胃酸缺乏者及老年人对钙的吸收利用,为拓宽碳酸钙的实用性,利用酸碱泡腾反应,在处方中加入定量柠檬酸,一方面可形成溶解性较大的柠檬酸钙络合物,达到促进钙元素吸收和提高生物利用度的目的,同时产生的二氧化碳降低溶液的 pH,减小了胃酸的消耗^[4]。为促进钙的吸收处方中加入维生素 D₃ 制成复方制剂。为验证制备工艺的合理和制剂质量的可靠性,以钙尔奇 D 为对照,尿药法比较了复方碳酸钙颗粒剂和钙尔奇 D 的相对生物利用度。

1 材料与仪器

试验药物:复方碳酸钙颗粒剂(每包处方组成:碳酸钙 750mg,碳酸氢钠 350mg,柠檬酸 1.05g,维生素 D₃ 62.5IU):新疆医科大学特丰药厂提供,批号:980710,规格:每包含钙 300mg,维生素 D₃ 62.5IU。

对照药物:钙尔奇 D₃ 片:中美合资苏州立达制药有限公司生产,批号 8D62,规格:每片含钙 600mg(碳酸钙 1500mg),维生素 D₃ 125IU。

仪器:AA7001 原子吸收分光光度计(东西电子);钙空心阴极灯:北京市朝阳天宫电器厂。

其它:碳酸钙为优级纯,盐酸、氯化镉均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 研究对象要求及例数

12 名男性自愿受试者,年龄 20~30 岁($24.5y \pm 1.2$),测量体重,检查心电图及肝肾功能均应正常,且无烟酒嗜好。受试者在试验前一周及受试期间不得服用任何其他药物,试验前 12h 禁食及禁用含钙饮料,受试期间除定时定量饮用蔗糖水外,禁止任何饮食,并限制其运动量。

2.2 试验设计

受试者随机分为 3 组,每组分别为 4 人。试验分为三期,按 3×3 交叉设计进行给药试验,三组受试者每期间隔为一周。每次试验在排空尿液后服用药物并计时,收集不同时间段的尿液,记录其体积并取适量冷藏备用。集尿期间每 h 补充 200ml 蔗糖水。

2.3 服用剂量

复方碳酸钙颗粒剂二包或钙尔奇 D 一片(服用量均为钙 600mg,维生素 D₃ 125IU)。

2.4 生物标本采集

标本名称:尿液。

采样时间及方法:三组受试者均排空尿液后服用药物或去离子水,同时计时,分别于 1,2,3,4,5,6,8,10 和 12h 集尿。记录各时间段所集尿液体积,取少量尿样(5ml),4℃ 保存,供测定尿液钙浓度。

2.5 尿钙浓度测定

2.5.1 钙标准溶液配制 精密称取 105℃ 干燥恒重的碳酸钙 100mg,置 100ml 量瓶中,加 0.1mol/L 盐酸溶液 10ml 溶解后,加去离子水至刻度制成 25mmol/L 的钙标准贮备液。精密吸取贮备液 10ml 置 100ml 量瓶中,加去离子水至刻度,使成 2.5mmol/L 钙标准溶液。

2.5.2 标准曲线制备 分别精密吸取标准溶液 2.0,4.0,6.0,8.0,10.0,20.0 和 30.0ml 于 100ml 量瓶中,各加入 8.0% 氯化镉溶液 6.0ml,再用去离子水稀释至刻度,摇匀,制成含钙:0.05,0.10,0.15,0.20,0.25,0.50 和 0.75mmol/L 的溶液。用原子吸收分光光度法测定,调试仪器测定条件如下:光源为空心阴极灯;波长为 422.7nm;燃气流量为 1.5L×min⁻¹;狭缝 0.4nm;灯电流 7.5mA;燃烧器高度 10.0mm;火焰类型,Air-C₂H₂ 贫燃型火焰。吸收度与浓度结果见表 1。

以浓度对吸收度回归得标准曲线方程为: $C = 1.9832 A - 5.2457$, $r = 0.9999$ 。

钙离子浓度在 0.05~0.75mmol/L 范围内,具有良好的线性。

表 1 标准溶液浓度与吸收度值/ n = 5

	C/ mmol•L ⁻¹	A
1	0.05	0.027
2	0.10	0.051
3	0.15	0.079
4	0.20	0.105
5	0.25	0.130
6	0.50	0.255
7	0.75	0.380

2.5.3 加样回收率测定 分别吸取 2.5 mmol/L 的钙标准液 2.0,4.0 和 6.0 ml 置 100 ml 量瓶中,各加入 5.0 ml 尿液(基础钙 3.41 mmol/L),8.0 %氯化铜 6.0 ml,混匀,加去离子水至刻度,测定回收率。结果见表 2。

表 2 回收率测定/ X ± s, n = 5

加入量/ mmol•L ⁻¹	测得量/ mmol•L ⁻¹	回收率/ %
0.05	0.048 ± 0.19	96.02 ± 3.52
0.15	0.149 ± 0.17	99.33 ± 2.22
0.30	0.301 ± 0.09	100.3 ± 0.86

平均回收率为 98.55 %, RSD = 2.28 %。

2.5.4 重复性和精密度试验 采用上述浓度标准液,分别用不同的尿样进行日内与日间和批间与批内测定,结果分别见表 3 和表 4。

表 5 受试者服用两种钙剂后各时段平均尿钙排泄速率净增值/ mg•h⁻¹

钙 剂		集尿中点时间 t _c /h								
		0.5	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5	7	9	11
log $\frac{\Delta X}{\Delta t}$	复方碳酸钙颗粒剂	0.94	1.00	0.90	0.92	0.86	0.78	0.47	0.16	- 0.11
	钙尔奇 D	0.74	0.97	1.05	0.94	0.90	0.66	0.40	0.12	- 0.17

$$X_{\infty}^u = t \text{ 小时内排泄量} + \frac{\frac{\Delta X_u}{\Delta t}}{k}$$

以 lg dXu/ d t 对集尿时间中点 t_c 作图,见图 1。

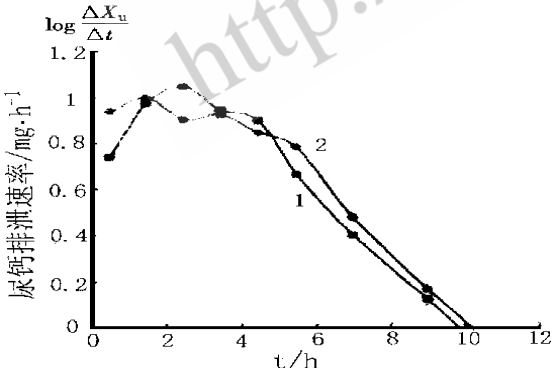


图 1 二种药物尿排泄速率-时间曲线图

1 - 钙尔奇 D;2 - 复方碳酸钙颗粒剂

将后五点回归得方程:复方碳酸钙颗粒剂:log(dXu/ dt_c) = - 0.153t_c + 1.542, r = 0.9970;钙尔奇 D:log(dXu/ dt_c) = - 0.156t_c + 1.592, r = 0.9868。有关参数计算结果见表 6。

表 3 日内与日间

加入量 / mmol•L ⁻¹	日 内		日 间	
	回收率	RSD/ %	回收率	RSD/ %
0.05	95.2 ± 0.93	0.98	95.2 ± 3.33	3.50
0.15	99.8 ± 1.80	1.80	96.4 ± 2.40	2.50
0.30	99.7 ± 1.75	1.72	97.0 ± 1.60	1.65

表 4 批内与批间

加入量 / mmol•L ⁻¹	批 内		批 间	
	回收率	RSD/ %	回收率	RSD/ %
0.05	96.0 ± 3.52	3.67	97.0 ± 3.40	3.37
0.15	99.3 ± 2.22	2.23	97.1 ± 1.70	1.75
0.30	100.3 ± 0.83	0.83	96.2 ± 0.80	0.84

2.5.5 样品测定 记录空白对照组(未服任何钙剂)、复方碳酸钙颗粒剂和钙尔奇 D 组各时间段所收集的尿样量,吸取尿液 2.5 ml 置 50 ml 量瓶中,加氯化铜溶液 3.0 ml,摇匀,加去离子水至刻度,采用原子吸收分光光度法测定吸收度,并计算其浓度,两种药物各时段尿钙排泄净增值见表 5。

2.5.6 数据处理 将复方碳酸钙颗粒剂与钙尔奇 D 尿钙排泄速率净增值对集尿中点时间(t_c)用中国药理学学会推荐的药代动力学计算程序“3P87”进行模型嵌合,以 AIC 值为判断指标,结果两种药物尿钙排泄速率净增值符合单室模型。采用非血管给药尿药速率法计算有关参数。

根据公式:
$$\log \frac{\Delta X_u}{\Delta t} = - \frac{k}{2.302} t_c + M$$

表 6 药物代谢动力学参数

参 数	药 物	
	复方碳酸钙颗粒剂	钙尔奇 D
K/ h ⁻¹	0.36	0.35
t _{1/2} / h	1.92	1.98
X ₀ [∞] / mg	60.11	59.22
Frel/ %	101.50	

相对生物利用度 % =
$$\frac{\text{复方碳酸钙颗粒剂(尿钙排泄总量净增值)}}{\text{钙尔奇 D 片(尿钙排泄总量净增值)}} \times 100 \%$$

3 讨 论

3.1 12 名受试者服用两种钙剂后,各时段累积尿钙排泄量均明显高于未服药组(P < 0.01)。同时,用配对 t 检验对服用复方碳酸钙颗粒剂和钙尔奇 D 后尿钙排泄总量净增值进行统计学分析,结果表明两种钙制剂间无统计学意义(P > 0.05)。可认为两种钙剂的吸收程度相同。

3.2 由于钙吸收过程受多种因素的影响,吸收取决于可溶
中国现代应用药学杂志 2001 年 2 月第 18 卷第 1 期

性钙浓度,其合理应用上存在问题较多^[5]。美国药典规定,钙制剂在人工胃液中 45 min 内累积释放不得低于 75 %作为其内在质量考察指标^[6]。对钙制剂生物利用度的考察,由于血中 Ca^{2+} 水平受机体调节,通常血钙浓度相对恒定^[7],受外源性钙影响较小,故不易作为钙制剂的生物利用度评价,目前认为尿钙的排泄量较能客观地反应胃肠对钙的吸收。复方碳酸钙颗粒剂和钙尔奇 D 的消除半衰期分别为 1.93h 和 2.08h($P > 0.05$),可认为二种制剂的钙吸收速率相同。

3.3 由实验可以看出,经过 10 ~ 12h,尿钙排泄量净增值逐渐趋于零,表明吸收钙已基本排出体外,与文献报道一致^[8]。此外,在测定尿钙同时,还对 12 名志愿受试者进行了血钙浓度测定,与禁食前比较,血钙浓度波动大,无法进行动力学参数计算和准确评价生物利用度。尿钙法测定生物利用度时要求受试者试验期间严格禁食和控制饮水量,且集尿时间应尽可能保持一致。

参考文献

- 1 伍汉文.口服钙剂的合理应用.中华内科杂志,1995,36(6):123.
- 2 徐青海,荫士安,胡善明,等.不同化学形式的钙对大鼠生长发育及组织中钙水平的影响的研究.卫生研究,1997,26(1):49.
- 3 中国药典.二部.1995:67.
- 4 张学农,陶亮,王新玲,等.均匀试验设计在复方碳酸钙泡腾颗粒剂处方筛选中的应用.数理医药学杂志,2000,13(2):116.
- 5 Whiting SJ. Safety of some calcium supplements questioned. Nutr Rev, 1994,52(3):95.
- 6 USP/ NF X X III.1995:247.
- 7 鲍善芬, Windisch W, Kirchgessner M. 同位素稀释技术测定⁴⁵Ca 标记大鼠的生物利用度.营养学报,1998,20(4):460.
- 8 郑燮元,屠锡得,秦安杭,等.活性钙泡腾片人体内相对生物利用度研究.现代应用药学,1994,11(14):1.

收稿日期:1999 - 09 - 13