

盐酸氨溴索平衡溶解度和表观油水分配系数的测定

韩 颜¹, 陈泊颖¹, 苏 娜³, 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学研究生部, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院有限责任公司, 天津 300193

摘要: **目的** 测定盐酸氨溴索在多个 pH 值介质中的平衡溶解度及表观油水分配系数, 为其制剂研究与处方筛选提供依据。**方法** 采用紫外分光光度法测定盐酸氨溴索在水及 10 种有机溶剂中的平衡溶解度, 通过盐酸氨溴索分配平衡后在油相和水相中的浓度比, 计算其油水分配系数。**结果** 盐酸氨溴索在各 pH 值介质中的平衡溶解度均较高, 尤其是在蒸馏水以及 pH 值为 2.0、5.8 的缓冲液中, 平衡溶解度分别为 26.04、27.91、28.24 mg/mL; 油水分配系数在 pH7.4 时最高, lgP 为 1.78。**结论** 盐酸氨溴索的平衡溶解度及表观油水分配系数与各介质的 pH 值有关, 且可推测其在人体内的胃肠吸收良好, 有较好的应用价值。

关键词: 盐酸氨溴索; 平衡溶解度; 表观油水分配系数

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2016) 04 - 0615 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.019

Determination of equilibrium solubility and apparent oil/water partition coefficient of ambroxol hydrochloride

HAN Yan¹, CHEN Bo-ying¹, SU Na³, REN Xiao-wen²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co. Ltd, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To determine the equilibrium solubility of ambroxol hydrochloride and its apparent oil/ water partition coefficients at different pH for the study of the preparations and formulation selection. **Methods** UV method was used to detect concentration of ambroxol hydrochloride in water and ten organic solvent, and $K_{O/W}$ was calculated with concentration ratio of ambroxol hydrochloride in n-octanol and water phase after partition equilibrium. **Results** The equilibrium solubility of ambroxol hydrochloride is high in various solvents, especially at distilled water, pH 2.0 and pH 5.8, the equilibrium solubility are 26.04, 27.71, 28.24 mg/mL; And the maximum of apparent partition coefficient is 60.80 at pH 7.4. **Conclusion** The equilibrium solubility and apparent partition coefficient of ambroxol hydrochloride are correlated to pH of the medium. And it can be inferred that ambroxol hydrochloride can be absorbed by the gastrointestinal and has better using value.

Key words: ambroxol hydrochloride; equilibrium solubility; oil/water partition coefficient

盐酸氨溴索 (Ambroxol hydrochloride) 化学名为反-4[(2-氨基-3,5-二溴苯基)氨基]环己醇盐酸盐, 又名盐酸溴环己胺醇, 是目前临床上作用较强的稀化黏痰祛痰药。它为溴己新的活性代谢产物, 毒性低于溴己新, 而活性高于溴己新。有较强的祛

痰和改善肺功能的作用, 作用部位主要在呼吸道黏液层^[1-2]。临床用于伴有咳痰及过多黏液分泌物的各种急慢性呼吸道疾病, 因其效果迅速确实^[3], 几乎无毒副作用, 并且能与抗生素并用产生良好的协同效果等^[4], 是临床上最常用的祛痰药物之一。

收稿日期: 2016-02-20

作者简介: 韩 颜 (1991—), 女, 在读硕士, 主要从事药物制剂、分析相关研究。Tel: 13516112562

*通信作者 任晓文, 主要从事缓控释制剂研究。Tel/Fax: (022)23006953

药物的平衡溶解度和油水分配系数是制剂研究的重要参数,与药物的吸收密切相关,对预测体内过程有很大帮助。因此,本文对不同介质中盐酸氨溴索的平衡溶解度和表观油水分配系数进行测定,为盐酸氨溴索的体内吸收代谢研究与制剂设计奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

恒温培养振荡器(天津市欧诺仪器仪表有限公司); Anke KA-1000 飞鸽牌离心机(上海安宁科学仪器厂制造); Sartorius BP211D 电子天平(德国赛多利斯公司); Sartorius BS124S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); AS3120 超声仪(奥特赛恩斯仪器有限公司); Evolution 220 紫外-可见分光光度计(Thermo Scientific); Mettler (FE20) 台式 pH 计(上海梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 药物与试剂

盐酸氨溴索原料药(批号 YL22-131101, 山东罗欣药业集团股份有限公司); 磷酸二氢钠(批号 20111208, 天津市光复精细化工研究所); 氢氧化钠(批号 2010625, 天津市凯信化学工业有限公司); 磷酸二氢钾(批号 20151121, 天津市光复科技发展有限公司); 磷酸氢二钾(批号 20130313, 天津市光复科技发展有限公司); 乙酸钠(批号 20150812, 天津市化学试剂一厂); 冰乙酸(批号 140917, 天津市康科德科技有限公司); 硼酸(批号 20150520, 天津大学科威公司); 氯化钾(批号 20060806, 天津大学科威公司); 磷酸(批号 20151121, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 磷酸氢二钠(批号 20150208, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 盐酸(批号 20150929, 天津市凯信化学工业有限公司); 正辛醇(批号 20140811, 天津市化学试剂一厂); 水为自制水, 其他试剂为分析纯。

2 方法

2.1 盐酸氨溴索平衡溶解度的测定

2.1.1 不同 pH 介质溶液的配制 根据《中国药典》2015 年版四部通则配制 pH 值为 1.0 的盐酸溶液, pH 值为 2.0、2.5、4.5、5.0、5.8、6.8、7.4、8.0、9.0 的缓冲液, 水为自制蒸馏水, 测其 pH 值为 6.98。

2.1.2 测定波长选择 分别用各 pH 介质溶液配制一定浓度的盐酸氨溴索溶液, 并分别于 200~400 nm 进行紫外扫描, 结果表明, 盐酸氨溴索最大紫外吸收波长均为 244 nm, 因此选择 244 nm 作为盐

酸氨溴索的检测波长。

2.1.3 标准曲线的绘制 精密称取 10 mg 盐酸氨溴索原料药于 100 mL 量瓶中, 用 pH 值为 1.0 的盐酸溶液溶解, 超声, 冷却至室温后定容, 摇匀得质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的贮备液。分别精密移取贮备液 0.5、1、1.5、2、2.5、3 mL 于 6 个 10 mL 量瓶中, 用 pH 值为 1.0 的盐酸溶液定容、摇匀得质量浓度为 5、10、15、20、25、30 $\mu\text{g/mL}$ 的标准系列溶液。按照紫外-可见分光光度法在 244 nm 波长处测定其吸光度。以盐酸氨溴索的质量浓度对吸光度作图, 得出其在该溶液中的线性方程。其他 pH 值缓冲液及蒸馏水按以上方法分别测定, 得出盐酸氨溴索在不同 pH 值缓冲液及蒸馏水中的线性方程。结果表明, 盐酸氨溴索在质量浓度 5~30 $\mu\text{g/mL}$ 与吸光度呈良好的线性关系。线性方程见表 1。

表 1 盐酸氨溴索在各 pH 溶液中的线性方程 ($n=6$)

Table 1 Linear equation of ambroxol hydrochloride in solution at different pH ($n=6$)

pH 值	线性方程	r
1.0	$A = 0.023\ 6\ C + 0.005\ 9$	0.999\ 9
2.0	$A = 0.023\ 3\ C + 0.013\ 1$	0.999\ 6
2.5	$A = 0.024\ 8\ C + 0.002\ 5$	0.999\ 8
4.5	$A = 0.025\ 0\ C - 0.002\ 8$	0.999\ 7
5.0	$A = 0.024\ 4\ C + 0.003\ 8$	0.999\ 2
5.8	$A = 0.025\ 1\ C + 0.000\ 3$	0.999\ 8
6.8	$A = 0.024\ 2\ C + 0.008\ 5$	0.999\ 5
6.98	$A = 0.024\ 6\ C - 0.018\ 1$	0.999\ 8
7.4	$A = 0.024\ 5\ C - 0.006\ 5$	0.999\ 3
8.0	$A = 0.024\ 6\ C - 0.009\ 2$	0.999\ 9
9.0	$A = 0.023\ 3\ C - 0.012\ 2$	0.999\ 5

2.1.4 平衡溶解度的测定 量取各 pH 介质溶液 100 mL 分别置于 11 个 250 mL 锥形瓶中, 然后加入适量盐酸氨溴索原料药使各溶液均达过饱和。将上述 11 个锥形瓶放入恒温培养振荡器中, 温度保持在 $(37 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, 转速为 60 r/min, 持续 48 h, 取上清液适量于 10 mL 离心管中并置于离心机中于 3 500 r/min 条件下离心 10 min。将离心后所得上清液用各 pH 介质溶液稀释一定倍数, 测定其吸光度值, 并计算平均值, 将平均值代入线性方程并计算溶解度。结果见表 2, 溶解度曲线见图 1。

2.2 盐酸氨溴索油水分配系数的测定

2.2.1 不同 pH 介质溶液的配制 根据《中国药典》2015 年版四部通则配制 pH 值为 1.0 的盐酸溶液,

表2 盐酸氨溴索在各 pH 溶液中的平衡溶解度(n=3)
Table 2 Equilibrium solubility of ambroxol hydrochloride in solution at different pH (n=3)

pH 值	溶解度/ (mg·mL ⁻¹)
1.0	10.99±0.05
2.0	27.91±0.04
2.5	7.68±0.03
4.5	22.37±0.03
5.0	18.94±0.01
5.8	28.24±0.02
6.8	23.31±0.02
6.98	26.04±0.04
7.4	23.18±0.02
8.0	24.01±0.03
9.0	0.19±0.01

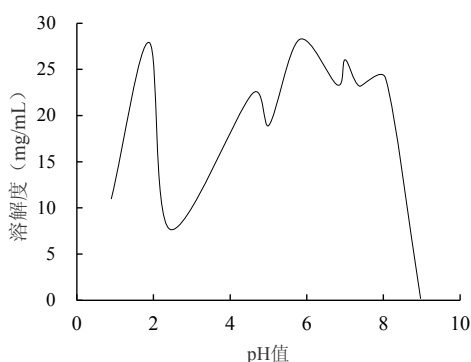


图1 盐酸氨溴索在不同 pH 值溶液中的溶解度曲线

Fig 1 Solubility curve of ambroxol hydrochloride in solution at different pH

pH 值为 2.0、2.5、4.5、5.0、5.8、6.8、7.4、8.0、9.0 的缓冲液，水为自制蒸馏水，测其 pH 为 6.98。

2.2.2 油水分配系数的测定 精密称取 10 mg 盐酸氨溴索原料药于 50 mL 量瓶中，用正辛醇溶解定容，摇匀。精密移取该溶液 25 mL 于 250 mL 量瓶中，用正辛醇稀释至刻度，摇匀即得萃取前样品溶液，设为 C₁。以正辛醇为空白溶液于 200~400 nm 进行紫外扫描，结果表明，盐酸氨溴索最大紫外吸收波长为 249 nm，因此选择于 249 nm 处测定其吸光度 (A₁) 值。

分别量取 20 mL 萃取前样品溶液于 11 个磨口三角瓶中，再向三角瓶中加入 20 mL 各溶出介质(正辛醇饱和)，将三角瓶放入恒温培养振荡器中，温度保持在 (37±0.2) °C，转速为 60 r/min，持续 48 h，

取上层澄清液为萃取后样品溶液。先于 200~400 nm 进行紫外扫描，结果表明，盐酸氨溴索最大紫外吸收波长为 249 nm，因此选择于 249 nm 处测定其吸光度 (A₂) 并计算萃取后油相中盐酸氨溴索的质量浓度 (C₂) 以及油水分配系数 P (K_{O/W})。结果见表 3，油水分配系数曲线见图 2。

$$C_2 = A_2 \cdot C_1 / A_1$$

$$P = C_2 / (C_1 - C_2)$$

表3 盐酸氨溴索在各 pH 溶液中的油水分配系数(n=3)
Table 3 Oil/water partition coefficients of ambroxol hydrochloride in solution at different pH (n=3)

pH 值	lgP
1.0	1.30±0.03
2.0	0.21±0.01
2.5	0.88±0.01
4.5	0.50±0.02
5.0	0.16±0.01
5.8	0.47±0.04
6.8	1.01±0.03
6.98	1.32±0.02
7.4	1.78±0.01
8.0	0.51±0.02
9.0	1.11±0.01

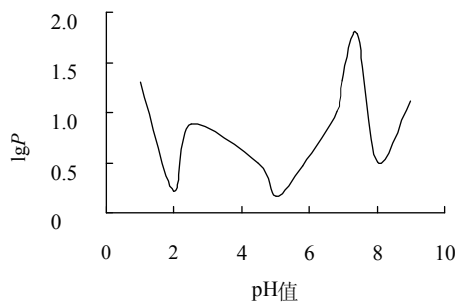


图2 盐酸氨溴索在不同 pH 值溶液中的油水分配系数曲线

Fig 2 Oil/water partition coefficients curve of ambroxol hydrochloride in solution at different pH

3 讨论

人体胃肠道不同部位的 pH 值不同^[5]，分别为：胃 1~3，十二指肠 4~6，空肠 6~7，回肠 7，结肠 8。因此本试验选择的 pH 值范围为 1~9，较准确的反映盐酸氨溴索在体内的吸收利用情况。

根据 BCS 分类，影响药物生物利用度的关键因

素为溶解性和透膜性^[6]，而溶解是药物体内吸收的前提条件。无论何种药物只有在体内被溶解才能被吸收利用，因此药物的溶解状况一定程度上可以反映其在体内的吸收状况。相关文献表明^[7-8]，药物的油水分配系数与其在体内的透膜性密切相关，与其在体内的溶解、吸收、分布、转运等有关^[9]，常被用来评价药物的脂溶性。药物要有一定的脂溶性才能扩散并透过生物膜。有研究表明，较小 P 值的药物吸收差， $P > 10$ 的化合物吸收较好^[10]。 P 值过低 ($\lg P < -2$)，化合物不能穿过脂质膜，但 P 值过高 ($\lg P > 3$)，亲脂性较强会导致药物难以从膜两侧的不动水层进行扩散，故药物的最佳 P 值应为 $-1 < \lg P < 2$ ^[11]。

在溶解度测定实验中，经验证盐酸氨溴索在 $(37 \pm 0.2) \square$ 不同 pH 值溶液中振荡 48 h 后，测得供试液吸光度恒定，溶液达到饱和。实验以不同介质的 pH 值为横坐标，以计算所得溶解度为纵坐标，绘制溶解度曲线，结果显示盐酸氨溴索在 pH 2.5 溶液中，溶解度较小，在偏碱性溶液中溶解度相对稳定，药物溶解较好，但 $\text{pH} \geq 9$ 时药物几乎不溶，提示盐酸氨溴索在不同 pH 值环境中，药物溶解情况差异较大，为该药进一步剂型的选择提供参考。

本实验采用摇瓶法测定盐酸氨溴索在 11 个 pH 溶液中的油水分配系数，结果显示盐酸氨溴索在 $(37 \pm 0.2) \square$ pH 1.0, pH 7.4 时， $\lg P$ 值均大于 1，说明其在胃肠中脂溶性较高，吸收较好。且各个 pH 条件下 $\lg P$ 值均大于 0，表明其透过生物膜的性能较好，在整个胃肠道都有较好的吸收。

参考文献

- [1] Hohyu N K, Jeong-yeon Y, Sang B H, *et al.* Determination of ambroxol in human plasma using LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed*, 2003, 32(2): 209-216.
- [2] 宋永辉, 王艳红. 盐酸氨溴索口服溶液改善 COPD 患者咳痰困难的疗效 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2004, 12(6): 335-337.
- [3] 何杰, 高永良. 盐酸氨溴索的制剂学研究新进展 [J]. *中国药业*, 2010, 19(2): 15-16.
- [4] 闫辉, 张敬晶. 盐酸氨溴索临床研究进展 [J]. *现代中西医结合研究杂志*, 2011, 20(22): 2856-2858.
- [5] 何琳, 龙晓英, 丁沐淦, 等. 水飞蓟素平衡溶解度及表观油水分配系数的测定 [J]. *广东药学院学报*, 2011, 27(5): 445-449.
- [6] Mbah C J, Czor P F, Omeje E O. Perspectives on transdermal drug delivery [J]. *J Chem Pharm Res*, 2011, 3(3): 680-700.
- [7] 王晓蕾, 孙艺丹, 王锐利, 等. 蒿甲醚在不同介质中的平衡溶解度及表观油水分配系数的测定 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(2): 114-118.
- [8] 封传华, 张国松, 罗晓健. 柴胡总皂昔提取物制剂前的评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18): 12.
- [9] 杨建宏, 王莉, 王彤. 苦参碱平衡溶解度及表观油水分配系数测定 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 35(5): 498-499.
- [10] 刘亚丽, 孙振, 张文秀, 等. 白头翁皂昔 B3 的溶解度及油水分配系数与大鼠在体肠吸收研究 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 87-91.
- [11] 乔建卫, 裴广庆, 刘向东, 等. 黄芩总黄酮溶解度和表观油水分配系数的测定 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(24): 2026-2028.