文章编号:1000-5404(2013)12-1257-05

论著

生物胶束色谱中黄酮类化合物定量保留-药动学性质预测模型的研究

沈继斌[1,2],佟 巍[2],崔 颖[2,3],李灵芝[2,3] (300070 天津,天津医科大学药学院[1];300162 天津,武警后勤学院药物化学教研室[2];300162 天津,天津市职业与环境危害防治重点实验室[3])

[摘要] **目的** 利用生物胶束色谱(biopartitioning micellar chromatography, BMC)建立黄酮类化合物保留-药动学性质定量关系(quantitative retention activity relationship, QRAR)预测模型。**方法** 测定化合物在pH=7.4的0.05 mol/L Brij 35缓冲盐流动相中的保留时间并计算保留因子,对保留因子与文献报道药代动力学参数进行拟合,建立QRAR模型,并对模型相关性和预测能力进行评价。**结果** 在最佳流动相条件下,半衰期($T_{1/2}$)、表观分布容积(Vd)和总清除率(Cl)的QRAR模型的相关系数分别为0.938、0.898和0.837,在置信度99%的水平上有统计学意义($P<0.01$),模型标准差分别为41.929、19.528和0.139。交叉验证结果显示,模型校正集均方根误差(RMSEC)、交互验证均方根误差(RMSECV)、以内插值替换的交互验证均方根误差($RMSECV_i$)具有可比性,符合预测性能统计学要求。**结论** 构建的黄酮类化合物药代动力学性质QRAR模型具有较好的相关性和预测性能。

[关键词] 生物胶束色谱;定量保留-药动学活性关系;黄酮
[中图法分类号] R284.1;R914;R969.1 [文献标志码] A

Quantitative retention-pharmacokinetic activity relationship model of flavonoids by biopartitioning micellar chromatography

Shen Jibin[1,2], Tong Wei[2], Cui Ying[2,3], Li Lingzhi[2,3] ([1]College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin, 300070; [2]Department of Pharmaceutical Chemistry, Logistics College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin, 300162; [3]Tianjin Key Laboratory for Prevention and Control of Occupational and Environmental Hazard, Tianjin, 300162, China)

[**Abstract**] **Objective** To develop a quantitative retention-activity relationship (QRAR) model by biopartitioning micellar chromatography (BMC) for estimating the pharmacokinetic parameters of flavonoids. **Methods** The retention time of the flavonoids in Brij 35 buffer solution (0.05 mol/L, pH 7.4) were determined, and the retention data of flavonoids and their corresponding properties were adjusted to a second-order polynomial QRAR model, of which the interpretative and predictive abilities were evaluated. **Results** The QRAR models of half-life period ($T_{1/2}$), apparent volume of distribution (Vd) and systemic clearance (Cl) obtained with the optimized chromatography conditions were statistically significant in the correlation coefficients, which were 0.938, 0.898 and 0.837 with the standard deviation of 41.929, 19.528 and 0.139, respectively. The comparability of cross validation results met the statistical requirement for good prediction. **Conclusion** The pharmacokinetic QRAR model obtained using the retention data of flavonoids shows good interpretative and predictive abilities.

[**Key words**] biopartitioning micellar chromatography; quantitative retention-pharmacokinetic activity relationship; flavonoids

Corresponding author: Cui Ying, Tel: 86-22-60578189, E-mail: flyingyting@yahoo.com.cn; Li Lingzhi, Tel: 86-22-60578184, E-mail: llzhx@tom.com

随着组合化学的发展,大量具有潜在活性的候选药物被合成出来。传统的药物活性筛选大多是通过动物的体内外实验完成,成本高昂、周期长且个体差异大。因此需要更高效、快速和准确的药物活性筛选方法提高候选药物筛选速度。基于定量构效关系的原理,药物的结构与其活性具有密切的联系。与定量构效关系的原理类似,药物在色谱系统中的保留与其疏水性、电负性和立体效应等性质相关。这种将色谱参

[通信作者] 崔 颖,电话:(022)60578189,E-mail: flyingyting@yahoo.com.cn
李灵芝,电话:(022)60578184,E-mail: llzhx@tom.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130305.1553.015.html(2013-03-05)

数引入定量构效关系研究的方法称为定量保留时间-活性关系[1-3]。此外,由于色谱具有重现性好等特点,也促使其成为研究药物药理学性质强有力的工具。

生物胶束色谱是一种以表面活性剂聚氧乙烯月桂醚(Brij35)在某个条件下形成的胶束溶液为流动相,C18为反相固定相的胶束液相色谱。化合物在生物胶束色谱上的保留行为与普通色谱相似,且其微观环境与普通色谱比较,和细胞生物膜结构更为相似。目前该色谱技术广泛应用于模拟化合物活性相关性质,例如有机化合物对水生生物的毒性[4]和有机氯化合物的通透性和毒性研究[5],药物分配系数[6]等。

黄酮类化合物是一类重要的天然有机化合物,是植物在长期自然选择过程中产生的一类次生代谢产物。黄酮类化合物具有很多重要的药理作用,如抗癌、抗菌、抗病毒等。目前,以黄酮类化合物为先导化合物,对其进行结构改造和结构优化,以期研发一批具有更强药理作用的黄酮类新药,是该研究领域的一个重要课题。而其药代动力学研究主要依靠动物模型,因此本课题拟通过生物胶束色谱建立关于黄酮类化合物药动学参数预测模型,希望通过上述模型的建立实现具有较好药动学性质的黄酮类化合物的快速筛选。

1 材料与方法

1.1 仪器

液相色谱仪(LC-20AT泵、SPD-M20A二极管阵列检测器、CTO-20A柱温箱,Shimadzu,日本),DELTA 320 pH计(METTLER TOLEDO,上海),真空泵(天呈,上海)。

1.2 试药

山柰酚、槲皮素、芹菜素、柚皮素、橙皮素、紫杉叶素、二氢杨梅素、芒柄花素、大豆苷元、染料木黄酮、表儿茶素(>98%,Shandard Biotech,上海)。Brij 35(Alfa Aesar,United Kindom)。氯化钠、磷酸二氢钠、氢氧化钠、磷酸和磷酸氢二钠(天津第三化学试剂厂,分析纯)。甲醇(Scharlau,色谱纯,西班牙),纯净水(娃哈哈,浙江)。

1.3 方法

1.3.1 溶液的配制 流动相的配制:用0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(磷酸二氢钠和磷酸氢二钠配制)调节pH至7.4,加入NaCl(9.20 g/L),0.45 μm微孔滤膜过滤即得。标准液的配制:精密称取原料药10 mg,置10 mL容量瓶中,用甲醇溶解,并用流动相溶液定容,0.45 μm微孔滤膜过滤,续滤液置冰箱(4 ℃)保存。

1.3.2 色谱条件 色谱柱:Ultimate XB-C18(250 mm×4.6 mm,5 μm,Welch Materials,美国),流动相:0.05 mol/L pH=7.4磷酸盐缓冲液溶液,柱温:37 ℃,检测波长:275 nm,流速:1 mL/min。

1.4 软件和数据处理

Matlab 2011b(Math Works Inc.)和SPSS 19.0(IBM Inc.)用于多项式模型的构建和相关参数的计算。化合物的容量因子的计算方法参照于IUPAC标准[7],其公式如下:

$$k = (t_R^g - t_m^g)/(t_m^g - text) \quad (1)$$

其中t_R^g为药物分子在生物胶束色谱中的保留时间,t_R^g为柱内死时间,t_{ext}为柱外时间。所有保留时间取3次测定的平均值。

采用Hansch模型方程构建黄酮类化合物保留因子-药动学性质关系模型,方程式表示如方程(2)和(3)所示。

$$\log(activity) = a(\log k)^2 + b\log k + c \quad (2)$$

$$activity = a(\log k)^2 + b(\log k) + c \quad (3)$$

为了确定最佳模型回归方程,分别对得到的二次多项式进行统计分析,通过比较R^2、R^2_{adj}和SigF考察回归方程的相关性,其计算公式如下:

$$R^2 = 1 - \sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2 / \sum_{i=1}^{n}(y_i - \bar{y})^2 \quad (4)$$

$$R^2_{adj} = R^2 - p(1-R^2)/(n-p-1) \quad (5)$$

其中y_i为模型预测值,$\hat{y}_i$为实验值,$\bar{y}$为平均值,n为样本容量,p为自变量的个数。

1.5 模型预测能力的评价

为了评价模型的预测能力,本研究采用了校正集均方根误差(RMSEC)、交互验证均方根误差(RMSECV)和以内插值替换的交互验证均方根误差($RMSECV_i$)3个参数[8],RMSEC由公式(6)得到,RMSECV计算方法同公式(6),而$RMSECV_i$由公式(7)得到:

$$RMSEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(\hat{Y}_i - Y_i)^2}{n}} \quad (6)$$

$$RMSECV_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=2}^{n-1}(\hat{Y}_i - Y_i)^2}{n-2}} \quad (7)$$

$\hat{Y}_i$为模型预测值,Y_i为实测值,n为建模化合物数目。当RMSEC、RMSECV和$RMSECV_i$之间的差值越小,表明模型预测能力越好。

2 结果

2.1 生物胶束色谱中黄酮类化合物"定量保留-活性关系"

黄酮化合物药代动力学参数均由文献获得,模型黄酮类化合物结构及药代动力学参数分别见表1、2。针对同一化合物药代动力学性质具有多篇文献报道,由于个体差异原因文献数据之间有一定的差异,本研究选用不同文献数据的中位值作为模型构建数据。

为了确定较优的实验条件,本研究中分别考察了不同浓度Brij 35(0.04、0.05和0.06 mol/L)及pH值(4.5、5.5、6.8、7.4和8.5)对保留时间和构建模型性能的影响。按照不同Brij 35浓度与不同pH值搭配得到15种洗脱系统,将其分别用于黄酮类化合物保留因子测定和模型拟合。化合物在pH 7.4,0.04、0.05和0.06 mol/L流动相中的保留值对数如图1所示,从图中可以看出,随着Brij 35浓度升高,化合物保留时间显著减小,原因为Brij 35具有表面活性作用,增加黄酮类化合物在流动相中

溶解性能。此外,随着 Brij 35 浓度由 0.04 mol/L 升至0.05 mol/L,拟合模型的相关系数增加;当 Brij 35 浓度由 0.05 mol/L 升至 0.06 mol/L 时,柱压显著升高,且模型相关性系数减小。在不同 pH 条件下,当流动相条件为 pH7.4 时,模型对药代动力学性质预测效果最佳(图 2)。因此本研究选择流动相条件为 0.05 mol/L Brij 35,pH 为 7.4 为模型构建色谱条件。

表 1　黄酮类化合物结构

化合物	结构类型	R_1	R_2	R_3	R_4
山柰酚	A	OH	H	OH	-
槲皮素	A	OH	OH	OH	-
芹菜素	A	OH	H	H	-
柚皮素	B	OH	H	H	H
橙皮素	B	OCH_3	OH	H	H
紫杉叶素	B	OH	OH	OH	H
二氢杨梅素	B	OH	OH	OH	OH
芒柄花素	C	OCH_3	H	-	
大豆苷元	C	OH	H	-	
染料木黄酮	C	OH	OH	-	
表儿茶素	D	OH	OH	OH	-

A ~ D 的结构:

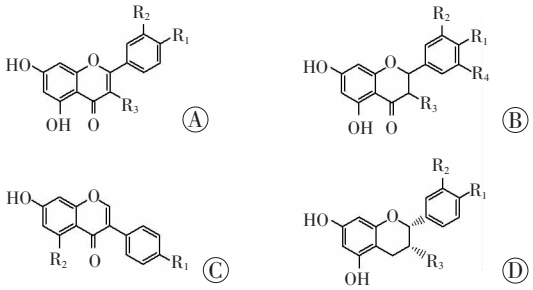


表 2　各黄酮类化合物药代动力学参数及其保留值

化合物	$T_{1/2}$ (min)	Vd(L)	Cl [mL/(min · kg)]	logK
柚皮素[9-10]	376.5	14.18	123.66	1.43
山柰酚[11]	228.00	4.77	57.52	1.29
橙皮素[12-13]	321.48	5.76	72.55	1.39
槲皮素[14-15]	294.18	2.15	51.08	1.31
紫杉叶素[16]	76.91	0.91	0.07	1.19
芒柄花素[17-18]	497.5	14.16	89.66	1.44
大豆苷元[19]	138.21	1.45	13.40	1.21
芹菜素[20]	331.77	5.75	102.14	1.35
染料木黄酮[21-22]	306.43	2.93	33.90	1.32
表儿茶素[23-25]	59.7	4.11	7.29	0.86
二氢杨梅素[26]	17.9	1.52	0.036	0.95

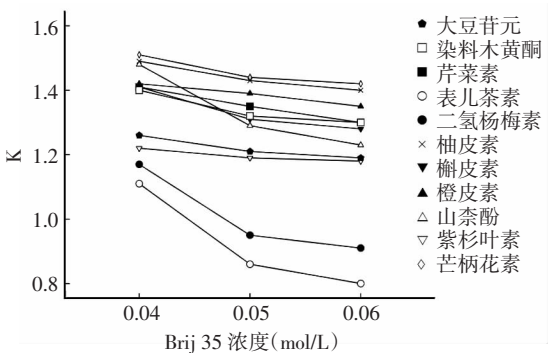


图 1　Brij 35 浓度对各黄酮化合物保留值的影响

本研究采用方程 2 和方程 3[3,8] 建立黄酮类化合物生物胶束色谱中容量因子与药物代谢动力学参数半衰期($T_{1/2}$),表观分布容积(Vd)和总清除率(Cl)的预测模型,其拟合曲线及统计分析结果分别如图 3 和表 3 所示。从表中数据可知,对于 $T_{1/2}$ 和 Cl 模型,方程 3 构建的模型优于方程 2 构建的模型,而对于 Vd 模型的构建,方程 2 优于方程 3。因此,本研究采用方程 3 构建 $T_{1/2}$ 和 Cl 的生物胶束色谱预测模型,而采用方程 2 构建 Vd 生物胶束色谱预测模型。其模型方程分别为:

$$T_{1/2} = 1901.988(\log k)^2 - 3674.877(\log k) + 1802.033 \quad (8)$$

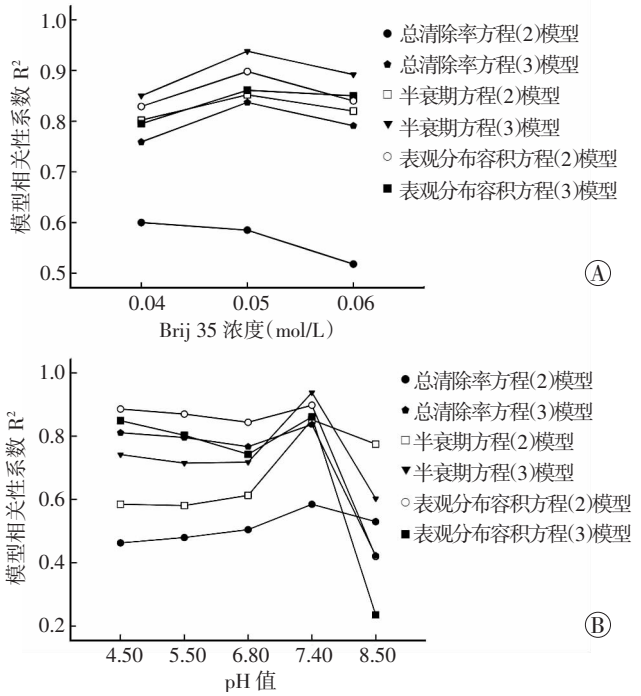
$$\log(Vd) = 10.038(\log k)^2 - 22.028(\log k) + 12.093 \quad (9)$$

$$Cl = 655.696(\log k)^2 - 1330.099(\log k) + 667.307 \quad (10)$$

表 4 所示为经流动相及二项式优化得到保留因子-药代动力学参数拟合的二次多项式模型及其统计分析结果。所有的模型相关系数在 0.837 ~ 0.938 之间,P 值均小于 0.01,说明这些药代动力学参数与保留因子间的关系在 99% 置信水平具有统计学意义。这 3 个药代动力学参数模型的标准差分别为 41.929($T_{1/2}$)、19.528(Cl)和 0.139(Vd)。

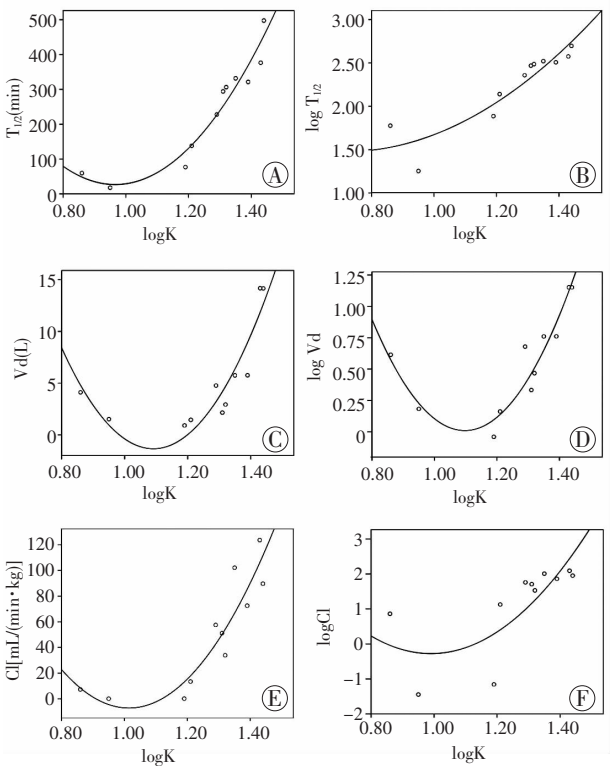
2.2　QRAR 模型预测能力评价

黄酮化合物保留因子-药动学参数模型的校正集均方根误差(RMSEC)、交互验证均方根误差(RMSECV)、以内插值替换的交互验证均方根误差($RMSECV_i$) 值如表 4 所示。对于 $T_{1/2}$、Vd 和 Cl 的保留因子-性质预测模型,三者 RMSEC、RMSECV 和 $RMSECV_i$ 数值彼此接近,因此上述模型对于模型内化合物和模型外化合物具有相似的预测性能。其中 Vd 的 QRAR 模型的 RMSEC、RMSECV 和 $RMSECV_i$ 数值均显著小于 $T_{1/2}$ 和 Cl,分析其原因为多项式取对数后,logVd 值较 Vd 减小,因此 RMSEC、RMSECV 和 $RMSECV_i$ 绝对值减小。



A:pH 7.4 条件下 Brij 35 浓度对模型相关性系数的影响;
B:0.05 mol/L Brij 35 条件下 pH 对模型相关性系数的影响

图 2　Brij 35 浓度和 pH 对定量保留-药动学性质预测模型相关性系数的影响



A:由方程3构建的半衰期模型曲线;B:由方程2构建的半衰期模型曲线;C:由方程3构建的表观分布容积模型;D:由方程2构建的表观分布容积模型曲线;E:由方程3构建的总清除率模型曲线;F:由方程2构建的总清除率模型曲线

图3 各定量保留-药代动力学参数预测模型曲线

表3 定量保留-药动学性质模型统计分析结果

参数	方程(2)		方程(3)	
	R_{adj}^2	F(SigF)	R_{adj}^2	F(SigF)
$T_{1/2}$(min)	0.852	22.999	0.938	60.357
	0.815	0.000	0.922	0.000
Vd(L)	0.898	35.046	0.861	24.746
	0.872	0.000	0.826	0.000
Cl [mL/min·kg]	0.585	5.629	0.837	20.514
	0.481	0.030	0.796	0.001

表4 定量保留-药动学性质模型的预测性质

参数	R_{adj}^2	SE	F (SigF)	RMSEC	RMSECV	$RMSECV_i$
$T_{1/2}$(min)	0.938(0.922)	41.929	60.357(0.000)	35.756 8	49.617 9	34.522 8
Vd(L)	0.898(0.872)	0.139	35.046(0.000)	0.119 0	0.150 4	0.129 5
Cl [mL/(min·kg)]	0.837(0.796)	19.528	23.953(0.001)	16.653 3	21.385 5	15.634 0

3 讨论

药物在生物分配胶束色谱中的保留行为取决于药物的疏水性、电离特性和立体效应[27-30]。在生物分配胶束色谱中,Brij 35分子的疏水端吸附在反相固定相上形成有序排列的单分子层,形成类似于生物膜中有序排列的烃链[31]。当Brij 35浓度从0.04 mol/L升高至0.05 mol/L时模型相关系数增加,这是因为随着Brij 35浓度升高,更多的Brij 35吸附在固定相上,使伪固定相的疏水性等性质与细胞膜更加相似。但是当Brij 35浓度由0.05 mol/L升至0.06 mol/L时,过高的柱压破坏了Brij 35的有序性排列,色谱模拟性能下降,从而模型相关性系数减小。生物胶束色谱流动相具有与生理条件下细胞外液相同的渗透压(NaCl调节),而生理条件下细胞外液的pH为7.4,理论上流动相pH为7.4时模型预测效果应最佳[32-35],这与本研究结果一致。因此pH 7.4的0.05 mol/L Brij 35溶液是模拟生理条件的最佳色谱条件。

本实验中采用容量因子作为唯一描述符构建黄酮类化合物药代动力学参数模型,其模型相关性系数在0.837~0.938之间,交叉验证分析的RMSEC、RMSECV和$RMSECV_i$数值彼此接近。因此运用Hansch模型方程,将黄酮类化合物在0.05 mol/L Brij 35 pH 7.4磷酸盐缓冲液为流动相中的容量因子来构建模型并预测其药代动力学性质是可行的。

参考文献:

[1] Martin-Biosca Y, Molero-Monfort M, Sagrado S, *et al*. Development of predictive retention-activity relationship models of antipsychotic drugs by micellar liquid chromatography[J]. Biomed Chromatogr, 1999, 13(7): 478-492.

[2] Chen Y, Wu L P, Chen C, *et al*. Development of predictive quantitative retention-activity relationship models of alkaloids by mixed micellar liquid chromatography[J]. Biomed Chromatogr, 2010, 24(2): 195-201.

[3] Wang S R, Chen Y, Wu L P, *et al*. Development of predictive quantitative retention-activity relationship models of HMG-CoA reductase inhibitors by biopartitioning micellar chromatography[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 46(2): 243-249.

[4] Hidalgo-Rodriguez M, Fuguet E, Rafols C, *et al*. Modeling nonspecific toxicity of organic compounds to the fathead minnow fish by means of chromatographic systems[J]. Anal Chem, 2012, 84(7): 3446-3452.

[5] Escuder-Gilabert L, Villanueva-Camanas R M, Sagrado S, *et al*. Permeability and toxicological profile estimation of organochlorine compounds by biopartitioning micellar chromatography[J]. Biomed Chromatogr, 2009, 23(4): 382-389.

[6] Martin-Biosca Y, Torres-Cartas S, Villanueva-Camanas R M, *et al*. Biopartitioning micellar chromatography to predict blood to lung, blood to liver, blood to fat and blood to skin partition coefficients of drugs[J]. Anal Chim Acta, 2009, 632(2): 296-303.

[7] Martens H, Naes T. Multivariate calibration[M]. New York: John Wiley, 1992.

[8] Wang S R, Chen C, Xiong M J, *et al*. Quantitative retention-activity relationship models of angiotensin converting enzyme inhibitors using biopartitioning micellar chromatography[J]. J Chromatogr Sci, 2010, 48(2): 134 - 139.

[9] Ma Y, Li P, Chen D, *et al*. LC/MS/MS quantitation assay for pharmacokinetics of naringenin and double peaks phenomenon in rats plasma[J]. Int J Pharm, 2006, 307(2): 292 - 299.

[10] Wan L, Sun X, Wang X, *et al*. A stereospecific HPLC method and its application in determination of pharmacokinetics profile of two enantiomers of naringenin in rats[J]. J Chromatogr Sci, 2011, 49(4): 316 - 320.

[11] Barve A, Chen C, Hebbar V, *et al*. Metabolism, oral bioavailability and pharmacokinetics of chemopreventive kaempferol in rats[J]. Biopharm Drug Dispos, 2009, 30(7): 356 - 365.

[12] Yanez J A, Remsberg C M, Miranda N D, *et al*. Pharmacokinetics of selected chiral flavonoids: hesperetin, naringenin and eriodictyol in rats and their content in fruit juices[J]. Biopharm Drug Dispos, 2008, 29(2): 63 - 82.

[13] Tsai T H, Chen Y F. Determination of unbound hesperetin in rat blood and brain by microdialysis coupled to microbore liquid chromatography[J]. J Food Drug Anal, 2000, 8: 331 - 336.

[14] Yang C, Hsiu S, Wen K C, *et al*. Bioavailability and metabolic pharmacokinetics of rutin and quercetin in rats[J]. J Food Drug Anal, 2005, 13(3): 244 - 250, 292.

[15] Khaled K A, El-Sayed Y M, Al-Hadiya B M. Disposition of the flavonoid quercetin in rats after single intravenous and oral doses[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2003, 29(4): 397 - 403.

[16] Vega-Villa K R, Remsberg C M, Takemoto J K, *et al*. Stereospecific pharmacokinetics of racemic homoeriodictyol, isosakuranetin, and taxifolin in rats and their disposition in fruit[J]. Chirality, 2011, 23(4): 339 - 348.

[17] Singh S P, Wahajuddin, Tewari D, *et al*. PAMPA permeability, plasma protein binding, blood partition, pharmacokinetics and metabolism of formononetin, a methoxylated isoflavone[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(5): 1056 - 1062.

[18] Singh S P, Wahajuddin, Yadav D K, *et al*. Quantitative determination of formononetin and its metabolite in rat plasma after intravenous bolus administration by HPLC coupled with tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(3/4): 391 - 397.

[19] Qiu F, Chen X Y, Song B, *et al*. Influence of dosage forms on pharmacokinetics of daidzein and its main metabolite daidzein-7-O-glucuronide in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(9): 1145 - 1152.

[20] Wan L, Guo C, Yu Q, *et al*. Quantitative determination of apigenin and its metabolism in rat plasma after intravenous bolus administration by HPLC coupled with tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007, 855(2): 286 - 289.

[21] 白永涛, 文红梅, 彭彬, 等. UPLC 法测定大鼠血浆中染料木素浓度及其药代动力学参数[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 512 - 514.

[22] Coldham N G, Zhang A Q, Key P, *et al*. Absolute bioavailability of [14C] genistein in the rat; plasma pharmacokinetics of parent compound, genistein glucuronide and total radioactivity[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2002, 27(4): 249 - 258.

[23] Catterall F, King L J, Clifford M N, *et al*. Bioavailability of dietary doses of ^{3}H-labelled tea antioxidants (+)-catechin and (-)-epicatechin in rat[J]. Xenobiotica, 2003, 33(7): 743 - 753.

[24] Chang Q, Zuo Z, Ho W K, *et al*. Comparison of the pharmacokinetics of hawthorn phenolics in extract versus individual pure compound[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(1): 106 - 112.

[25] Cai Y, Anavy N D, Chow H H. Contribution of presystemic hepatic extraction to the low oral bioavailability of green tea catechins in rats[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(11): 1246 - 1249.

[26] Zhou J, Zeng P, Tu H H, *et al*. Development and application of high-performance liquid chromatography for the study of ampelopsin pharmacokinetics in rat plasma using cloud-point extraction[J]. J Sep Sci, 2011, 34(2): 160 - 168.

[27] Wu L P, Ye L M, Chen C, *et al*. Biopartitioning micellar chromatography separation methods: modelling quantitative retention-activity relationships of cephalosporins[J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(6): 606 - 615.

[28] Wu L P, Chen Y, Wang S R, *et al*. Quantitative retention-activity relationship models for quinolones using biopartitioning micellar chromatography[J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(1): 106 - 114.

[29] Wang S R, Chen Y, Wu L P, *et al*. Development of predictive quantitative retention-activity relationship models of HMG-CoA reductase inhibitors by biopartitioning micellar chromatography[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 46(2): 243 - 249.

[30] Quinones-Torrelo C, Sagrado S, Villanueva-Camanas R M, *et al*. Opioid analgetics retention-pharmacologic activity models using biopartitioning micellar chromatography[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 766(2): 265 - 277.

[31] Gringauz A. Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why[M]. New York: Wiley-VCH, 1997.

[32] Balon K, Riebesehl B U, Muller B W. Drug liposome partitioning as a tool for the prediction of human passive intestinal absorption[J]. Pharm Res, 1999, 16(6): 882 - 888.

[33] Molero-Monfort M, Escuder-Gilabert L, Villanueva-Camanas R M, *et al*. Biopartitioning micellar chromatography: an *in vitro* technique for predicting human drug absorption[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 2001, 753(2): 225 - 236.

[34] Escuder-Gilabert L, Molero-Monfort M, Villanueva-Camanas R M, *et al*. Potential of biopartitioning micellar chromatography as an *in vitro* technique for predicting drug penetration across the blood-brain barrier[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 807(2): 193 - 201.

[35] Quinones-Torrelo C, Sagrado S, Villanueva-Camanas R M, *et al*. Role of hydrophobicity on the monoamine receptor binding affinities of central nervous system drugs: a quantitative retention-activity relationships analysis using biopartitioning micellar chromatography[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 801(2): 185 - 198.

(**收稿**:2012-12-11;**修回**:2013-01-20)

(编辑 张 维)