

## 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的制备与理化性质研究

傅秋生, 衣淑珍 (海军总医院药剂科, 北京 100037)

**摘要** 目的: 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的制备和理化性质考察。方法: 制备山萘酚-3-O-芸香糖苷的磷脂复合物, 测定其与山萘酚-3-O-芸香糖苷的溶解度, 并对两者的水油分配系数进行分析。结果: 与山萘酚-3-O-芸香糖苷相比, 磷脂复合物不仅在正辛醇中溶解性有明显改善, 在水中溶解度也有所升高; 在不同 pH 的水-正辛醇系统中, 复合物的表观油-水分配系数与山萘酚-3-O-芸香糖苷相比有一定的差异。结论: 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物可明显改善山萘酚-3-O-芸香糖苷在水及正辛醇中的溶解性能。

**关键词** 山萘酚-3-O-芸香糖苷; 磷脂复合物; 理化性质

中图分类号: R94; R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)03-0186-03

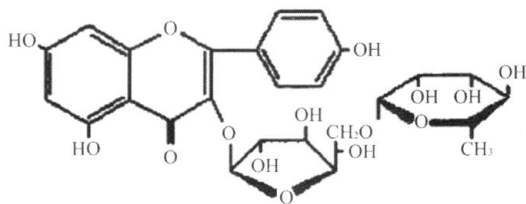
## Preparation and physicochemical properties of kaempferol-3-O-rutinoside phospholipids complex

FU Qiu-sheng, YI Shu-zhen (Department of Pharmacy, Naval General Hospital, Chinese PLA, Beijing 100037, China)

**ABSTRACT Objective:** To prepare kaempferol-3-O-rutinoside phospholipid complex and study its physicochemical properties. **Methods:** Solubility and water oil distribution coefficient of the complex were studied, and compared with kaempferol-3-O-rutinoside. **Results:** There were a great improvements in the solubility of kaempferol-3-O-rutinoside phospholipid complex both in water and in n-octanol. Some differences of apparent oil/water distribution coefficients in the systems consisted of different pH water and n-octanol were found between the complex and kaempferol-3-O-rutinoside. **Conclusion:** The drug-phospholipid complexes may show some superior or chemico-physical properties and enhance the absorption of the drugs.

**KEY WORDS** kaempferol-3-O-rutinoside; phospholipids complex; physicochemical properties

迄今为止, 研究发现红花主要含黄酮醇及其苷类、查耳酮类、链萜烯醇类、脂肪酸类、聚炔类、甾体类。山萘酚-3-O-芸香糖苷 (kaempferol-3-O-rutinoside) 是一种从中药红花 *Flos Carthami* (菊科) 中提取获得的黄酮醇芸香糖苷化合物, 其化学结构如下。



研究表明, 山萘酚-3-O-芸香糖苷对缺血性脑梗塞具有潜在的治疗作用, 并对神经细胞具有一定的保护作用<sup>[1,2]</sup>。山萘酚-3-O-芸香糖苷对脑缺血有较强的保护作用, 能够明显改善缺血大鼠的存活率及神经损伤症状, 显著地降低脑梗塞面积, 明显降低血黏度, 延长凝血时间, 保护血管内皮细胞, 从而有效防治心脑血管疾病。但是由于其注射剂给药不方

便, 口服生物利用度又不高, 限制了它在临床上的应用。磷脂复合物是在脂质体基础上发展起来的一种新的给药体系, 它可以使药物的脂溶性增强, 经胃肠道吸收增加, 生物利用度提高, 药物作用时间延长, 药理活性增强等, 同时降低药物的不良反应。磷脂复合物因其特殊的性质而具有重要的实际意义<sup>[3~6]</sup>。为此, 本文研究制备了山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物, 以期改善其理化性质, 达到提高口服生物利用度的作用。

### 1 材料与方法

**1.1 试剂与仪器** 山萘酚-3-O-芸香糖苷 (第二军医大学生药学教研室提供); 卵磷脂 (上海太伟药业有限公司), 其余试剂均为国产分析纯。

UV1102型紫外分光光度计 (上海天美科学仪器有限公司); 旋转蒸发仪 (上海申科仪器有限公司); XW-80型涡旋混合器 (上海第一医学仪器厂); TGL-16G型台式高速离心机 (上海医用分析仪器厂), 其他均为实验室常用设备。

### 1.2 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的制备 将

山萘酚-3-O-芸香糖苷与磷脂以 1:1.5 的比例加入进四氢呋喃,在室温下搅拌至澄清,挥除有机溶剂,残余物低温减压干燥后获得山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物。

利用氯仿检查磷脂复合物的形成。因为山萘酚-3-O-芸香糖苷不溶于氯仿,而被磷脂包裹的磷脂复合物可溶于此溶剂。由此判断所得到的复合物为山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物。

### 1.3 水中饱和溶解度的测定

**1.3.1 水中标准曲线的制作** 以水为溶剂,配制 2、4、8、10、14、16  $\mu\text{g/mL}$  各浓度的山萘酚-3-O-芸香糖苷溶液,得到山萘酚-3-O-芸香糖苷系列标准溶液。山萘酚-3-O-芸香糖苷和磷脂的紫外扫描图示:山萘酚-3-O-芸香糖苷在 265 nm 吸收峰处,磷脂干扰较小,故选择 265 nm 作为山萘酚-3-O-芸香糖苷含量的测定。山萘酚-3-O-芸香糖苷标准曲线:

$$Y = 0.034X - 0.0056, r^2 = 0.9978,$$

线性范围为 2~16  $\mu\text{g/mL}$ 。结果表明,在此条件下,山萘酚-3-O-芸香糖苷在 2~16  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内,山萘酚-3-O-芸香糖苷的紫外吸收系数与山萘酚-3-O-芸香糖苷浓度之间呈良好的线性关系。

**1.3.2 水中饱和溶解度的测定** 以 (25  $\pm$  2) 20 mL 水作为溶剂,分别加入过量的山萘酚-3-O-芸香糖苷和山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物搅拌。于 1、2、2.5、3 h 时各取 2 mL 离心 (3000 r/min) 10 min,取上层清液过 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜,取续滤液 1 mL 于 10 mL 容量瓶,稀释至定容,然后在 265 nm 处测紫外吸收度,重复 3 次。

### 1.4 正辛醇中饱和溶解度的测定

**1.4.1 正辛醇中标准曲线的制作** 以正辛醇为溶剂,配制 2、4、8、10、14、16  $\mu\text{g/mL}$  各浓度的山萘酚-3-O-芸香糖苷溶液,得到山萘酚-3-O-芸香糖苷系列标准溶液。在 265 nm 处测紫外吸收。以系列标准溶液的吸光度对浓度进行线性回归,结果为:

$$Y = 0.0321X - 0.016, r^2 = 0.9951,$$

结果表明,在此条件下,山萘酚-3-O-芸香糖苷在 2~16  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内,山萘酚-3-O-芸香糖苷的紫外吸收系数与山萘酚-3-O-芸香糖苷浓度之间呈良好的线性关系。

**1.4.2 正辛醇中饱和溶解度的测定** 分别以 20 mL 的水和正辛醇作为溶剂,加入过量的山萘酚-3-O-芸香糖苷搅拌。于 1、2、2.5、3 h 时各取 2 mL 离心 (3000 r/min) 10 min,取上层清液过 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜,取续滤液 1 mL 于 10 mL 容量瓶,稀释至定容,然后在 265 nm 处测紫外吸收度,重复 3 次。

### 1.5 油水分配系数的测定 制备含药量为 200

$\mu\text{g/mL}$  的山萘酚-3-O-芸香糖苷和复合物的正辛醇溶液。各取 10 mL 置于 pH 为 1.0、3.6、4.5、6.0、7.4 的 10 mL 蒸馏水中,室温下搅拌 3 h 后,将上下两层溶液分开,稀释至适宜浓度在 265 nm 处测紫外吸收度,并根据方程和的标准曲线换算成浓度。最后将各 pH 值处的正辛醇浓度与水溶液浓度相比较,得出油水分配系数。

## 2 结果

**2.1 在水中的饱和溶解度** 将过量的山萘酚-3-O-芸香糖苷及其磷脂复合物溶解于水中,3 h 后达到溶解平衡。分别测得饱和溶解度,结果整理如下(表 1)。从表 1 可知,山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物能显著提高原药物的水溶性,磷脂复合物的溶解度为山萘酚-3-O-芸香糖苷的 2.6 倍。

**2.2 在正辛醇中的饱和溶解度** 将过量的山萘酚-3-O-芸香糖苷及其磷脂复合物溶解于正辛醇中,3 h 后达到溶解平衡。分别测得饱和溶解度,如表 1。山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物能显著提高药物的脂溶性,达 19 倍之多。

表 1 山萘酚-3-O-芸香糖苷及其磷脂复合物在 2 种介质中的饱和溶解度

介质	表观溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )			平均 ( $\mu\text{g/mL}$ )
	样品 1	样品 2	样品 3	
水				
山萘酚-3-O-芸香糖苷	185.06	187.41	186.33	186.27
磷脂复合物	480.87	487.67	483.49	484.01
正辛醇				
山萘酚-3-O-芸香糖苷	1931.46	1919.00	1925.23	1925.23
磷脂复合物	35202.49	38006.23	36604.35	36604.36

**2.3 水油分配系数** 制备山萘酚-3-O-芸香糖苷的饱和溶液;配制相当于山萘酚-3-O-芸香糖苷 200 mg/mL 浓度的磷脂复合物的正辛醇溶液。精密移取 10 mL 各样品的正辛醇溶液及 10 mL 不同 pH 的蒸馏水于 50 mL 圆底烧瓶中,震荡 3 h 后,按上述方法测定。结果如下(表 2 和表 3)。

文献报道<sup>[7]</sup>,药物的水油分配系数与药物在生物膜中的分配有关,水油分配系数在一定范围内的增大,会使药物进入生物膜的量增大,有利于药物的跨膜转运,从而使进入体内的药物量增加,生物利用度提高。实验表明山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的水油分配系数与山萘酚-3-O-芸香糖苷相比,有一定程度的增加,预示其体内吸收有可能提高。

表 2 山萘酚-3-O-芸香糖苷的水油分配系数

pH值	正辛醇中的浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	水中浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	P
1.0	149.37	43.33	3.447
3.6	147.44	43.33	3.403
4.5	145.83	47.67	3.059
6.0	141.66	42.09	3.366
7.4	132.1	55.4	2.38

表 3 山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的水油分配系数

pH值	正辛醇中的浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	水中浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	P
1.0	179.17	44.42	4.034
3.6	171.43	47.82	3.585
4.5	176.95	46.58	3.799
6.0	150.67	49.45	3.047
7.4	167.22	65.44	2.555

### 3 讨论

由于磷脂具有两性分子结构,含磷酸根及胆碱基的极性端具有亲水性,两个较长的碳氢链非极性端具有亲脂性,这种独特的理化特性和生理活性在制药工业中有十分重要的意义,精制的天然磷脂可用作制备各种药物制剂的乳化剂和辅料,还可制备脂质体、微乳和磷脂复合物等。

药物磷脂复合物的制备一般是将药物和磷脂溶于一种或几种非质子溶剂中,在适当的温度下反应数小时,再蒸除溶剂即可得到。药物磷脂复合物的理化性质会发生如下改变:脂溶性增强,熔点下降,吸收系数和光谱特征等也会有变化。本文制备山萘酚-3-O-芸香糖苷的磷脂复合物,测定其与山萘酚-3-O-芸香糖苷的溶解度,并对两者的水油分配系数进行了分析。

山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物可显著提高药物的水溶性,这可能与复合物的无定形特征及在水中形成胶团的增溶作用有关<sup>[5]</sup>,也可能是由于与磷脂极性端结合的山萘酚-3-O-芸香糖苷高度分散

于磷脂分子中,使磷脂脂肪烃链间的有序性降低的缘故<sup>[8]</sup>;而在正辛醇中溶解性能的改善,一方面是由于其无定形的状态,另一方面则可能是复合物中磷脂的极性端团与山萘酚-3-O-芸香糖苷相互作用而受到一定的掩蔽,使得复合物表现出较强的脂溶性。

从水油分配系数的变化来看,山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物可明显改善山萘酚-3-O-芸香糖苷在水及正辛醇中的溶解性能,且在不同的pH水正辛醇系统中,山萘酚-3-O-芸香糖苷磷脂复合物的水油分配系数与山萘酚-3-O-芸香糖苷相比也有明显差异,此变化的主要原因可能是磷脂复合物改善了山萘酚-3-O-芸香糖苷的两亲性<sup>[7-8]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Li RP, Gou ML, Zhang G, *et al* Neuroprotection of nicotiflorin in permanent focal cerebral ischemia and in neuronal cultures [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(9): 1868.
- [2] Li RP, Guo M1, Zhang G, *et al* Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(1): 143.
- [3] 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物的制备及其药理作用研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2004.
- [4] Flaig TW, Gustafson DL, Su LJ, *et al* A phase I and pharmacokinetic study of silybin-pyosome in prostate cancer patients [J]. *Invest New Drugs*, 2007, 25(2): 139.
- [5] Flaig TW, Agawal R, Su LJ, *et al* A phase I study of silibinin in hormone refractory prostate cancer [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2005, 23(16): 4698.
- [6] 吴平, 曾繁荣, 马厚勋. 葛根素对大鼠脑及脏器组织一氧化氮体系的影响及其作用机制的探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(3): 129.
- [7] 左巨波, 尚京川. 中药磷脂复合物的研究进展 [J]. *中国药房*, 2007, 18(27): 2149.
- [8] 李凤, 高尔. 天然活性成分-磷脂复合物的研究进展 [J]. *中国药房*, 2007, 18(7): 550.

收稿日期: 2009-02-19

(上接第 178 页)

Th1细胞的细胞因子分泌功能起抑制作用。L-10可以作为银屑病转归阶段的重要标志生物因子。银屑病患者存在多种免疫学紊乱<sup>[3]</sup>,银屑病的发病与L-10(低表达密切相关。本研究探讨了芥子气对真皮成纤维细胞分泌L-10的影响,结果表明,真皮成纤维细胞自身可以分泌L-10,SM刺激后可以显著上调L-10的表达( $P < 0.05$ ),并呈一定的规律性。L-10的上调对银屑病的病情转归具有重要的作用,这很可能也是芥子气霜治疗银屑病的又一重要的分

子生物学依据。

### 参考文献:

- [1] Ibrahim Galadari, MD, Mohamed Omar Sharif, MD, *et al* Psoriasis: a fresh look [J]. *Clinics in Dermatology*, 2005, 23: 491.
- [2] Gentilhomme E, Reano A, Pradel D, *et al* In vitro demal intoxication by bis(chloromethyl) sulfide. Effect on secondary epidermization [J]. *Cell Biol Toxicol*, 1998, 14: 1.
- [3] 管海宏, 刘玉峰, 沈柱. 天然免疫紊乱与银屑病 [J]. *皮肤性病学分册*, 2005, 31: 285.

收稿日期: 2009-03-18