

二氢杨梅素制剂新技术与新剂型的研究进展

向东, 熊微, 王文清, 施春阳, 侯小龙, 方建国*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘要: 二氢杨梅素是植物显齿蛇葡萄中主要的黄酮类化合物, 近年来其药理作用和制剂工艺受到业界广泛的关注。二氢杨梅素药理作用确切, 但其自身理化性质和生物利用度低限制了该药物的临床应用, 研究制剂新技术与新剂型改善其理化性质已逐渐成为研究的热点。通过查阅国内外相关文献, 综述了近年来二氢杨梅素制剂新技术与新剂型如脂质体、微囊、微乳、固体分散体、包合物、胃漂浮制剂等的研究进展, 指出目前研究的不足, 为今后研究提供参考。

关键词: 二氢杨梅素; 制剂新技术; 新剂型; 溶解性; 生物利用度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)04-0689-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.04.026

Research progress on advanced pharmaceutical preparation and new dosage forms of dihydromyricetin

XIANG Dong, XIONG Wei, WANG Wen-qing, SHI Chun-yang, HOU Xiao-long, FANG Jian-guo

Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: As a major flavonoid in the leaves of *Ampelopsis grossedentata*, dihydromyricetin has attracted wide attention in recent years. The pharmacological effect of the dihydromyricetin is clear, but the limitation on the clinical application of this drug comes from its chemical properties and low bioavailability. Nowadays, researching on advanced pharmaceutical preparation and new dosage forms in order to improve its chemical properties has become hot spots. Based on the review of related literatures, we discussed the research progress on advanced pharmaceutical preparation and new dosage forms of dihydromyricetin, such as liposomes, microcapsules, microemulsions, solid dispersion, inclusion compound, floating gastroretentive drug, etc. The main purpose is to point out the shortages of existing research and provide a reference for further study.

Key words: dihydromyricetin; advanced preparation technology; new dosage forms; solubility; bioavailability

二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY), 又名蛇葡萄素, 是蛇葡萄属 *Ampelopsis Michx* 植物显齿蛇葡萄 *Ampelopsis grossedentata* (Hand. -Mazz.) W. T. Wang 中的主要活性成分。DMY 药理活性广泛, 安全性好, 极具开发价值^[1]。但由于本身稳定性差、溶解度低和吸收代谢快等缺陷使其生物利用度低, 成药性较差, 限制了其临床应用。为了改善 DMY 的上述问题, 近年来通过采用各种制剂新技术与新剂型提高 DMY 稳定性、溶解性和生物利用度的研究成为了热点。本文对 DMY 的各种制剂新技术和新剂型的研究进展进行综述, 旨在为 DMY 进一步的研究提供有价值的参考。

1 DMY 理化性质与药动学

DMY 化学名称为 3,5,7-三羟基-2-(3,4,5-三羟基苯基) 苯并二氢吡喃-4-酮, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_8$, 相对分子质量为 320.25, 白色针状结晶, 熔点为 245~246 °C, 属于二氢黄酮醇类化合物, 其结构见图 1。DMY 成药性较差, 可能原因在于: 1) 分子稳定性较差。DMY 含有 6 个酚羟基, 易被 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 、 Cu^{2+} 等金属离子、氧气以及光线氧化, 化学性质不稳定, 在低温弱酸性环境中较能稳定存在, 随着 pH 值的增加, 温度的升高会加速其氧化进程^[2]。2) 水溶性和脂溶性均较差。25 °C 时, DMY 在水中溶解度为

收稿日期: 2015-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503013); 华中科技大学创新研究院技术创新基金(CXY13Q059)

作者简介: 向东(1989—), 男, 土家族, 硕士在读, 研究方向为中药药剂学。Tel: (027)83649095 Fax: (027)83649090 E-mail: xd9048@sina.com

*通信作者 方建国, 男, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与中药新制剂。Tel: (027)83649095 E-mail: fjjg3560@sina.com

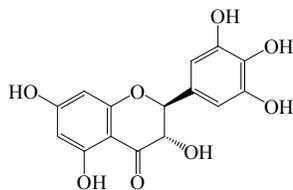


图 1 DMY 的结构

Fig. 1 Structure of DMY

0.2 mg/mL, 在正辛醇-水 (pH 5.0) 中的油水分配系数仅为 0.45。3) 生物利用度低。由于研究资料缺乏, 目前未见 DMY 的体内生物利用度报道, 仅有相关文献提到 DMY 在大鼠体内肠黏膜渗透率为 9.3×10^{-6} cm/s, 在人胃肠道内肠黏膜渗透率可能将低于 10%, 体内生物利用度低^[3-4]。以 SD 大鼠为研究对象, ig 给予 DMY 100 mg/kg, 药动学结果显示 DMY 达峰时间为 32.2 min, 吸收相半衰期为 13.2 min, 消除相半衰期为 17.9 min, 表明 DMY 在体内半衰期短, 吸收、代谢迅速^[5]。

2 DMY 制剂新技术

近年来, 利用现代药剂学新技术将 DMY 制成脂质体、微乳、微囊、固体分散体、包合物、纳米胶束等, 以期达到改善 DMY 溶解性, 提高其稳定性和生物利用度的目的。

2.1 脂质体 (liposome)

脂质体是由单层或多层类脂质双分子层组成, 内部为水相的封闭球形囊泡。脂质体对包裹的药物具有保护作用, 能增加药物的稳定性, 提高药物生物利用度及靶向性, 同时兼具包裹水溶性、脂溶性和两亲性药物的特点。

考虑到 DMY 在水中的稳定性较差, 影响其进一步开发利用, 齐娜等^[4]采用薄膜超声法制备了 DMY 脂质体。最佳处方条件下制备的脂质体呈球形或近球形小囊泡, 平均粒径 200 nm 左右, 包封率为 58.1%, DMY 的量为 1.02 mg/mL。DMY 制备成脂质体能显著增加其在溶液中的稳定性, 并具有一定的缓释作用。4 °C 下避光放置 30 d, DMY 脂质体中药物量为加入量的 96.57%, 而同样条件下 DMY 溶液剂中药物量仅为加入量的 64.71%。以磷酸盐缓冲液 (pH 5.8) - 乙醇 (80:20) 作溶出介质, DMY 脂质体 48 h 累积释放率为 76.29%。

为了进一步提高 DMY 脂质体的稳定性, 何志峰等^[6]研究了 DMY 脂质体冻干粉的制备工艺。优化工艺条件后, 制备的脂质体呈粒径相近、分布均匀的椭圆形微球, 脂质体混悬液中 DMY 的量为

(16.69 ± 0.06) mg/mL, 包封率为 62.3%。考察 DMY 脂质体及其冻干粉在 25 °C 下第 50 d 的包封率, 结果显示脂质体混悬液包封率下降了 19.9%, 而脂质体冻干粉包封率仅下降了 1.2%, 表明在常温下, 与脂质体混悬液相比, 脂质体冻干粉更加稳定, 适合制备成注射剂。

复方脂质体将 2 种或 2 种以上的药物包封于磷脂双分子层中, 可起到改善药物性质、协同治疗、降低毒性、提高疗效的作用。赵莉莎等^[7]研究了 5-氟尿嘧啶-DMY (DMY-5-Fu) 复方脂质体的制备工艺, 从薄膜超声法、逆向蒸发法和乙醇注入超声法中优选出薄膜超声法制备复方脂质体。采用葡聚糖凝胶 (Sephadex G-100) 色谱柱分离脂质体和游离药物, 紫外分光光度法测定复方脂质体中 DMY 和 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 的量, 计算两者的包封率分别为 (75.47 ± 0.91) % 和 (44.79 ± 1.55) %, 载药总量为 (6.02 ± 0.51) %。以磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 作为溶出介质, 体外溶出实验表明, 与 DMY-5-Fu 物理混合液相比, DMY-5-Fu 脂质体具有明显的缓释作用, 持续释放时间达到 120 h, 有效地延长了药物在体内的作用时间。

脂质体可对包裹于其中的 DMY 提供保护, 避免外界因素将其破坏, 增加 DMY 的稳定性, 使 DMY 在体内缓慢释放, 延长其作用时间。另外, 将脂质体作为抗癌药 DMY 的载体, 可能将增加其肝、脾靶向性和淋巴定向性, 使 DMY 作用于病变部位或靶细胞, 减少药物毒副作用, 提高 DMY 解酒护肝、治疗肝癌的作用^[8-10]。

2.2 微乳 (microemulsion)

微乳是由油相、水相、表面活性剂和助表面活性剂组成的一种热力学性质稳定、外观透明、各相同性的胶体分散体系。微乳作为一种新的药物转运系统, 具有增加药物的溶解性, 改善吸收, 保护药物避免外界环境的破坏等优点^[11-12]。微乳与其他的载药系统相比, 最突出的特点是对药物的增溶作用。DMY 水溶性和脂溶性均较差, 将其制备成微乳将大大改善其溶解特性。

为了增加 DMY 在水中或油中的溶解度, 可将其制备成 O/W 或 W/O 型微乳^[13-14]。Solanki 等^[13]以辛酸单甘油酯和双甘油酯的混合物 (capmul MCM) 为油相, 聚氧乙基代蓖麻油 (cremophor EL) 为表面活性剂, 二乙二醇单乙基醚 (transcutol P) 为助表面活性剂, 采用滴定法制备的 O/W 型微乳。

25 °C时, DMY 在水中的溶解度由 0.2 mg/mL 增加到 175.2 mg/mL, 极大地改善了 DMY 在水中的溶解度。在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 中, 体外释放实验显示, 与普通制剂相比, DMY 微乳具有更快的体外释放速度。将 DMY 制备成 O/W 微乳后, 微乳中的药物分布在油相和油水界面上, 避免了与水的接触, 有效增加了 DMY 的稳定性。由于微乳的隔水作用, 若将微乳进一步制备成口服和注射剂型, 也可避免药物与胃液、肠液和体液的直接接触, 减少药物降解和被破坏, 降低局部及血管的刺激性, 提高药物的生物利用度。

自乳化系统 (SEDDS) 是由油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的透明液体, 可作为疏水性、难溶性和易水解药物的载体, 其基本特征是在胃肠道内或环境温度适宜 (通常指体温 37 °C) 及温和搅拌情况下, 自发乳化形成 O/W 型乳剂。齐娜等^[15]制备的 DMY 自乳化制剂呈澄清透明的淡黄色液体, 平均粒径 2.58 μm, DMY 量为 9.51 mg/mL, 相比于 DMY 在水和油酸中的溶解度, 分别提高了约 130 倍和 3.56 倍。DMY 自乳化制剂和相同浓度的 DMY 乙醇溶液在常温避光条件下放置 30 d, 乙醇溶液中 DMY 量降低了 55.8%, 自乳化制剂中 DMY 的量仅降低了 0.4%, 且平均粒径无明显变化, 表明 DMY 在自乳化介质中稳定性良好。将 9.5 mg/mL DMY 自乳化制剂制备成软胶囊, 每粒含 DMY 9.5 mg, 按同法取相同量的 DMY 装入软胶囊中作为对照, 在人工胃液中 DMY SEDDS 软胶囊溶出速度较快, 60 min 药物累计溶出达 90%, 溶出速度及溶出百分率均明显高于 DMY 软胶囊。因此, 将 DMY 制备成自乳化制剂有利于提高其稳定性, 显著增加 DMY 的溶解度和释放度, SEDDS 在胃肠液的作用下自发形成 O/W 型小乳滴, 不仅增加药物吸收的表面积, 而且可促进 DMY 通过淋巴系统吸收, 从而增加 DMY 的生物利用度。

2.3 微囊 (microcapsule)

微囊是利用天然或合成的高分子材料作为囊壳, 将固态或液态药物包裹在直径为 1~250 μm 囊壳内而成。选择不同囊材制备的微囊具有不同的特性, 药物微囊化后, 对于药物的一些理化性质具有改良作用, 如增加药物的溶解性、提高药物的稳定性和生物利用度^[16]。将 DMY 微囊化, 能够增加 DMY 的稳定性, 延缓或控制药物的释放, 减少胃肠道刺激, 提高其靶向性, 对提高 DMY 生物利用

度具有重要意义。

制备微囊的方法较多, 目前已报道的制备 DMY 微囊的方法有 3 种, 分别是单凝聚法、溶剂挥发法和喷雾干燥法。叶勇等^[17]以明胶为囊材, 单凝聚法制备 DMY 微囊, 选择 Na₂SO₄ 作为凝聚剂可降低金属离子对 DMY 稳定性的影响, 制备的微囊包封率为 66.1%。黄继红等^[18]以阿拉伯胶和麦芽糊精为囊材, 喷雾干燥法制备 DMY 微囊, 包封率为 95%。刘德育等^[19]以乙基纤维素 (EC) 为囊材, 二氯甲烷为溶剂, 适当配比的聚乙烯醇 (PVA) 和十二烷基硫酸钠 (SDS) 水溶液为分散介质, 溶剂挥发法制备 DMY 微囊。优化工艺后, 制备的微囊包封率为 86.7%, 表面光滑圆整, 分散状态良好, 平均粒径为 105 μm。DMY 微囊在人工胃液中 12 h 累积溶出度为 58.97%, 表明其具有一定的缓释作用。DMY 微囊化, 有利于保护和包裹药物, 增加药物的稳定性, 延长药物在体内的作用时间。

2.4 固体分散体 (solid dispersion)

固体分散体是将药物高度分散在适宜的载体材料中形成的固态物质。制备固体分散体的意义在于将难溶性的药物高度分散, 从而提高药物的溶解能力。将 DMY 制备成固体分散体可以提高其溶解度和溶出速度, 增加 DMY 的稳定性, 有利于提高药物的口服吸收和生物利用度。

Ruan 等^[3]利用 2 种常见的水溶性载体材料聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 和聚维酮 K30 (PVP K30) 将 DMY 制备成固体分散体。对比了 2 种材料在 25 °C 和 37 °C 时对 DMY 的增溶作用, 结果显示, 以 PEG 6000 和 PVP K30 制备的 DMY 固体分散体溶解度均得到了提高, 并且随着载体材料量的增加, 溶解度增大, 呈一定的线性关系 ($r^2 > 0.9$), PVP K30 增溶效果大于 PEG 6000。以水为溶出介质, 2 种载体材料制备的固体分散体和相应的药物-载体混合物体外溶出度均增加, 且固体分散体溶出速度更快。因此, 将 DMY 制备成固体分散体增加了其溶解度、溶出度和溶出速率, 进而提高了生物利用度。

固体分散体能够增加 DMY 稳定性, 提高其溶解度、溶出度和溶出速度, 是因为 DMY 高度分散在载体材料中可有效防止 DMY 聚集, DMY 与载体分子之间由于氢键、络合等作用, 使其晶核的形成和生长受到抑制, DMY 以分子或无定形态存在于载体材料中, 有利于药物的释放; 另一方面, PVP 类或 PEG 类载体材料对 DMY 具有一定的增溶能力

和润湿性。在溶出过程中, 首先载体材料迅速溶解形成载体材料溶液, 随后对药物产生增溶作用, 促进药物与水的接触、润湿, 使药物快速溶出^[20]。

2.5 包合物 (inclusion compound)

包合物则是将药物全部或部分包含于另一种分子的空穴结构内形成的复合物。药物分子借范德华力形成包合物后, 溶解度增大, 稳定性提高, 可调节释放速率, 提高药物的生物利用度。Ruan 等^[3]利用 β -环糊精 (β -CD) 和羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 研制了 DMY 包合物。 β -CD 形成的包合物在 25 °C 和 37 °C 时溶解度为 2.8 和 9.6 mg/mL, 分别增加了 14 倍和 11 倍, HP- β -CD 对 DMY 的增溶作用与 β -CD 基本一致。白秀秀等^[21]考察了不同温度下不同摩尔浓度的 HP- β -CD 对 DMY 的增溶作用, 在制剂学容许的 HP- β -CD 用量范围内, 于常温 (25~35 °C) 下, 溶解度即可达到原来的 10~30 倍。2 种包合材料大大增加了 DMY 水溶性, 且增溶作用大于 PVP K30 和 PEG 6000。以水为溶出介质, 5 min 时, DMY-HP- β -CD 包合物和 DMY- β -CD 包合物的累积溶出度为 92.6% 和 94.4%, DMY 与 HP- β -CD 混合物和 DMY 与 β -CD 混合物的累积溶出度为 58.8% 和 59.1%, DMY 粉末溶出度为 50.4%, 表明包合材料对 DMY 具有一定的增溶作用, 经包合之后, 能显著增加 DMY 的溶出速度。

将 DMY 制备成包合物后, 其抗氧化能力也随之增加。分别将未被包合的 DMY 与包合后的 DMY 溶液在 40 °C 下用 0.1 mol/L KClO_3 氧化 6 h, DMY 浓度分别减少了 25.12% 和 15.28%; 在 60 °C 下用 0.1 mol/L KClO_3 氧化 6 h, DMY 浓度分别减少了 26.58% 和 22.79%。不同温度下, 包合物溶液中 DMY 减少量均小于未包合溶液。氧化反应动力学实验表明, DMY 及其包合物的氧化反应属于一级反应, 未被包合的 DMY 溶液的氧化反应速率常数大于包合后的 DMY 溶液, DMY 被氧化的速率较其包合物快。DMY 经过 CD 包合之后, 其稳定性有了一定的增加^[22]。

DMY 形成包合物的过程是药物分子借助分子间力进入包合材料分子空穴的物理过程, 不发生化学反应, 通常与包合材料形成 1:1 的分子络合物。包合物增加了 DMY 水溶性和稳定性, 使药物快速溶出, 提高了其生物利用度。

2.6 纳米胶束 (nanomicelle)

纳米胶束是当聚合物载体的浓度超过临界胶束 (CMC) 浓度后自发形成的热力学稳定体系, 对难

溶性药物具有良好的增溶作用。胶束的疏水性内核将药物包裹其中, 而亲水性外壳可避免载药系统在网状内皮系统 (RES) 中被非特异性吞噬, 延长药物在体内循环时间, 有利于提高药物生物利用度。为了克服 DMY 水溶性较差, 体内生物半衰期短的缺点, 黄仁杰等^[23]采用薄膜分散法制备了 DMY 纳米胶束。实验结果显示, DMY 纳米胶束平均包封率为 80.4%, 平均粒径为 (25.6±0.5) nm。DMY 在纳米胶束中的质量浓度约为 3.2 mg/mL, 相比于其在纯水中的溶解度 0.2 mg/mL, 增加了 16 倍。将 DMY 制备成纳米胶束, 增加了其水溶性和稳定性, 延长了其在体内的作用时间, 进而能够提高 DMY 的生物利用度。

3 新剂型

胃内漂浮型制剂依据流体动力学平衡原理设计, 服用后可在胃内环境的作用下体积膨胀, 使其密度小于胃内容物的密度而在胃液中呈漂浮状态, 从而延长药物在胃内的滞留时间, 增强部分药物的稳定性^[24]。由于 DMY 在弱酸性环境中能稳定存在, 并且在体内半衰期短, 吸收代谢快, 将其制成胃漂浮型制剂有利于提高其稳定性, 延缓和控制 DMY 的释放, 增加其在胃肠道的吸收, 提高其生物利用度。黄仁杰^[25]以乙基纤维素 (EC) 为载体材料, 采用乳化-溶剂扩散法制备 DMY 胃漂浮小球。最佳处方和工艺参数条件下制得的胃漂浮小球平均粒径为 883 μm , 跨距为 0.63, 包封率为 57.78%, 小球制得率为 68.84%。体外漂浮实验结果显示, 小球在含 0.02% 聚山梨酯 80 的人工胃液中, 24 h 内漂浮率达 100%, 3 d 内漂浮率 >95%。王金玲等^[26]以羟丙基纤维素 K4M (HPMC K4M) 为亲水凝胶骨架材料, 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30) 为膨胀剂, 碳酸氢钠为起漂剂, 乳糖为填充剂, 采用粉末直接压片法研制 DMY 胃内漂浮缓释片。漂浮片在 37 °C 的人工胃液中立即起漂, 药物释放曲线符合一级动力学模型, 12 h 释放 >90%, 持漂时间 >10 h, 表明该漂浮缓释片具有良好的漂浮能力和药物释放过程。胃漂浮制剂增加 DMY 在胃内的滞留时间, 提高了药物的稳定性, 从而增加药物在胃肠道的吸收, 进而提高药物的生物利用度, 以增强其解酒保肝、降血糖、调血脂等药理作用。

药物在体内的溶出速度是影响药物的起效时间、作用强度和实际疗效的限速因素。为了改善 DMY 溶出度, 刘颖等^[27]制备了 DMY 分散片, 其

平均崩解时限为 69 s。以水为溶出介质, 体外溶出实验显示, 分散片在 15 min 内溶出度达 90% 以上, 能达到速释要求。在压片前, 对主药和辅料微粉化处理, 能进一步增加分散片的溶出速度。

黄德福等^[28]考虑到 DMY 自身性质不稳定, 而在油相中稳定性相对较好, 选用同样具有外用功效的茶油作油相, 制备水包油型乳凝胶剂。加入二甲亚砜 (DMSO) 可增加 DMY 在茶油中的溶解度。药物透皮吸收、制剂稳定性与刺激性实验将是该剂型下一步的研究方向。

4 存在问题

包封率不高是 DMY 制剂新技术与新剂型研究面临的重要问题。已报道的脂质体包封率主要在 58.1%~75.5%^[4,6-7], 单凝聚法制备的微囊包封率为 66.1%^[17], 胃漂浮小球包封率也仅有 57.78%^[25], 均小于 80%, 不符合《中国药典》要求。制剂新技术对 DMY 的增溶效果差异显著, 水中药物浓度最高能达到 175.2 mg/mL, 而最低的仅为 1.02 mg/mL, 绝大部分制剂溶液中 DMY 的质量浓度为 1~10 mg/mL, 还有待进一步提高。包封率和药物浓度是影响制剂质量和疗效的重要因素, 过低将不利于提高生物利用度。

稳定性研究对脂质体、胶束、微乳、自乳化系统来说也至关重要, 存放时间越长, 药物发生泄漏的可能性就越大, 同样不利于 DMY 的稳定性和生物利用度的提高。有报道显示, 脂质体的泄漏率较高, 25 °C 下保存, 30 d 药物泄漏率为 (13.9±1.3)%, 50 d 药物泄漏率为 (19.4±2.2)%^[6]。纳米胶束在制备过程中, 水化介质的体积是影响纳米胶束包封率与粒径的关键因素, 水化介质的体积越大, 药物越易渗漏, 导致纳米胶束的包封率降低^[24]。固体分散体在储藏期内可能发生老化, 尤其是当储藏的温度过高, 湿度过大, 存放时间太长, 都可能使固体分散体出现变色、硬度变大、析出结晶或药物溶出度和生物利用度降低的情况。研究如何提高 DMY 制剂的稳定性十分必要。

胃漂浮型制剂延长了 DMY 在胃内作用时间, 提高 DMY 的稳定性, 但其溶解性并未见提高, 是否有利于提高其生物利用度, 以及漂浮片中加入了碳酸氢钠使片剂中的 DMY 处于偏碱性环境, 是否对 DMY 稳定性造成影响都有待进一步探究。

DMY 制剂新技术和新剂型均缺乏体内药动学研究。目前各种制剂新技术和新剂型主要集中于制

备和表征, 缺乏体内药动学的研究, 难以确切说明制剂新技术和新剂型能够提高 DMY 溶解性、稳定性和生物利用度。因此, 生物药剂学和药动学将是 DMY 下一步研究的重要方向。

5 前景展望

DMY 在自然界中量丰富, 易于提取, 且药理活性强, 特别是在抗肿瘤、解酒护肝、抗菌消炎、抗氧化等方面的作用使其具有较大的开发利用价值^[1]。了解 DMY 发挥某项药理作用所需的剂量范围以及毒性剂量在制剂开发中十分重要, 亟待进一步的研究。DMY 分子中含有 2 个手性碳原子, 理论上存在 4 种构型, 其光学活性是否对成药性有影响, 4 种构型中哪一种具有更强的体内药理活性, 还可以进一步的探究。晶体结构可能会对 DMY 溶解度、溶出度、稳定性和机械性质等方面产生影响, 探究晶体结构对 DMY 稳定性和生物利用度的影响也将成为有价值的研究方向^[29]。

应用制剂新技术与新剂型在一定程度上解决了 DMY 溶解性差、稳定性不好和生物利用度低的问题, 为成药性的研究奠定了基础。然而, 目前也存在着不少的问题, 如制剂包封率低、载药量小、稳定性差等。因此, 在未来的研究中, 需要不断探索解决这些问题的办法, 同时也需要不断尝试其他改善 DMY 性质的方法, 以获得最佳的效果。磷脂复合物作为一种新型的药物制剂, 能显著地增加母体药物的脂溶性, 促进药物的吸收, 提高药物生物利用度。探究 DMY 磷脂复合物的制备可能将有利于改善 DMY 的脂溶性^[30]。此外, 对 DMY 进行结构修饰, 也是改善其溶解性和稳定性的重要方式。

随着 DMY 制剂新技术与新剂型研究的不断深入, 生物药剂学和体内药动学机制的不断阐明, 应用制剂新技术与新剂型不仅能够增加 DMY 溶解性、稳定性和生物利用度, 而且通过进一步的剂型研究还能更好的服务于患者治疗的需要。

参考文献

- [1] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 603-609.
- [2] 何桂霞, 裴刚, 李斌, 等. 二氢杨梅素的稳定性研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(22): 1888-1890.
- [3] Ruan L, Yu B, Fu G, *et al.* Improving the solubility of ampelopsin by solid dispersions and inclusion complexes [J]. *J Pharm Biomed*, 2005, 38(3): 457-464.
- [4] 齐娜, 黄凤香, 廖迎, 等. 二氢杨梅素脂质体的处

- 方优化及性质考察 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(6): 1427-1433.
- [5] 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.
- [6] 何志峰, 刘德育, 曾 飒, 等. 蛇葡萄素脂质体的制备研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 27-30.
- [7] 赵莉莎, 刘德育. 5-氟尿嘧啶-蛇葡萄素复方脂质体的制备 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(2): 158-163.
- [8] Huang H, Hu M, Zhao R, *et al.* Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the chk1/chk2/cdc25c pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2467-2475.
- [9] Shen Y, Lindemeyer A K, Gonzalez C, *et al.* Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication [J]. *J Neurosci: Official J Soc Neurosci*, 2012, 32(1): 390-401.
- [10] Immordino M L, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential [J]. *Int J Nanomed*, 2006, 1(3): 297-315.
- [11] Lawrence M J, Rees G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(1): 89-121.
- [12] Furlanetto S, Cirri M, Piepel G, *et al.* Mixture experiment methods in the development and optimization of microemulsion formulations [J]. *J Pharm Biomed*, 2011, 55(4): 610-617.
- [13] Solanki S S, Sarkar B, Dhanwani R K. Microemulsion drug delivery system: For bioavailability enhancement of ampelopsin [J]. *ISRN Pharm*, 2012, 2012: 1-4.
- [14] 张 一, 吴 春. 二氢杨梅素微乳对油脂的抗氧化活性研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2010, 26(5): 622-625.
- [15] 齐 娜, 刘 广, 刘春艳, 等. 二氢杨梅素自乳化系统的设计与质量评价 [J]. 医药导报, 2014, 33(7): 940-944.
- [16] Bysell H, Månsson R, Hansson P, *et al.* Microgels and microcapsules in peptide and protein drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(13): 1172-1185.
- [17] 叶 勇, 欧贤红, 黄秋洁. 正交法优选二氢杨梅素微囊的制备工艺 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2251-2252.
- [18] 黄继红, 姚茂君. 二氢杨梅素微胶囊化壁材的优化研究 [J]. 现代食品科技, 2007, 23(6): 35-37.
- [19] 刘德育, 邓健杏, 王 炜, 等. 蛇葡萄素微囊的制备 [J]. 中药材, 2003, 26(5): 355-357.
- [20] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(23/24): 1068-1075.
- [21] 白秀秀, 夏广萍, 赵娜夏, 等. 羟丙基- β -环糊精对二氢杨梅素的增溶作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 12-14.
- [22] 欧阳玉祝, 麻成金, 李志平, 等. 二氢杨梅素- β -环糊精包络物抗氧化稳定性及其动力学研究 [J]. 食品与发酵工业, 2006, 32(10): 37-40.
- [23] 黄仁杰, 鄢雪梨, 狄万鹏, 等. 蛇葡萄素纳米胶束含量与包封率的测定 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 261-265.
- [24] Singh B N, Kim K H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. *J Controlled Release*, 2000, 63(3): 235-259.
- [25] 黄仁杰. 蛇葡萄素胃漂浮小球的处方工艺优化 [J]. 中国药师, 2008, 11(10): 1194-1196.
- [26] 王金玲, 阎雪莹, 李春燕. 二氢杨梅素胃内漂浮片处方研究 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(2): 182-186.
- [27] 刘 颖, 郁建平. 二氢杨梅素分散片制备工艺及质量控制 [J]. 山地农业生物学报, 2014, 33(1): 24-27.
- [28] 黄德福, 黄仁杰. 蛇葡萄素乳凝胶剂的制备及其质量控制 [J]. 福建医药杂志, 2012, 34(1): 70-72.
- [29] Blagden N, De M M, Gavan P T, *et al.* Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(7): 617-630.
- [30] 郝海军, 张红芹, 贾幼智, 等. 采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(17): 2474-2479.