doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.15.006

牡荆素解离常数的测定*

李晓亮[1],张 磊[2],牛海军[1△],李光辉[1]

(1.合肥七星医药科技有限公司,安徽 合肥 230088; 2.安徽省食品药品检验研究院,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 测定牡荆素的解离常数(pKa)。**方法** 采用电导法测定电导率(κ),以科尔劳乌施经验公式计算无限稀释下苯酚钠的摩尔电导率(Λ_m^∞)。**结果** 30 ℃牡荆素的电离平衡常数(K)为8.77×10^{-10}。**结论** 氯化钠溶液用于临床配制药物,pH为8.3时,85%的牡荆素以分子形式存在。

关键词:牡荆素;电导法;解离常数;摩尔电导率

中图分类号:R965;R972 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)15－0026－03

Determination of the Dissociation Constant of Vitexin

LI Xiaoliang[1], *ZHANG Lei*[2], *NIU Haijun*[1], *LI Guanghui*[1]

(*1. Hefei Seven Star Pharmaceutical Science and Technology Co., Ltd., Hefei, Anhui, China 230088; 2. Anhui Provincial Institute for Food and Drug Control, Hefei, Anhui, China 230031*)

Abstract: Objective To determine the dissociation constant(pKa) of vitexin. **Methods** Conductance method was used to determine the conductivity(κ), and Kohlrausch's empirical formula was used to calculate the molar conductivity(Λ_m^∞) of sodium phenolate under unlimited equilibrium release. **Results** The ionization equilibrium constant(K) of vitexin at 30 ℃ was 8.77×10^{-10}. **Conclusion** In clinical medication, when the pH value of the drug dissolved in sodium chloride solution is 8.3, 85% of vitexin exists in molecular form.

Key words: vitexin; conductance method; dissociation constant; molar conductivity

牡荆素(vitexin)是从蔷薇科植物山楂叶中提取的有效单体成分,可制成冻干制剂[1]。前期研究发现,牡荆素对缺氧复氧心肌细胞有明显的保护作用,具有改善心脏血流动力学、降低心肌耗氧量、增加心肌供血供氧的作用[2－8]。解离常数(pKa)是酸碱性药物的重要参数,对药物的提取分离、分析检测、制备工艺筛选等有重要指

*基金项目:国家科技重大专项课题[2017ZX09301025]。

第一作者:李晓亮,男,大学本科,主管药师,研究方向为中药新药创制,(电子信箱)695032286@qq.com。

△通信作者:牛海军,男,大学本科,副主任药师,研究方向为中药新药创制,(电子信箱)31970169@qq.com。

tiation in human cervical cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2):731－736.

[9] SONI K, KOHLI K. Sulforaphane decorated gold nanoparticle for anti－cancer activity: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. Pharm Dev Technol, 2018, 24(4):427－438.

[10] ONG C, ELBARBRY F. A new validated HPLC method for the determination of sulforaphane: application to study pharmacokinetics of sulforaphane in rats[J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30(7):1016－1021.

[11] JIAO Z, CHANG J, LI J, et al. Sulforaphane increases Nrf2 expression and protects alveolar epithelial cells against injury caused by cigarette smoke extract[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):1241－1247.

[12] CHEN X, ZHUANG X, ZHANG Q, et al. Analgecine enhances the anti－tumor response of radiotherapy by increasing apoptosis and cell cycle arrest in non－small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(46):80730－80740.

[13] JEONG YJ, CHO HJ, CHUNG FL, et al. Isothiocyanates suppress the invasion and metastasis of tumors by targeting FAK/MMP－9 activity[J]. Oncotarget, 2017, 8(38):63949－63962.

[14] CHEW YC, ADHIKARY G, WILSON GM, et al. Sulforaphane Induction of p21Cip1 Cyclin－dependent Kinase Inhibitor Expression Requires p53 and Sp1 Transcription Factors and Is p53－dependent[J]. J Biol Chem, 2012, 287(20): 16168－16178.

[15] WANG XY, ZHANG XH, PENG L, et al. Bardoxolone methyl (CDDO－Me or RTA402) induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR and p38 MAPK/Erk1/2 signaling pathways in K562 cells[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(10):4652－4672.

[16] YI R, FENG J, YANG S, et al. miR－484/MAP2/c－Myc－positive regulatory loop in glioma promotes tumor－initiating properties through ERK1/2 signaling[J]. J Mol Histol, 2018, 49(2):209－218.

[17] LEE JH, CHO BY, CHOI SH, et al. Sulforaphane attenuates bisphenol A－induced 3T3－L1 adipocyte differentiation through cell cycle arrest[J]. J Functional Foods, 2018, 44:17－23.

[18] ALTAF M, ABDULLAH E, RASHID R, et al. Plant Derived Inhibitor Sulforaphane in Combinatorial Therapy Against Therapeutically Challenging Pancreatic Cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(3):365－376.

(收稿日期:2019－11－28)

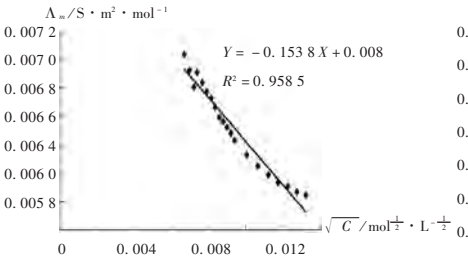


图 1 苯酚的摩尔电导率与浓度的关系

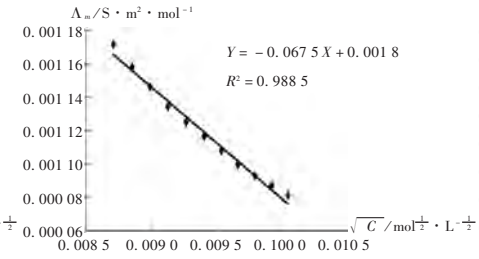


图 2 牡荆素的摩尔电导率与浓度的关系 1

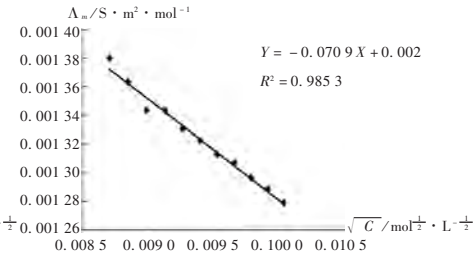


图 3 牡荆素的摩尔电导率与浓度的关系 2

导意义。参考文献[9－15],本研究中测定了牡荆素的 pKa,旨在对该药物在体内的吸收、分布和代谢的进一步研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

SYS－15 型超级恒温水浴槽(丹东中仪电子设备有限公司);79－1 型磁力加热搅拌器(常州金坛良友仪器有限公司);DDSJ－308A 型电导率仪(上海双旭电子有限公司);pxs－450 型精密离子计(深圳市优米仪器设备有限公司);高纯氮气保护装置;微量滴定器。

1.2 试药

氢氧化钠(AR,批号为 20080324),邻苯二甲酸氢钾(基准试剂,批号为 20080701),苯酚(AR,批号为 20090125),均购自国药集团化学试剂有限公司;牡荆素(合肥七星医药科技有限公司,批号为 080917,含量为 99.1%)。

2 方法与结果

2.1 方法

以苯酚为参照物,在高纯氮保护下,按计量比分别混合标准氢氧化钠溶液和苯酚固体,得苯酚钠溶液,其浓度见表 1,并测定其电导率(κ),依据科尔劳乌施经验公式[公式(1)]计算无限稀释下苯酚钠的摩尔电导率(Λ_m^∞),最后由公式(2)求得其电离平衡常数(K)。在高纯氮保护下,按计量比分别混合标准氢氧化钠溶液和牡荆素粉,得牡荆素钠溶液,其浓度见表 1,依法测定其电离平衡常数。

$$\Lambda_m = \Lambda_m^\infty(1 - \beta\sqrt{C}) \quad (1)$$

$$K = \frac{\alpha^2 \cdot \frac{C}{C^\theta}}{1 - \alpha} \quad (2)$$

公式(1)中,Λ_m 为摩尔电导率,C 为测定物质的浓度,β 在一定温度下对指定电解质是常数。公式(2)中,在一定温度下,K 为常数,α 为电离度,可用电导法测定。

2.2 结果

Λ_m^∞:结果见图 1 至图 3 和表 1,试验温度为 30 ℃。酸常数:结果见表 1。不同 pH 下牡荆素分子和牡荆素一价酸根离子的分布结果见图 4。

表 1 苯酚和牡荆素 2 次平行试验结果

成分	C(mol/L)	Λ_m^∞(S·m²/mol)	K
苯酚	1.276×10^{-3}	0.038 0	1.07×10^{-10}
牡荆素 1	1.693×10^{-4}	0.031 8	8.22×10^{-10}
牡荆素 2	1.693×10^{-4}	0.032 0	9.32×10^{-10}
$\overline{X}$			8.77×10^{-10}

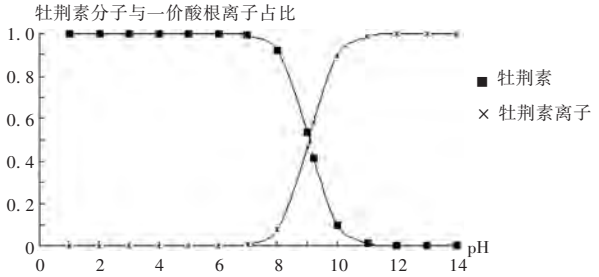


图 4 牡荆素的 α－pH 曲线图

3 讨论

pKa 反映离子化合物在溶液中的解离程度,直接影响其亲脂性、溶解性等,影响药物的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)性质,其为药物早期成药性评价中很重要的性质之一,故 pKa 的测定很有必要。此外,化合物的 pKa 可为酸碱化合物的盐形筛选、纯化、色谱分离条件的开发、结构优化、制剂工艺优化提供重要参考。

30 ℃时牡荆素的电离平衡常数为 8.77×10^{-10}。临床用药时,药物溶解在氯化钠溶液中的 pH 约为 8.3,85% 的牡荆素以分子形式存在。牡荆素解离常数的测定为其在临床用药过程中的存在形式,以及在体内的吸收、分布和代谢的科学研究提供了参考。

参考文献:

[1] 牛海军,李晓亮,邵 旭,等. 注射用牡荆素的冻干工艺参数优化[J]. 中国药业,2017,26(16):6－8.

[2] DONG LY, CHEN ZW, GUO Y, et al. Mechanisms of vitexin preconditioning effects on cultured neonatal rat cardiomyocytes with anoxia and reoxygenation[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(2): 385－397.

[3] DONG L, FAN Y, SHAO X, et al. Vitexin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in Langendorff－perfused rat hearts by attenuating in fammatory response and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol 2011, 49: 3211－3216.

[4] CHE X, WANG X, ZHANG J, et al. Vitexin exerts cardioprotective