

洋金花总黄酮磷脂复合物的制备及性质研究*

□王 丹** 王 技 (中国医学科学院药用植物研究所制剂中心 北京 100193)
(黑龙江中医药大学药学院 哈尔滨 150040)
阎雪莹 匡海学 (黑龙江中医药大学药学院 哈尔滨 150040)
王向涛** (中国医学科学院药用植物研究所制剂中心 北京 100193)

摘 要:目的:制备洋金花总黄酮磷脂复合物并考察其理化性质。方法:以洋金花总黄酮与磷脂的复合率为指标,考察复合溶剂、复合时间、复合温度、初始浓度和投料比例对复合率的影响,优化制备工艺;对所得磷脂复合物的理化性质,包括油/水分配系数、粒径、在水溶液中的状态以及形成的单分子膜的特性等进行了研究。结果:洋金花总黄酮磷脂复合物的最佳制备工艺为:洋金花总黄酮与磷脂按 1:1.8 的质量比投料,于 30℃甲醇中复合 1h,总黄酮的浓度为 $10\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,复合率 95%以上。差热扫描显示复合物的相变温度改变;透射电镜显示复合物在水中为圆整均匀的囊泡,平均粒径 $48.51\pm 9.13\text{nm}$;在 pH 为 1.0、6.5、9.0 的条件下,复合物的油/水分配系数分别为总黄酮的 4.22、3.06、3.75 倍;和磷脂复合物的结构相对应,Langmuir-blodgett (LB)膜 π -A 等温曲线显示复合物具有比磷脂强的刚性。结论:通过在甲醇中复合,成功制备了洋金花总黄酮的磷脂复合物;复合物较黄酮的脂溶性增加,较磷脂亲水性增加,在水相中组装成纳米胶束。膜天平是研究磷脂复合物的又一有力工具。

关键词:磷脂复合物 制备工艺 油/水分配系数

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.025

磷脂复合物 (Phytosome 或 Phospholipid complex)系指在非质子传递溶剂中,药物与磷脂以一定配比,通过电荷迁移或极性相互作用而形成的较为稳定的化合物或络合物。它由意大利学者 Bombardelli E.在研究脂质体时首先发现^[1],其后关于磷脂复合物的研究受到广泛的关注。磷脂复合物的形成能改善母体药物的脂溶性,增强药物吸收,提高

口服生物利用度;且制备简单,成本低廉。近年来,磷脂复合物在药物制剂方面应用日益增多^[2],如葛根素^[3]、盐酸小檗碱^[4]、黄芩素^[5]、姜黄素^[6]、茶多酚^[7]、熊去氧胆酸^[8]、山楂叶总黄酮^[9]、红景天提取物^[10]等磷脂复合物。

磷脂复合物可提高药物的生物利用度,如葛根素口服的绝对生物利用度仅为 4.00%,而形成磷脂复合物后在 Beagle 犬和大鼠的体内吸收分别增加到 125.30%和 145.87%^[3];盐酸小檗碱与磷脂形成复

收稿日期: 2010-01-19

修回日期: 2010-02-01

* 卫生部国家受新药创制重大专项(2009ZX09301-003):医科院综合性新药研究开发技术大平台——制剂单元平台,主项目负责人:詹启敏,子项目负责人:王向涛。

** 联系人:王丹,硕士研究生,主要研究方向:经皮给药系统的新机型研究,E-mail:dandan8514@126.com;王向涛,副研究员,主要研究方向:提高生物利用度的新型给药载体研究,E-mail:xtaowang@163.com。

合物后,能显著提高其在新西兰大白兔体内的吸收^[4];磷脂不但能扩大茶多酚的利用环境,而且能增强茶多酚在不同环境中的抗氧化性能^[7];受试者口服绿茶提取物磷脂复合物表现出更强的清除自由基能力^[11];Bombardelli 等^[12]经研究发现,皂角苷磷脂复合物的抗水肿效果比皂角苷好,且作用时间长。磷脂复合物提高黄酮类成分的口服生物利用度,其原因除了复合物的形成增加了黄酮类成分的脂溶性,从而提高其在肠道的吸收速率外,磷脂本身对吸收也有促进作用。更重要的原因可能在于磷脂复合物的形成(或者进而胶束的形成),屏蔽了黄酮类成分结构上的某些位点,或者产生空间障碍,降低了肠道菌群和一些酶对黄酮的代谢。胃肠道是黄酮吸收过程中非常重要的部位,现在已经清楚胃肠道在多酚进入肝脏循环系统之前的代谢过程中起了非常重要的作用^[13]。

洋金花为茄科植物白曼陀罗 *Datura metel* L. 的干燥花,又名曼陀罗花、风茄花、山茄子、大颠茄和白花曼陀罗等。近年来临床应用洋金花治疗皮肤病取得了显著的疗效,其中洋金花总黄酮口服有较强的抗炎、抗皮肤瘙痒作用^[14]。但黄酮类组分极性大,口服难吸收,生物利用度低。本研究尝试将洋金花总黄酮与磷脂形成复合物,以期提高洋金花总黄酮的亲脂性,同时将复合物制备成纳米胶束,为下一步改善口服生物利用度奠定基础。

一、仪器与试剂

洋金花总黄酮(黑龙江中医药大学中药化学教研室),大豆磷脂酰胆碱 PC90(郑州四维磷脂技术有限公司),Sephadex™ G50(GE healthcare Bio-Sciences AB),磷钨酸(天津市福晨化学试剂厂),其他试剂均为国产分析纯。

UV-2550 型紫外光谱仪(日本岛津),Zetasizer nano ZS90 马尔文粒度仪(英国马尔文仪器有限公司),Q-200 型差示扫描量热仪(TA Instruments-Waters LLC),JEM-1400 透射电子显微镜(日本),Minitrough 型 LB 膜天平(KSV Instrument Ltd.),Heal Force 超纯水仪(力新仪器上海有限公司)RJ-TGL-16C 型高速台式离心机(无锡市瑞江分析仪器有限公司),RE-52CS 旋转蒸发器(上海振捷实验设备有限公司),KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

二、方法与结果

1. 洋金花总黄酮磷脂复合物的制备

(1) 复合评价方法。

洋金花总黄酮不溶于氯仿,而磷脂和磷脂复合物均易溶于氯仿,故将一定量的洋金花总黄酮和磷脂在一定条件下复合后,减压除去复合溶剂,再加入适量氯仿,充分溶解其中的磷脂及复合物。不溶物(沉淀)以氯仿洗涤,干燥称重,即为未与磷脂复合的洋金花总黄酮,洋金花总黄酮和磷脂的复合率计算公式如下:

$$\text{复合率}(\%) = \frac{\text{洋金花总黄酮初始投药量} - \text{沉淀量}}{\text{洋金花总黄酮初始投药量}} \times 100\%$$

(2) 单因素影响实验。

①复合溶剂的影响 设定洋金花总黄酮的浓度为 $5\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,与大豆磷脂的投料比例为 1:1.8 (w/w),于 40°C 水浴中复合 2h,以洋金花总黄酮与磷脂的复合率为评价指标,对甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃等 5 种溶剂进行了考察,每组平行做 3 份,计算平均复合率分别为:97.4%、82.8%、60.4%、64.1%、93.8%。可见在甲醇中复合率最高,故选择甲醇为复合溶剂。

②复合时间的影响 在其它条件相同的情况下,考查不同复合时间时的复合率。结果复合时间为 0.5、1、1.5、2、3h 时,每组平行做 3 份,计算平均复合率分别为 91.4%、97.9%、97.4%、96.94%、97.9%。

③复合温度的影响 同上考查复合温度对复合率的影响,在 30°C 、 40°C 、 50°C 时,平均复合率分别为 96.8%、97.4%、97.1%。

④初始浓度的影响 在其它条件相同的情况下,洋金花总黄酮浓度为 $5\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $10\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $20\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时(始终保持药脂比为质量比 1:1.8),平均复合率分别为 96.3%、97.2%、89.3%。

⑤药脂比的影响 在其它条件相同的情况下,药脂比为 1:1、1:1.4、1:1.8、1:2.2、1:2.6、1:3 (w/w) 时,平均复合率分别为 82.31%、95.64%、97.94%、97.9%、97.7%、97.4%。

⑥实验结果 洋金花总黄酮和磷脂在甲醇中复合率最高,而在氯仿、二氯甲烷中的复合率较低,其主要原因可能是洋金花总黄酮在氯仿中的溶解度较低不利于复合;随复合时间的延长,溶液澄清度和复合率均有增加,但 1h 以后复合率增加不明显,故确

定复合时间为 1h; 温度对磷脂复合物复合率的影响不明显, 但高温可能会引起大豆磷脂氧化水解成过氧化物、丙二醛、脂肪酸及溶血卵磷脂等, 故选择 30℃ 为复合温度; 在保证黄酮充分复合的前提下, 应尽量增大复合物浓度, 并减少大豆磷脂的用量, 但浓度过高时复合物黏度过大不利于后续操作, 也会降低复合物水溶液的稳定性, 故选择初始浓度 $10\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 药脂比 1:1.8 (w/w)。最终确定制备工艺: 复合溶剂为甲醇, 洋金花总黄酮初始浓度为 $10\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 投料比 1:1.8 (w/w), 30℃ 复合 1 h, 减压蒸发溶剂, 干燥得干粉, 复合率 95% 以上。

2. 洋金花总黄酮磷脂复合物的鉴别与表征

(1) 洋金花磷脂复合物在水中分散状态的电镜观察。

① 样品制备 取少量洋金花总黄酮磷脂复合物粉末, 加入适量蒸馏水, 30℃ 超声 30min。取 1mL 用 Sephadex-G50 分离除去游离的黄酮, 所得磷脂复合物胶束呈带乳光的淡黄色悬液, 放置稳定, 离心 ($6600\text{g}\times 10\text{min}$) 后无沉淀。另外, 按比例取磷脂和洋金花总黄酮, 混合后同样条件下超声, 得浑浊的悬液, 放置后出现沉淀, 离心出现大量沉淀。

② 磷钨酸负染的制样方法 在敷有支持膜的铜网上加 1 滴洋金花总黄酮磷脂复合物胶束, 自然晾干, 浸入 2% 磷钨酸负染 1~2min, 自然干燥 10min, 置透射电镜下观察, 可见洋金花磷脂复合物为外形圆整的囊泡(图 1), 平均粒径 $48.51\pm 9.13\text{nm}$ 。

完全相同条件下, 洋金花黄酮和磷脂的混合物在水相中 30℃ 超声 30min 只能得到白色浑浊液, 磷脂本身也难以形成纳米囊泡, 而洋金花黄酮的磷脂复合物却形成了平均粒径 50nm 左右的囊泡。这说明复合物中黄酮和磷脂之间的确发生了相互作用, 这种相互作用的结果使复合物较磷脂具有更好的水相可组装性。对复合物结构的分析, 当黄酮的酚羟基与磷脂的极性头基由于偶极距等相互作用力发生“缔合”后, 所得复合物和磷脂相比, 疏水链未发生任何改变, 但形状上获得了更大的亲水头基和较高的 HLB 值, 这两个因素显然都具有促进复合物在

水相中更容易组装成小粒径的囊泡。

(2) 差示热分析(DSC)。

① 实验条件 以 Al_2O_3 为参比物, 升温速度 $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 扫描范围 40~400℃, N_2 流速 $0.1\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 分别取洋金花总黄酮、大豆磷脂、复合物及制剂比例的物理混合物 5~10mg 进行 DSC 测定, 结果见图 2。

② 实验结果 从图 2 可看出, 单独的洋金花总黄酮呈现一个叫尖锐的吸热峰, 熔程为 195~212℃; 单独的大豆磷脂(也为混合物)呈现宽而弱(136.4°C)的吸热峰; 而复合物却没有出现明显的吸热峰或放热峰, 说明复合物中没有洋金花黄酮结晶的存在。值得注意的是, 与应该出现明显的洋金花黄酮吸热峰不同, 混合物的 DSC 图谱中只有极弱的洋金花黄酮的吸热峰(191°C), 重复测定多次, 结果均相同。分析认为, 可能是大豆磷脂的熔点很低(0°C 左右), 在程序升温的过程中, 熔融的磷脂与洋金花总黄酮发生了相互作用, 绝大部分的黄酮形成了复合物或“固体分散体”, 阻碍了黄酮分子的定向排列和形成晶体。类



图 1 洋金花总黄酮磷脂复合物胶束的透射电镜图片(100000×)

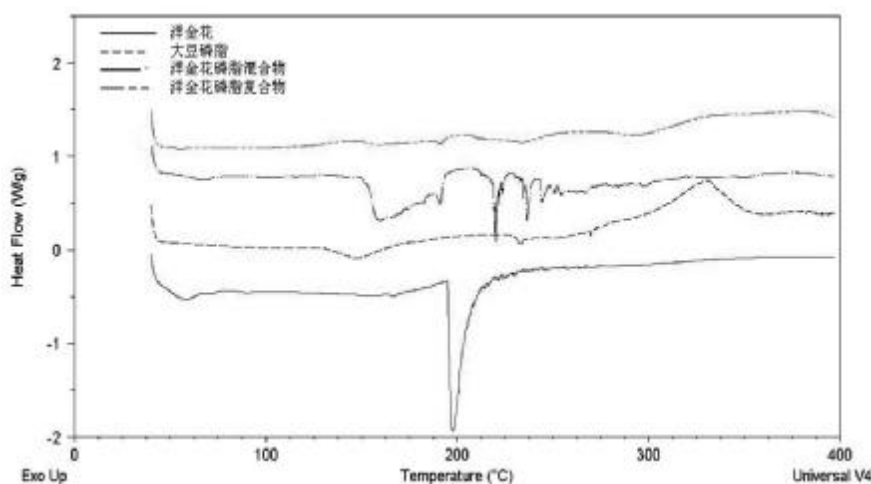


图 2 洋金花总黄酮、大豆磷脂、磷脂复合物、混合物的 DSC 图谱

似的现象,文献中也有过报道^[15-16]。

(3) 粒径分布。

用动态光散射法测定磷脂复合物在水中的粒径分布,磷脂复合物粒径分布范围窄,平均粒径 $42.53 \pm 12.48 \text{ nm}$ 。

(4) Langmuir-blodgett (LB) 膜特性研究。

将成膜材料(洋金花总黄酮磷脂复合物和大豆磷脂)分别溶解在氯仿中,配制成浓度为 $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的铺展溶液(均按磷脂浓度计算),在膜天平的 LB 槽中加入纯水做亚相,量取 $25 \mu\text{L}$ 铺展液铺在纯水亚相上,自然挥发 15min,控制挡板以 $10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ 的恒定速度压膜,程序自动记录该 Langmuir 膜表面压对分子表面积变化的 π -A 等温曲线,目标压 $70 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$,温度 25°C 。

25°C 时大豆磷脂和洋金花磷脂复合物的单分子膜的 π -A 等温曲线,见图 3。虽然崩溃压均为 $39.8 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$,但磷脂液相态的 π -A 较为平缓,显示出较强的可压缩性;而磷脂复合物液相态的 π -A 要陡峭得多,显示出较强的刚性。磷脂和磷脂复合物具有相同的疏水部分,相对而言,磷脂的亲水基的体积和极性都较小,形成的单分子膜的特性主要收磷脂疏水链之间的相互作用所影响,故而可压缩性强。复合物中黄酮与磷脂极性头基的结合,增加了亲水基团的体积和亲水性基团在整个分子中的比重,与磷脂相比,复合物分子在纯水亚相中的部分增多,使整个分子在气液界面更稳定,有序性更强,加之黄酮分子本身的刚性结构,使得磷脂复合物刚性更强。复合物和磷脂单分子膜所表现出的不同特性,进一步佐证了磷脂复合物的形成。

(5) 油/水分配系数。

①标准曲线的绘制 称取适量洋金花总黄酮、磷脂、洋金花总黄酮磷脂复合物以无水甲醇溶解,在 $200 \sim 400 \text{ nm}$ 进行扫描,结果见图 4。磷脂在洋金花的特征吸收峰 267 nm 无吸收干扰,且洋金花总黄酮复合后紫外吸收图谱未发生变化,故选择 267 nm 作为测定波长。在 1% 水-甲醇溶液中,标准曲线为 $A = 0.0012c + 0.0041$, $r = 0.9995$,在 1% 正辛醇-甲醇溶液中,标准曲线为 $A = 0.0014c + 0.0186$, $r = 0.9995$,线性范围均为 $2.5 \sim 80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

②平衡时间的确定 配制磷脂复合物正辛醇溶

液(相当于 $8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 洋金花总黄酮) 100 mL ,分别取 2 mL 于 5 mL 磨口试管中,再加入 2 mL pH 6.5 的 PBS 水溶液,共 7 份,于 37°C 水浴中 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 搅拌,分别于 2、4、6、7、8、9、10 h 取正辛醇相 1 mL , 甲醇稀释,UV 测定。结果 A 值分别为 0.489、0.654、0.778、0.779、0.775、0.781,由此确定样品在正辛醇水系统中的平衡时间为 6h。

③正辛醇/水中样品测定 取磷脂复合物、制剂比例的磷脂混合物和洋金花总黄酮适量,用水饱和的正辛醇配制储备液(储备液含洋金花总黄酮均为

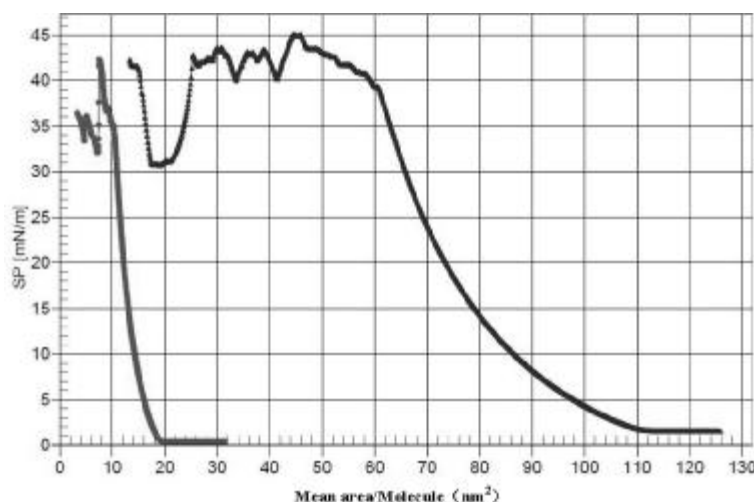


图3 LB膜 π -A 等温曲线

注:A.洋金花总黄酮磷脂复合物,B.大豆磷脂。

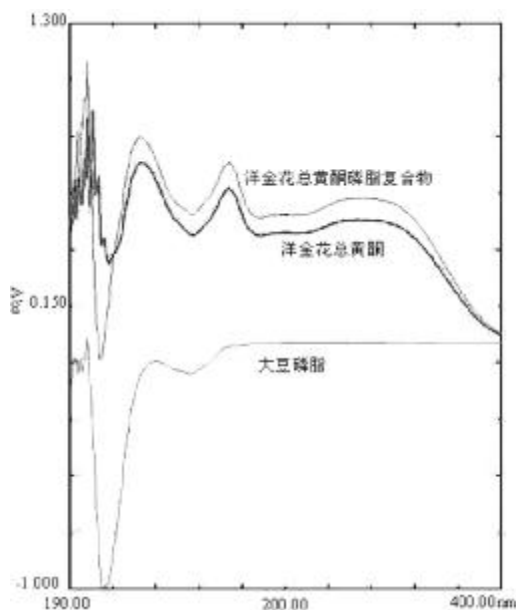


图4 洋金花总黄酮、磷脂、洋金花总黄酮磷脂复合物的全波长扫描图谱

$8\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)。量取各储备液 2mL ，分别加入 2mL 不同 pH 的正辛醇饱和的水溶液，置于 5mL 磨口三角瓶中，置于 37°C 恒温水浴中， $100\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌 6h ，分别将上层正辛醇相和下层水相转移至离心管中，离心 5min ($600\times g$)，取 1mL ，甲醇稀释，UV 测定。每组样品平行 3 份，计算洋金花总黄酮在正辛醇相、水相中的平均浓度和平均油/水分配系数(P)，以 $\bar{X}\pm\text{SD}$ 表示，结果见表 1~3。pH 为 1.0、6.5、9.0 时，洋金花总黄酮磷脂复合物的油/水分配系数分别为原粉的 4.22、3.06、3.75 倍，为混合物的 2.11、2.41、2.50 倍。随着 pH 的增加，复合物、混合物和原粉的油/水分配系数均逐渐降低，主要是由于洋金花总黄酮显弱酸性，在酸性条件下以分子形式存在，容易进入正辛醇层，在碱性条件下以离子形式存在，容易进入水层。

三、讨 论

1. 洋金花总黄酮磷脂复合物的鉴别

洋金花总黄酮是不溶于氯仿的，即便在磷脂的存在下，相同浓度的洋金花总黄酮也不能在氯仿中溶解，但与磷脂复合后 95% 以上均能溶于氯仿。这一现象，只能用洋金花总黄酮和磷脂形成了复合物，复合物在氯仿中形成反胶束来加以解释。不同 pH 条件

表 1 洋金花总黄酮、混合物和复合物油/水分配系数(pH=1, n=3)

样品	正辛醇中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	水中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	P	lgP
洋金花	2.52 ± 0.30	13.7 ± 0.35	0.18 ± 0.02	-0.74 ± 0.05
混合物	4.33 ± 0.20	11.83 ± 0.25	0.37 ± 0.01	-0.43 ± 0.12
复合物	7.02 ± 0.15	9.19 ± 0.25	0.76 ± 0.01	-0.12 ± 0.01

表 2 洋金花总黄酮、混合物和复合物油/水分配系数(pH=6.5, n=3)

样品	正辛醇中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	水中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	P	lgP
洋金花	2.39 ± 0.26	13.72 ± 0.30	0.17 ± 0.02	-0.77 ± 0.05
混合物	3.11 ± 0.20	13.09 ± 0.20	0.24 ± 0.01	-0.62 ± 0.02
复合物	5.43 ± 0.17	10.48 ± 0.15	0.52 ± 0.02	-0.28 ± 0.02

表 3 洋金花总黄酮、混合物和复合物油/水分配系数(pH=9, n=3)

样品	正辛醇中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	水中浓度 ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	P	lgP
洋金花	1.76 ± 0.03	14.37 ± 0.08	0.12 ± 0.001	-0.92 ± 0.004
混合物	2.42 ± 0.03	13.82 ± 0.28	0.18 ± 0.002	-0.74 ± 0.005
复合物	5.02 ± 0.03	11.19 ± 0.25	0.45 ± 0.008	-0.35 ± 0.008

下，复合物的油/水分配系数均较黄酮（以及黄酮和磷脂的混合物）的油/水分配系数高，是磷脂复合物形成的佐证。

复合物既具有不同于黄酮的性质，也有不同于磷脂的性质。复合物在水相中能较易组装成平均粒径约 50nm 的胶束或囊泡，而磷脂在同样条件下却难以组装成稳定的囊泡，只能得到白色浑浊。同时采用膜天平对磷脂、复合物单分子的特性进行研究时也发现，相对于磷脂膜的可压缩性，复合物膜表现出刚性结构。

紫外扫描图谱显示，磷脂复合物和洋金花总黄酮的吸收图谱一致，说明复合物中黄酮的共轭结构没有收到影响，复合物中的黄酮部分仍然保持着化学结构的相对独立性。以上提示复合物中黄酮和磷脂之间是一种弱相互作用，两者之间仅仅是“缔合”而非发生了相互作用。

2. 洋金花总黄酮磷脂复合物的制备和表征

理论上，磷脂复合物的复合应尽量在介电常数小的溶剂中进行，由于介电常数大所产生的反向电势也大，从而降低了作用物间的相互作用力，不利于异号离子间化合作用。但本实验中洋金花总黄酮和磷脂在甲醇中复合率最高，研究认为是因为甲醇对磷脂和洋金花总黄酮均有较好的溶解能力，使二者能完全以分子状态相互作用，利于复合。

在测定油/水分配系数时，为避免复合物的分解，本实验将磷脂复合物配制在正辛醇溶液中；为消除不同溶剂组成对紫外测定的影响，减小误差，本实验分别绘制了洋金花总黄酮在 1% 水-甲醇和 1% 正辛醇-甲醇中的标准曲线。

由于大豆磷脂的熔点很低(0°C 左右)，在程序升温的过程中，熔融的磷脂与黄酮很可能发生相互作用而形成类似复合物或“固体分散体”的形式。所以如果在研究中发现磷脂复合物和相应的混合物的 DSC 图谱相差不大，未必就是没有形成复合物，要结合多方面的证据综合判断和分析，本文的结果既是例证。

本实验首次尝试采用 LB 膜技术来评价磷脂复合物的性质，复合物 LB 膜的表面压力随分子表面积变化的 π -A 等温曲线显示，磷脂复合物具有较磷脂更强的刚性，这种刚性直接与洋金花黄酮的刚性骨架有关。用膜天平通过对复合物单分子膜特性的考察，是表征复合物的一个有力手段。

参考文献

- Bombardelli E. Phytosome: new cosmetic delivery system. *Boll Chim Farm*, 1991, 130(11):431.
- 左巨波, 尚京川. 中药磷脂复合物的研究进展. *中国新药杂志*, 2007, 18(27):2149.
- 李颖. 葛根素磷脂复合物的制备技术及体内外特性研究. 沈阳药科大学, 2006.
- 左巨波, 尚京川. 盐酸小檗碱磷脂复合物的制备和理化性质研究. *中国新药杂志*, 2009, 18(14):1372-1376.
- 董武军. 黄芩素磷脂复合物及其亚微乳剂的研究. 中国医学科学院中国协和医科大学, 2007.
- 刘安昌, 赵丽霞, 翟光喜, 等. 姜黄素磷脂复合物的制备及其形成机制研究. *中国中药杂志*, 2008, 33(17):2112-2117.
- 戴彦韵. 茶多酚磷脂复合物的制备和抗氧化性能检测方法的探究. 上海交通大学, 2009.
- 谢欢. 熊去氧胆酸磷脂复合物的制备和体内外特性研究. 成都中医药大学, 2007.
- 熊阳. 山楂叶总黄酮中不同极性成分磷脂复合物的表观油水分配系数研究. *中成药*, 2009, 31(7):1075.
- 顾艳丽, 王东凯. 红景天提取物磷脂复合物的制备. *中国中药杂志*, 2008, 33(14):1759-1760.
- Pietta P, Simonetti P, Gardana C, et al. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status. *Biochem Mol Biol Int*, 1998, 46(5):895-934.
- Bombardelli E, Patri G. Complexes of saponins with phospholipids and pharmaceutical and cosmetic compositions containing them. *Europe Patent*: 281 713, 1998-02-18.
- 曾佑炜, 赵金莲, 彭永宏. 黄酮的吸收和代谢研究进展. *中草药*, 2008, 39(3):460-464.
- 唐玲. 洋金花治疗银屑病有效部位的化学成分及作用机理研究. 黑龙江中医药大学, 2006.
- 翟光喜. 葛根素磷脂固体分散物的研究. 沈阳药科大学, 2003.
- Makiko F, Katsuhiko H, Mitsuho M. Physicochemical properties of Phenobarbital Solid dispersion with Phosphatidylcholine. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38:2237.

Preparation and Characterization of Phytosomes of Total Flavonoids of Flos Daturae

Wang Dan^{1,2}, Wang Ji^{1,2}, Yan Xueying², Kuang Haixue², Wang Xiangtao¹

(1. Institute of Medicinal Plant Development Office of Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine College of Pharmacy, Harbin 150040, China)

Abstract: This work aimed to prepare phytosomes of total flavonoids of Flos Daturae and investigate their properties. The effects of the complex solvent, time, temperature, the concentration of total flavonoids and the formulation on phytosomes preparation were investigated in terms of the yield. The physical properties of the resultant phytosomes were examined, including the diameter, size distribution, shape in the aqueous phase, and oil/water apparent partition coefficient. The optimized conditions for phytosomes preparation were as follows total flavonoids of Flos Daturae and phospholipids (1:1.8, weight ratio) were complexed in methanol at 30°C for 1 h with the final concentration of total flavonoids being 10 g·L⁻¹. The yield turned out to be over 95%. The phytosomes formed round and uniform vesicles in water with the average diameter of 48.51±9.13 nm. The oil/water apparent partition coefficient of the phytosomes was respectively 4.22, 2.83 and 3.75 times higher than that of the original total flavonoids in pH 1.0, 6.5 and 9.0 water. Different from the elastic Langmuir-blodgett (LB) monolayer film formed by soy phospholipid, the phytosomes tended to form much more rigid LB membranes. The results showed that the phytosomes of total flavonoids of Flos Daturae could be prepared in methanol, with greater lipophilicity than flavonoids and increased hydrophilicity than soy phospholipid. The resultant phytosomes may form nanosized micelles in the aqueous phase.

Keywords: Phytosomes, Preparation, Oil/water apparent partition coefficient

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:张立巍)