

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.036

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.036

## 染料木素新剂型的研究进展

赵绿英

(湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳 421005)

**[摘要]** 阐述和分析染料木素新剂型的制备方法与成型工艺的优势与特点。染料木素新剂型包括纳米粒、微乳、微球、磷脂复合物、脂质体、共聚物胶束、 $\beta$ -环糊精包合物、赖氨酸盐水溶液、栓剂、固体分散体等。至今还没有该药物新剂型研究成果转化成新产品获批上市, 剂型研究除传统剂型胶囊剂进入临床II期试验外, 其他仍处于基础研究阶段。

**[关键词]** 染料木素; 新剂型; 新技术

## Research progress in dosage forms of genistein

ZHAO Lüying

(School of Medicine Technology, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang Hunan 421005, China)

**Abstract** The article summarizes the preparation methods, process optimization, encapsulation, drug loading, average diameter of genistein new drug delivery systems, such as nanoparticles, microemulsion, microsphere, nanomicelle, and so on. Meanwhile, the pharmacokinetics behavior of genistein new dosage forms, including good solubility, good bioavailability, targeting effect and sustained-release property is summarized. This research may offer the reference for new dosage forms study of genistein.

**Keywords** genistein; new dosage forms; new technology

染料木素(genistein, Gen)即5,7,4'-三羟基异黄酮, 主要存在于染料木、槐角、山豆根等豆科植物中, 为异黄酮类多酚类化合物, 常称为染料木黄酮、金雀异黄素、金雀异黄酮等。其化学结构与作用与内源性雌激素17 $\beta$ -雌二醇相似。具有雌激素样作用、抗氧化、抗肿瘤、抗糖尿病、抗骨质疏松、预防心血管疾病和脑、神经保护作用等多种生理活性<sup>[1-2]</sup>。Gen天然资源富足, 被广泛应用于保健、药用等领域。

Gen几乎不溶于水, 溶于稀碱和二甲亚砜、聚

山梨-80、乙醇等有机溶剂<sup>[3]</sup>。近年来国内外对Gen的新剂型研究甚为广泛, 并申报了多项专利, 涉及凝胶、固体分散体、滴丸、脂质体、磷脂复合物等, 且有I类新药Gen胶囊进入临床II期研究<sup>[4]</sup>。Gen的口服生物利用度低严重影响其临床上研究应用, 如何提高其溶解性能及体内过程等内容已成为当今药剂工作者研究的热门课题。本文旨在对Gen新剂型的研究进展做一综述, 以期为Gen的进一步开发与利用, 同时为提高微溶性药物的生物利用度提供基础。

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-20

通信作者 (Corresponding author): 赵绿英, Email: 1071431336@qq.com

## 1 纳米粒

纳米粒是将药物溶解、吸附或包裹在其中,采用纳米技术制成的纳米控释系统即固态载药胶体微粒,粒径10~1 000 nm。纳米粒可大大提高药物的靶向作用、生物利用度及疗效,使药物水溶性、储藏稳定性和释放可控性得到较大提高,达到减少给药剂量,减轻毒副作用的效果,且为水溶性较差的药物研发利用提供了重要渠道<sup>[5-6]</sup>。

### 1.1 丙烯酸树脂纳米粒

丙烯酸树脂是一种新型的毒性低的药用高分子材料,多应用于包衣、成膜材料,目前应用其制备微囊及纳米粒,提高药物的生物利用度等。徐娜等<sup>[7]</sup>和Tang等<sup>[8]</sup>采用丙烯酸树脂Eudragit E100为载体,乙醇为有机溶剂,泊洛沙188(Poloxamer188)为表面活性剂,应用纳米沉淀技术制备Gen丙烯酸树脂E100纳米粒(Gen-NPs)制剂。以最佳处方(Gen 5 mg, 丙烯酸树脂5.0 mg, 乙醇2 mL, 1% Poloxamer188水溶液10 mL)制备3批含药纳米粒,建立HPLC法测定GEN丙烯酸树脂纳米粒中GEN的含量和包封率,纳米粒包封率为(50.61±0.41)%,载药量为(5.02±0.04)%;3批样品的包封率和载药量均无明显差异。采用动态激光散射法测定纳米粒的粒径,粒径为(120.00±9.25) nm,透射电镜观察纳米粒表面形态为类球形,大小均匀,无粘连。低压冻干的Gen纳米粒胶囊中Gen 20 min溶出度可达83%,而Gen普通胶囊在20 min内溶出不到30%。大鼠灌胃给予Gen纳米粒制剂和Gen混悬液(Gen混悬在1%羧甲基纤维素钠溶液)中后,二者给药后的主要药动学参数C<sub>max</sub>和AUC有显著差异,前者与后者相比,Gen相对生物利用度为(241.80±32.79)%。实验结果<sup>[7-8]</sup>表明通过纳米技术,将药物包裹在适宜的载体材料制成一种新型的纳米粒制剂,能显著地改善Gen的体外溶出度及生物利用度。

### 1.2 壳聚糖纳米粒

王莹等<sup>[9]</sup>采用离子诱导法,以壳聚糖为壁材、聚乙二醇(PEG)400为助溶剂,制备Gen纳米粒乳液,结果表明Gen纳米粒子对药物具有明显的缓释效果。

## 2 微乳

微乳是一种低黏度的、热力学稳定混合体系。

包括油相、水相、乳化剂等附加成分。通常呈透明或半透明状<sup>[10]</sup>。微乳能提高水溶性和脂溶性药物的溶解度,提高药物的生物利用度,且贮存期长,制备简单等,可作为水溶性和脂溶性药物递送载体,在药物制剂及临床方面的应用日益广泛。

Kitagawa等<sup>[11]</sup>为提高Gen及其他两种异黄酮(大豆黄素和鸡豆黄素)经皮给药系统的溶解度,在离体豚鼠背侧皮肤和犹加敦微小猪皮肤使用微乳进行体外试验,所用微乳是由十四(烷)酸异丙酯、150 nm NaCl溶液、吐温-80和乙醇作为载体组成,抗紫外线辐射致皮肤损伤效果,油包水型微乳D优于水包油型微乳A,所有异黄酮的溶解度显著增加,皮肤吸收性能显著增加。Gen在皮下的溶解性和蓄积作用显著增多,而且凝胶样微乳的Gen预处理后的豚鼠背侧皮肤无紫外线辐射引起的红斑形成。表明Gen油包水微乳载体能防止紫外线引起的氧化性损伤。

自乳化药物传递系统(self-emulsifying drug delivery, SEDDS)在油相、表面活性剂和助表面活性剂的共同参与下,自发乳化形成的固体或液体制剂,通常表面活性剂的亲水亲油平衡值(HLB)≥12。可在环境温度(体温37℃)下搅拌或者借助胃肠道蠕动,水分稀释自发乳化,得到的粒径为<5 μm的水包油(O/W)型微乳剂。夏丽文等<sup>[12]</sup>成功制备了Gen自乳化软胶囊,即液体SEDDS的软胶囊,发现S(M)EDDS中Gen的溶出度比普通胶囊明显提高,结果显示Gen-SEDDS可有效改善Gen的溶出性能。Gen固体SEDDS简称SSEDDS。与SEDDS相比,SSEDDS具有减少胃肠道的不良反应,增加其稳定性等优点,尤其可通过添加各种固体辅料制备缓控释制剂。

王智勇等<sup>[13]</sup>以Gen为模型药物,通过微乳相图和自微乳化效率研究,对方因素对微乳形成的影响进行考察,确定Gen-SMEDDS的最优处方为Gen:油酸乙酯:Cremophor RH40:PEG400为3:10:58:29,最佳K<sub>m</sub>为2。结果表明SEDDS能改善难溶性药物Gen的溶解度。

李大维等<sup>[14]</sup>制备了Gen自乳制剂SEDDS,以伪三元相图及体外自乳化效率为评价指标优化处方,药物为辅料总量的10%。该乳化制剂为软胶囊制剂的开发提供了基础。

## 3 微球

微球为药物溶解或分散于高分子材料组成的微型骨架球状体。微球制剂是一种药物新剂型,

作为药物载体,有多种给药方式,可用于口服、注射与腔道外用给药等。该制剂靶向性及缓释性良好,是近年来缓、控释剂型研究热点之一。冯淑莹等<sup>[15]</sup>采用乳化分散结合化学交联法成功制备了Gen/壳聚糖缓释微球制剂,其中载体为壳聚糖,交联剂为戊二醛。微球粒径为2~4  $\mu\text{m}$ ,载药量和包封率分别10.5%和52.5%,制剂缓释性好,为Gen新药开发和临床应用研究提供实验依据。

梁建友等<sup>[16]</sup>用乳化交联法制成Gen的靶向明胶微球,其中将四氧化三铁纳米粒子与药物Gen包裹在明胶内部。明胶包裹药物靶向微球的最佳制备工艺,微球的粒径仅约1  $\mu\text{m}$ ;包裹率和载药率分别达4.10%和1.53%。

吴婉莹等<sup>[17-18]</sup>将疏水性药物Gen制成壳聚糖微球,增加Gen的溶解度及生物利用度,并起到缓释长效的作用。再以Gen的普通胶囊制剂做对照,对Gen的壳聚糖微球口服胶囊制剂,进行体内药动学研究。比较二者的动物体内分布情况。结果表明Gen聚糖微球胶囊缓释性与靶向性良好。

张琦等<sup>[19]</sup>以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,采用改良的乳化溶剂挥发法制备用于连接于人工晶体的Gen微球。以包封率、载药量和粒径为考察指标进行处方优化;微球包封率高达73.72%,平均粒径为34.21  $\mu\text{m}$ 。制得的Gen微球具有良好的理化性质,能够达到长效缓释的要求,为今后微球与人工晶体相接共同植入眼内,治疗后发性白内障奠定了良好的基础。

## 4 磷脂复合物

磷脂复合物是一种新型的药物制剂,指药物和磷脂形成稳定的化合物或络合物。尹胭脂等<sup>[20]</sup>以二氯甲烷挥发法制备Gen磷脂复合物,以复合率为指标,采用星点设计一效应面法优化了制备工艺;结果表明Gen磷脂复合物的生物利用度显著提高。罗娅君等<sup>[21]</sup>报道了以Gen与卵磷脂两者的结合率为评价标准,对Gen和大豆卵磷脂的复合物制备工艺研究,并采用紫外分光光度法(ultraviolet spectrophotometry, UV),红外分光光度法(infrared spectrophotometry, IR),X射线衍射仪(X-ray diffractometer, XRD)扫描法等分析方法,优化出最佳工艺条件,其反应溶剂为四氢呋喃,时间为3 h,温度为50  $^{\circ}\text{C}$ ; Gen质量浓度为2 mg/mL, Gen和大豆卵磷脂的投料比为1:3;此工艺条件下Gen和大豆卵磷脂的结合率高达95.4%。

## 5 脂质体

脂质体是将药物包封于类脂质双分子层的超微型球状载体。脂质体由磷脂和胆固醇组成,可使脂溶性药物易分散于水中,脂溶性药物被脂质体包封后构成的具有靶向性、缓释性和稳定性,且毒性低的新型药物剂型。Gen水溶性差,将其制成脂质体后,可在一定程度上提高其溶解度及稳定性。邬瑞光等<sup>[22]</sup>采用薄膜分散法分别制备含Gen豆甾醇脂质体与胆甾醇脂质体,Gen脂质体制备工艺稳定可行。

## 6 共聚物胶束

聚合物胶束是由疏水核心和亲水外壳构成的热力学稳定的胶体溶液,直径<100 nm。靶向聚合物胶束具有优良的组织渗透性,具有较高的临床应用价值<sup>[23]</sup>。

何礼等<sup>[24-25]</sup>采用改良的自乳化溶剂挥发-扩散法制备了单甲氧醚聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸共聚物胶束(MePEG-PLGA)。采用正交设计和星点设计-效应面法优化处方,所制的Gen胶束形态较圆整,球形实体,粒径大多分布在(63.75 $\pm$ 4.12) nm, Zeta电位为25.1 mV,包封率为(84.43 $\pm$ 2.93)%,载药量为(2.63 $\pm$ 0.91)%,粒径为(63.75 $\pm$ 4.12) nm;工艺稳定,重复性好。同时体内药动学结果表明:Gen胶束的体外释药行为最符合Weibull模型;与Gen乳剂组相比,体内血浆曲线下面积(area under the curve, AUC<sub>0-t</sub>),半衰期(half-life,  $t_{1/2}$ )和清除率(clearance, CL)分别增加1.73, 1.71和0.54倍;研究表明该Gen胶束可以提高药物的靶向性和生物利用度,有助于提高Gen的抗癌等疗效。何礼等<sup>[26]</sup>采用MePEG-PLGA为载体,研制了Gen共聚物胶束制剂中间体,最终制成注射用Gen胶束,该胶束体外释放有很好的缓释性能。唐岚等<sup>[27]</sup>运用薄膜分散法研制了Gen-维生素E琥珀酸酯(VES)-PEG1000维生素E琥珀酸酯(TPGS)(Gen-VES-TPGS)纳米胶束,包封率高达(98.99 $\pm$ 0.69)%,载药量为(2.57 $\pm$ 0.04)%; Gen原料药及其纳米胶束体外均具缓释特征;大鼠灌胃给药的药动学结果表明制得的纳米胶束生物利用度为Gen原料药的162.96%。

## 7 $\beta$ -环糊精包合物

$\beta$ -环糊精是一种环状低聚糖,疏水内腔和亲水表面部分可与难溶性药物包合,以提高难溶性药

物的生物利用度。雷英杰等<sup>[28]</sup>通过饱和水溶液法制备Gen-β-环糊精包合物,发现其在水中的溶解度与单体Gen相比,提高了约15倍。程霜等以β-环糊精与Gen的摩尔比、包合温度及包合时间为评价指标设计正交试验优化β-环糊精与Gen的包合反应工艺参数,发现β-环糊精与Gen摩尔比为1:1时热稳定性强、水溶性好的包合物<sup>[29]</sup>。邓凤等<sup>[30]</sup>用溶液搅拌法制备Gen-磺丁基醚-β-环糊精包合物,所制备的环糊精包合物中Gen的溶解度提高约60倍。

## 8 赖氨酸盐水溶液

施红等<sup>[31]</sup>制备Gen赖氨酸盐水溶液,药效学实验结果表明其具有良好的抗氧化作用,为开发Gen赖氨酸口服溶液剂打下基础。

## 9 栓剂

孟庆杰等<sup>[32]</sup>研制以PEG为基础的Gen中药阴道水溶性栓剂,采用正交实验对Gen栓剂的最佳处方进行筛选,考察不同比例基质、融熔温度与冷却时间等栓剂成型和融变时限的主要影响因素。结果表明Gen水溶性栓剂处方栓剂的处方设计合理,制备工艺简单可行,为Gen的临床应用增加了新的给药途径,减少了肝脏首过效应,使其可更好地发挥药效。

## 10 固体分散体

固体分散体是把药物高度分散在另外一种固体载体材料如PEG中制备得到的一种药物制剂中间体,具有可提高药物生物利用度等优点。卞晓莹等<sup>[33]</sup>以聚乙烯吡咯烷酮为载体,利用喷雾干燥法制备了Gen的固体分散体。该研究结果表明Gen在固体分散体中均以无定形或分子状态存在,显著提高Gen的溶解度和体外溶出。孟庆杰等<sup>[34]</sup>采用溶剂-熔融法制备固体分散体,成功制得染料木素固体分散体,可显著提高染料木素的体外溶出度。

## 11 结语

Gen自然资源丰富,药理作用广泛,特别在抑制恶性肿瘤方面研究甚多,对其制剂学的研究已越来越深入;其中,改善Gen的溶解度和生物利用度对其药代动力学其他参数研究有着重要的指导意义,可为Gen的新剂型开发与应用提供依据。

## 参考文献

1. 余立华,刘康,刘保林.染料木素的药理作用[J].药学与临床研究,2010,18(3):299-302.  
YU Lihua, LIU Kang, LIU Baolin. Studies on pharmacological effect of genistein[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, 18(3): 299-302.
2. 黄志华,李良东,韩立民.染料木素的脑保护作用及机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(1):141-146.  
HANG Zhihua, LI Liangdong, HAN Limin. Neuroprotection effect of genistein and its mechanism: research advances[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2015, 29(1): 141-146.
3. Wu JG, Ge JA, Zhang YP, et al. Solubility of genistein in water, methanol, ethanol, propan-2-ol, 1-butanol, and ethyl acetate from (280to333) K[J]. J Chem Eng Data, 2010, 55(11): 5286-5288.
4. 吴一福.染料木素胶囊获准进入临床[N].中国医药报,2004-07-27.  
WU Yifu. Genistein capsule have been allowed into clinical trials[N]. China Pharmaceutical News, 2004-07-27.
5. 吴际,刘宏伟.药剂学[M].天津:天津科学技术出版社,2016:265.  
WU Ji, LIU Hongwei. Pharmaceutics[M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2016: 265.
6. Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(8): 2950-2962.
7. 徐娜,纪宏宇,唐景玲,等.HPLC法测定染料木素丙烯酸树脂纳米粒的药物含量及包封率[J].中国药师,2014,17(2):204-206.  
XU Na, JI Hongyu, TANG Jingling, et al. Determination of content and encapsulation efficiency of genistein-loaded eudragit nanoparticles by HPLC[J]. China Pharmacist, 2014, 17(2): 204-206.
8. Tang J, Xu N, Ji H, et al. Eudragit nanoparticles containing genistein: formulation, development, and bioavailability assessment[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 2429-2435.
9. 王莹,张龙,刘天晴.金雀异黄素壳聚糖纳米粒子的制备与释放性能研究[J].江苏农业科学,2014,42(2):226-229.  
WANG Ying, ZHANG Long, LIU Tianqing. Preparation of genistein chitosan nanoparticles and their release in vitro[J]. Jiangsu Agricultural Sciences, 2014, 42(2): 226-229.
10. Ghosh PK, Murthy RS. Microemulsions: a potential drug delivery system[J]. Curr Drug Deliv, 2006, 3(2): 167-180.
11. Kitagawa S, Inoue K, Teraoka R, et al. Enhanced skin delivery of genistein and other two isoflavones by microemulsion and prevention against UV irradiation-induced erythema formation[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2010, 58(3): 398-401.
12. 夏丽文,李大维,张丽杰.染料木素自乳制剂的制备及溶出度研究[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2010,26(4):398-399.

- XIA Liwen, LI Dawei ZHANG Lijie. Preparation of self-emulsifying drug delivery systems of genistein and investigation of dissolution[J]. Journal of Harbin University of Commerce. Natural Sciences Edition, 2010, 26(4): 398-399.
13. 王智勇, 陈岩, 连红. 染料木素自微乳化给药系统的处方研究[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(5): 675-677.
- WANG Zhiyong, CHEN Yan, LIAN Hong. Formulation design of genistein self-micro-emulsifying drug delivery systems[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2012, 25(5): 675-677.
14. 李大维, 柴宝丽. 染料木素自乳化制剂的处方研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2011, 27(3): 276-278.
- LI Dawei, CHAI Baoli. Study on formulation of self-emulsifying drug delivery systems of genistein[J]. Journal of Harbin University of Commerce. Natural Sciences Edition, 2011, 27(3): 276-278.
15. 冯淑莹, 李国明, 侯琼, 等. 金雀异黄素/壳聚糖微球的制备及其释药性能[J]. 华南师范大学学报(自然版), 2013, 45(5): 64-67.
- FENG Shuying, LI Guoming, HOU Qiong, et al. Preparation of genistein-chitosan microspheres and their drug-releasing performances[J]. Journal of South China Normal University. Natural Science Edition, 2013, 45(5): 64-67.
16. 梁建友, 王元有. 金雀异黄素靶向明胶微球的制备与表征[J]. 现代化工, 2014, 34(10): 80-90.
- LIANG Jianyou, WANG Yuanyou. Preparation and characterization of targeted gelatin microspheres of genistein[J]. Modern Chemical Industry, 2014, 34(10): 80-90.
17. 吴婉莹, 李云谷. 金雀异黄素壳聚糖微球的制备方法[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 353-355.
- WU Wanying, LI Yungu. Preparation of genistein-loaded chitosan microspheres[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2002, 27(5): 353-355.
18. 吴婉莹, 李云谷. 金雀异黄素壳聚糖微球胶囊的体内药动学研究[J]. 中药材, 2002, 25(4): 282-284.
- WU Wanying, LI Yungu. Internal pharmacokinetic study on genistein chitosan microsphere capsule[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2002, 25(4): 282-284.
19. 张琦, 蒲玉梅, 杨星钢, 等. 用于人工晶体局部释药的金雀异黄素微球的制备、优化与释放[J]. 中南药学, 2015, 13(7): 689-692.
- ZHANG Qi, PU Yumei, YANG Xinggang, et al. Formulation, optimization and in vitro release of genistein-loaded PLGA microspheres for intraocular lens[J]. Central South Pharmacy, 2015, 13(7): 689-692.
20. 尹胭脂, 熊阳, 吴雪莉, 等. 效应面法优化染料木素磷脂复合物制备工艺[J]. 中成药, 2015, 37(2): 297-302.
- YIN Yanzhi, XIONG Yang, WU Xueli, et al. Preparation of genistein phospholipid complex by central composite rotatable design-response surface methodology[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(2): 297-302.
21. 罗娅君, 张琦, 李辉容, 等. 染料木素磷脂复合物的制备及其光谱性质研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(20): 1562-1566.
- LUO Yajun, ZHANG Qi, LI Huirong. Preparation and spectroscopic studies of genistein-phospholipid complex[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2010, 45(20): 1562-1566.
22. 邬瑞光, 刘永刚, 郑燕珍, 等. 染料木素脂质体的制备及其差示扫描量热考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 48-50.
- WU Ruiguang, LIU Yonggang, ZHENG Yanzhen, et al. Preparation and differential scanning calorimetry study of genistein liposomes[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(12): 48-50.
23. 李菲, 张家彦, 杜丽, 等. 聚合物胶束在药物传输系统中的研究和应用[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(6): 72-76.
- LI Fei, ZHANG Jiayan, DU Li, et al. Research and application of polymeric micelles in drug delivery systems[J]. E-Journal of Translational Medicine, 2017, 4(6): 72-76.
24. 何礼, 韩瑞伟, 唐晓飞, 等. 正交设计联用星点设计-效应面法优化染料木素胶束制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 12-16.
- HE Li, HAN Ruiwei, TANG Xiaofei, et al. Optimization preparation technology of genistein micelles by orthogonal design and central composite design-response surface methodology[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(22): 12-16.
25. 何礼, 韩瑞伟, 唐晓飞, 等. 染料木素MePEG-PLG共聚物胶束的制备及其药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(6): 477-482.
- HE Li, HAN Ruiwei, TANG Xiaofei, et al. Preparation of Genistein-loaded Me PEG-PLGA Nano-micelle and its pharmacokinetics in rats[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2012, 29(6): 477-482.
26. 何礼, 韩瑞伟, 唐晓飞, 等. 注射用染料木素胶束的体外释药研究[J]. 中国药房, 2012, 23(17): 1607-1609.
- HE Li, HAN Ruiwei, TANG Xiaofei, et al. Study on release behavior in vitro of genistein encapsulated micelles for injection[J]. China Pharmacy, 2012, 23(17): 1607-1609.
27. 唐岚, 吕龙飞, 沈丽婷, 等. 染料木素-维生素E琥珀酸酯-聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯纳米胶束的制备研究[J]. 中草药, 2017, 48(9): 1766-1772.
- TANG Lan, LÜ Longfei, SHEN Liting, et al. Preparation and evaluation of GEN-VES-TPGS1000 nano-micelles[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(9): 1766-1772.
28. 雷英杰, 石继仙, 刘福德. 染料木素- $\beta$ -环糊精包合物的制备和鉴定[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(11): 41-43.
- LEI Yingjie, SHI Jixian, LIU Defu. Preparation and characterization of inclusion complex of genistein with  $\beta$ -cyclodextrin[J]. Chinese

- Pharmaceutical Journal, 2004, 39(11): 41-43.
29. 程霜, 杜凌云, 牛梅菊, 等.  $\beta$ -环糊精和染料木黄酮包合作用的研究[J]. 食品科学, 2006, 27(2): 94-99.  
CHENG Shuang, DU Lingyun, NIU Meiju. Study on inclusion interaction of  $\beta$ -Cy-clodextrin and genistein[J]. Food Science, 2006, 27(2): 94-99.
30. 邓凤, 贾运涛, 田睿, 等. 染料木素磺丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物的研制[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(18): 1646-1650.  
DENG Feng, JIA Yuntao, TIAN Rui, et al. Development of genistein-sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(18): 1646-1650.
31. 施红, 李立, 杨旋, 等. 染料木素盐溶液制备及小鼠抗氧化作用[J]. 荆楚理工学院学报, 2016, 31(6): 11-15.  
SHI Hong, LI Li, YANG Xuan, et al. Preparation of genistein salt solution and the study on its antioxidant effects in mice[J]. Journal of Jingchu University of Technology, 2016, 31(6): 11-15.
32. 孟庆杰, 潘五九, 王伟明. 染料木素水溶性栓剂处方及制备工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 63-65.  
MENG Qingjie, PAN Wujiu, WANG Weiming. Optimization of prescription and preparation technology for genistein water-solubility suppository[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(10): 63-65.
33. 卞晓莹, 王峥, 王伟, 等. 染料木素固体分散体的制备及体外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(5): 553-557.  
BIAN Xiaoying, WANG Zheng, WANG Wei, et al. Preparation and in vitro assessment of genistein solid dispersions[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2016, 47(5): 553-557.
34. 孟庆杰, 包琳琳, 潘五九, 等. 染料木素固体分散体的制备及其性质研究[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1406-1408.  
MENG Qingjie, BAO Linlin, PAN Wujiu, et al. Preparation of genistein solid dispersion and its properties study[J]. China Pharmacy, 2016, 27(10): 1406-1408.

本文引用: 赵绿英. 染料木素新剂型的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 450-455. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.036

**Cite this article as:** ZHAO Lüying. Research progress in dosage forms of genistein[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 450-455. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.036