

阿苯达唑的平衡溶解度和表观油水分配系数的测定

陈蓓*, 赵军#, 张海波, 王建华, 马运芳(新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3092-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.21

摘要 目的:测定阿苯达唑的平衡溶解度和表观油水分配系数。方法:采用高效液相色谱法和饱和溶解度法测定阿苯达唑在37℃下,在水、7种常用不同极性强度有机溶剂(甲醇、乙醇等)、有机酸(油酸、冰醋酸、乳酸、甲酸)、pH 1.2盐酸、不同pH(2.0~7.8)磷酸盐缓冲液(PBS)和质量浓度分别为10、50、100 mg/ml的6种常用表面活性剂(聚山梨酯80、泊洛沙姆等)中的平衡溶解度;通过阿苯达唑分配平衡后在油相(正辛醇)和水相(水及不同pH的PBS)的浓度比,计算表观油水分配系数(P)。结果:阿苯达唑在水中的平衡溶解度为 (0.26 ± 0.02) $\mu\text{g/ml}$, $\lg P$ 为 3.66 ± 0.01 ;在常用有机溶剂和有机酸中的平衡溶解度均较在水中高,有机溶剂的极性强度越大,有机酸酸性越弱,其对阿苯达唑的增溶能力越小;在pH 1.2~2.5介质中的平衡溶解度较在pH 5.0~7.8介质中高;表面活性剂对阿苯达唑的增溶能力与其种类有关,且表面活性剂质量浓度越大,增溶能力越强;在pH 1.2~2.0条件下 $\lg P$ 小于1.6,在pH 5.0~7.8条件下 $\lg P$ 变化不大 $[(3.71 \pm 0.26) \sim (3.68 \pm 0.26)]$ 。结论:阿苯达唑难溶于水,其平衡溶解度与有机溶剂极性强度呈负相关,与有机酸酸性呈正相关,与表面活性剂质量浓度呈正相关;在强酸性环境中,阿苯达唑水溶性较强、脂溶性弱,在弱酸、弱碱和中性环境中脂溶性较强、水溶性弱。

关键词 阿苯达唑;平衡溶解度;表观油水分配系数;有机溶剂;有机酸;表面活性剂

Determination of Equilibrium Solubility of Albendazole and Its Apparent Oil-Water Partition Coefficient

CHEN Bei, ZHAO Jun, ZHANG Hai-bo, WANG Jian-hua, MA Yun-fang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine the equilibrium solubility of albendazole (ABZ) and its apparent oil-water partition coefficient. METHODS: The equilibrium solubility of ABZ in various solutions was determined at 37 °C by HPLC and saturation solubility method, including water, 7 kinds of common organic solvents with different polarities (methanol, ethanol, etc.), organic acid (oleic acid, glacial acetic acid, lactic acid, formic acid), hydrochloric acid of pH 1.2, phosphate buffer solution (PBS) of different pHs (2.0-7.8) and 6 kinds of common surfactants with mass concentrations of 10, 50 and 100 mg/ml (polysorbate 80, poloxamer, etc.). The apparent oil-water partition coefficient (P) was calculated with the concentration ratio of ABZ in oil phase (*N*-octyl alcohol) and water phase (water and PBS of different pHs) after partition equilibrium. RESULTS: The equilibrium solubility of ABZ reached (0.26 ± 0.02) $\mu\text{g/ml}$ in water, with the $\lg P$ of 3.66 ± 0.01 . The equilibrium solubility of ABZ in common organic solvents and organic acids was higher than in water. The higher the polarity of the organic solvent was and the weaker of organic acid was, the weaker of its ability to solubilize ABZ would be. The equilibrium solubility of ABZ was higher in the medium of pH 1.2-2.5 than in that of pH 5.0-7.8. The ability of the surfactant to solubilize ABZ was related to its type, and the higher of the mass concentration of the surfactant was, the stronger of its ability to solubilize ABZ became. $\lg P$ was less than 1.6 at pH 1.2-2.0 and changed little at pH 5.0-7.8 $[(3.71 \pm 0.26) - (3.68 \pm 0.26)]$. CONCLUSIONS: ABZ is insoluble in water. Its equilibrium solubility demonstrates a negative correlation with the polarity of the organic solvent and a positive correlation with the acidity of the organic acid and with the mass concentration of the surfactant. It has higher water solubility and lower lipid solubility in a strong acidic environment, and higher lipid solubility and weaker water solubility in weak acidic, weak basic and neutral environments.

KEYWORDS Albendazole; Equilibrium solubility; Apparent oil-water partition coefficient; Organic solvent; Organic acid; Surfactant

阿苯达唑(Albendazole, ABZ)又名丙硫咪唑,化学名5-丙硫基-1*H*-苯并咪唑-2-氨基甲酸甲酯,为苯并咪唑类广谱抗寄生虫药,对泡球蚴病和细粒棘球蚴病均有确切疗效,且已被世界卫生组织(WHO)推荐为抗棘球蚴病主要药物之一^[1]。但该

药口服吸收差、生物利用度低^[2-3],限制了其在临床上的广泛使用。药物的表观油水分配系数和溶解度与药物的吸收密切相关,是剂型设计的重要参数之一,目前尚未见到有关阿苯达唑平衡溶解度和表观油水分配系数测定的文献报道。本研究采用高效液相色谱(HPLC)法测定阿苯达唑的浓度,采用摇瓶法考察其在不同介质中的平衡溶解度及在正辛醇-水和正辛醇-缓冲液体系中的表观油水分配系数,为开发研制可以改善阿苯达唑生物利用度和药效的新剂型及其体内外评价提供理论

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物制剂。电话: 0991-4363438。E-mail: xjchenbei@sina.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 药物制剂。电话: 0991-4363438。E-mail: zhaojun700326@163.com

基础。

1 材料

1.1 仪器

2695型HPLC仪(美国Waters公司);KQ-200VDB型双频数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);FE20精密pH计[梅特勒-托利多(上海)有限公司];HC-3018R型高速冷冻离心机(安徽中科中佳化学仪器有限公司);MS3型数显型涡旋振荡器(德国IKA公司)。

1.2 药品与试剂

ABZ对照品(美国Sigma公司,批号:081M1540V,纯度: $>98\%$);ABZ原料药(广西桂林南药股份有限公司,批号:M-090605,纯度: $>98\%$)。氢氧化钠(批号:20090207)、三乙胺(批号:20130328)、磷酸氢二钠(批号:20101012)、正丁醇(批号:2011017)、正辛醇(批号:20110715)、异丙醇(批号:20100718)、氯仿(批号:20121012)、甲酸(批号:20140710)、冰醋酸(批号:20130506)、油酸(批号:20090910)、乳酸(批号:20120612)均购于天津市福晨化学试剂厂;甲醇(批号:20130115)、无水乙醇(批号:20130115)、丙酮(批号:20120428)均购于天津化学试剂厂;磷酸(批号:20110328)、盐酸(批号:20121004)均购于成都市联合化工试剂研究所;胆酸钠(批号:20100219)、去氧胆酸钠(批号:20101115)均购于北京奥博星生物技术有限公司;聚山梨酯80(湖南尔康制药有限公司,批号:20110803);聚乙二醇4000(PEG4000,天津天泰精细化工有限公司,批号:20090207);十二烷基硫酸钠(SDS,上海市四赫维化工有限公司,批号:20120511);泊洛沙姆188(P188,南京威尔化工公司,批号:20100412),以上试剂均为分析纯。甲醇、乙腈为色谱纯;水为重蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取ABZ对照品10 mg置于5 ml量瓶中,加入冰醋酸溶解,用甲醇稀释至刻度,得2 mg/ml对照品贮备液。临用时用甲醇稀释至所需质量浓度,即可。

2.1.2 不同介质溶液 按2010年版《中国药典》附录^[4]制备pH 1.2的盐酸溶液,pH分别为2.0、2.5、5.0、5.8、6.5、6.8、7.0、7.4、7.8的磷酸盐缓冲液(PBS),质量浓度分别为10、50、100 mg/ml的聚山梨酯80、PEG4000、P188、SDS、胆酸钠、去氧胆酸钠系列水溶液。

2.2 色谱条件

色谱柱:XTerra RP18(150 mm \times 3.9 mm,5 μ m);流动相:甲醇-乙腈-pH 3.0三乙胺磷酸缓冲液(24:20:56),流速:1.0 ml/min;检测波长:295 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ l。在该色谱条件下,ABZ的保留时间为7 min,理论板数按ABZ峰计算不低于9 000,ABZ峰与相邻杂质峰的分度符合要求。

2.3 标准曲线的制备

精密量取ABZ贮备液0.01、0.04、0.32、0.64、1.25 ml,分别置于10 ml量瓶中,用甲醇稀释并定容至刻度,得到2、8、64、120、250 μ g/ml的对照品溶液;另取2 μ g/ml的对照品溶液0.5、2.5、5 ml,分别置于10 ml量瓶中,用甲醇稀释并定容至刻度,得到0.1、0.5、1 μ g/ml系列溶液。按“2.2”项下色谱条件取上述溶液进样测定,记录峰面积,以ABZ质量浓度(x)为横坐标、峰

面积(y)为纵坐标,进行回归分析,得回归方程为: $y=51\ 988x-3\ 052(r=0.999\ 8)$ 。结果表明,ABZ质量浓度在0.1~250 μ g/ml范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.4 精密度试验

取“2.3”项下高、中、低质量浓度(250、8、0.1 μ g/ml)的ABZ对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,同日内连续进样6次,考察日内精密度;每日进样1次,连续进样5 d,考察日间精密度。结果显示,日内RSD分别为0.37%、0.62%、0.19%($n=6$),日间RSD分别为0.82%、1.03%、1.04%($n=5$)。

2.5 回收率试验

取“2.3”项下高、中、低质量浓度(250、8、0.1 μ g/ml)的ABZ对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算质量浓度。以测得质量浓度与实际质量浓度的比值计算回收率。结果显示,回收率分别为98.82%、100.1%、101.3%,RSD分别为0.67%、1.14%、1.02%($n=3$)。

2.6 稳定性试验

ABZ对照品溶液在水、不同有机溶剂(甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、乙酸乙酯、氯仿、甲酸、冰醋酸、乳酸、油酸)、不同pH溶剂(pH 1.2的盐酸溶液及pH 2.0、pH 2.5、pH 5.0、pH 5.8、pH 6.5、pH 6.8、pH 7.0、pH 7.4、pH 7.8的PBS)、不同质量浓度(10、50、100 mg/ml)的表面活性剂(聚山梨酯80、PEG4000、P188、SDS、胆酸钠、去氧胆酸钠)中,于(37 \pm 1) $^{\circ}$ C下振荡0、2、4、8、12、24 h,取样测得峰面积。结果显示,ABZ峰面积的RSD均小于2%,表明其在24 h内稳定。

2.7 不同溶剂中ABZ平衡溶解度的检测^[5-9]

取20 ml不同溶剂[水;有机溶剂:甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、乙酸乙酯、氯仿;有机酸:甲酸、冰醋酸、乳酸、油酸;不同pH溶剂:pH 1.0的盐酸溶液和pH 2.0、pH 2.5、pH 5.0、pH 5.8、pH 6.5、pH 6.8、pH 7.0、pH 7.4、pH 7.8的PBS;不同质量浓度(10、50、100 mg/ml)的表面活性剂:聚山梨酯80、PEG4000、P188、SDS、胆酸钠、去氧胆酸钠],置于100 ml锥形瓶中,加入过量ABZ对照品溶液,超声(200 W,44 kHz)至药物不再溶解为止;密封,(37 \pm 1) $^{\circ}$ C下振荡24 h(经预试验确定)达平衡后取样;于离心半径6 cm、10 000 r/min下离心15 min,吸取上层的饱和清液,过0.22 μ m微孔滤膜。取续滤液3 ml,加入冰醋酸0.5 ml,按“2.2”项下色谱条件进样测定(超出线性范围的样品用甲醇稀释一定的倍数,保证样品质量浓度在线性范围以内),记录峰面积。按外标法以峰面积计算ABZ在各个介质中的平衡溶解度。

2.7.1 水和有机溶剂 结果显示,ABZ在水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、乙酸乙酯、氯仿中的平衡溶解度分别为(0.26 \pm 0.02)、(68.26 \pm 0.17)、(287.77 \pm 8.12)、(475.18 \pm 12.18)、(976.1 \pm 1.92)、(1 467.88 \pm 16.34)、(1 580.65 \pm 41.77)、(4 829.23 \pm 74.37) μ g/ml($n=3$)。ABZ的平衡溶解度从大到小排序依次为氯仿、乙酸乙酯、正丁醇、丙酮、异丙醇、乙醇、甲醇、水,以上溶剂的极性从强到弱依次为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、正丁醇、乙酸乙酯、氯仿,表明平衡溶解度与溶剂极性呈负相关,极性越大,平衡溶解度越低。

2.7.2 有机酸 结果显示,ABZ在甲酸、冰醋酸、乳酸、油酸中的平衡溶解度分别为(16 397.17 \pm 580.01)、(2 523.62 \pm 89.32)、

(16 387.32 ± 580.37)、(1 331.26 ± 47.12) μg/ml (n=3)。ABZ的平衡溶解度从大到小排序依次为甲酸、乳酸、冰醋酸、油酸,以上有机酸中酸性从强到弱依次为甲酸、乳酸、冰醋酸、油酸,表明ABZ的平衡溶解度与有机酸酸性呈正相关,酸性越强,平衡溶解度越高。

2.7.3 不同pH溶剂 ABZ在不同pH溶剂中的平衡溶解度见表1。

表1 ABZ在不同pH溶剂中的平衡溶解度(n=3)

Tab 1 Equilibrium solubility of ABZ in different pH media (n=3)

溶剂	pH	平衡溶解度, μg/ml
盐酸溶液	1.2	433.46 ± 14.94
PBS	2.0	60.31 ± 2.13
	2.5	16.99 ± 0.19
	5.0	0.56 ± 0.01
	5.8	0.66 ± 0.03
	6.5	0.60 ± 0.06
	6.8	0.63 ± 0.03
	7.0	0.39 ± 0.02
	7.4	0.31 ± 0.01
	7.8	0.67 ± 0.03

由于人体的正常生理环境pH为2.0~8.0,综合考虑ABZ在碱性条件下会降解,笔者选用了pH7.8作为缓冲液的pH值设置的上限,并在预试验中证实了在pH<8的缓冲液中ABZ在24h内是稳定的。从表1结果可以看出,ABZ作为水难溶性弱酸和弱碱两性化合物,在pH1.2酸性环境中其平衡溶解度大幅度增加;pH在2.0~2.5之间时其平衡溶解度逐步下降;当pH在5.0~6.8时,平衡溶解度呈稳定态势(P>0.05);当pH在7.0~7.4之间时,其平衡溶解度降到最低,接近在水中的水平;当pH在7.8时,其平衡溶解度又有升高趋势。

2.7.4 表面活性剂 ABZ在不同表面活性剂中的平衡溶解度见表2。

表2 ABZ在不同表面活性剂中的平衡溶解度($\bar{x} \pm s, n=3, \mu\text{g/ml}$)

Tab 2 Equilibrium solubility of ABZ in different surfactants ($\bar{x} \pm s, n=3, \mu\text{g/ml}$)

质量浓度, mg/ml	表面活性剂					
	聚山梨酯80	P188	PEG4000	去氧胆酸钠	胆酸钠	SDS
10	6.77 ± 0.07	0.63 ± 0.04	0.24 ± 0.10	2.03 ± 0.03	2.60 ± 0.15	11.64 ± 0.24
50	49.04 ± 0.36	0.90 ± 0.02	0.55 ± 0.02	15.12 ± 0.11	17.14 ± 0.71	90.02 ± 0.52
100	119.86 ± 1.03	2.66 ± 0.09	1.14 ± 0.05	61.09 ± 3.86	68.56 ± 3.25	151.45 ± 8.88

由表2结果可以看出,表面活性剂对ABZ的增溶作用由强到弱分别是SDS、聚山梨酯80、胆酸钠、去氧胆酸钠、P188、PEG4000,且表面活性剂质量浓度越高,其增溶作用越强。

2.8 不同溶剂中ABZ表观油水分配系数的检测^[5-9]

称取ABZ适量,溶于水、pH1.2的盐酸溶液及pH2.0、pH5.0、pH5.8、pH6.4、pH7.0、pH7.8的PBS饱和的正辛醇中,使成饱和状态,静置后,采用分液漏斗分离上下层。取上清液20ml于具塞锥形瓶中,再分别加入正辛醇饱和蒸馏水、pH1.2盐酸溶液及pH2.0、pH5.0、pH5.8、pH6.4、pH7.0、pH7.8的PBS各20ml,于(37 ± 1) °C下振荡24h,以离心半径6cm、10 000 r/min离心15min,分别取上、下层(油、水相),过0.22 μm微孔

滤膜。取续滤液各3ml,加入冰醋酸0.5ml,按“2.2”项下色谱条件进样测定(超出线性范围的样品用甲醇稀释一定的倍数,保证样品质量浓度在线性范围以内),记录峰面积。以外标法计算油相及水相中ABZ的质量浓度,分别记作 c_1, c_2 ;按公式计算表观油水分配系数(P): $P=c_1/c_2, \lg P=\lg(c_1/c_2)$ 。其中, c_1, c_2 分别为药物分配平衡时,ABZ在正辛醇、水中的质量浓度,结果见表3。

表3 ABZ在不同溶剂中的表观油水分配系数($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 Apparent oil-water partition coefficients of ABZ in different mediums ($\bar{x} \pm s, n=3$)

溶剂	$c_1, \mu\text{g/ml}$	$c_2, \mu\text{g/ml}$	$\lg P$
水	1 103.13 ± 17.16	0.24 ± 0.01	3.66 ± 0.01
pH 1.2盐酸	1 816.43 ± 28.25	412.02 ± 6.41	0.64 ± 0.02
pH 2.0PBS	1 183.28 ± 18.40	38.36 ± 0.63	1.49 ± 0.07
pH 5.0PBS	1 156.75 ± 17.99	0.22 ± 0.01	3.71 ± 0.26
pH 5.8PBS	855.29 ± 13.30	0.27 ± 0.01	3.49 ± 0.28
pH 6.4PBS	1 028.08 ± 15.99	0.18 ± 0.02	3.75 ± 0.26
pH 7.0PBS	1 059.35 ± 16.48	0.13 ± 0.01	3.91 ± 0.25
pH 7.8PBS	1 124.91 ± 17.49	0.24 ± 0.01	3.68 ± 0.26

由表3结果可以看出,在pH1.2强酸性环境下lgP有最小值(lgP为0~1);在pH2.0环境下lgP适中(lgP为1~2);在蒸馏水和pH5.0~7.8弱酸/碱性环境中lgP有最大值(lgP>3)。这表明在强酸性环境中,ABZ水溶性较强、脂溶性弱;当pH上升为2.0时,ABZ脂溶性和水溶性适中,易于吸收;而在弱酸、弱碱和中性环境中ABZ脂溶性较强、水溶性弱。

3 讨论

平衡溶解度是指在一定温度(气体在一定压力)下,在一定量溶剂中达饱和时溶解的最大药量,是反映药物溶解性的重要指标^[7]。本研究对ABZ在水、有机溶剂、有机酸、pH1.2盐酸溶液、pH2.0~7.8 PBS及表面活性剂中的平衡溶解度进行了测定。由于ABZ极难溶于水,溶解度较低,但在酸性条件下及某些有机溶剂中溶解度较高,因此本试验线性范围设定较宽(0.1~250 μg/ml),其目的就是为了使ABZ在水及pH5.0~7.8 PBS中的平衡溶解度处于线性范围内。

ABZ在有机溶剂中的平衡溶解度明显增大,且随着有机溶剂极性的降低而增加,表明ABZ为弱极性的化合物。测定ABZ在常见有机溶剂中的平衡溶解度,不仅可以为ABZ新剂型的工艺研究提供帮助,还可以为ABZ生物样品预处理等研究提供参考。由ABZ的结构看,其含有苯并咪唑环及氨基甲酸甲酯基团,因此为两性药物,故平衡溶解度增加与有机酸性呈正相关。本研究所测得的ABZ在油酸及水中溶解度与文献报道^[8]基本一致,但并未考察文献所涉及到的其他油性介质,可将文献内容与本研究结果互补。

当pH为7.0~7.4时,ABZ平衡溶解度降到最低;随着溶剂pH的降低或升高,平衡溶解度均有增加趋势。由此在药物的制剂设计中,可以考虑通过适当调节pH改变其生物药剂学性质,以利于其在体内更好地发挥疗效。

本试验考察了离子型和非离子型表面活性剂对于ABZ的增溶作用,结果发现SDS、聚山梨酯80、胆酸钠、去氧胆酸钠这4种表面活性剂均有较强的水增溶作用,并随着表面活性剂质量浓度的增加,增溶作用显著增强。表面活性剂具有一定的

润湿能力,能够吸附于药物微粒表面,降低界面张力,提供立体空间位阻或者静电排斥作用^[9]。其中,离子型表面活性剂通过静电排斥作用阻止粒子聚集;非离子表面活性剂吸附在药物粒子表面,提供立体位阻,降低界面能,防止粒子聚集。同时,表面活性剂的质量浓度对增溶作用也有一定的影响,其质量浓度过低,药物粒子表面不能被完全覆盖,此时表面活性剂分子起了“桥联”作用,不但起不了增溶作用,反而会把邻近微粒吸附在链节上,促使微粒聚集;当表面活性剂质量浓度达到可以足够覆盖药物粒子表面后,增溶效果随着表面活性剂质量浓度增加而增溶作用增大。

体外测定表观油水分配系数是为了模拟生物体内药物在水相和生物相之间的分配情况,从而预测其在肠道中的吸收情况^[10]。试验中考虑到正辛醇与生物膜整体的溶解度参数接近,故选择正辛醇模拟生物膜^[11]。文献[12]报道ABZ的正辛醇-水分配系数lgP为3.83,但未见有关在模拟胃肠道不同pH吸收环境下测定ABZ油水分配系数的公开报道。故本研究分别在水中和pH为1.2~7.8的条件下对ABZ的表观油水分配系数进行测定,以预测ABZ在胃肠道不同阶段的吸收情况。lgP对于药物在胃肠道的吸收速度和程度有很大影响,具有适当脂溶性和水溶性的药物较易通过生物脂质双分子膜吸收而进入体内发挥疗效。有研究表明,药物吸收的最佳lgP范围是 $-1 \sim < 2$ ^[13]。本试验测定ABZ在水中的lgP为 (3.66 ± 0.01) 。从表3可以看出,在pH 1.2及pH 2.0条件下,ABZ的lgP为 $(0.64 \pm 0.02) \sim (1.49 \pm 0.07)$,可以预测其脂溶性相对较好,较易通过脂质双分子层而被吸收,便于其进入体内发挥疗效;在水及pH 5.0~7.8条件下,化合物的lgP均大于3,ABZ因为脂溶性强而很难从细胞另一侧的膜释放出来进入附近的血管或淋巴管,因为ABZ水溶性太低,而且水溶性极低的固体药物不能像液体那样与脂质膜充分接触,所以吸收更加困难。而胃肠道不同阶段的pH分别为:胃1~3、十二指肠4~6、空肠6~7、回肠7、结肠8,由此可见,ABZ在胃中可能有较好的吸收。

上述平衡溶解度和表观油水分配系数的测定结果表明ABZ水溶性较差,然而,大多数难溶性的药物在制剂研发时常常需要考虑其溶解度以及与之密切相关的吸收问题,而药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性有关,即与表观油水分配系数有关。因此,本研究较为系统地考察了ABZ平衡溶解度及表观油水分配系数,可为其新剂型的开发奠定基础,并为其体内的药动学研究提供了理论依据。

[注:本文系新疆医科大学第一附属医院药学专项基金资助项目(No. 2012YX01)]

参考文献

- [1] 黄毅,闫明,康爱荣.阿苯达唑固体分散体外溶出和大鼠体内药动学研究[J].中国新药杂志,2009,18(23):2259.
- [2] 于春洋,商少华,张瑞妮.3种助溶剂对阿苯达唑和阿苯达唑亚砷体外抗包虫活性的影响[J].中国病原生物学杂志,2013,8(7):620.
- [3] Belaz KR, Denadai M, Almeida AP, *et al.* Enantiomeric resolution of albendazole sulfoxide by semipreparative HPLC and in vitro study of growth inhibitory effects on human cancer cell lines[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, doi:10.1016/j.jpba.2012.03.012.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:175.
- [5] 黄婷,曾佳,曹云峰,等.醋酸氯地孕酮平衡溶解度及表观油水分配系数的测定[J].中国药房,2012,23(21):1945.
- [6] 宋颂,华洁,吕鹏月,等.维他昔布表观油水分配系数和平衡溶解度的测定[J].中国药房,2013,24(25):2332.
- [7] Pardeike J, Müller RH. Nanosuspensions: a promising formulation for the new phospholipase A₂ inhibitor PX-18[J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1/2):322.
- [8] 姜斌,张皓冰,刘丛珊,等.4种苯并咪唑类药物在4种油性分散介质中的溶解度[J].中国医药指南,2012,20(10):84.
- [9] 罗明生,高天惠.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社,1992:154-155.
- [10] 高伟祺,栾淑伟,王锐利,等.青蒿素在不同溶剂中平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J].药物评价研究,2013,36(1):35.
- [11] 史小玉,张广彬,魏赛丽. HPLC-荧光法测定土大黄苷平衡溶解度和油水分配系数[J].西安交通大学学报,2013,34(5):682.
- [12] Mottier ML, Alvarez LI, Pis MA, *et al.* Transtegumental diffusion of benzimidazole anthelmintics into moniezia benedeni: correlation with their octanol-water partition coefficients[J]. *Exp Parasitol*, 2003, 103(1/2):1.
- [13] 沈硕,刘淑芝,杜茂波,等.青蒿琥酯平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(19):9.

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-05-21)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅