

3 个芒果苷酰化衍生物的化学合成及抗炎作用研究

李学坚¹, 杜正彩², 邓家刚^{1*}, 黄艳^{3,4}, 刘布鸣^{3,4}, 胡文姬², 卢文杰^{3,4}

(1. 广西医科大学药学院, 南宁 530021; 2. 广西中医药大学新药研究开发中心, 南宁 530023;
3. 广西中医药研究院, 南宁 530022; 4. 广西中药质量标准研究重点实验室, 南宁 530022)

[摘要] **目的:**将芒果苷分子上的一部分羟基进行酰化衍生,以提高化合物的脂溶性;然后比较芒果苷及其酰化衍生物的抗炎活性。**方法:**将芒果苷分别与乙酸酐、丙酸酐和丁酸酐反应,反应产物用硅胶柱层析分离出化合物单体,用波谱解析化合物的化学结构。雄性小鼠随机分为空白对照组,地塞米松阳性药组(0.115 mmol·kg⁻¹),芒果苷高、中、低剂量组(1.0, 0.5, 0.25 mmol·kg⁻¹)和酰化衍生物[乙酰化反应产物(PAM),丙酰化反应产物(HPM),丁酰化反应产物(HBM)]各高、中、低剂量组(0.25, 0.125, 0.063 mmol·kg⁻¹),每组 10 只。各组连续经口给药 5 d。末次给药 45 min 后,尾静脉注射伊文思蓝,右耳滴二甲苯致炎,腹腔注射冰醋酸。15 min 后处死小鼠,用打孔器沿左、右耳廓相同部位打下两侧耳片,分别称重,计算耳廓肿胀度;另用生理盐水腹腔注射进行清洗,收集腹腔液测定吸光度(A),用以评价腹腔毛细血管通透性。**结果:**得到 3 个新结构化合物:(a)7,2',3',4',6'-五乙酰化芒果苷衍生物(PAM),(b)3,6,7,2',3',4',6'-七丙酰化芒果苷衍生物(HPM)和(c)3,6,7,2',3',4'-六丁酰化芒果苷衍生物(HBM)。与空白对照组比较,芒果苷高、中剂量组、PAM 高、中剂量组、HPM 高、中、低剂量组和 HBM 高、中、低剂量组均能显著抑制小鼠耳廓肿胀($P < 0.05$),并能显著抑制毛细血管的通透性,减少腹腔液渗出($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),显示出显著的抗炎作用,并呈现一定的结构-效应关系。**结论:**PAM,HPM 和 HBM 为首次报道的新结构化合物;芒果苷酰化衍生物只需相当于芒果苷 1/4 的摩尔剂量,即可显示出与芒果苷相似的抗炎作用,说明其抗炎作用的效价强度高于芒果苷,提示其抗炎活性比芒果苷强。

[关键词] 芒果苷; 酰化反应; 抗炎作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0228-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0909.003.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:09

Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Mangiferin Acylated-derivatives

LI Xue-jian¹, DU Zheng-cai², DENG Jia-gang^{1*}, HUANG Yan^{3,4}, LIU Bu-ming^{3,4}, HU Wen-ji², LU Wen-jie^{3,4}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;
2. Drugs R&D Centre, Guangxi Traditional Chinese Medical (TCM) University, Nanning 530023, China;
3. Guangxi Institute of Traditional Medical and Pharmaceutical Sciences, Nanning 530022, China;
4. Guangxi Key Laboratory of TCM Quality Standards, Nanning 530022, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare acylated derivatives of mangiferin, and then to evaluate their anti-inflammatory activity. **Method:** Mangiferin was respectively reacted with acetic anhydride, propionic anhydride and butyric anhydride to produce acylated-derivatives. Swelling of mice ear and permeability of mice celiac capillary were used to evaluate the anti-inflammatory activity. **Result:** 3 compounds were confirmed: (a) 7, 2', 3', 4', 6'-penta-acetyl-mangiferin (PAM), (b) 3, 6, 7, 2', 3', 4', 6'-hepta-propionyl-mangiferin (HPM), (c)

[收稿日期] 20120605(012)

[基金项目] 广西创新研究团队项目(2011GXNSFF018006);广西自然科学基金项目(2010GXNSFA013204);广西中药质量标准研究重点实验室开放课题基金项目(GXGZZK201102)

[第一作者] 李学坚,博士,教授,从事药效物质基础及中药新药研发工作,E-mail: lixuejian@tsinghua.org.cn

[通讯作者] * 邓家刚,教授,博导,从事中药有效成分筛选研究工作,Tel: 0771-3943296,E-mail: dengjg@tom.com

3, 6, 7, 2', 3', 4'-hexa-butyryl-mangiferin (HBM). Mangiferin's high and medium dose group (1.0, 0.5 mmol·kg⁻¹), PAM's high and medium dose group (0.25, 0.125 mmol·kg⁻¹), HPM's high, medium and low dose group (0.25, 0.125, 0.063 mmol·kg⁻¹) and HBM's high, medium and low dose group (0.25, 0.125, 0.063 mmol·kg⁻¹) could significantly inhibit the ear swelling and permeability of celiac capillary in mice, showing obvious anti-inflammatory effect. **Conclusion:** PAM, HPM and HBM were novel compounds and were reported for the first time. Acylated derivatives have stronger anti-inflammatory activity than their parent compound mangiferin.

[**Key words**] mangiferin; acylation reaction; anti-inflammatory activity

芒果苷(mangiferin)是一种纯天然化合物,具有广泛的生物活性,植物来源广,生产技术成熟,市售产品纯度可高达95%以上。芒果苷至今尚未被开发成为临床药物的主要原因是其药理作用泛而弱,定位不突出。有研究指出^[1],芒果苷属于生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)中的第4类药物,溶解性和跨膜通透性均很小,生物利用度低,从而制约了芒果苷药理作用的发挥。为了提高芒果苷的生物利用度从而提高其药理活性,大多数研究从提高芒果苷的水溶性入手,但收效不明显^[2-4];另有一些研究从提高芒果苷的跨膜通透性入手,制备高脂溶性衍生物^[1,5-7],虽有一些成效,但也不甚理想,所制备的衍生物至今均未得到开发应用。作者也试图从提高芒果苷的跨膜通透性入手,制备高脂溶性的芒果苷酰化衍生物,并评价其抗炎活性。

1 材料

1.1 药物及试剂 芒果苷(自制,含量98.1%, HPLC,中国药品生物制品检定所测定,批号20071028),醋酸酐(AR级,中国化药集团公司,批号F20090116),丙酸酐(批号23116)、丁酸酐(批号27067AR级,均为阿拉丁化学试剂有限责任公司),地塞米松片(通化东宝药业股份有限公司,批号100514),伊文思蓝(AR级,嘉兴市精博化学有限公司,批号090925),二甲苯(AR级,广州苏喏化工有限公司,批号080621),冰醋酸(AR级,汕头市西陇化工厂,批号0905071)。

1.2 动物 昆明种小鼠,18~22 g,6~8周,雄性,SPF级,湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证SCXK(湘)2009-0004,质量合格证HNASKJ20102119。饲养于空调室内,室温(22±2)℃,相对湿度(60±5)%,饲喂标准颗粒饲料,自由饮水和摄食。

1.3 仪器 F039300型酶标仪(SUNRISE公司),AG135型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],TDL-5型医用离心机(上海安亭科学仪器

厂)。

2 方法

2.1 芒果苷酰化衍生物的化学合成 在常温水浴中,边搅拌边往100 mL乙酸酐中滴加1.5 mL 98% H₂SO₄,滴完后接着加入10 g芒果苷,混匀,形成混悬液;将混悬液置于40℃电热恒温水浴中,保温反应18 h,期间不时搅拌使芒果苷全部溶解;反应完毕,一边搅拌一边将反应液倾入10 L水中,出现大量灰白色不溶物;滤取不溶物,用300 mL无水乙醇常温溶解,然后将乙醇溶液直接倾入10 L水中,再次出现灰白色沉淀,滤取不溶物,40℃烘干,得到乙酰化反应产物(PAM)13.9 g。操作同上,100 mL丙酸酐中加2 mL 98% H₂SO₄和10 g芒果苷,60℃反应24 h,得到丙酰化反应产物(HPM)11.3 g;100 mL丁酸酐中加2.5 mL 98% H₂SO₄和10 g芒果苷,80℃反应24 h,得到丁酰化反应产物(HBM)8.5 g。

2.2 分离纯化 酰化反应产物用少量乙醇溶解,硅胶拦样,置硅胶柱顶上,常压层析,分段收集,用TLC检视,合并有同样单一斑点的流分,回收溶剂析出结晶;用甲醇重结晶,得到化合物单体。

乙酰化产物的层析溶剂为氯仿-乙酸乙酯-丙酮(7:2:1);丙酰化产物的层析溶剂为氯仿-甲醇(25:1);丁酰化产物的层析溶剂为石油醚-氯仿-丙酮(5:3.5:1.5)。

2.3 化学结构确证 制备化合物单体的¹H NMR, ¹³C NMR, HMBC, EI-MS和HR-MS光谱,通过波谱解析确证化合物的化学结构。

2.4 抗炎作用的体内研究^[8-9] 取雄性小鼠140只,随机分为空白对照(生理盐水)组,阳性药(地塞米松)组,芒果苷高、中、低剂量组, PAM高、中、低剂量组, HPM高、中、低剂量组, HBM高、中、低剂量组,每组10只。各组均i.g给予相应剂量的药物或生理盐水,给药容积为20 mL·kg⁻¹体重,连续5 d。末次给药45 min后,尾静脉注射0.25%伊文思蓝10 mL·kg⁻¹,右耳滴二甲苯0.02 mL致炎,i.p 0.6%冰醋酸,0.2 mL/只。15 min后脱颈椎处死小鼠,用

6 mm 打孔器沿左、右耳廓相同部位打下两侧耳片, 分别称重(W)。另用 6 mL 生理盐水腹腔注射进行清洗, 收集腹腔液, 于 $2\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, 置酶标仪中, 在 590 nm 处测定吸光度(A)。按下式计算小鼠耳廓肿胀度、肿胀抑制率:

$$\begin{aligned}\text{肿胀度} &= W_{\text{右耳}} - W_{\text{左耳}} \\ \text{肿胀抑制率} &= (W_{\text{空白组均值}} - W_{\text{给药组均值}}) / W_{\text{空白组均值}} \times 100\%\end{aligned}$$

2.5 数据处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 19.0 统计软件进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 芒果苷酰化衍生物的化学结构确证 从酰化反应产物中分离得到 3 个化合物单体, 通过波谱解析, 确证其化学结构如图 1。

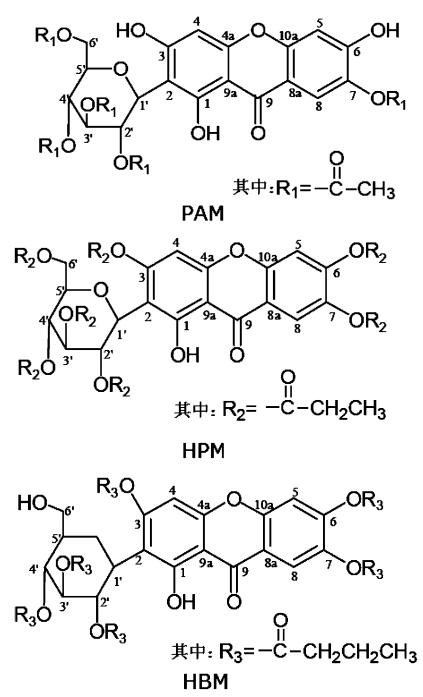


图 1 芒果苷酰化衍生物 PAM, HPM, HBM 的化学结构式

3.1.1 7,2',3',4',6'-五乙酰化芒果苷衍生物, 或 7,2',3',4',6'-penta-acetyl-mangiferin (PAM) 分子式 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{16}$, 相对分子质量 632.16, 为黄色无定形粉末; 光谱特征: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 Hz) δ : 13.55 (1H, s, 1-OH), 7.80 (1H, s, H-8), 6.84 (1H, s, H-5), 6.33 (1H, s, H-4), 5.43 (H-1', d, $J = 9.0$), 5.26 (H-2', t, $J = 9.6$), 4.31 (H-6'b, dd, $J = 12.6, 3.6$), 4.17 (H-6'a, dd, $J = 12.6, 6.0$), 3.90 (H-3', H-4', H5', overlapping signals), 2.30, 2.10, 2.07, 1.99, 1.82 (15H, s)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ,

150 Hz) δ : 161.0 (C-1), 104.3 (C-2), 163.7 (C-3), 96.0 (C-4), 156.6 (C-4a), 103.5 (C-5), 147.7 (C-6), 137.2 (C-7), 113.0 (C-8), 119.4 (C-8a), 179.9 (C-9), 155.5 (C-9a), 157.8 (C-10a), 73.3 (C-1'), 70.6 (C-2'), 73.6 (C-3'), 68.0 (C-4'), 76.4 (C-5'), 61.6 (C-6'), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 (5CH₃), 171.0, 170.4, 169.8, 169.7, 169.4 (5C = O)。EI-MS: 632 [M]⁺, 590, 523, 481 (100), 439, 397。HR-MS: 632.1584, Calcd. 632.158 9, Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_{16}$ 。

3.1.2 3,6,7,2',3',4',6'-七丙酰化芒果苷衍生物, 或 3,6,7,2',3',4',6'-hepta-propionyl-mangiferin (HPM) 分子式 $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{18}$, 相对分子质量 814.27, 为白色无定形粉末; 光谱特征: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 Hz) δ : 7.95 (1H, s, H-8), 7.34 (1H, s, H-5), 6.87 (1H, s, H-4), 5.44 (H-1', d, $J = 9.0$), 5.33 (H-2', t, $J = 9.6$), 4.36 (H-6'b, dd, $J = 12.6, 2.4$), 4.17 (H-6'a, dd, $J = 12.6, 6.4$), 3.93 (H-3', H-4', H5', overlapping signals), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$), 1.12 (3H, t, $J = 7.2$), 1.06 (3H, t, $J = 7.2$), 0.89 (3H, t, $J = 7.2$)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 Hz) δ : 158.8 (C-1), 112.3 (C-2), 161.2 (C-3), 93.4 (C-4), 153.1 (C-4a), 103.8 (C-5), 147.5 (C-6), 139.2 (C-7), 112.3 (C-8), 120.8 (C-8a), 179.9 (C-9), 153.1 (C-9a), 158.8 (C-10a), 73.3 (C-1'), 70.6 (C-2'), 73.5 (C-3'), 67.4 (C-4'), 76.6 (C-5'), 61.0 (C-6'), 27.9, 27.7, 27.6, 27.5, 27.5, 27.4, 27.2 (7CH₂), 9.3, 9.2, 9.2, 9.1, 9.0, 8.9, 8.9 (7CH₃), 174.1, 173.7, 173.6, 172.9, 171.8, 171.0 (7C = O)。EI-MS: 814 [M]⁺, 758, 702, 646, 592, 536, 523 (100), 467, 411, 354。HR-MS: 814.268 6, Calcd. 814.268 4, Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{18}$ 。

3.1.3 3,6,7,2',3',4'-六丁酰化芒果苷衍生物, 或 3,6,7,2',3',4'-hexa-butyryl-mangiferin (HBM) 分子式 $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{O}_{17}$, 相对分子质量 842.34, 为白色无定形粉末; 光谱特征: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 Hz) δ : 7.91 (1H, s, H-8), 7.31 (1H, s, H-5), 6.84 (1H, s, H-4), 5.30 (H-1', d, $J = 9.0$), 5.28 (H-2', t, $J = 10.2$), 4.31 (H-6'b, dd, $J = 10.8, 2.0$), 4.12 (H-6'a, dd, $J = 10.8, 6.8$), 3.89 (H-3', H-4', H5', overlapping signals), 2.52 ~ 1.34 (24H, q, $J = 7.2$), 1.11 (3H, t, $J = 6.0$), 1.03 (3H, t, $J = 6.0$), 1.01

(3H, t, $J = 6.0$), 0.95 (3H, t, $J = 6.0$), 0.90 (3H, t, $J = 6.0$), 0.86 (3H, t, $J = 6.0$)。 ^{13}C NMR (CDCl₃, 150 Hz) δ : 161.2 (C-1), 112.3 (C-2), 158.8 (C-3), 93.4 (C-4), 153.1 (C-10a), 103.8 (C-5), 147.5 (C-6), 147.5 (C-7), 112.3 (C-8), 120.8 (C-8a), 179.9 (C-9), 153.1 (C-9a), 102.3 (C-4a), 73.3 (C-1'), 70.6 (C-2'), 73.5 (C-3'), 67.4 (C-4'), 76.6 (C-5'), 61.0 (C-6'), 36.4, 36.1, 36.0, 36.0, 35.9, 35.6 (6CH₂), 18.6, 18.5, 18.4, 18.4, 18.2, 18.1 (6CH₂), 14.1, 13.9, 13.8, 13.8, 13.8, 13.6 (6CH₃), 173.6, 173.3, 172.8, 172.0, 171.1, 171.3 (6C = O)。 EI-MS: 842 [M]⁺, 758, 702, 646, 592, 536, 523 (100), 467, 411, 354。 HR-MS: 842.336 8, Calcd. 842.336 1, Calcd. for C₄₃H₅₄O₁₇。

3.2 酰化衍生物的理化性质

3.2.1 熔点 按《中国药典》方法^[10], 对各化合物的熔点进行测定, 见表1。

表1 各化合物的熔点		
化合物	实测熔点/℃	文献值 ^[11] /℃
芒果苷	266 ~ 270 (分解)	267 ~ 272 (分解)
PAM	150 ~ 153 (分解)	—
HPM	174 ~ 178 (分解)	—
HBM	158 ~ 161 (分解)	—

3.2.2 溶解度 分别将过量的化合物与溶剂混合, 在 37 ℃ 恒温箱中保温, 每 30 min 振摇一次使混匀; 6h 后取饱和溶液, 测定其中的化合物含量, 见表2。

表2 溶解度测定 g·L ⁻¹				
溶剂	芒果苷	PAM	HPM	HBM
醋酸乙酯	0.01	68.42	93.65	132.66
正辛醇	0.07	36.93	53.71	94.59
甲醇	0.38	17.88	12.54	7.93
乙醇	0.46	22.17	18.35	11.47
乙腈	1.32	26.64	20.33	10.72
水溶液 pH 1.02	37.43	41.83	37.55	33.78
pH 2.06	14.22	25.31	22.06	18.88
pH 3.03	6.57	13.43	10.32	8.17
pH 4.01	1.83	3.69	3.54	3.44
pH 5.03	0.86	1.17	1.06	1.08
pH 6.02	0.35	0.31	0.44	0.28
pH 7.13	0.18	0.17	0.19	0.16
pH 8.05	0.42	0.69	0.54	0.30
pH 9.01	4.97	2.85	2.36	1.93
pH 10.01	20.78	16.53	13.49	11.74

3.2.3 紫外吸收 将各化合物分别溶解于甲醇, 制作其紫外吸收光谱, 光谱的吸收峰列于表3。

3.3 抗炎作用

3.3.1 对小鼠耳廓肿胀的抑制作用 与空白对照组比较, 阳性药组, 芒果苷高、中剂量组, PAM 高、中剂量组, HPM 高、中、低剂量组和 HBM 高、中、低剂量组均能显著抑制二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表4。

表3 紫外吸收峰的位置及其对应波长 nm				
化合物	峰1	峰2	峰3	峰4
芒果苷 ^[11]	365.0	317.5	257.0 ¹⁾	239.5
PAM	357.6	285.8	258.0 ¹⁾	235.6
HPM	304.0	242.6 ¹⁾	—	—
HBM	303.6	242.8 ¹⁾	—	—

注: ¹⁾ 为最大吸收波长。

表4 芒果苷酰化衍生物对小鼠耳廓肿胀度及肿胀抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
组别	剂量 /mmol·kg ⁻¹	肿胀度 /mg	抑制率 /%
空白对照	—	3.55 ± 1.84	—
地塞米松	0.115	1.82 ± 1.41 ¹⁾	48.73
芒果苷	1.0	1.76 ± 1.44 ¹⁾	50.42
	0.5	1.90 ± 1.15 ¹⁾	46.48
	0.25	2.18 ± 1.14	38.59
PAM	0.25	2.00 ± 0.61 ¹⁾	43.66
	0.125	2.10 ± 0.88 ¹⁾	40.85
	0.063	2.46 ± 0.84	30.70
HPM	0.25	1.57 ± 1.26 ¹⁾	55.77
	0.125	2.06 ± 0.87 ¹⁾	41.97
	0.063	2.09 ± 0.97 ¹⁾	52.39
HBM	0.25	1.67 ± 1.13 ¹⁾	52.96
	0.125	1.78 ± 1.49 ¹⁾	49.86
	0.063	1.82 ± 1.57 ¹⁾	48.73

注: 与空白对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

3.3.2 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 与空白对照组比较, 阳性药组、芒果苷高、中、低剂量组、PAM 高中剂量组、HPM 高、中、低剂量组和 HBM 高中剂量组均能明显抑制毛细血管的通透性, 减少腹腔液渗出, 显示出明显的抗炎作用 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表5。

4 讨论

本文首次报道对芒果苷的化学结构进行酰化衍生; 经广西科技情报研究所检索, PAM、HPM 和 HBM 为新结构化合物。

表 5 芒果苷酰化衍生物对小鼠腹腔
毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mmol·kg ⁻¹	A
空白对照	—	0. 319 ± 0. 035
地塞米松	0. 115	0. 243 ± 0. 077 ¹⁾
芒果苷	1. 0	0. 246 ± 0. 066 ²⁾
	0. 5	0. 274 ± 0. 036 ¹⁾
	0. 25	0. 287 ± 0. 029 ¹⁾
	0. 063	0. 282 ± 0. 056
PAM	0. 25	0. 265 ± 0. 047 ¹⁾
	0. 125	0. 277 ± 0. 041 ¹⁾
	0. 063	0. 282 ± 0. 056
HPM	0. 25	0. 239 ± 0. 064 ²⁾
	0. 125	0. 259 ± 0. 054 ¹⁾
	0. 063	0. 278 ± 0. 046 ¹⁾
HBM	0. 25	0. 257 ± 0. 046 ²⁾
	0. 125	0. 270 ± 0. 050 ¹⁾
	0. 063	0. 298 ± 0. 043

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0. 05$, ²⁾ $P < 0. 01$ 。

酰化衍生物的熔点均较芒果苷的低,且下降幅度很大。比较熔程的最低点可发现,PAM 下降 116 ℃,HPM 下降 92 ℃,HBM 下降 108 ℃。这可能是芒果苷的羟基被酰化后,分子之间的氢键作用和范德华力降低,使得分子之间的结合力下降,分子之间易于挣脱和移动,从而使熔点降低。

PAM 的紫外吸收光谱和芒果苷的相似,吸收波长亦相近,这可能是 PAM 的芒果苷苷元上只有 7-位-OH 被乙酰化,其化学结构仍与芒果苷相似所致。HPM 和 HBM 的紫外吸收光谱相似,但明显有别于芒果苷,吸收峰的位置和波长均与芒果苷的不同,这可能与酰化程度较高和酰化基团的长度较大有关。

FDA 和 WHO 等组织规定,如药物单次最高剂量能溶解于 250 mL pH 1 ~ 7. 5 的介质中,则认为该药物具有 BCS 规定的高溶解性^[12]。如芒果苷单次剂量为 2 g,在 pH 1 ~ 2 时能全溶于 250 mL 水中,符合 BCS 所述的“高溶解性”特征;但在 pH 3 ~ 8 时溶解度急剧下降,远不能达到 BCS 规定的“高溶解性”的溶解度。PAM,HPM 和 HBM 的情况与此类似,在 pH 1 ~ 3 时表现出了 BCS 所述的“高溶解性”;但在 pH 4 ~ 8 时溶解度亦急剧变小,远不能达到 BCS 规定的“高溶解性”的溶解度。因此,PAM,HPM 和

HBM 均不符合 BCS 规定的高溶解性药物的特征。另一方面,PAM,HPM 和 HBM 具有高脂溶性,按文献[12],符合 BCS 规定的“高通透性”的特征。

PAM,HPM 和 HBM 只需相当于芒果苷 1/4 的摩尔剂量,即可产生与芒果苷相似的抗炎作用,说明酰化衍生物抗炎作用的效价强度高于芒果苷,提示其抗炎活性比芒果苷的高。这可能是芒果苷为低通透性药物,而 PAM,HPM 和 HBM 为高通透性药物,因此具有比芒果苷高的生物利用度,能更好地发挥抗炎药效。

[参考文献]

[1] 梁建钦. 芒果苷糖酯衍生物的非水相酶促合成及其抗炎活性研究[D]. 南宁:广西医科大学,2011.

[2] 邓家刚,袁叶飞. 芒果苷单钠盐的制备及其与芒果苷的药效比较[J]. 华西药学杂志,2008,(1):17.

[3] 王志萍,邓家刚,王勤. 羟丙基-β-环糊精包合法提高芒果苷溶解度的研究[J]. 中成药,2008, 30(8):1123.

[4] 袁叶飞,邓家刚,胡祥宇,等. 芒果苷单钠盐的抑菌作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(6):173.

[5] Cantagrel N, Lubrano C, Robin J R. Glycosylation of mangiferine by biocatalyst, useful in cosmetic field to protect skin comprises contacting mangiferine with a glycosyltransferase enzyme, in the presence of a sugar donor; FR, 2882762(A1) [P]. US patent, 2006: 9.

[6] 廖洪利,吴秋业,胡宏岗,等. 芒果苷的结构修饰[J]. 华西药学杂志,2008(4):385.

[7] 蓝萍,柳明,李盼盼,等. 芒果苷及其衍生物对糖尿病小鼠的降糖作用[J]. 中国动物保健,2010(6):21.

[8] 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理学实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1664.

[9] 林国彪,苏姜羽,杨秀芬. 桂郁金提取物的抗炎镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):171.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 VI C.

[11] Hu Y J, Liu S, Wang D Y. Chemical constituents of the leaf of mangifera indica [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2010,6(2): 18.

[12] 张宁,平其能. 生物药剂分类系统(BCS)及其应用进展[J]. 中国新药杂志,2008, 17(19):1655.

[责任编辑 聂淑琴]