

# 克伦特罗缓释药囊的制备、体外释药及对育肥猪生产性能的影响

方炳虎 陈杖榴 黄显会 王敏儒 孙永学 王志强

(华南农业大学动物医学系, 广州 510642)

施 锋

(中山医科大学附属第一医院, 广州 510080)

张作龄

(华南农业大学动物科学系, 广州 510642)

**摘 要** 选用可生物降解的白氨酸、谷氨酸甲酯、谷氨酸三元共聚物(PLMGG)制成克伦特罗缓释药囊。体外释药研究表明,药囊能保持长期缓慢恒速释药,释药速率随聚合物中谷氨酸含量增多而增大,其中 PLMGG—25 的克伦特罗药囊释药时间为 80d、稳态后每天释药量平均为 1.23mg/d。药效研究中,5 头猪皮下埋植 PLMGG—25 的克伦特罗药囊,5 头作对照。40d 后屠宰测定,埋植组与对照组比较,每头猪平均多增重 3.5kg,瘦肉率提高 4.2%,屠宰率高 3.2%,板油重减少 0.17kg。生物降解型聚合物作为缓释药物载体是高分子材料在药剂学方面新的研究课题,利用这类化合物作载体进行兽用长效缓释制剂的研究,在改进给药方法、提高药效、减少药物副作用等方面有重要意义。

**关键词** 克伦特罗,  $\alpha$ -氨基酸共聚物, 缓释给药系统, 瘦肉率, 猪

克伦特罗(Clenbuterol)是一种  $\beta_2$  受体激动剂,其化学结构为  $\alpha$ -[(叔丁氨基)甲基]-4-氨基-3,5-二氯苯甲醇。国外 80 年代以来对其增加瘦肉率的作用进行了一系列的研究,证明克伦特罗能提高动物胴体瘦肉率、减少脂肪沉积并促进动物生长,因此又被称为营养重新调配剂(A repartitioning agent)<sup>[1~4]</sup>。目前,克伦特罗一般采用混饲给药。由于添加剂量很低(1~3mg/kg 饲料),常规饲料加工机械难以混匀。另据我们研究,其内服给药在猪的生物利用度显著低于肌注给药,这也影响了药效和增加了成本。生物降解型缓释药物是国内外近年来研究的新课题,与传统药物相比,其具有药效长、副作用小、引入体内可自行降解等优点。特别是  $\alpha$ -氨基酸共聚物具有优良的生物相容性和生物降解性,在缓释药物系统方面得到了广泛应用<sup>[5]</sup>。根据克伦特罗在猪体内的作用特点,为提高生物利用度、使用方便,本研究利用 L-白氨酸、L-谷氨酸甲酯、L-谷氨酸共聚物(简称 PLMGG)制备了克伦特罗缓释药囊,并对药囊的体外释药及对育肥猪生产性能的影响作了较系统的研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 克伦特罗缓释药囊的制备及体外释药试验

\* 国家自然科学基金资助课题。论文承蒙冯洪辉教授审阅,谨致谢意!

\*\* 收稿日期 1996-07-25。

1.1.1 PLMGG 由相应的氨基酸经酯化、NCA 反应(生成 N-羧酸氨基酸)、聚合、脱苄等步骤制成。PLMGG 的谷氨酸含量通过电位滴定计算。本研究所用的 PLMGG 中白氨酸、谷氨酸甲酯、谷氨酸的摩尔比分别为 30:55:15(PLMGG—15)、30:50:20(PLMGG—20)、30:45:25(PLMGG—25)、30:40:30(PLMGG—30)。

1.1.2 药物:盐酸克伦特罗原料药粉,江苏金坛精细化工厂生产,含量 97.0%。

1.1.3 药囊制备:先用不锈钢模具浸渍成型制备囊壳,胶囊外径 0.45mm,长 15mm,厚度为 0.07mm。每囊装药 90mg,用共聚物溶液封口,抽真空干燥至恒重。

1.1.4 体外释药试验:药囊用不锈钢丝悬于 150ml 生理盐水中,在振荡器上以 150 次/min 振荡。释药过程在  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  恒温,同一样品做 3 个试验,每天换水一次,释药量由分光光度计测定。

1.1.5 药物浓度与吸收光度关系:准确称量一定量的克伦特罗,配制标准溶液,用岛津 120—02 型紫外分光光度计测其吸收度(在 210nm 处)。测定结果表明,在浓度为 1.0~20.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$  范围内药物浓度与吸收度呈线性关系( $A=KC+B$ )。每次测定先用两种浓度的标准溶液求 K 值,再测样品的吸收度求出相应药物浓度以减少测定误差。

## 1.2 克伦特罗缓释药囊对育肥猪生产性能的影响

1.2.1 动物与分组:10 头体重  $69.50 \pm 3.95\text{kg}$  的育肥猪,5 头在耳根后部皮下埋植 PLMGG—25 的克伦特罗药囊,5 头作对照,饲养条件完全相同。自由采食及饮水,饲养 40d 后屠宰。

1.2.2 生产性能测定指标:

1.2.2.1 平均增重:计算每头猪试验前体重与宰前活重,再求埋植组与对照组试验猪的平均增重及标准差。

1.2.2.2 胴体重:猪放血、刮毛后,去头、四肢、内脏,但带板油和肾脏后的体重。

1.2.2.3 膘厚平均值:前膘厚、中膘厚、后膘厚的平均值。

1.2.2.4 板油重:从胴体分离出板油,称重。

1.2.2.5 眼肌(背最长肌)面积:倒数第 1~2 肋骨间垂直横切面度量(高 $\times$ 宽 $\times$ 0.7)。

1.2.2.6 瘦肉率:胴体按皮、脂(皮肤+脂肪),骨骼,肌肉三部分进行分离并称重。瘦肉率=肌肉重 $\div$ (皮脂重+骨骼重+肌肉重) $\times$ 100%。

1.2.2.7 屠宰率:屠宰率=胴体重 $\div$ 宰前活重 $\times$ 100%。

## 2 结果

2.1 体外释药试验 药囊稳态后释药速率基本保持恒定。其中,PLMGG—30 药囊释药时间仅 40d,稳态后(5~40d)每天释药量平均为 2.41mg/d;PLMGG—25 药囊释药时间为 80d,稳态后(10~80d)每天释药量平均为 1.23mg/d;PLMGG—20,PLMGG—30 药囊的释药速率很慢。即随着 PLMGG 中谷氨酸含量的增加,药囊释药速率加快。

各药囊的释药曲线见图 1。

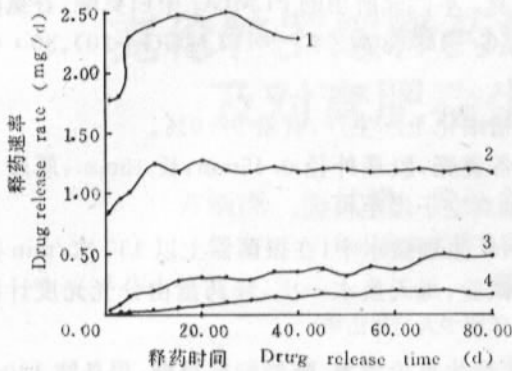


图1 PLMGG—15、PLMGG—20、PLMGG—25、  
PLMGG—30的克伦特罗药囊的释药曲线  
Fig.1 Drug release curve of clenbuterol capsules

1. PLMGG—30;
2. PLMGG—25;
3. PLMGG—20;
4. PLMGG—15;

## 2.2 克伦特罗缓释药囊对育肥猪生产性能的影响 PLMGG—25 克伦特罗缓释药囊埋植组及对照组猪生产性能的测定结果见表1。

表1 PLMGG—25 克伦特罗缓释药囊对育肥猪生产性能的影响

Table 1 Effect of PLMGG—25 clenbuterol sustained release capsules on performance of finishing swine

项目 Items	单位 Unit	药囊埋植组 Capsules implanted group					对照组 Control group					$\bar{X} \pm SD$	
		猪号 Pig No.					猪号 Pig No.						
		1	3	4	5	875	2	6	7	8	853		
增重 Weight gain	kg	30.0	34.0	28.5	27.5	26.0	29.2 $\pm 3.1$	28.0	20.0	32.0	25.5	23.0	25.7 $\pm 4.5$
膘厚平均值 Backfat thickness	cm	1.78	3.13	2.57	2.38	3.13	2.67 $\pm 0.45$	3.50	2.80	3.13	3.00	1.87	2.77 $\pm 0.59$
板油重 Abdominal fat weight	kg	0.66	1.48	1.80	1.00	1.82	1.35 $\pm 0.51$	1.60	2.10	1.82	0.98	1.12	1.52 $\pm 0.47$
眼肌面积 Loin-eye area	cm <sup>2</sup>	44.10	42.50	36.70	38.30	35.51	39.42 $\pm 3.73$	34.02	29.63	35.51	43.40	43.68	38.43 $\pm 6.29$
瘦肉率 Lean meat percentage	%	69.06	57.57	58.82	62.25	58.61	61.26 $\pm 4.72$	50.25	55.75	58.61	61.03	60.00	57.06 $\pm 0.84$
屠宰率 Dressing percentage	%	75.27	74.76	73.37	85.64	74.40	77.26 $\pm 5.64$	72.01	75.00	74.40	74.52	74.52	74.07 $\pm 1.18$

### 3 讨论

**3.1 体外释药试验** 从图1看出,随着聚合物中谷氨酸含量提高,释药速度加快。聚合物的谷氨酸侧链含有亲水基团-COOH,吸水率随着谷氨酸含量增加而增大。经测定,PLMGG-15, PLMGG-20, PLMGG-25, PLMGG-30的吸水率分别为7.5%、13.0%、18.5%、36.0%。本药囊属于储库式扩散释放装置,释药主要靠扩散作用。囊壁即包膜的吸水率大,水进入药囊的量增多。盐酸克伦特罗是水溶性的,药物随水的增多而溶解增多,使药囊内和释药介质的浓度差大,释药速度就越快。描述此类释药装置可用如下公式<sup>[6]</sup>:

$$\frac{d_M}{d_t} = \frac{2\pi hDK_d\Delta C}{\ln\left(\frac{r_0}{r_1}\right)} \quad (1)$$

式中 $\frac{d_M}{d_t}$ 为扩散速率, $D$ 为(药物在释药介质中的)扩散系数, $\Delta C$ 为浓度差, $K_d$ 为药物在聚合物中的扩散系数, $h$ 为囊长, $r_0$ 、 $r_1$ 为囊内、外径。由(1)式可知,释药速率与囊壁内外的浓度差及囊壁的性质有关,试验中每天换水使囊外保持低浓度,这样只要囊内药物足以使囊内维持饱和浓度,就能保持恒速释药。

Lecce(1993)的研究表明,猪内服克伦特罗每天摄入量应不少于1.5mg,用药时间为1~3月<sup>[4]</sup>。据我们研究结果,猪内服克伦特罗的生物利用度为61.02%,肌注生物利用度为85.40%。这要求制成的缓解制剂每天释放的药量应不低于1mg,有效释药时间不少于30d,因而,仅PLMGG-30, PLMGG-25包膜的药囊符合要求。

**3.2 体内释药** 施锋等(1992)报道,PLMGG缓释药物装置在动物体内的释药规律和体外药规律相同,即释药速度随着聚合物中谷氨酸的含量增加而增大,但同一种药囊体内释药速度比体外快得多<sup>[7]</sup>。PLMGG-25包膜的药囊在猪体内埋植40d后囊中药物已基本释放完毕也证明了这一点,这是由于体内有酶、辅酶等和药物的相互作用,使释药不仅由溶解、扩散过程控制,而有较复杂的过程。另外,在动物体内药物的表观分布容积大于体外释药介质容积也可使释药速度加快。可见,选择PLMGG-25包膜的药囊用于药效研究是比较合适的。

**3.3 克伦特罗缓释囊对育肥猪生产性能的影响** 从表1看出,埋植组与对照组比较,每头猪平均多增重3.5kg,瘦肉率提高4.2%,屠宰率提高3.2%,板油重减少0.17kg,眼肌面积增加1cm<sup>2</sup>。可见,克伦特罗在提高胴体瘦肉率、减少脂肪沉积的同时还能促进动物生长,对改善猪的生产性能和胴体组成有较明显的作用。Ricks(1983)把克伦特罗将能量从脂肪沉积转移到肌肉合成称营养重新分配<sup>[3]</sup>。Hamby等(1986)的研究则表明,克伦特罗不能减少体内已有的脂肪沉积,只能在日粮中含有足够的蛋白质时能延缓脂肪沉积的速度<sup>[2]</sup>。因此,克伦特罗在动物育肥阶段且日粮中蛋白水平足够需要时才能产生较好的疗效。

经计算,PLMGG-25的克伦特罗药囊成本约2元,而给药后每头猪可多收入60~70元。今后将进一步做缓释药囊的药效扩大试验,为药囊的推广应作进一步研究。



## 参 考 文 献

- [1] Dalrymple R H, Baker P K, Gingher P E et al. A repartitioning agent to improve performance and carcass composition of broilers. *Poult. Sci.*, 1984, 63: 2376~2383.
- [2] Hamby P L, Stouffer J R, Smith S B. Muscle metabolism and real-time ultrasound measurement of muscle and subcutaneous adipose tissue growth in lambs fed diets containing a beta-agonist. *J. Anim. Sci.*, 1986, 63: 1410~1417.
- [3] Ricks C A, Dalrymple P K, Baker P K et al. Use of a  $\beta$ -agonist to alter fat and muscle deposition in steers. *Fed. Proc.*, 1983, 42: 816 (Abstr).
- [4] Lecce R Di. Sull' impiego dei  $\beta_2$  agonisti in suini stress sensibili; aspetti miotipologici, adipocitari residuali. *Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootechniche*, 1993, 89~101.
- [5] Zupon M A, Fang S M, Christen J M et al. *In vivo* release of norethindrone coupled to a biodegradable poly( $\alpha$ -amino acid) drug-delivery system. *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72(11): 1323~1327.
- [6] 马季涛, 董岸杰, 吕俊怀等. 辐照交联聚硅氧烷-十八甲基炔诺酮体系缓释行为的研究. *中国生物医学工程学报*, 1989, 8(9): 236~241.
- [7] 施锋, 潘仕荣. 聚氨基酸缓释包膜药片体内体外释药研究. *生物医学工程通报*, 1992, 4(1): 65~67.

**STUDIES ON THE PREPARATION OF CLENBUTEROL  
SUSTAINED RELEASE CAPSULES, *IN VITRO* RELEASE AND  
EFFECT ON PERFORMANCE AND CARCASS  
COMPOSITION OF FINISHING SWINES**

Fang Binghu, Chen Zhangliu, Huang Xianhui,  
Wang Minru, Sun Yong xue, Wang Zhiqiang

(South China Agricultural University, Guangzhou 510642)

Shi Feng

(Sun Yet-sen University Of Medical  
Sciences, Guangzhou 510080)

Zhang Zuoling

(South China Agricultural University,  
Guangzhou 510642)

**Abstract**

$\alpha$ -amino acid copolymers with various composition of L-leucine,  $\gamma$ -methyl L-glutamate, L-glutamic acid (PLMGG) were successfully used to prepare sustained release capsules of clenbuterol. The release rates of clenbuterol capsules were steady and could be controlled by the quantity of L-glutamic acid in PLMGG. With PLMGG-25 clenbuterol capsules implanted in finishing swines for 40 days, the weigh gain, body protein and loin-eye area were increased

and body fat was reduced. The results demonstrated that PLMGG-25 clenbuterol capsules manifested a good effect on improving performance and carcass composition of finishing swines.

**Key words** Clenbuterol,  $\alpha$ -amino acid copolymers, Sustained release systems, Lean meat percentage, Swines

## “现代兽医超声诊断技术研讨会” 会议纪要

中国畜牧兽医学会兽医影像技术学会主办,中国国际企业合作公司湖南国际企业合作公司和中国农业大学动物医学院协办的“现代兽医超声诊断技术研讨会”于1997年4月8~11日在北京中国农业大学闭幕,全国19个省市自治区的70多位代表参加,他们来自教学、科研单位和基层兽医站、家畜改良站、畜牧场和动物园。中国农业大学校长毛达如,中国国际企业合作公司总经理殷子烈,农业部科技司司长马世青,中国畜牧兽医学会理事长陈耀春,加拿大Ami公司总裁K. Menassa,香港浩士特国际有限公司董事长兼总经理周晓春等先后在开幕式上讲话,中国医学影像技术研究会郭普远会长也到会祝贺会议召开和感谢公司对学会的支持。中国畜牧兽医学会常务理事、兽医影像技术学会理事长陈兆英致开幕词,并简要回顾了自1982年全国首次兽医超声诊断会议以来我国兽用B超应用的发展过程。农业部畜牧兽医司科技处处长张喜武作了“我国畜牧业科技发展概况”,华中农大熊道焕教授、中国农大卢正兴、陈兆英教授、湖南农大薛立群副教授、解放军农牧大学张盛云教授和华南农大陈白希教授进行了演讲。美国北卡罗来纳州立大学J. D. Armstrong作了B超在猪场应用所获经济效益分析的报告。北京市卢沟桥猪场刘语菲场长介绍B超应用后所产生的经济和社会效益。会上详细介绍了加拿大Ami公司生产的Ami-900型兽用B超仪的性能与应用,并在奶牛场由中美专家实地应用演示进行现场讨论。专家对其进行了鉴定,认为其性能优良,适合在我国推广应用。

本次会议有培训和继续教育的性质,有不少代表申办了中国科协印制颁发的继续教育证书。还发展了一批新会员。

(陈兆英)