

柑橘黄酮片的质量控制及药动学研究概述

林 雯, 夏玉凤*

中国药科大学, 江苏 南京

收稿日期: 2022年2月1日; 录用日期: 2022年2月23日; 发布日期: 2022年3月2日

摘 要

柑橘黄酮片为复方制剂, 主要成分为地奥司明和橙皮苷, 临床上常用于治疗静脉淋巴功能不全和急性痔疮发作等相关病症。此外, 该药物还具抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性, 应用前景良好。本文从药物的制备、质量控制及药动学等方面的研究进展进行概述, 以为该药物的进一步开发研究提供参考。

关键词

柑橘黄酮片, 地奥司明, 橙皮苷, 质量控制, 药动学

Overview of Quality Control and Pharmacokinetic of Citrus Bioflavonoids Tablets

Wen Lin, Yufeng Xia*

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 1st, 2022; accepted: Feb. 23rd, 2022; published: Mar. 2nd, 2022

Abstract

Citrus bioflavonoids tablet is a compound preparation, the main components are diosmin and hesperidin. It is commonly used to treat venous lymphatic insufficiency and acute hemorrhoid attacks and other related diseases in clinic. In addition, the drug also has anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor and other pharmacological activities, and has a good application prospect. This paper summarizes the research progress of drug preparation, quality control and pharmacokinetics, in order to provide reference for further development of the drug.

*通讯作者。

Keywords

Citrus Bioflavonoids Tablets, Diosmin, Hesperidin, Quality Control, Pharmacokinetics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

柑橘黄酮片为复方制剂, 每片含柑橘黄酮(纯化微粒化黄酮成份) 500 mg, 由 450 mg 地奥司明和相当于 50 mg 橙皮苷的黄酮类提取物组成。该药物临床上常用于治疗静脉淋巴功能不全和急性痔疮发作等相关病症, 在多国指南中作为一线/A 级推荐, 如 2018 年获国际下肢慢性静脉疾病治疗指南 A 级推荐[1] [2]。研究表明, 该药物具有多种药理活性, 包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤等[3] [4] [5], 应用前景广阔。目前, 国内有三种柑橘黄酮片相关产品, 分别为施维雅(天津)制药有限公司生产的柑橘黄酮片、南京正大天晴制药有限公司生产的地奥司明片和马应龙药业集团股份有限公司生产的地奥司明片。在国际市场上, 如一些欧洲国家也将其作为处方药使用。虽然该药物已使用超过 50 年, 但并没有较大的突破, 如临床适应症仅局限于血管和淋巴功能不全、药物的剂型单一以及药物的质量标准待完善等, 这可能与目前研究大多集中于发现主要成分地奥司明的药理作用或疗效, 而缺乏对其他方面的研究有关。本文将对柑橘黄酮片的制备、质量控制及药动学等方面的研究进展进行概述, 以期为该药物的进一步开发研究提供参考建议。

2. 柑橘黄酮片的制备

柑橘黄酮片的主要成分为黄酮类化合物地奥司明, 其在天然产物中的含有量较低, 结构上与橙皮苷的差别在于前者分子 C 环中的两个碳原子之间存在双键, 故主要通过橙皮苷脱氢半合成制备得到。橙皮苷是一种广泛存在于柑橘类水果中的黄酮类化合物, 提取后可按合成工艺转化为活性物质, 即 90%地奥司明和 10%其他活性黄酮类化合物, 并进一步通过制剂工艺制备成口服片剂。由于该药物水溶性低, 几乎不能从胃肠道吸收, 故生产中采用微粉化技术, 减小提取物粒径(平均粒径小于 2 μm), 使用药后的接触面积增大, 增加吸收, 提高生物利用度[6]。此外, 也有研究尝试制备地奥司明磷脂复合物用于增加地奥司明的吸收和溶解度[7]; 还有制备、使用地奥司明软膏或栓剂外敷治疗痔疮的临床试验报道[8] [9], 这些研究为该药新剂型的开发建立了试验基础。

3. 柑橘黄酮片的质量控制

目前, 除进口药品注册标准外, 国内外药典尚未收载柑橘黄酮片, 与该原研药在 2019 年进行再注册并更名有关。2020 年版《中国药典》收载了地奥司明片和地奥司明, 但标准中仅明确对地奥司明进行含量测定和对橙皮苷进行限度检查; 《欧洲药典》和《美国药典》的各论中分别收载了地奥司明和橙皮苷的原料药, 均未收载制剂, 其中, 在地奥司明原料药的标准中, 异夜漆树苷、里那苷和香叶木素等作为有关物质进行了限度要求。与国外标准相比, 国内标准相对简单, 如在有关物质检查中仅对杂质总和作了限度要求, 而欧美标准对多种已知杂质进行了单独控制(如表 1 和表 2 所示)。上述可见, 该药物相关的质量标准有待进一步完善以便更有效地进行药物质量控制。

Table 1. Quality standards of Citrus bioflavonoids tablets related preparations and APIs**表 1.** 柑橘黄酮片相关制剂及原料药质量标准情况

名称	规格	标准收载	测定指标
柑橘黄酮片	500 mg (以总黄酮计)	进口药品注册标准 (JX20200038)	地奥司明及共存物(橙皮苷、异夜漆树苷、里那昔与香叶木素)
地奥司明片	0.45 g	中国药典(2020 年版二部)	地奥司明
地奥司明	不得少于 90.0%	中国药典(2020 年版二部)	地奥司明
地奥司明	90.0%~102.0%	欧洲药典(EP10.0)	地奥司明
地奥司明	90.0%~102.0%	美国药典(USP43-NF38)	地奥司明

Table 2. Limits of related substances**表 2.** 有关物质限度要求

标准来源	进口药品注册标准	中国药典	欧洲药典	美国药典
名称	Acceptance Criteria, NMT (%)			
hesperidin	2.5~5.0	5	4	5
isorhoifolin	0.9~2.8	-	3	3
linarin	0.9~2.8	-	3	3
diosmetin	1	-	2	3
6-iodo diosmin	-	-	0.6	-
acetoisovanillone	-	-	0.5	1
Any other impurity	1	3	0.4	1
Total impurities	2	8	8.5	10

柑橘黄酮片/地奥司明中共存物/有关物质主要来源于药物合成过程中产生的副产物等,而限度设定需综合考虑物质的安全性、生产的可行性与产品的稳定性。Allaert FA [10]对静脉活性药物缓解踝部水肿的研究报道进行荟萃分析发现,柑橘黄酮片减轻水肿显著优于其他静脉活性药物,如羟乙基芦丁、假叶树提取物和单方地奥司明。Paysant J 等[11]通过建立高渗透性模型进行实验研究,结果表明柑橘黄酮片的多种共存物,如橙皮苷、里那昔、异夜漆树苷和香叶木素,它们在降低毛细血管渗透作用优于地奥司明,提示柑橘黄酮片的多重组分有协同增效的作用。但 Cazaubon M 等[12]的分析则表明,柑橘黄酮片和非微粉化地奥司明在治疗慢性静脉疾病的临床疗效中并没有显著性差异。此外,药物生产过程包括纯化,这使得共存物/有关物质在制剂中的含量很低,故关于该药物所含的共存物/有关物质药理活性的确定及药物质量标准的修订仍需更多的研究。

鉴于对柑橘黄酮片,特别是主要成分地奥司明的许多生物学作用的兴趣,以及为了提高用药质量,减少杂质的不良影响或过量用药后可能出现的不良反应,如胃肠道反应(如腹泻、恶心、腹痛)和皮肤反应(如瘙痒症、皮疹) [13],对药物进行质量控制有着重要意义。随着现代分析技术的快速发展,许多研究者也开发了多种方法用于测定药物制剂、植物材料和生物体液中的地奥司明和/或橙皮苷,这些方法有高效液相色谱法、液-质联用法和气-质联用法,也有电化学法、分光光度法、傅里叶变换红外光谱法和荧光法等[14],为药物的质量控制研究提供了技术支持。笔者认为,后续的质量控制研究也可在药效研究基础上对柑橘黄酮片的质量标准进行完善。

4. 柑橘黄酮片的药动学研究

药动学参数是反映药物在体内动态变化规律性的一些常数, 定量描述了药物在体内经时过程的动力学特点及作用变化规律。药动学对新药设计、药理学、药剂学、药物质量评价和临床给药方案设计等具有重要指导意义。一般药物发挥药效需要一定的浓度, 但药物会因本身溶解度问题和/或经肠道菌代谢后吸收导致生物利用度低, 进入循环血浆中的含量少, 难以达到体外研究发现的有效浓度, 故要了解药物在体内的作用机制, 有必要了解其体内过程, 确定其在体循环中的化学形式, 即生物活性形式。柑橘黄酮片主要成分为黄酮类化合物, 大多数黄酮类化合物以其糖苷形式存在, 其基本结构及其所连接的糖部分类型强烈影响生物利用度, 且这类化合物的体内过程大致相同。口服黄酮类化合物经胃肠道被选择性吸收, 通常黄酮苷被代谢、苷元不被代谢吸收进入体内, 某些经胃肠道吸收的药物或代谢物经胆汁或由于外排转运蛋白的作用重新回到肠道内被再吸收, 未被吸收的药物或代谢物经粪便排出体外, 其余在体内的药物经肝脏代谢最终经肾脏排出体外[15] [16]。

目前, 关于柑橘黄酮片的药动学研究大多数只关注于主要成分地奥司明, 其体内过程及药动学特征也已得到基本阐明。类黄酮糖苷地奥司明是芸香苷, 即苷元与葡萄糖和鼠李糖的 7 位糖苷相连, 口服后在肠道内被肠道菌群水解成苷元(香叶木素)而吸收入血, 香叶木素又会被 II 相酶迅速转化成结合代谢物, 如硫酸盐和葡萄糖醛酸苷进行循环, 主要存在形式为 3-O-葡萄糖醛酸香叶木素(绝大部分)和 3, 7-O-双葡萄糖醛酸香叶木素(极少部分), 故在血浆中较难检测到地奥司明和香叶木素[17] [18]。目前, 大多数研究通过酶水解处理释放香叶木素进行药动学研究。值得注意的是, Silvestro L 等[19]开发了直接测定血浆中该药物的主要存在形式, 即代谢产物葡萄糖醛酸香叶木素(3-O-葡萄糖醛酸香叶木素)的分析方法, 并与常用的酶促降解分析方法测定总香叶木素的药动学结果进行对比, 发现两种方法之间有最佳相关性, 因该方法无需漫长繁琐的酶水解处理过程, 为柑橘黄酮片的药动学研究提供了另一种更快速简便的方法, 当然, 对相关药物代谢产物的鉴定和合成是建立新方法的关键。

实际上, 柑橘黄酮片还含有 10%以橙皮苷形式表示的黄酮类成分, 且其同样具有多种药理活性[5], 故了解橙皮苷的药动学特征可能对进一步开发柑橘黄酮片具有一定的参考价值, 但这一方面的研究很少。黄烷酮苷橙皮苷也是芸香苷, 口服后被肠道菌水解成苷元(橙皮素), 在血浆中以葡萄糖醛酸苷和磺基葡萄糖苷酸的形式循环, 其中, 橙皮素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷和橙皮素-3'-O- β -D-葡萄糖醛酸苷为主要的橙皮素-葡萄糖醛酸苷; 此外, 还存在高圣草素偶联物, 其来源于通过去甲基化和再甲基化作用从橙皮素中部分转化的高圣草素; 还有研究发现橙皮苷也有以偶联形式存在于循环血中[20] [21] [22]。目前, 橙皮素一般作为橙皮苷给药后药动学研究的对象。同样, 未经水解处理, 在血浆中较难检测到游离的橙皮素[21]。值得注意的是, 有研究建立了同时检测香叶木素和橙皮素的方法并应用于口服柑橘黄酮片后的药动学研究, 结果还提示一些香叶木素在肠道菌的帮助下可通过代谢还原转化为橙皮素[23] [24]。

目前已有大量研究报道了柑橘黄酮片/地奥司明片口服给药后血浆中代谢产物香叶木素的药动学参数, 如 Mandal P 等[24]通过研究健康受试者接受单剂量柑橘黄酮片 500 mg 得到香叶木素的主要药动学参数: C_{\max} 为 419.93 ± 144.68 ng/mL, t_{\max} 为 2.33 ± 0.24 h, AUC_{0-t} 为 5553.68 ± 1180.41 ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 为 7956.47 ± 1954.16 ng·h/mL, $t_{1/2}$ 为 33.136 ± 9.454 h; 而朱婷婷等[25]通过研究健康受试者接受单剂量地奥司明片 900 mg 得到香叶木素的主要药动学参数: C_{\max} 为 4.2 ± 3.8 ng/mL, t_{\max} 为 18.7 ± 9.9 h, AUC_{0-t} 为 185.4 ± 166.2 ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 为 237.2 ± 170.5 ng·h/mL, $t_{1/2}$ 为 60.2 ± 85.7 h, 对比可见不同研究间结果存在较大差异, 可能原因之一为药物本身存在差异; 二为分析方法的不同导致; 三为个体差异, 与肠道菌群密切相关, 提示有必要建立完善的质量标准进行药物控制、应开发可靠的检测方法和临床上可进行个体化用药。

5. 柑橘黄酮片与其他药物的药动学相互作用

临床上常常有多种药物同时使用的情况, 这些药物之间可能会产生药物相互作用, 可能导致严重不良反应或改变治疗效果, 因此有必要对药物相互作用发生的可能性和严重性及其影响程度进行科学评估。作为常见疾病的治疗药物, 柑橘黄酮片与其他药物的相互作用更应关注。表 3 汇总了目前已有报道的柑橘黄酮片/地奥司明片与其他药物的药物相互作用研究, 并从药动学角度分析其发生机制。如 Bedada SK 等[26]通过体外肝微粒体实验发现, 地奥司明会抑制 CYP3A 酶活性, 而卡马西平会通过 CYP3A 代谢形成主要活性代谢产物卡马西平 10,11-环氧化物, 故进一步进行大鼠口服卡马西平的体内药动学研究, 组间对比发现, 地奥司明预处理显著提高了卡马西平的 C_{max} 、AUC 和 $t_{1/2}$ ($p < 0.05$), 显著降低了 K_{el} 和 CL/F ($p < 0.05$)。另一方面, 卡马西平 10,11-环氧化物的 C_{max} 、AUC 和 $t_{1/2}$ 显著降低 ($p < 0.05$)。此外, C_{max} 和 AUC 的代谢比降低 ($p < 0.05$), 表明卡马西平和卡马西平 10,11-环氧化物的形成减少。这些结果提示, 地奥司明预处理可能抑制了 CYP3A 介导的卡西平代谢。其他研究还发现(如表 3 所示), 地奥司明会抑制多种 CYP450 酶和 P-gp, 这些结果提示, 当含有地奥司明的药物与相关治疗药物联合使用时应谨慎, 特别是治疗窗窄的药物, 可采取下列措施来避免因药物吸收增加或代谢抑制导致药物暴露量增加而发生的不良反应, 如选择合适的合用药物、进行药物监测或调整给药剂量等。

Table 3. Pharmacokinetic interactions of Citrus bioflavonoids tablets/Diosmin tablets on other drugs

表 3. 柑橘黄酮片/地奥司明片对其他药物的药动学相互作用

合用药物	相互作用	潜在机制	参考文献
卡马西平	抑制代谢和处置	抑制 CYP3A	[26] [27]
氯唑沙宗	抑制代谢	抑制 CYP2E1	[28]
双氯芬酸钠	抑制代谢	抑制 CYP2C9	[29]
非索非那定	增加吸收或生物利用度	抑制 P-gp	[30] [31]

6. 展望

柑橘黄酮片以其良好的治疗效果在下肢静脉和痔疮相关疾病中得到权威指南的最高推荐, 此外, 研究发现其还具有多种药理活性, 应用前景广阔, 但目前该药物并未得到更多的开发应用, 可能与该药物本身的性质及缺乏多学科综合研究有关。关于药物的性质, 包括溶解性差和生物利用度低, 虽然已通过微粒化技术提高了吸收, 也有研究观察到因此获得更好的临床疗效[32], 但黄酮类化合物被肠道菌代谢后吸收的特性使得生物利用度 - 生物活性关系成为一个值得讨论的问题; 此外, 研究发现黄酮类成分也能够影响微生物群的组成和活性, 临床疗效和药动学的高个体差异性在一定程度上归因于肠道微生物群的差异, 故也可详细研究药物与肠道微生物群之间的相互作用[33]。未来还应注重系统研究, 在了解相关化合物体内过程的基础上, 科学评估柑橘黄酮片药效成分的生物活性, 在质量控制、剂型开发和临床适应症增加上有更进一步的研究和开发。

参考文献

- [1] Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N., et al. (2018) Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *International Angiology*, 37, 181-254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>
- [2] 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会. 中国痔病诊疗指南(2020) [J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(5): 519-533.

- [3] 李玉山. 地奥司明药理作用及临床应用研究进展[J]. 海峡药学, 2015, 27(12): 81-85.
- [4] Zheng, Y., Zhang, R., Shi, W., *et al.* (2020) Metabolism and Pharmacological Activities of the Natural Health-Benefiting Compound Diosmin. *Food & Function*, **11**, 8472-8492. <https://doi.org/10.1039/D0FO01598A>
- [5] Li, C. and Schluesener, H. (2017) Health-Promoting Effects of the Citrus Flavanone Hesperidin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **57**, 613-631. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.906382>
- [6] Garner, R.C., Garner, J.V., Gregory, S., *et al.* (2002) Comparison of the Absorption of Micronized (Daflon 500 mg) and Nonmicronized ¹⁴C-Diosmin Tablets after Oral Administration to Healthy Volunteers by Accelerator Mass Spectrometry and Liquid Scintillation Counting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **91**, 32-40. <https://doi.org/10.1002/jps.1168>
- [7] Adouani, I., Qureshi, A.S. and Hang, T.J. (2020) Preparation, Evaluation and Pharmacokinetics of Diosmin Herbosome in Beagle Dogs. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **33**, 33-40.
- [8] 王陈翔, 黄爱芳, 金辉, 等. 地奥司明栓剂的制备及质量控制研究[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(4): 325-327+349.
- [9] Tajana, A., Boccasanta, P., Micheletto, G., *et al.* (1988) Results of the Use of Topical Diosmin (Venosmine) in the Treatment of Acute Hemorrhoid Pathology. *Minerva Medica*, **79**, 387-390.
- [10] Allaert, F.A. (2012) Meta-Analysis of the Impact of the Principal Venoactive Drugs Agents on Malleolar Venous Edema. *International Angiology*, **31**, 310-315.
- [11] Paysant, J., Sansilvestrimorel, P., Bouskela, E., *et al.* (2008) Different Flavonoids Present in the Micronized Purified Flavonoid Fraction (Daflon 500 mg) Contribute to Its Anti-Hyperpermeability Effect in the Hamster Cheek Pouch Microcirculation. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*, **27**, 81.
- [12] Cazaubon, M., Benigni, J.P., Steinbruch, M., *et al.* (2021) Is There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence. *Vascular Health and Risk Management*, **17**, 591-600. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S324112>
- [13] Meyer, O.C. (1994) Safety and Security of Daflon 500 mg in Venous Insufficiency and in Hemorrhoidal Disease. *Angiology*, **45**, 579-584. <https://doi.org/10.1177/000331979404500614>
- [14] Bogucka-Kocka, A., Woźniak, M., Feldo, M., *et al.* (2013) Diosmin—Isolation Techniques, Determination in Plant Material and Pharmaceutical Formulations, and Clinical Use. *Natural Product Communications*, **8**, 545-550. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800435>
- [15] Murota, K., Nakamura, Y. and Uehara, M. (2018) Flavonoid Metabolism: The Interaction of Metabolites and Gut Microbiota. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **82**, 600-610. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1444467>
- [16] 曾晓丽, 谢燕, 袁秀荣. 黄酮类化合物体内过程的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 750-754.
- [17] Gerges, S.H., Wahdan, S.A., Elsherbiny, D.A., *et al.* (2021) Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **47**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00731-y>
- [18] Talibov, O.B. (2019) Diosmin in the Treatment of Venous Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (In Russian Only). *Khirurgiia (Mosk)*, 135-140. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019031135>
- [19] Silvestro, L., Tarcomnicu, I., Dulea, C., *et al.* (2013) Confirmation of Diosmetin 3-O-Glucuronide as Major Metabolite of Diosmin in Humans, Using Micro-Liquid-Chromatography-Mass Spectrometry and Ion Mobility Mass Spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **405**, 8295-8310. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7237-y>
- [20] Manach, C., Morand, C., Gil-Izquierdo, A., *et al.* (2003) Bioavailability in Humans of the Flavanones Hesperidin and Narirutin after the Ingestion of Two Doses of Orange Juice. *European Journal of Clinical Nutrition*, **57**, 235-242. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601547>
- [21] Matsumoto, H., Ikoma, Y., Sugiura, M., *et al.* (2004) Identification and Quantification of the Conjugated Metabolites Derived from Orally Administered Hesperidin in Rat Plasma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 6653-6659. <https://doi.org/10.1021/jf0491411>
- [22] Nectoux, A.M., Abe, C., Huang, S.W., *et al.* (2019) Absorption and Metabolic Behavior of Hesperidin (Rutinosylated Hesperetin) after Single Oral Administration to Sprague-Dawley Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 9812-9819. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03594>
- [23] Spanakis, M., Kasma, S. and Niopas, I. (2009) Simultaneous Determination of the Flavonoid Aglycones Diosmetin and Hesperetin in Human Plasma and Urine by a Validated GC/MS Method: *In Vivo* Metabolic Reduction of Diosmetin to Hesperetin. *Biomedical Chromatography*, **23**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/bmc.1092>
- [24] Mandal, P., Dan, S., Chakraborty, S., *et al.* (2019) Simultaneous Determination and Quantitation of Diosmetin and Hesperetin in Human Plasma by Liquid Chromatographic Mass Spectrometry with an Application to Pharmacokinetic Studies. *Journal of Chromatographic Science*, **57**, 451-461. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmz015>

-
- [25] 朱婷婷, 杜明萃, 苏浩明, 等. 地奥司明片在健康人体内的药动学[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(14): 1674-1678.
- [26] Bedada, S.K. and Neerati, P. (2018) Modulation of CYP3A Enzyme Activity by Diosmin and Its Consequence on Carbamazepine Pharmacokinetics in Rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **391**, 115-121. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1439-3>
- [27] Bedada, S.K. and Boga, P.K. (2017) Influence of Diosmin on the Metabolism and Disposition of Carbamazepine in Healthy Subjects. *Xenobiotica*, **47**, 879-884. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1244368>
- [28] Rajnarayana, K., Venkatesham, A., Nagulu, M., *et al.* (2008) Influence of Diosmin Pretreatment on the Pharmacokinetics of Chlorzoxazone in Healthy Male Volunteers. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, **23**, 311-321. <https://doi.org/10.1515/DMDI.2008.23.3-4.311>
- [29] Rajnarayana, K., Venkatesham, A. and Krishna, D.R. (2007) Bioavailability of Diclofenac Sodium after Pretreatment with Diosmin in Healthy Volunteers. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, **22**, 165-174. <https://doi.org/10.1515/DMDI.2007.22.2-3.165>
- [30] Bedada, S.K., Boga, P.K. and Kotakonda, H.K. (2017) The Effect of Diosmin on the Pharmacokinetics of Fexofenadine in Healthy Human Volunteers. *Xenobiotica*, **47**, 230-235. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1180564>
- [31] Neerati, P. and Bedada, S.K. (2015) Effect of Diosmin on the Intestinal Absorption and Pharmacokinetics of Fexofenadine in Rats. *Pharmacological Reports*, **67**, 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.010>
- [32] Amato, C. (1994) Advantage of a Micronized Flavonoidic Fraction (Daflon 500 mg) in Comparison with a Nonmicronized diosmin. *Angiology*, **45**, 531-536.
- [33] 于航, 郑瑞芳, 苏文灵, 等. 基于肠道菌的黄酮类成分代谢特征及药理学思考[J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1757-1768+1748.