

柚皮素磷脂复合物的制备及其理化性质的研究

何小燕 彭颖 何婉莺 潘思轶

华中农业大学食品科学技术学院, 武汉 430070

摘要 采用溶剂挥发法制备柚皮素磷脂复合物,利用紫外光谱法、傅里叶变换红外光谱法、X射线衍射法对柚皮素磷脂复合物的结构进行表征,用差示扫描量热法对复合物的热特性进行分析,利用气相色谱法测定磷脂复合物的溶剂残留量,利用高效液相色谱法测定其在水、正辛醇、磷酸盐缓冲液(PBS)(pH值分别为2.5、5.0、6.5、7.0、7.8~8.0)中的平衡溶解度、油水分配系数以及体外溶出度。结果显示,在柚皮素质量浓度5 g/L、柚皮素与磷脂质量比1:1.5、反应时间2 h、反应温度40 ℃的条件下,柚皮素磷脂复合物载药量为31.79%±0.99%。柚皮素磷脂复合物中二氯甲烷残留量为0.0163%±0.0025%,乙酸乙酯残留量为0.0408%±0.0019%,均符合药典标准。柚皮素磷脂复合物可显著提高柚皮素在水、正辛醇及不同pH下PBS中的平衡溶解度,其油水分配系数对数值(logP)为1.11±0.09。体外溶出试验结果显示,柚皮素磷脂复合物溶出度明显增加,较易被人体吸收利用。

关键词 柚皮素; 磷脂复合物; 结构特征; 载药量; 平衡溶解度; 油水分配系数; 体外溶出度

中图分类号 R 944; R 285 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2019)05-0137-06

柚皮素(4',5,7-三羟基黄酮)是柚皮苷的糖苷配基,主要来源于柑橘属植物,如胡柚、化州柚、枳实、葡萄柚等。在柑橘类水果中,柚皮素主要以糖苷形式存在,例如柚皮素-7-新橙皮苷和柚皮素-7-芸香苷。作为黄酮类活性成分的一种,柚皮素具有多种药理活性,如抗炎^[1]、抗氧化^[2]、降血脂^[3]和止咳祛痰^[4]等。但是,柚皮素作为一种疏水性化合物,在常温下极难溶于水,同时亲脂性也较差,导致其在体内难以被消化道黏膜吸收利用,口服生物利用度极低,约为5.81%^[5],从而限制了其在食品、医药和临床上的进一步应用。

由于磷脂与细胞膜具有较高的亲和性,使得磷脂在药物递送系统中起主要作用。磷脂复合物是通过药物与磷脂在非质子介质中相互作用而形成的^[6],通过与磷脂络合,药物的透膜、跨膜特性显著提高,在胃肠液中的溶解性显著增加,进而更好地发挥药物的药理作用^[7-8]。先前的研究已经证明磷脂复合物可以改善难溶性药物的溶解性和生物利用度,如水飞蓟宾^[9]、鞣花酸^[10]和小檗碱^[11]等。同时,磷脂复合物制备工艺简单方便,更加满足快速制剂

的要求。因此,笔者将柚皮素与卵磷脂进行复合,并对磷脂复合物的结构特征和理化性质进行研究,以期对柚皮素的进一步利用提供参考。

1 材料与amp;方法

1.1 材料与试剂

柚皮素原料药,上海源叶生物科技有限公司;柚皮素标准品(纯度≥98%),上海源叶生物科技有限公司;大豆卵磷脂(L105732),阿拉丁试剂有限公司;甲醇(色谱级)、乙腈(色谱级),Sigma公司;乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醇、氢氧化钠、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾等化学试剂均为分析纯,国药集团化学试剂有限公司。

1.2 仪器与设备

e2695 高效液相色谱仪,美国 Waters 公司;6890N 气相色谱仪,美国 Agilent 科技有限公司;SHA-B 恒温水浴振荡器,常州国华电器有限公司;KQ-300DE 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;DLSB-2L/-20 旋转蒸发器,上海贤德实验设备有限公司;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅

收稿日期: 2019-04-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571847)

何小燕,硕士研究生,研究方向:天然产物化学, E-mail: hexy2019@163.com

通信作者: 潘思轶,博士,教授,研究方向:植物性农产品加工, E-mail: pansiyi@mail.hzau.edu.cn

拌器,巩义市予华仪器有限公司;D8 ADVANCE X 射线衍射仪,德国 BRUKER 公司;DSC 204 F1 差示扫描量热仪,德国耐驰仪器制造有限公司;UV-1800 型紫外分光光度计,日本岛津公司;Nexus 470 傅立叶变换红外光谱仪,美国 Nicolet 公司。

1.3 试验方法

1) 柚皮素含量测定。色谱条件:Agilent C18 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水-乙腈(体积比 52:48);体积流量:1.0 mL/min;柱温:25℃;进样量:20 μL;检测波长:288 nm。

精密称取柚皮素标准品 5 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加入甲醇至刻度配制成 500 μg/mL 的标准储备液。分别吸取该溶液,用甲醇依次稀释成质量浓度为 1、10、20、40、60、80、100 μg/mL 的系列柚皮素溶液,用 0.22 μm 的微孔滤膜过滤,取滤液 20 μL 进样,记录相应的峰面积。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归。同时测定精密性、稳定性及加样回收率。

2) 柚皮素磷脂复合物制备。采用溶剂挥发法^[12]制备柚皮素磷脂复合物。取柚皮素原料药 500 mg 和大豆磷脂 750 mg 于圆底烧瓶中,加入 100 mL 乙酸乙酯,40℃水浴搅拌 2 h,使两者充分反应。旋蒸除去乙酸乙酯,根据柚皮素不溶于二氯甲烷而磷脂复合物溶于二氯甲烷的特性,加入适量二氯甲烷,0.22 μm 有机滤膜过滤除去没有完全复合的柚皮素,旋蒸除去二氯甲烷,置于真空干燥箱干燥 24 h,所得复合物置于干燥器避光保存备用。

3) 有机溶剂残留量测定。采用顶空气相色谱法测定柚皮素磷脂复合物中二氯甲烷和乙酸乙酯的残留量。称取适量二氯甲烷和乙酸乙酯,加超纯水配制成二氯甲烷质量浓度分别为 1.325、6.625、13.250、26.500、66.250 μg/mL,乙酸乙酯质量浓度分别为 0.902、4.510、9.020、18.040、45.100 μg/mL 的标准溶液。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归。样品采用相同处理方法处理后进样,测定有机溶剂残留量。

色谱条件:HP-5 色谱柱(30 m×320 μm×0.5 μm),起始温度 30℃,维持 4 min,以 10℃/min 速率升温到 80℃,维持 2 min;再以 80℃/min 速率升温到 210℃;FID 检测器温度 250℃;进样口温度 200℃;分流比 10:1;氢气流速 40 mL/min,空气流速 350 mL/min,氮气流速 1.0 mL/min;顶空平衡温度 70℃,平衡时间 30 min,进样量 1 mL。

4) 载药量测定。精密称取柚皮素磷脂复合物 6 份,每份 4 mg,用甲醇定容至 10 mL 容量瓶中,按本文“1.3 1)”的条件进样,测定载药量。

5) 紫外光谱分析。取适量柚皮素、大豆卵磷脂、柚皮素磷脂复合物、柚皮素与磷脂的物理混合物溶解于甲醇中配制成待测溶液,在 200~600 nm 范围内进行波长扫描。

6) 红外光谱分析。取适量柚皮素、大豆卵磷脂、柚皮素磷脂复合物、柚皮素与磷脂的物理混合物,与溴化钾粉末按 1:100 的质量比混合压片后,在 4 000~400 cm⁻¹处进行红外光谱分析。

7) X 射线衍射分析。取适量柚皮素、大豆卵磷脂、柚皮素磷脂复合物、柚皮素与磷脂的物理混合物进行分析,测试条件为 Cu 靶(40 kV, 40 mA),步进扫描 0.01°/步,扫描范围(2θ)5°~50°,扫描速度 10°/min。

8) 差示扫描量热分析。以空铝坩埚为参比物,氮气为保护气,升温范围 30~300℃,升温速度 10℃/min,对柚皮素、大豆卵磷脂、柚皮素磷脂复合物、柚皮素与磷脂的物理混合物进行分析。

9) 平衡溶解度测定。不同 pH 的磷酸盐缓冲液(PBS)参考 2015 年版中国药典四部通则^[13],取磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠适量,加磷酸、0.2 mol/L 氢氧化钠分别配制 pH 为 2.5、5.0、6.5、7.0、7.8~8.0 的 PBS。

平衡溶解度的测定参考文献^[14]并作适当修改。分别称取过量的柚皮素、磷脂复合物于 3 mL 水、正辛醇及不同 pH 的 PBS 中超声溶解,37℃ 搅拌 24 h。各取 1 mL 样品,12 000 r/min 离心 15 min,上清液用流动相稀释后,按本文“1.3 1)”的方法进样测定。

10) 油水分配系数测定。采用经典摇瓶法^[15],精确称取等量样品(以柚皮素计),加入油相(水过饱和的正辛醇),超声使其完全溶解后,4 000 r/min 离心 15 min 得到油相溶液,定量稀释后,按本文“1.3 1)”方法进样测定,其浓度记为 C_o。分别精密量取 1 mL 上述油相溶液,置于 10 mL 离心管中,再精确加入 1 mL 水相(正辛醇过饱和的水),置于恒温水浴摇床中,37.0℃ 振荡 24 h,离心后取上层油相,定量稀释后,按本文“1.3 1)”方法进样测定,其浓度记为 C_w。

油水分配系数(P)按下式计算:

$$P = C_w / (C_o - C_w)$$

11) 体外溶出度测定。采用透析袋法^[16]测定柚皮素和柚皮素磷脂复合物的体外溶出度。选取

pH 7.4 PBS 为溶出介质,称取适量柚皮素和柚皮素磷脂复合物(折合柚皮素 10 mg),分散于 10 mL 溶出介质中,置于处理好的透析袋中(截留相对分子质量为3 500),将透析袋置于 500 mL 溶出介质中,在 37 °C 下恒温振荡(120 r/min)进行体外溶出考察。分别于 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、24.0、48.0 h 取样 5 mL,同时补充等量的溶出介质。取出的溶出介质按本文“1.3 1)”方法进样测定,计算累积溶出度。

2 结果与分析

2.1 柚皮素标准曲线

由材料与方法中“1.3 1)”得到柚皮素标准曲线为 $y = 74330x + 27315 (R^2 = 0.9993)$,在 1~100 $\mu\text{g/mL}$ 内线性关系良好。以 10.0、60.0、100.0 $\mu\text{g/mL}$ 分别为低、中、高质量浓度,测得精密度 RSD ($n=5$) 分别为 0.14%、0.09%、0.49%。同时,稳定性(RSD = 0.7%)、平均加样回收率(101.71%, RSD=2.07%)均符合要求。

2.2 有机溶剂残留量测定结果

由材料与方法中“1.3 3)”得到二氯甲烷标准曲线为 $y = 8.8747x - 20.489 (R^2 = 0.9932)$,乙酸乙酯标准曲线为 $y = 9.3607x - 9.514 (R^2 = 0.9978)$ 。根据标准曲线方程计算可得,磷脂复合物样品中二氯甲烷残留量为 $0.0163\% \pm 0.0025\%$,乙酸乙酯残留量为 $0.0408\% \pm 0.0019\%$,均符合药典规定(药典中规定,二氯甲烷残留限度为 0.06%,乙酸乙酯残留限度为 0.5%^[13])。

2.3 载药量测定结果

柚皮素载药量测定结果如表 1 所示。结果显示,制备的磷脂复合物载药量为 $31.79\% \pm 0.99\%$ 。

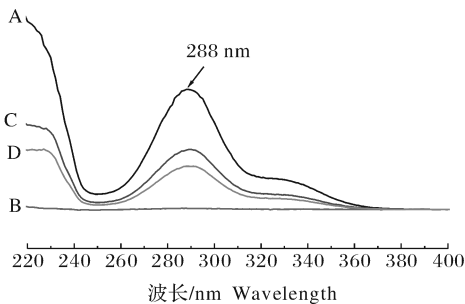
2.4 紫外光谱分析

样品的紫外光谱图如图 1 所示。从图 1 可知,柚皮素最大吸收波长为 288 nm,而磷脂在此处基本没有吸收,所以选择 288 nm 测定复合物中柚皮素含量。形成磷脂复合物后,最大吸收波长没有发生蓝移或红移,表明发色基团并没有发生变化,可以推

表 1 柚皮素磷脂复合物载药量测定结果

Table 1 Drug loading efficiency of naringenin phospholipid complex

样品 Samples	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm \text{SD}$
载药量/% Drug loading efficiency	30.58	30.53	32.19	33.33	31.81	32.32	31.79 ± 0.99



A.柚皮素 Naringenin; B.卵磷脂 Phospholipid; C.柚皮素与卵磷脂物理混合物 Physical mixture of naringenin and phospholipid; D.柚皮素磷脂复合物 Naringenin phospholipid complex; 下同。The same as follows.

图 1 样品的紫外光谱图

Fig.1 Ultraviolet spectrum of samples

知柚皮素和磷脂是以非共价键的形式结合的,不涉及新的官能团的生成。

2.5 红外光谱分析

样品的红外光谱图如图 2 所示。由图 2 可知,物理混合物红外图谱几乎是柚皮素和卵磷脂的简单叠加。柚皮素中 C=O 特征峰出现在 1629.88 cm^{-1} ,而在物理混合物和磷脂复合物中,该特征峰都向高波数移动到 1639.42 cm^{-1} 和 1641.12

cm^{-1} ,可能是因为柚皮素上 C=O 和磷脂中其他基团发生缔合作用,导致该特征峰红移。

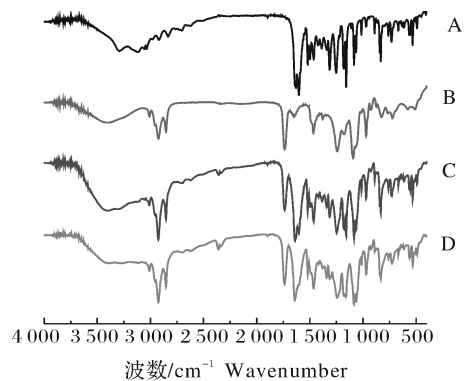


图 2 样品的红外光谱图

Fig.2 Infrared scanning spectrum of samples

在磷脂复合物中, 1601.99 cm^{-1} 向低频移动到 1519.76 cm^{-1} , 1312.49 cm^{-1} 向高频移动到 1341.68 cm^{-1} ,表明复合物中 -OH 发生了反应,导致了一些变化。极性端 1246.96 cm^{-1} 和 1180.51 cm^{-1} 向高频移动到 1313.13 cm^{-1} 和 1243.03 cm^{-1} ,表明复合物中, P=O 键发生了反应。由此可以推测,柚皮素上 -OH 和磷脂上 P=O 之间通过

氢键或分子间作用力等发生了缔合^[17]。1 246 cm^{-1} 向低波数移动到 1 242 cm^{-1} ,这一现象是由于氢键的作用,羟基的电子云密度升高,振动所需的能量减小而导致的^[18]。卵磷脂中 1 736.03 cm^{-1} 处的 C=O 强吸收峰位置并未发生改变,但是在其他官能团的影响下强度有所降低,证明 C=O 伸缩振动并未参与复合物的形成。

2.6 X 射线衍射分析

样品的 X 射线衍射图如图 3 所示。由图 3 可知,柚皮素在扫描范围 $5^\circ\sim 50^\circ$ 内,有许多尖锐的晶体峰;卵磷脂作为一种无定形的物质存在,没有晶体峰出现;物理混合物中仍存在柚皮素的晶体峰,而磷脂复合物中,柚皮素晶体峰全部消失,表明柚皮素和卵磷脂反应形成了一种新的无定形物质。

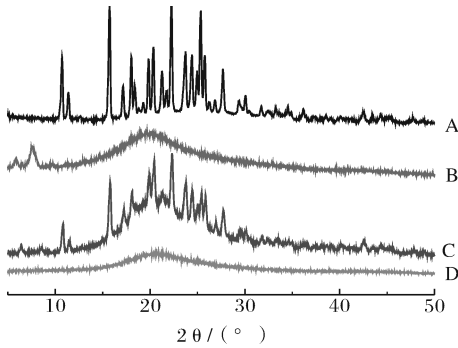


图 3 样品的 X 射线衍射图

Fig.3 X-ray diffraction spectrum of samples

2.7 差示扫描量热分析

样品的差示扫描量热图如图 4 所示。由图 4 可知,柚皮素在 256.1 $^\circ\text{C}$ 有一个清晰的熔融峰,表明柚皮素在此时发生相变。因为卵磷脂为混合物,关于其吸热峰的报道多不一致^[19-20]。本研究得到,卵磷

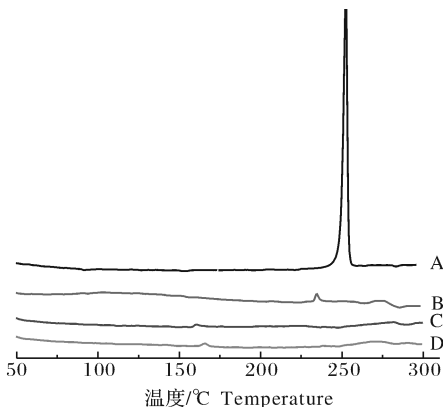


图 4 样品的差示扫描量热图

Fig.4 Differential scanning calorimetry spectrum of samples

脂 DSC 曲线上有多处波动,可能是不同组分在不同的温度条件下表现出不同的热量变化。其中在 235 $^\circ\text{C}$ 处有一个明显的吸热峰,可能是磷脂疏水性长链熔化所形成的,表明磷脂由凝胶状态向液晶状态转变^[12]。磷脂复合物在 166.3 $^\circ\text{C}$ 左右有一个吸热峰,柚皮素晶体峰消失。结果表明,柚皮素和磷脂形成复合物后,改变了其热力学性质。物理混合物在 160.8 $^\circ\text{C}$ 左右有一个吸热峰,推测由于加热过程中柚皮素溶解于磷脂中,导致部分复合物的生成,从而改变了混合物的相变温度^[6]。

2.8 平衡溶解度测定结果

如表 2 所示,柚皮素制备成磷脂复合物后,在水中的溶解度增加了 3.27 倍,在正辛醇中溶解度增加了 2.16 倍。同时,柚皮素磷脂复合物形成后显著提高了柚皮素在不同 pH 下的溶解度,在 pH 2.5、5.0、6.5、7.0、7.8~8.0 下分别提高了 4.26、4.68、11.89、6.50、6.69 倍。

表 2 柚皮素及其磷脂复合物在不同溶剂中的平衡溶解度

Table 2 Equilibrium solubility of naringenin and its phospholipid complex in different solvents $\mu\text{g}/\text{mL}$

溶剂 Solvents	柚皮素 Naringenin	柚皮素磷脂复合物 Naringenin phospholipid complex
水 Water	74.52	318.11
正辛醇 Octanol	7 769.89	24 552.53
pH 2.5 PBS	34.36	180.73
pH 5.0 PBS	29.58	167.98
pH 6.5 PBS	23.40	301.54
pH 7.0 PBS	28.32	212.47
pH 7.8~8.0 PBS	38.38	295.06

2.9 油水分配系数测定结果

柚皮素及其磷脂复合物的油水分配系数如表 3 所示。柚皮素的 $\log P$ 值为 2.72,制成磷脂复合物后,柚皮素的溶解性能发生了改变,油水分配系数 $\log P$ 值在 1.0 附近,可以推测,磷脂复合物在体内较易被吸收。

表 3 柚皮素及其磷脂复合物油水分配系数 ($n=3$)

Table 3 Oil-water partition coefficient of naringenin and its phospholipid complex

样品 Samples	$P \pm \text{SD}$	$\log P \pm \text{SD}$
柚皮素 Naringenin	524.46 ± 20.86	2.72 ± 0.02
柚皮素磷脂复合物 Naringenin phospholipid complex	13.25 ± 2.65	1.11 ± 0.09

2.10 体外溶出度测定结果

柚皮素及柚皮素磷脂复合物的累积溶出度如图 5 所示。柚皮素在 12 h 基本释放完全,释放率为

41.96%。柚皮素磷脂复合物的溶出行为明显优于柚皮素,24 h 达到 52.55%,表明柚皮素磷脂复合物在 pH 7.4 下 PBS 中有更好的释放,可能是因为磷脂为两亲性物质,通过浸润和分散的作用增加了柚皮素的溶出度。

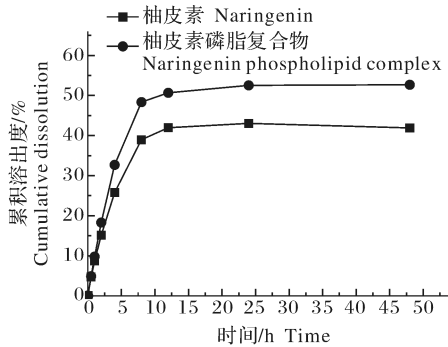


图5 样品的体外释放曲线

Fig.5 *In vitro* release curve of samples

3 讨论

柚皮素磷脂复合物不同于柚皮素与磷脂的物理混合物,柚皮素以无定型态存在于大豆卵磷脂之中,该反应过程不涉及新键的生成。人体不同部位的 pH 值各不同,胃部 pH 为 1~3,十二指肠 pH 为 4~6,空肠 pH 为 6~7,回肠 pH 为 7,结肠 pH 为 8^[21]。因此,考察柚皮素磷脂复合物在不同 pH 下的溶解度,对于柚皮素的综合利用有重要参考意义。研究结果表明,柚皮素形成磷脂复合物后,显著增加了柚皮素在不同 pH 下 PBS 中的溶解度。

油水分配系数(P)与物质在体内的溶解、吸收、分布、转运有关, $\log P$ 值大小会影响物质在体内的吸收速度和程度。 $\log P$ 值过低($\log P < -2$)时,化合物的水溶性太强,较难透过脂质膜; $\log P$ 值过高($\log P > 3$)时,化合物因脂溶性太强而难以在体液中溶解,进而影响其进入血管或淋巴管。一般认为,最佳 $\log P$ 范围为 $-1.0 \sim 2.0$ ^[22]。柚皮素形成磷脂复合物后, $\log P$ 值从 2.72 降低到 1.11,表明磷脂复合物较易被机体吸收利用。

探讨柚皮素磷脂复合物体外释放行为时,由于 PBS 的离子强度和渗透压通常与人体接近,本试验选择 pH 7.4 PBS 为溶出介质,结果发现柚皮素磷脂复合物的溶出度显著优于柚皮素原药。因此可以推测,柚皮素与卵磷脂复合能够有效地提高柚皮素的生物利用度,进而更好地发挥柚皮素的功能活性。

参 考 文 献

- [1] XUE N, WU X, WU L, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of naringenin in different nociceptive and inflammatory mice models[J]. *Life sciences*, 2019, 217: 148-154.
- [2] LIANG J, HALIPU Y, HU F, et al. Naringenin protects keratinocytes from oxidative stress injury via inhibition of the NOD2-mediated NF- κ B pathway in pemphigus vulgaris[J]. *Biomedicine and pharmacotherapy*, 2017, 92: 796-801.
- [3] LIN Y, VERMEER M A, BOS W, et al. Molecular structures of citrus flavonoids determine their effects on lipid metabolism in HepG2 cells by primarily suppressing apoB secretion[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2011, 59(9): 4496-4503.
- [4] 陈欲云, 马清萍, 王涛, 等. 柚皮素止咳化痰平喘作用的研究[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(19): 355-358.
- [5] KANAZE F I, BOUNARTZI M I, GEORGARAKIS M, et al. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects[J]. *European journal of clinical nutrition*, 2006, 61(4): 78-78.
- [6] GE L, HE X, ZHANG Y, et al. A dabigatran etexilate phospholipid complex nanoemulsion system for further oral bioavailability by reducing drug-leakage in the gastrointestinal tract[J]. *Nanomedicine nanotechnology biology & medicine*, 2017, 12(2): 3605-3616.
- [7] 许鹭. 柚皮中柚皮苷的提取、分离纯化及其固体分散体与卵磷脂复合物的制备及表征[D]. 广州: 华南理工大学, 2015.
- [8] LI Y, REN X, LIO C, et al. A chlorogenic acid-phospholipid complex ameliorates post-myocardial infarction inflammatory response mediated by mitochondrial reactive oxygen species in SAMP8 mice[J]. *Pharmacological research*, 2018, 130: 110-122.
- [9] WEBB C B, GUSTAFSON D L, TWEDT D C. Bioavailability following oral administration of a silibinin-phosphatidylcholine complex in cats[J]. *International journal of applied research in veterinary medicine*, 2012, 10(2): 107-112.
- [10] AVACHAT A M, PATEL V G. Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilized ellagic acid-phospholipid complex with improved dissolution and permeability[J]. *Saudi pharmaceutical journal*, 2015, 23(3): 276-289.
- [11] ZHANG Z, CHEN Y, DENG J, et al. Solid dispersion of berberine-phospholipid complex/TPGS 1000/SiO₂: preparation, characterization and *in vivo* studies[J]. *International journal of pharmaceutics*, 2014, 465(1/2): 306-316.
- [12] 王建筑, 李菲, 毕研平, 等. 柚皮素磷脂复合物的制备和表征[J]. *中成药*, 2018, 40(7): 1612-1614.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医

- 药科技出版社,2015:324-326.
- [14] 柳珊,谭群友,王红,等. 吴茱萸碱磷脂复合物的制备、表征及体外抗肿瘤活性的研究[J]. 中国药学杂志,2012,47(7):517-523.
- [15] 孙磊,冯军,雷艳丽,等. 黄芩苷-盐酸小檗碱复合物的溶解度与油水分配系数测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2017(21):43-46.
- [16] SHENG X, TANG J, BAO J, et al. Enhancement of *in vitro* dissolution and *in vivo* performance/oral absorption of FEB-ploxamer-TPGS solid dispersion[J]. Journal of drug delivery science and technology,2018,46:408-415.
- [17] 张慧娜. 姜黄素磷脂复合物/吐温混合胶束的研制[D]. 开封: 河南大学,2017.
- [18] 范仲雄. 多西紫杉醇-磷脂复合物及其自组装纳米载药系统的构建及性能评价[D]. 昌吉:昌吉学院,2017.
- [19] JENA S K, SINGH C, DORA C P, et al. Development of tamoxifen-phospholipid complex:novel approach for improving solubility and bioavailability[J]. International journal of pharmacetics,2014,473(1/2):1-9.
- [20] DORA C P, KUSHWAH V, KATIYAR S S, et al. Improved oral bioavailability and therapeutic efficacy of erlotinib through molecular complexation with phospholipid [J]. International journal of pharmacetics,2017,534(1/2):1-13.
- [21] 梁健钦,邓家刚. 芒果苷油水分配系数的测定[J]. 华西药学杂志,2011(2):193-195.
- [22] 杨丽,吴东泽,吴莉芳,等. 盐酸阿替卡因的平衡溶解度和油水分配系数的测定[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2016,37(5):394-397.

Preparation and physico-chemical properties of naringenin phospholipid complex

HE Xiaoyan PENG Ying HE Wanying PAN Siyi

College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract The naringenin phospholipid complex was prepared by solvent evaporation method. The structure of naringenin phospholipid complex was characterized by ultraviolet spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, and X-ray diffraction. The thermal properties of the complex were analyzed by differential scanning calorimetry. The solvent residues in phospholipid complex were determined by gas chromatography. The equilibrium solubility in water, n-octanol and PBS (pH 2.5, pH 5.0, pH 6.5, pH 7.0, pH 7.8-8.0), oil/water partition coefficient and *in vitro* dissolution were determined by high performance liquid chromatography. The results showed that the drug loading efficiency of naringenin phospholipid complex was $31.79\% \pm 0.99\%$ under the condition of naringenin mass fraction 5 g/L, naringenin and phospholipid mass ratio 1 : 1.5, reaction time 2 h and reaction temperature 40 °C. The residual amounts of methylene chloride and ethyl acetate in the naringenin phospholipid complex were $0.0163\% \pm 0.0025\%$ and $0.0408\% \pm 0.0019\%$, respectively, which all met the standard of *Chinese Pharmacopoeia*. The equilibrium solubility of the naringenin phospholipid complex was significantly higher than that of naringenin in water, n-octanol and PBS with different pHs. The logarithmic value of oil-water partition coefficient of naringenin phospholipid complex was 1.11 ± 0.09 . The *in vitro* dissolution of naringenin phospholipid complex was significantly higher than that of naringenin, and easier to be absorbed and utilized by human.

Keywords naringenin; phospholipid complex; structural characteristics; drug loading efficiency; equilibrium solubility; oil/water partition coefficient; *in vitro* dissolution

(责任编辑:赵琳琳)