

## 锆镁磷脂膜色谱固定相的制备及其在评价 药物-膜相互作用中的应用\*

胡志雄<sup>1,2</sup>, 张维农<sup>3</sup>, 何海波<sup>1</sup>, 冯钰铨<sup>1</sup>, 达世禄<sup>1</sup>

(1. 武汉大学化学与分子科学学院, 湖北 武汉 430072; 2. 武汉工业学院分析测试中心, 湖北 武汉 430023;  
3. 武汉工业学院食品科学与工程学院, 湖北 武汉 430023)

**摘要**: 基于锆基质与磷脂之间强烈的路易斯酸碱作用, 制备了锆镁磷脂膜色谱固定相, 并使用红外光谱、X射线光电子能谱对该色谱固定相进行了表征, 使用与体内环境类似的生理缓冲液体系为流动相, 评价了该模拟生物膜色谱固定相预测药物膜渗透性的能力, 结果表明药物在锆镁磷脂膜色谱中的保留( $\log K_{mbm}$ )与表观渗透率( $\log P_{app}$ )在预测药物的膜渗透性、跨膜吸收等方面具有非常好的相关性, 相关系数为 0.970, 斜率接近 1。通过理论推导, 引入了直观、方便的热力学指标吉布斯自由能差值( $\Delta(\Delta G^\circ)$ )对药物-膜之间的相互作用强弱进行了评价。

**关键词**: 液相色谱; 锆镁复合物; 模拟生物膜固定相; 表观渗透系数; 药物-膜相互作用

中图分类号: O658 文献标识码: A 文章编号: 1000-8713(2008)05-0529-05 栏目类别: 研究论文

## Preparation of magnesia-zirconia based mimetic biomembrane stationary phase and its applications in evaluating drug-membrane interactions

HU Zhixiong<sup>1,2</sup>, ZHANG Weinong<sup>3</sup>, HE Haibo<sup>1</sup>, FENG Yuqi<sup>1</sup>, DA Shilu<sup>1</sup>

(1. College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China; 2. Analysis and Test Center, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China; 3. College of Food Science and Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

**Abstract**: A novel mimetic biomembrane chromatographic stationary phase of magnesia-zirconia composite matrix was prepared based on the Lewis acid-base interaction between the phosphonate group of phosphatidylcholine residue and the Lewis acid sites of magnesia-zirconia composite. The infrared absorption spectrum and X-ray photoelectron spectrum of the stationary phase illustrated that the magnesia-zirconia composite was successfully modified with phosphatidylcholine. The interactions between the membrane and the drugs were evaluated. It is observed that the  $\log K_{mbm}$  values have good relationships with the  $\log P_{app}$ , and the linear slope is 1.049, which is near unity. Moreover, on the basis of the thermodynamics derivation, the difference in standard free energies ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) is introduced to describe the drug-membrane interaction. The results show that the  $\log K_{mbm}$  and  $\Delta(\Delta G^\circ)$  value provide key information on the transport properties of the drugs. The establishment of this chromatographic model may be a new way for the evaluation of the drug-membrane interactions.

**Key words**: liquid chromatography(LC); magnesia-zirconia composite; mimetic biomembrane stationary phase; apparent permeability ( $P_{app}$ ); drug-membrane interaction

药物的活性、毒性、在体内的吸收-分布-代谢-排泄过程都与药物膜相互作用、细胞膜渗透性有关, 候选药物能否作为药物使用很大程度上取决于其被动

转运吸收率与生物膜、生理膜屏障渗透能力。在药物发现的早期阶段对药物-膜相互作用、细胞膜渗透性进行预测, 可以降低候选药物的淘汰率、降低投资

收稿日期 2008-04-28

第一作者: 胡志雄, 博士. E-mail: e-huzhixiong@163.com.

通讯联系人: 冯钰铨, 博士生导师, 教授. Tel: (027)87867564, Fax: (027)68754067, E-mail: yqfeng@public.wh.hb.cn.

基金项目: 教育部“新世纪优秀人才支持计划”基金项目(NCET-05-0616)和国家杰出青年科学基金项目(No. 20625516).

\* 本文的英文电子版由 Elsevier 出版社在 ScienceDirect 上出版 (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/18722059>).

的风险性、提高药物开发的投资效率。

目前,体外预测药物跨膜渗透性的方法主要有:定量构效(QSAR)模型<sup>[1,2]</sup>、人结肠癌细胞株(Caco-2)单层细胞层<sup>[3-5]</sup>、平行人工膜渗透分析(parallel artificial membrane permeation assay)<sup>[6,7]</sup>、表面等离子共振生物传感器(surface plasmon resonance (SPR) biosensors)<sup>[8]</sup>、固定化人工膜色谱(immobilized artificial membrane (IAM) chromatography)<sup>[9,10]</sup>、固定化脂质体色谱(immobilized liposome chromatography, ILC)<sup>[11-13]</sup>、生物分配胶束色谱(biopartitioning micellar chromatography)<sup>[14,15]</sup>等。与其他方法相比,色谱法预测药物吸收与膜渗透性具有操作简便、准确度高、成本低、高通量等优点,药物的色谱分离过程和体内跨膜扩散、吸收、转运等动态过程均不涉及化学键的产生和断裂,控制色谱实验条件、调节固定相表面模拟生物膜的结构可以较好地模拟药物与生物膜磷脂双层结构之间的相互作用,使药物在色谱上的保留行为与药物膜的渗透性、吸收、转运等过程具有良好的相关性,因此,开发新型模拟生物膜色谱固定相具有十分重要的意义与实用价值。

锆基质是一种发展中的新型色谱固定相基质材料,它具有机械强度高、pH适用范围宽(pH 1~14)及生物相容性好等优点。其表面具有路易斯酸性中心,利用路易斯酸碱作用可以对锆基质固定相方便地进行改性<sup>[16,17]</sup>。本文通过锆基质与磷脂之间强烈的路易斯酸碱作用,制备了锆基质磷脂膜色谱固定相,并使用红外吸收光谱、X射线光电子能谱(XPS)对该色谱固定相进行了表征;使用与体内环境类似的生理缓冲液体系为流动相,评价了该模拟生物膜色谱固定相预测药物膜渗透性的能力,并采用热力学方法对药物-膜之间的相互作用进行了探讨。

## 1 实验部分

### 1.1 材料和试剂

锆镁复合氧化物微球(5~7 μm,孔径20~25 nm,实验室自制),蛋黄卵磷脂(纯度>95%,实验室自制),亚硫酸氢钠、三羟甲基氨基甲烷(Tris,上海生物化学试剂公司),钼酸铵(上海胶体化工厂),1-氨基-2-萘酚-4-磺酸(上海亭新化工厂),氯化钠、盐酸、甲醇、丙酮均为分析纯(上海医药集团公司)。实验用水为二次蒸馏水。

药物样品:甘露醇(mannitol)、阿昔洛韦(acyclovir)、雷尼替丁(ranitidine)、阿替洛尔(atenolol)、茶碱(theophylline)、对乙酰氨基酚(acetamin-

ophen)、安替比林(antipyrine)、西米替丁(cimetidine)、头孢氨苄(cephalexin)、普鲁卡因(procaine)、酮洛芬(ketoprofen)、噻吗洛尔(timolol)、吡罗昔康(piroxicam)、利多卡因(lidocaine)、盐酸曲马多(tramadol)、地西洋(diazepam)、布比卡因(bupivacaine)及美托洛尔(metoprolol)均为中国药品生物制品检定所提供;醋丁洛尔(acebutalol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)及纳多洛尔(nadolol)购自美国Sigma公司。

### 1.2 实验仪器

色谱系统:LC-10AD高压泵、SPD-10A可变波长紫外可见检测器(Shimadzu, Japan)、Rheodyne7125进样器(Rheodyne, USA),色谱数据由EChrom98色谱工作站记录并处理,色谱柱规格为50 mm×4.6 mm(自装)。710型傅里叶红外光谱仪(带漫反射, Nicolet, USA), Delta 320-S pH计(梅特勒仪器公司,上海), Kratos XSAM800多功能电子能谱仪(Kratos, 英国)。

### 1.3 锆镁磷脂膜色谱固定相的制备

称取220 mg大豆卵磷脂溶于40 mL甲醇中,加入经NaOH洗涤过的锆镁复合氧化物微球约2 g,用旋转蒸发器蒸发掉甲醇,使得磷脂在填料的孔内或外表面形成薄膜。然后加入Tris-HCl(pH 7.4)缓冲液,使磷脂溶胀3 h后超声处理10 min。在3 000 r/min转速下,离心分离掉未固载的卵磷脂。用Tris-HCl(pH 7.4)缓冲液洗涤填料3~5次,进一步洗掉未固定的卵磷脂,使用匀浆法将填料装入50 mm×4.6 mm色谱柱,多余的填料真空干燥后用于表征。

### 1.4 色谱条件

为了较好地评价药物-膜相互作用强弱与药物的吸收转运过程,流动相选择与细胞外液生理环境类似的水相缓冲体系——0.01 mol/L Tris-HCl缓冲溶液(pH 7.4,含0.05 mol/L NaCl),流速1 mL/min,检测波长为220 nm。

### 1.5 药物在色谱固定相上的相对保留因子

为了评价药物在模拟生物膜色谱柱上的保留性能,定义了一个与固定磷脂量及药物与基质的作用均无关的相对保留因子 $K_{mbm}$ ,按公式(1)进行计算:

$$K_{mbm} = (V_e - V_0) / A \quad (1)$$

其中 $V_e$ 为药物的保留体积, $V_0$ 为模拟生物膜色谱柱的死体积(由1%丙酮溶液的保留体积测得), $A$ 为锆镁磷脂膜固定相固载的磷脂量(参照文献[18]的方法测得该柱中磷脂固载量为 $9.2 \times 10^{-5}$  mol)。每种药物在锆镁磷脂膜色谱固定相上的保留体积均为3次重复测定的平均值。

## 2 结果与讨论

### 2.1 锆镁磷脂膜色谱固定相的制备机理

磷脂分子中含有极性的磷脂酰胆碱亲水端以及两条非极性脂肪酸疏水侧链,具有两亲性,在水溶液中会自发地聚集在一起,形成一种球形囊泡状结构(即脂质体),这种水化形成的脂质体为多室脂质体(multilamellar large vesicle, MLV),经超声处理后形成小单室脂质体(small unilamellar vesicle, SUV)。小单室脂质体可以通过物理作用或化学作用吸附在基质表面。由于脂质体是一种热力学不够稳定的结构,在表面活性剂、熔融试剂及机械剪切作用下易溶解、破裂,最终在基质表面形成支撑磷脂双层膜(support phospholipid bilayers, SPBs)结构。

Reviakine 等<sup>[19]</sup>报道,二价碱土金属离子(如  $\text{Ca}^{2+}$ )是脂质体的熔融试剂,溶液中熔融试剂的存在可以加速脂质体的破裂与溶解,促进 SPBs 结构的形成。通常,SPBs 结构的衬底为 Si-SiO<sub>2</sub>、聚合物以及经羟基硫醇活化处理的金等材料,锆基质不仅能提供以上衬底所具备的表面特性,而且具有较独特的表面化学性质,其表面同时存在着 Brønsted 酸、Brønsted 碱和 Lewis 酸活性中心,在氧化锆表面 Zr(IV)表现为 Lewis 酸位点,具有较强的正电性,可接受供电性 Lewis 碱的孤对电子形成配位络合物。利用氧化锆的这种独特表面性质,可以将含磷酸根残基的磷脂吸附在氧化锆基质表面,制备稳定性较好的磷脂膜色谱固定相,其详细的稳定性与重现性数据见文献[20]。

### 2.2 锆镁磷脂膜色谱固定相的表征

#### 2.2.1 红外光谱

空白锆镁、锆镁磷脂膜色谱固定相的漫反射红外光谱(DRIFT)比较结果见图1。谱图显示,经磷脂双层膜改性后固定相在 2922.27  $\text{cm}^{-1}$ 、1737.28  $\text{cm}^{-1}$ 和 1467.30  $\text{cm}^{-1}$ 等处出现较强的吸收峰,与标准卵磷脂的红外吸收结果相对应。2922.27  $\text{cm}^{-1}$ 和 1467.30  $\text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰为—CH<sub>2</sub> 伸缩振动和—CH<sub>3</sub> 反对称变形振动,1737.28  $\text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰为—CO—O—中的羰基特征吸收峰,比较结果表明锆镁基质表面已被磷脂膜改性。

#### 2.2.2 X射线光电子能谱

XPS 是一种对固体表面进行定性、定量分析和结构鉴定的实用性很强的表面分析方法,其谱图中元素的化学位移反映了原子的化学环境或分子的结构特征。图2-a、b为空白锆镁、锆镁磷脂膜色谱固定相的XPS谱图比较,从图2中可以看出,锆镁基

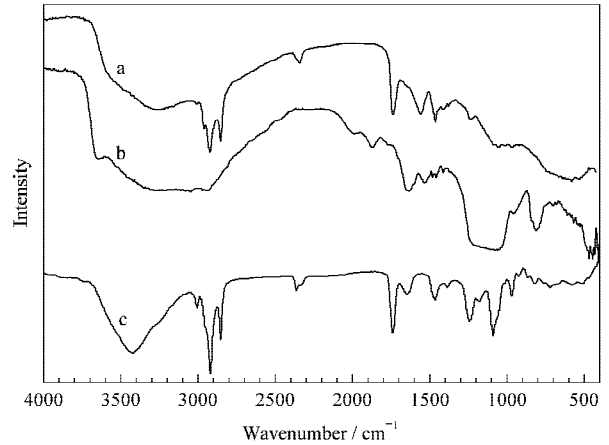


图1 (a)锆镁磷脂膜色谱固定相、(b)空白锆镁及(c)标准卵磷脂的红外吸收光谱

Fig. 1 IR spectra of (a) magnesia-zirconia based phospholipid bilayer stationary phase, (b) naked magnesia-zirconia supports and (c) standard phosphatidylcholine

质经磷脂膜改性后,在 285 eV 处出现强度很高的碳(C)能谱峰,而锆(Zr)在 178.9 eV 处的能谱峰相对强度减小。实验中发现,经多次扫描后在 133.8 eV 处可以观察到磷(P)的能谱峰,说明磷(P)是以磷酸根的形式存在,并且结合能比 P 2p 的结合能稍有所增加,表明 P 原子的部分电荷转移到了邻位的原子上,使 P 原子处于氧化态,其有效化合价趋向高价。综合以上信息,说明锆镁基质表面已被磷脂膜部分覆盖。

### 2.3 锆镁磷脂膜色谱评价药物膜相互作用

#### 2.3.1 药物膜相互作用的计算

对于活度为  $a_i$  的溶质  $i$ ,其化学势能  $\mu_i$  可由公式(2)计算:

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln a_i = \mu_i^0 + RT \ln (f_i \cdot c_i) \quad (2)$$

其中  $f_i$  为活度系数,  $c_i$  为溶质浓度,  $R$  为气体常数,其数值为 8.314  $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $T$  为运行温度。

在锆镁磷脂膜色谱分离过程中,溶质在固定相与流动相中分配平衡,两相中的化学势能相等( $\mu_{i,s} = \mu_{i,m}$ )因此:

$$\mu_{i,s}^0 + RT \ln (f_{i,s} \cdot c_{i,s}) = \mu_{i,m}^0 + RT \ln (f_{i,m} \cdot c_{i,m}) \quad (3)$$

其中  $c_{i,s}$  和  $c_{i,m}$  分别为溶质在固定相和流动相中的浓度。假设溶质在固定相与流动相中的活度系数相同(即  $f_{i,s} = f_{i,m}$ )那么:

$$\mu_{i,s}^0 - \mu_{i,m}^0 = -RT \ln (c_{i,s}/c_{i,m}) \quad (4)$$

即溶质在固定相与流动相中的吉布斯自由能差值可以表示为:

$$\Delta G_i^0 = -RT \ln K_i = -RT \ln (k_i/\beta) \quad (5)$$

其中  $K_i = c_{i,s}/c_{i,m}$  为溶质在固定相与流动相中的分配系数; $k_i$  为溶质在锆镁磷脂膜色谱中的保留因

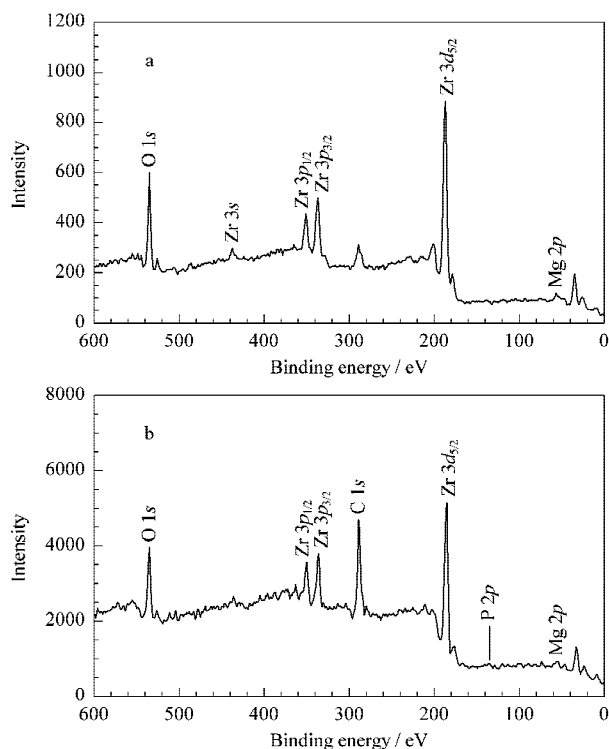


图 2 (a)空白锆镁与 (b)锆镁磷脂膜色谱固定相的 X-射线光电子能谱

Fig. 2 XPS spectra of (a) naked magnesia-zirconia supports and (b) magnesia-zirconia based phospholipid bilayer stationary phase

子  $\beta$  为色谱柱中固定相总体积与流动相总体积之比,亦称相比。而  $k_i = (V_{e,i} - V_0) / V_0$ , 其中  $V_{e,i}$ ,  $V_0$  分别表示保留体积、死体积;所以  $\Delta G_i^\circ$  值又可按 (6) 式进行计算:

$$\Delta G_i^\circ = -RT \ln((V_{e,i} - V_0) / (V_0 \beta)) \quad (6)$$

在同一色谱操作条件下,系统中压力、界面张力、电势以及吸附等因素的影响对于特定锆镁磷脂膜色谱固定相来说可以忽略,  $V_0$  和  $\beta$  可以看作定值,因而溶质的锆镁磷脂膜色谱保留值反映了溶质与磷脂膜之间相互作用的强弱与差异。对于两种不同的溶质 1 和 2,其吉布斯自由能差值可用公式 (7) 表示:

$$\Delta(\Delta G^\circ) = -RT \ln((V_{e,2} - V_0) / (V_{e,1} - V_0)) \quad (7)$$

其中  $V_0$  由无保留溶质(如丙酮)的保留体积来确定,  $V_{e,1}$  和  $V_{e,2}$  分别为溶质 1 和 2 的保留体积。

使用吉布斯自由能差值( $\Delta(\Delta G^\circ)$ )评价药物在锆镁磷脂膜色谱上的分配行为,进行 QSAR 分析,非常直观、方便,可以作为表征药物膜相互作用强弱的重要参数。

### 2.3.2 锆镁磷脂膜色谱中药物-膜相互作用

以甘露醇为参照药物,按公式 (7) 对 22 种药物与锆镁磷脂膜色谱固定相的相互作用进行了评价,各药物的保留体积、 $\log K_{mbm}$  和  $\Delta(\Delta G^\circ)$  值见表 1。

可以看出,自由能差值越大的药物与磷脂膜的作用越强,在锆镁磷脂膜色谱上的保留时间也越长,  $\log K_{mbm}$  值越大。 $\Delta(\Delta G^\circ)$  的意义在于为药物与磷脂膜作用的强弱提供了一个量化指标。

表 1 药物在锆镁磷脂膜色谱固定相上的保留体积、保留值、表观渗透系数与吉布斯自由能差值

Table 1 Retention volumes,  $\log K_{mbm}$ ,  $\log P_{app}$  and the differences in standard free energies ( $\Delta(\Delta G^\circ)$ ) of the drugs on the magnesia-zirconia based phospholipid bilayer stationary phase

No.	Solute	$V_e / \text{mL}$	$\log K_{mbm}^{1)}$	$\Delta(\Delta G^\circ)^{2)}/ (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\log P_{app}^{3)}$
1	mannitol	0.89	0.38	-	-6.420
2	acyclovir	0.91	0.42	-0.05	-6.601
3	ranitidine	0.93	0.46	-0.13	-6.310
4	atenolol	0.95	0.49	-0.21	-6.276
5	theophylline	1.03	0.60	-0.48	
6	acebutolol	1.03	0.60	-0.48	-6.292
7	acetaminophen	1.07	0.64	-0.59	
8	antipyrine	1.12	0.69	-0.72	
9	cimetidine	1.01	0.80	-0.42	-5.863
10	cephalexin	1.26	0.81	-1.01	
11	nadolol	2.34	1.26	-2.13	-5.411
12	procaine	2.92	1.39	-2.46	
13	ketoprofen	4.87	1.66	-3.13	
14	timolol	1.82	1.68	-1.73	-4.893
15	pindolol	5.61	1.73	-3.31	-4.777
16	piroxicam	6.47	1.80	-3.48	
17	lidocaine	7.64	1.88	-3.68	
18	tramadol	9.65	1.99	-3.96	
19	alprenolol	11.23	2.06	-4.13	-4.597
20	metoprolol	16.28	2.23	-4.55	-4.625
21	diazepam	25.42	2.43	-5.05	-4.476
22	bupivacaine	31.83	2.53	-5.30	

1) Calculated according to Eq. (1); 2) calculated according to Eq. (7); 3) data cited from Ref. [21].

### 2.4 $\log K_{mbm}$ 预测药物的 Caco-2 细胞表观渗透系数 ( $P_{app}$ )

Caco-2 细胞模型是体外评价药物跨膜扩散、吸收、转运的重要方法,药物经细胞和细胞旁路被动扩散透过 Caco-2 细胞单层的转运速率用表观渗透系数(apparent permeability,  $P_{app}$ )来表示,  $P_{app}$  值越高 ( $P_{app} > 1 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ),通透性越好,跨膜吸收能力越强。

实验使用 0.01 mol/L Tris-HCl 缓冲液(含 0.05 mol/L NaCl, pH 7.4)为流动相,考察了 12 种药物在锆镁磷脂膜色谱上的保留( $\log K_{mbm}$ ),将其与文献[21]报道的 Yazdanian 实验室的表观渗透系数( $P_{app}$ ) (见表 1)进行线性回归分析,获得了非常强的相关性,其线性回归方程见式 (8)。

$$\log P_{app} = -6.817(\pm 0.083) + 1.049(\pm 0.058) \cdot \log K_{mbm}$$

$$n = 12, SE = 0.15, r^2 = 0.970, r^2(\text{adj.}) = 0.967, F = 323 \quad (8)$$

统计结果表明  $\log K_{\text{mbm}}$  与  $\log P_{\text{app}}$  之间有非常好的相关性, 线性斜率接近 1,  $\log P_{\text{app}}$  随着  $\log K_{\text{mbm}}$  的升高而增大, 说明在钙镁磷脂膜色谱中保留越强的药物, 其跨膜渗透性越强, Caco-2 细胞单层的通透性越好。方差分析结果显示, 标准化残差呈正态分布,  $P$  值小于 0.000 1,  $F$  值检验表明拟合方程在置信度 95% 下显著。

留一法交互验证是对统计模型稳定性评价的一种重要手段, 其中主要用到 3 项均方根误差作为评价指标, 即 RMSEC (root-mean-square error of calibration)、RMSECV (root-mean-square error of cross-validation)、RMSECV<sub>i</sub> (root mean square error of cross-validation for interpolated data)<sup>[22]</sup>, 其中 RMSEC 用来评价模型对数据的拟合情况, RMSECV 用来评价模型的预测能力(包括插值数据、外推数据), RMSECV<sub>i</sub> 用来评价模型对插值数据的预测能力, 3 种均方根误差越小、差异越小说明该模型的准确性、稳定性越好。本实验采用该方法对  $\log K_{\text{mbm}}$ - $\log P_{\text{app}}$  之间的线性关系进行了稳定性评价, 统计结果表明, 其三项交互验证均方根误差指标 RMSEC、RMSECV、RMSECV<sub>i</sub> 都很小, 分别为 0.138、0.170、0.128, 彼此差异非常小; 图 3 反映了药物的真实  $\log P_{\text{app}}$  值(文献[21]中 Yazdaniyan 实验室的数据)与采用式(8)计算得到的  $\log P_{\text{app}}$  预测值之间的关系(其中“+”所表示的纵坐标数据是采用留一法计算得来的)。从图 3 可以看出, 两者呈强线性关系, 斜率接近 1, 交互验证结果表明预测误差很小。可见, 药物在钙镁磷脂膜色谱中的  $\log K_{\text{mbm}}$ 、 $\log P_{\text{app}}$  在预测药物的膜通透性、跨膜吸收等方面具

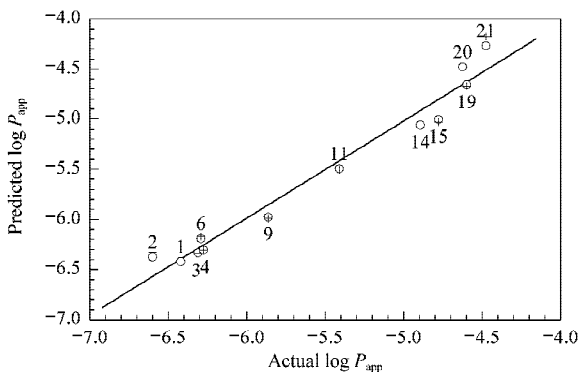


图 3 留一法交互验证评价  $\log K_{\text{mbm}}$  对  $\log P_{\text{app}}$  的预测性能

Fig. 3 Evaluation of  $\log K_{\text{mbm}}$  for the prediction of  $\log P_{\text{app}}$  with leave-one-out cross-validation

Predicted  $\log P_{\text{app}}$  values: (○) fitted results with equation (8); (+) leave-one-out cross-validated results. Actual  $\log P_{\text{app}}$  referring to the values listed in Table 1.

有非常好的一致性, 使用  $\log K_{\text{mbm}}$  预测药物的  $\log P_{\text{app}}$  具有很强的可行性。

### 3 结论

利用钙镁基质表面的路易斯酸性位点与磷脂分子中残余磷酸根基团之间强烈的路易斯酸碱作用, 将磷脂双层膜结构固定在钙镁基质上制备了磷脂膜色谱固定相, 药物在该钙镁磷脂膜色谱固定相上的  $\log K_{\text{mbm}}$  与  $\log P_{\text{app}}$  在预测药物的膜通透性、跨膜吸收等方面具有非常强的相关性。通过理论推导, 引入了直观、方便的热力学指标  $\Delta(\Delta G^\circ)$  对药物-膜相互作用强弱进行了评价。该钙镁磷脂膜色谱固定相制备过程简单、方便, 药物在钙镁磷脂膜色谱上的保留反映了药物与生物膜亲和能力的强弱, 说明该固定相在筛选药物-膜相互作用、跨膜吸收、扩散与转运行等领域具有重要应用价值和发展潜力。

### 参考文献:

- [1] Zhao Y H, Le J, Abraham M H, et al. J Pharm Sci, 2001, 90(6): 749
- [2] Winiwarter S, Ax F, Lennernas H, et al. J Mol Graph Model, 2003, 21(4): 273
- [3] Artursson P, Karlsson J. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3): 880
- [4] Artursson P, Palm K, Luthman K. Adv Drug Deliver Rev, 1996, 22: 57
- [5] Bailey C A, Bryla P, Malick A W. Adv Drug Deliver Rev, 1996, 22: 85
- [6] Sugano K, Hamada H, Machida M, et al. J Biomol Screen, 2001, 6(3): 189
- [7] Zhu C Y, Jiang L, Chen T M, et al. Eur J Med Chem, 2002, 37(5): 399
- [8] Danelian E, Karlen A, Karlsson R, et al. J Med Chem, 2000, 43(11): 2083
- [9] Yen T E, Agatonovic-Kustrin S, Evans A M, et al. J Pharm Biomed Anal, 2005, 38(3): 472
- [10] Barbato F, Cappello B, Miro A, et al. Il Farmaco, 1998, 53: 655
- [11] Beigi F, Yang Q, Lundahl P. J Chromatogr A, 1995, 704(2): 315
- [12] Osterberg T, Svensson M, Lundahl P. Eur J Pharm Sci, 2001, 12(4): 427
- [13] Liu X Y, Nakamura C, Yang Q, et al. J Chromatogr A, 2002, 961(1): 113
- [14] Molero-Monfort M, Escuder-Gilbert L, Villanueva-Camanas R M, et al. J Chromatogr B, 2001, 753(2): 225
- [15] Rukhadze M D, Bezarashvili G S, Kutkhashvili M G, et al. Biomed Chromatogr, 2005, 19(2): 169
- [16] Hu Y L, Feng Y Q, Wan J D, et al. Talanta, 2001, 54(1): 79
- [17] Hu Y L, Feng Y Q, Wan J D, et al. J Liq Chromatogr R T, 2002, 25(1): 83
- [18] Bartlett G R. J Bio Chem, 1959, 234: 466
- [19] Reviakine I, Brisson A. Langmuir, 2000, 16(4): 1806
- [20] Hu Z X, Zhang W N, He H B, et al. J Chromatogr B, 2005, 827: 173
- [21] Oprea T I, Gottfries J. J Mol Graph Model, 1999, 17: 261
- [22] Quinones-Torrel C, Martin-Biosca Y, Martínez-Pla J J, et al. Mini Rev Med Chem, 2002, 2(2): 145