

## 基于静电喷雾技术的槲皮素肠溶纳米粒的制备与评价

孙楚钧,刘磊,李梦豪,王晓晖,杜青  
(河北医科大学,石家庄 050017)

**[摘要]** **目的:**采用静电喷雾技术制备槲皮素肠溶纳米粒,并用星点设计-效应面法优化制备工艺。**方法:**以 Eudragit L100 为肠溶材料,制备槲皮素/Eudragit L100(1:1,  $w/w$ )的乙醇溶液,考察溶液浓度、静电喷雾的电压、喷射速度及接收距离对纳米粒形态与粒径的影响,在单因素考察基础上利用星点设计-效应面法筛选最佳工艺参数。对产品进行扫描电镜、X-射线粉末衍射及差热分析实验。在 pH 1.2 和 pH 6.8 溶液中测定槲皮素纳米粒的平衡溶解度及溶出度。**结果:**最佳制备条件是槲皮素/Eudragit L100 溶液浓度为 0.48%,喷雾电压为 29.9 kV,喷射速度为  $0.44 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ,接收距离为 23.18 cm。制备的肠溶纳米粒为均匀球状,平均粒径为  $(251.1 \pm 7.8) \text{ nm}$ 。X-射线粉末衍射及差热分析实验结果表明槲皮素在纳米粒中以无定形态存在。槲皮素肠溶纳米粒在 pH 1.2 和 pH 6.8 溶液中,平衡溶解度分别为 1.069 和  $6.827 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,2 h 的溶出度分别为 15.1% 和 83.9%。**结论:**静电喷雾法制备的槲皮素肠溶纳米粒具有良好的肠溶效果。

**[关键词]** 槲皮素;肠溶纳米粒;静电喷雾;星点设计-效应面法;溶出度

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0540-07

## Preparation and evaluation of quercetin enteric nanoparticles based on electrostatic spray technology

SUN Chu-jun, LIU Lei, LI Meng-hao, WANG Xiao-hui, DU Qing  
(Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**[Abstract]** **Objective:** Quercetin enteric nanoparticles were prepared by electrostatic spray technology, and the preparation process was optimized by central composite design-response surface methodology. **Methods:** The ethanol solution of quercetin/Eudragit L100 (1:1,  $w/w$ ) was prepared using Eudragit L100 as an enteric coating material. The effects of solution concentration, electrostatic spray voltage, spraying speed and receiving distance on the particle size were investigated. On the basis of single factor test results, the optimal process parameters were selected by central composite design-response surface methodology. The nanoparticles were evaluated by scanning electron microscope, X-ray powder diffraction and differential thermal analysis. The equilibrium solubility and dissolution of quercetin nanoparticles were determined in the solution of pH 1.2 and pH 6.8. **Results:** The optimum preparation conditions are Quercetin/Eudragit L100 concentration of 0.48%, spray voltage of 29.9 kV, spray speed of  $0.44 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$  and receiving distance of 23.18 cm. The prepared enteric nanoparticles were spherical with an average diameter of  $(251.1 \pm 7.8) \text{ nm}$ . The results of X-ray powder diffraction and differential thermal analysis showed that quercetin was amorphous in nanoparticles. The equilibrium solubilities of quercetin enteric nanoparticles were 1.069 and  $6.827 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  in pH 1.2 and pH 6.8 solution, respectively, and the dissolutions of quercetin enteric nanoparticles at 2 h were 15.1% and 83.9% in pH 1.2 and pH 6.8 solution, respectively. **Conclusion:**

**[基金项目]** 河北省自然科学基金资助项目(H2020206451);河北医科大学大学生创新性实验计划资助项目(USIP2020120)

**[作者简介]** 孙楚钧,男,本科,研究方向:纳米药物递送系统。E-mail:15128646976@163.com。

**[通讯作者]** 王晓晖,女,硕士,实验师,研究方向:药物新剂型与新技术。联系电话:(0311)86266040,E-mail:523258665@qq.com。杜青,女,博士,教授,研究方向:药物新剂型与新技术。联系电话:(0311)86265591,E-mail:qingdu2002@sina.com。

Quercetin enteric nanoparticles prepared by electrostatic spraying had a good enteric effect.

**[ Key words ]** quercetin; enteric nanoparticle; electrostatic spray; central composite design-response surface methodology; dissolution

静电喷雾法是制备纳米粒的一种新方法,其原理是在高压静电场下,导电液体通过注射泵从喷嘴中喷出,形成小液滴。当电压足够大时,电场力克服液体的表面张力,使液体喷射并分裂成雾滴,在喷射过程中溶剂挥发,最终在接收器上得到单分散载药纳米粒<sup>[1-3]</sup>,装置见图1。该方法具有制备简单、重复性好、药物负载量大、粒子尺寸及表面形态可控、粒径分布范围窄等优点,并且在喷雾过程中因液滴携带同性电荷,相互排斥,因而具有很好的自分散性,粒子不易聚集,能够得到单分散载药纳米粒,已广泛用于医药领域<sup>[4-5]</sup>。

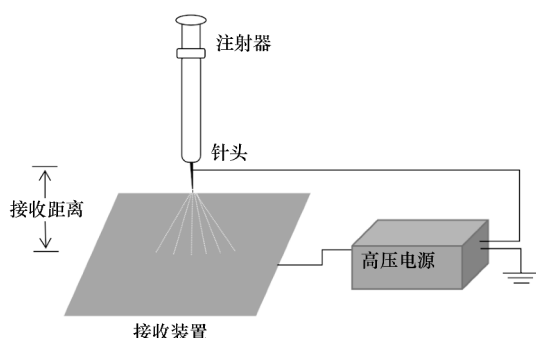


图1 静电喷雾装置示意图

槲皮素(quercetin, Que)是一种天然多羟基类黄酮化合物,广泛存在于中草药、水果及蔬菜中。具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、增加免疫力等药理作用<sup>[6-8]</sup>。对Que治疗结肠癌的研究表明,Que通过抑制NF- $\kappa$ B通路,诱导人结肠癌细胞CACO-2和SW-620凋亡,对人结肠癌细胞的增殖有明显抑制作用<sup>[9]</sup>;此外Que还可以阻滞结肠癌细胞周期、抑制细胞侵袭及转移、调节肿瘤信号转导途径、抑制相关基因与蛋白的表达等<sup>[10]</sup>,这些研究为Que对结肠癌的治疗提供了依据。

本研究用静电喷雾法将Que和肠溶材料Eudragit L100(以下简称EL100)制成肠溶纳米粒,使药物在结肠部位释放,以提高对结肠疾病的治疗效果。

## 材料与方 法

### 1 仪器与试剂

YFSP-T 高压静电纺丝机(云帆仪器有限公司);DSC 214 差示扫描量热仪(德国 Netzsch 公

司);Nano ZS90 纳米粒度及 zeta 电位仪(英国 Malvern 公司);SmartLab 智能多功能 X 射线衍射仪(日本 Rigaku 公司);S3500 N 扫描电子显微镜(日本 HITACHI 公司);T6 紫外可见分光光度计(北京普析通用有限责任公司)。

Que(上海泰坦科技股份有限公司,批号:P1095700,99.5%);EL100(德国 Rohm 公司);无水乙醇(天津市永大化学试剂有限公司)。

### 2 Que 肠溶纳米粒的制备

称取适量 Que 及 EL100(质量比为 1:1)溶于无水乙醇中,制备不同浓度的 Que/EL100 乙醇溶液。连接静电喷雾机的高压电源与推进泵,将铝箔置于喷头正前方,用 10 mL 注射器抽取配制好的 Que/EL100 乙醇溶液,置于推进器中,选择 22G 针头(D=0.41 mm),调节电压、喷射速度和接收距离的参数,在铝箔上得到 Que/EL100 纳米粒,用马尔文粒度仪测量纳米粒的粒径。

### 3 单因素考察

**3.1 浓度的考察** 分别制备 0.25%、0.5%、0.75%、1.0%、2.0% 的 Que/EL100 乙醇溶液。调节参数,在电压 30 kV、接收距离 25 cm、喷射速度 0.3 mL·h<sup>-1</sup> 的条件下进行静电喷雾。

**3.2 电压的考察** 制备浓度为 0.5% 的 Que/EL100 乙醇溶液,调节参数,接收距离为 25 cm、喷射速度为 0.3 mL·h<sup>-1</sup>,分别在 15、20、25、30 kV 电压下进行静电喷雾。

**3.3 喷射速度的考察** 制备浓度为 0.5% 的 Que/EL100 乙醇溶液,调节参数,电压为 30 kV、接收距离为 25 cm,分别在 0.3、0.6、0.9、1.2、1.5 mL·h<sup>-1</sup> 喷射速度下进行静电喷雾。

**3.4 接收距离的考察** 制备浓度为 0.5% 的 Que/EL100 乙醇溶液,调节参数,电压为 30 kV、喷射速度为 0.3 mL·h<sup>-1</sup>,分别在 10、15、20、25 cm 接收距离下进行静电喷雾。

### 4 星点设计实验

静电喷雾的工艺参数优化应用星点设计-效应面法<sup>[11-12]</sup>,通过参数优化达到最适宜的粒径范围。以浓度(A)、电压(B)、喷射速度(C)、接收距离(D)作为考察因素,利用 Design-Expert 10.0 软件进行星

点设计及效应面优化,研究其对 Que 纳米粒粒径的影响,因素水平见表 1。并结合单因素考察的结果,筛选最优制备工艺参数。

表 1 星点设计-效应面法实验设计

水平	A/%	B/kV	C/mL·h <sup>-1</sup>	D/cm
1	0.25	21	0.3	20
2	0.50	24	0.5	25
3	0.75	27	0.6	—
4	—	30	—	—

## 5 Que/EL100 纳米粒的结构表征

**5.1 扫描电镜 (SEM)** 分别将 Que 原料药和 Que/EL100 纳米粒置于样品盘上,表面喷金,于扫描电镜下观察其形态。

**5.2 X-射线粉末衍射 (XRD)** 分别对 Que 原料药、EL100 和 Que/EL100 (1:1) 物理混合物、Que/EL100 纳米粒样品进行 XRD 分析。测试条件为:Cu 靶,管压 45 kV,管流 40 mA,扫描速度 0.013°·s<sup>-1</sup>,扫描角度(2θ)5°~55°。

**5.3 差示扫描量热分析 (DSC)** 分别对 Que 原料药、EL100 和 Que/EL100 (1:1) 物理混合物、Que/EL100 纳米粒样品进行 DSC 分析。测试条件为:氮气,吹扫气流量 40 mL·min<sup>-1</sup>,升温速率 10 K·min<sup>-1</sup>,测试范围 20 °C ~ 330 °C。

## 6 Que/EL100 纳米粒的载药量、平衡溶解度及溶出度实验

**6.1 标准曲线制备** 精密称取 Que 对照品约 20 mg,置 100 mL 量瓶中,加无水乙醇超声溶解,无水乙醇定容,制得 200 μg·mL<sup>-1</sup> 的 Que 储备液。精密量取 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mL 置于 10 mL 量瓶中,分别加入 pH 1.2 盐酸溶液或 pH 6.8 磷酸盐缓冲液定容,于紫外分光光度计 373 nm 处测定吸光度(A),以浓度(C)对 A 进行线性回归,得到 Que 在 pH 1.2 和 pH 6.8 溶

液中的标准曲线方程分别为  $C = 18.82A - 0.025$  ( $R^2 = 0.9997$ ) 和  $C = 19.18A - 0.037$  ( $R^2 = 0.9999$ )。

**6.2 载药量测量方法** 精密称取 Que 纳米粒适量(相当于 Que 20 mg),置 100 mL 量瓶中,加无水乙醇超声溶解,无水乙醇定容。取此液 5 mL 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液 0.5 mL 置 10 mL 量瓶中,加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液定容,紫外分光光度计 373 nm 处测定吸光度,代入标准曲线方程,计算 Que 在纳米粒中的载药量。

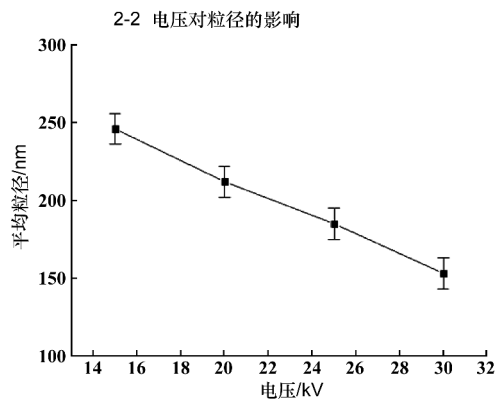
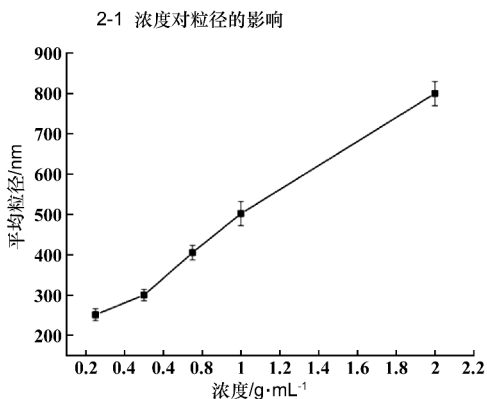
**6.3 平衡溶解度实验** 在具塞锥形瓶中加入过量 Que 原料药或 Que/EL100 纳米粒,分别加入 20 mL pH 1.2 盐酸溶液或 pH 6.8 磷酸盐缓冲液,于恒温水浴振荡器中 25 °C 振摇,每 12 h 取样置离心管中,以 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,续滤液于紫外分光光度计 373 nm 处测定吸光度,代入标准曲线方程,计算溶解度,当溶解度不再增加时,即得平衡溶解度。

**6.4 溶出度实验** 精密称取 Que 原料药 10 mg 或 Que 纳米粒适量(相当于 Que 10 mg),按照《中华人民共和国药典》2020 年版溶出度测定法第二法(浆法),以 900 mL pH 1.2 盐酸溶液(含 0.1% 吐温 80)或 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含 0.1% 吐温 80)为溶出介质,温度(37.0 ± 0.5) °C,转速 50 r·min<sup>-1</sup>,分别于 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 取样 5 mL(同时补充同温等量介质),经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后,于紫外分光光度计 373 nm 处测定吸光度,代入标准曲线方程,计算浓度并换算成累积溶出百分率。

## 结 果

### 1 单因素考察结果

使用静电喷雾法制备 Que/EL100 纳米粒。改变 Que/EL100 溶液浓度、电压、流速和接收距离对纳米粒的影响见图 2。



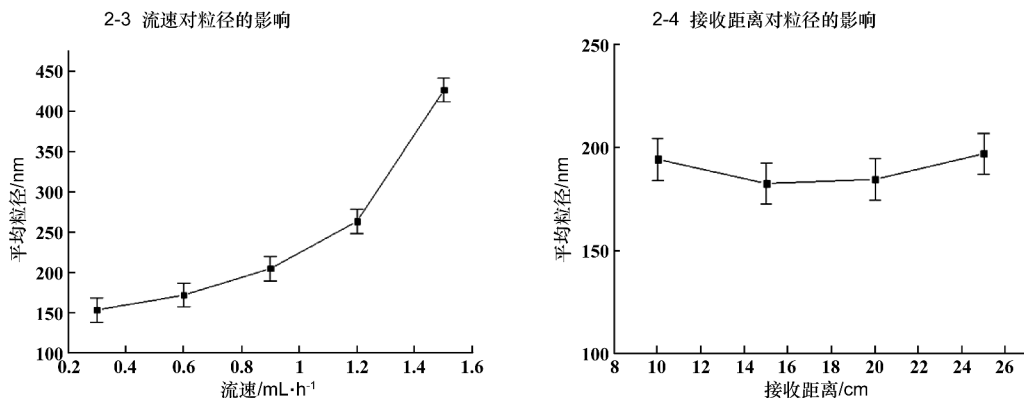


图2 静电喷雾法制备 Que/EL100 纳米粒单因素考察结果( $n=3$ )

由图 2-1 可见,在 Que/EL100 浓度为 0.25% , 0.5% , 0.75% , 1.0% , 2.0% 条件下进行静电喷雾,随着溶液浓度增大,纳米粒的粒径随之增大,当浓度为 1.0% 和 2.0% 时,粒径 > 500 nm。由图 2-2 可见,在电压为 15, 20, 25, 30 kV 的条件下进行静电喷雾,纳米粒的粒径均 < 250 nm,并随着电压的增大而减小。由图 2-3 可见,在喷射速度为 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5 mL·h<sup>-1</sup> 的条件下进行静电喷雾,纳米粒的

粒径随着喷射速度的增大而增大,当喷射速度为 1.5 mL·h<sup>-1</sup> 时,粒径显著增大。由图 2-4 可见,在接收距离为 10, 15, 20, 25 cm 的条件下进行静电喷雾,接收距离对槲皮素纳米粒的粒径影响不明显。

## 2 星点设计-效应面实验结果

在单因素考察的基础上,应用星点设计-效应面法优化静电喷雾的工艺参数,达到最适宜的粒径范围,结果见表 2。

表 2 星点设计-效应面实验设计结果

编号	浓度(A)/%	电压(B)/kV	流速(C)/mL·h <sup>-1</sup>	接收距离(D)/cm	粒径/nm
1	0.25	21	0.3	20	351.8
2	0.25	24	0.5	20	350.5
3	0.25	27	0.6	20	412.0
4	0.25	30	0.3	20	232.2
5	0.50	21	0.5	20	446.1
6	0.50	24	0.3	20	300.4
7	0.50	27	0.3	20	283.7
8	0.50	30	0.6	20	374.1
9	0.75	21	0.6	25	602.1
10	0.75	24	0.3	25	451.8
11	0.75	27	0.3	25	364.7
12	0.75	30	0.5	25	277.7
13	0.50	21	0.3	25	349.5
14	0.50	24	0.5	25	392.3
15	0.50	27	0.6	25	404.3
16	0.50	30	0.3	25	270.2
17	0.50	30	0.3	20	277.8

应用 Design-Expert 软件对表 2 中实验数据进行优化,以 Que/EL100 粒径为因变量,对 4 个因素进行多元非线性回归和二项式拟合,得到的多元非线性回归方程为:  $Y = 280.34 + 36.63A - 49.76B +$

$58.79C - 3.30D - 3.49AB - 21.54AC + 21.78AD - 18.76BC - 2.23BD - 4.92CD + 5.35B^2 + 70.88C^2$ ,  $R^2 = 0.9568, P < 0.05$ 。

由该方程可知,Que/EL100 溶液浓度(A)、电压

(B)和喷射速度(C)对粒径的影响显著,其中 A 对粒径为正相关,浓度越大粒径越大;B 对粒径为负相关,电压越高粒径越小;C 对粒径为正相关,喷射速度越大粒径越大;AB, AC, BC 间的相互作用对粒径为负性作用,说明溶液浓度、电压、喷射速度三者相互影响,协同降低粒径。

固定 4 个自变量中任意 2 个,可得到另 2 个因素对粒径大小的三维图,见图 3。由三维图可知,溶液浓度(A)、电压(B)、喷射速度(C)对粒径产生显

著影响,只有在合适的范围才能降低粒径,接收距离(D)对粒径的影响不明显。对每一个效应面中各个因素的交互作用进行分析,优选出所考察的各因素的最佳值。根据 Design-Expert 软件预测的结果,并结合实际研究的情况,最终确定制备 Que/EL100 纳米粒的最佳工艺为:Que/EL100 溶液浓度(A)为 0.48%、电压(B)为 29.9 kV、喷射速度(C)为 0.44 mL·h<sup>-1</sup>、接收距离(D)为 23.18 cm,预测平均粒径为 229.40 nm。

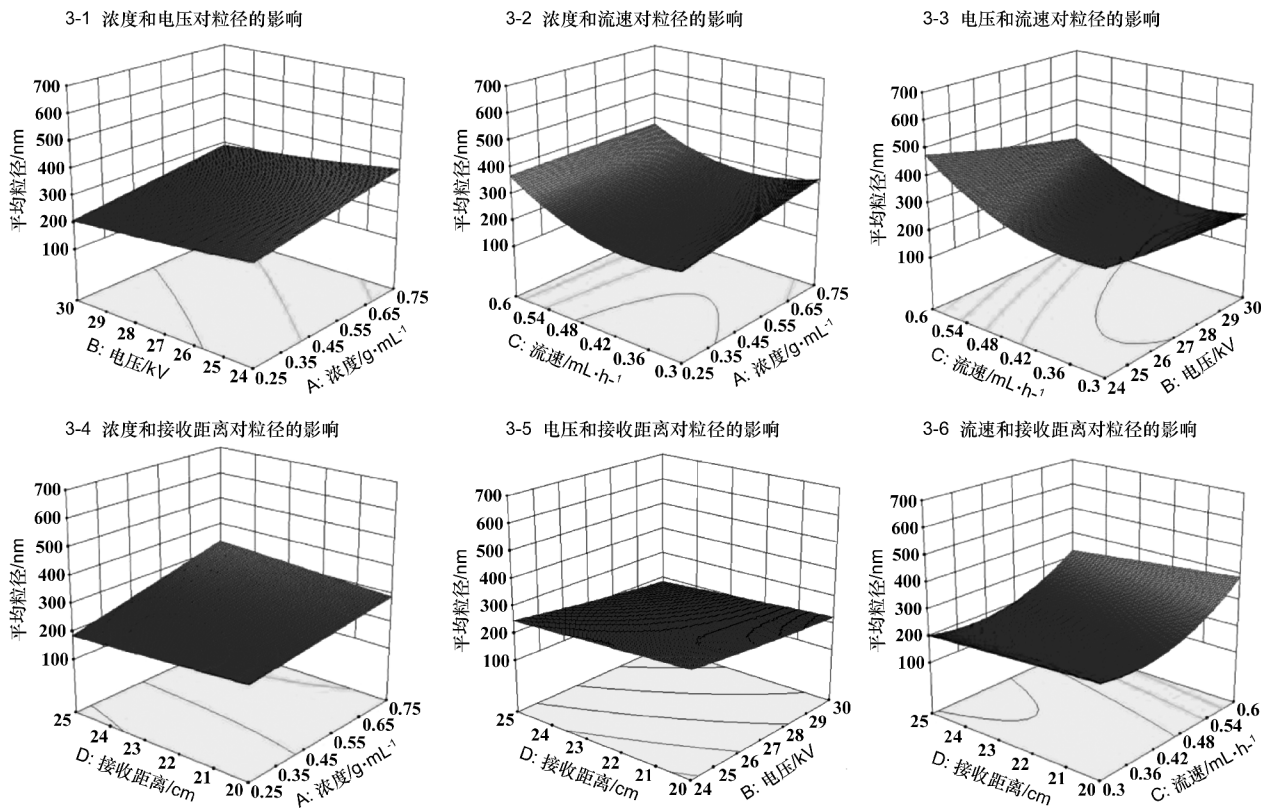


图 3 各因素交互作用对 Que/EL100 纳米粒粒径影响的响应面曲线图

### 3 最佳工艺的验证

按照预测的最佳工艺参数进行 6 次平行实验,各实测值与预测值接近,表明 Design-Expert 软件建立的回归方程对最佳工艺的预测性良好,结果见表 3。

表 3 制备 Que/EL100 纳米粒的预测值与实测值

编号	1	2	3	4	5	6
粒径预测值/nm	229.4					
粒径实测值/nm	261.5	243.5	245.6	249.3	260.1	246.5
平均值 ± SD	251.1 ± 7.8					

### 4 扫描电镜结果

Que 原料药和 Que/EL100 纳米粒的扫描电镜图见图 4,原料药为针状结晶,通过静电喷雾法制备的 Que/EL100 纳米粒为球形且粒径均匀。

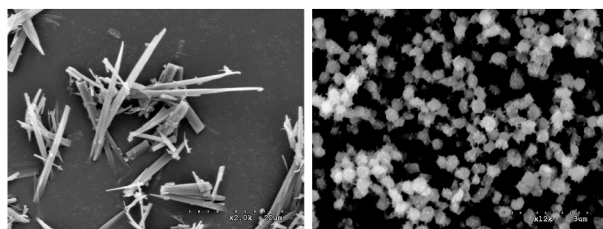


图 4 Que 原料药(左)和 Que/EL100 纳米粒(右)的扫描电镜照片

## 5 XRD 结果

Que 原料药、EL100 以及 Que/EL100 (1:1) 物理混合物、Que/EL100 纳米粒的 XRD 结果如图 5 所示。

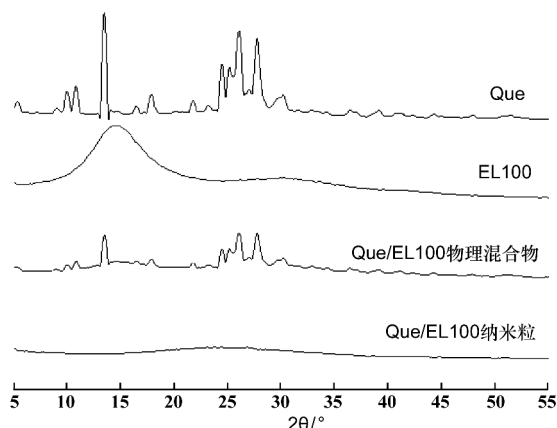


图 5 Que, EL100 和物理混合物、纳米粒的 XRD 图谱

根据 XRD 图谱分析可知, Que 原料药在  $2\theta$  为  $13.25^\circ$  和  $22.50^\circ \sim 32.50^\circ$  之间有明显的衍射峰, 显示药物以晶体状态存在; EL100 无明显的晶体衍射峰, 以无定形存在; Que/EL100 物理混合物显示出 Que 的特征峰, 说明药物仍以晶体状态存在; 而 Que/EL100 纳米粒未出现 Que 的特征峰, 说明其以无定形态存在。

## 6 DSC 结果

Que 原料药、EL100 和 Que/EL100 (1:1) 物理混合物、Que/EL100 纳米粒的 DSC 结果见图 6。

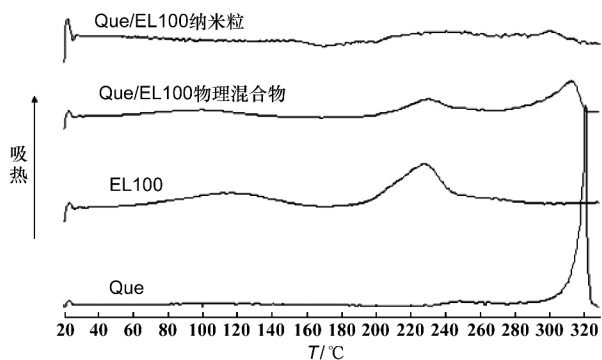


图 6 Que, EL100 和物理混合物、纳米粒的 DSC 图谱

由图 6 可见, Que 原料药的熔融峰出现在  $317.25^\circ\text{C}$ ; EL100 表现出较宽的熔融转变温度, 熔融峰出现在  $225.35^\circ\text{C}$ ; Que/EL100 物理混合物的 DSC 图谱显示, Que 熔融峰仍然存在, 说明药物仍以

晶体状态存在于混合物中; Que/EL100 纳米粒的 DSC 图谱显示 Que 的熔融峰消失, 表明药物以无定形态存在。

## 7 载药量及平衡溶解度结果

Que 纳米粒的平均载药量为  $(49.5 \pm 0.4)\%$ 。Que 纳米粒在 pH 1.2 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 48 h 的平衡溶解度见图 7。可见加入肠溶材料 EL100 制备的 Que 肠溶纳米粒在酸性溶液下溶解度很小 ( $1.069 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 而在碱性溶液中有较大的溶解度 ( $6.827 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 达到了在胃液较少释药, 而主要在肠液释药的肠溶效果。

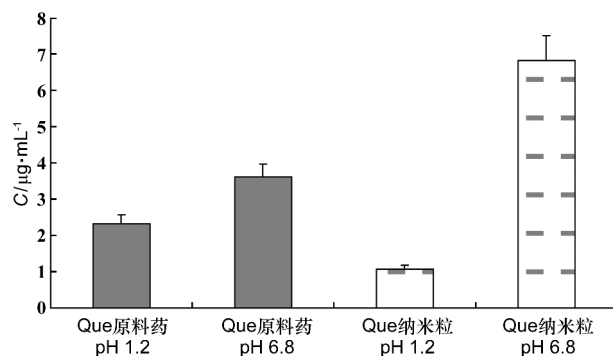


图 7 Que 原料药及纳米粒在不同介质中的平衡溶解度 ( $n=3$ )

## 8 溶出度结果

Que 纳米粒在 pH 1.2 盐酸溶液 (含 0.1% 吐温 80) 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (含 0.1% 吐温 80) 中的溶出度见图 8。

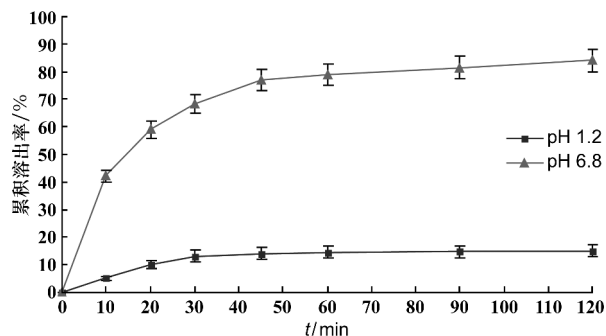


图 8 Que 纳米粒在不同介质中的溶出度 ( $n=3$ )

由图 8 可见, 制备的 Que 肠溶纳米粒在 pH 1.2 酸性介质中溶出很少, 2 h 仅溶出 15.1%, 而在 pH 6.8 碱性介质中溶出较快, 10 min 即可溶出 42.1%, 2 h 溶出达 83.9%, 具有良好的肠溶作用。

## 讨 论

静电喷雾溶液中 Que 与 EL100 的比例对制备过程及纳米粒形态影响较大。前期预实验结果显示当 EL100 用量较大时,溶液黏度增大,喷射时有堵塞喷头现象,且纳米粒的粒径增大;当 EL100 用量较少时,纳米粒形貌不规则,不是均匀的球形,且肠溶材料较少,肠溶效果差。Que 和 EL100 比例为 1:1 时效果较好,喷射过程顺利,纳米粒的粒径较小且均匀,故选用该比例进行单因素考察及星点设计实验。

本实验采用星点设计-效应面法,运用 Design-Expert 软件进行分析,避免了均匀设计和正交设计结果所得预测值不准确的缺点,通过三维图能够考虑到各参数之间的相互作用,经多元非线性回归方程进行拟合,得到较为准确的预测值。通过对最佳工艺参数的验证,表明该模型拟合准确,筛选得到的最佳工艺参数可靠性好。

EL100 为甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯以 50:50 比例共聚而成的阴离子聚合物,该聚合物不溶于酸性介质,溶于 pH 6 以上的碱性介质<sup>[13]</sup>,且可以溶于乙醇中,便于和 Que 一起制备静电喷雾溶液;此外,在结肠肿瘤、炎症等病理条件下,结肠液的 pH 值小于正常生理条件下的 pH 值,为保证肠溶材料在肿瘤环境中溶解,故选择 EL100 作为肠溶材料制备肠溶纳米粒<sup>[14-15]</sup>。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] SZABÓ E, ZÁHONYI P, BRECSKA D, *et al.* Comparison of amorphous solid dispersions of spironolactone prepared by spray drying and electrospinning: the influence of the preparation method on the dissolution properties[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(1): 317-327.
- [2] SEREMETA KP, HÖCHT C, TAIRA C, *et al.* Didanosine-loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone) microparticles by a coaxial elec-

trohydrodynamic atomization (CEHDA) technique[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(1): 102-111.

- [3] CHEN JW, CHEN SN, CHENG W, *et al.* Fabrication of porous starch microspheres by electrostatic spray and supercritical CO<sub>2</sub> and its hemostatic performance[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 1-9.
- [4] XUE Y, DING J, LIU Y, *et al.* Preparation and evaluation of recombinant human erythropoietin loaded tween 80-albumin nanoparticle for traumatic brain injury treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8495-8506.
- [5] JIANG P, TAN Y, TIAN SP, *et al.* Preparing monodispersed drug-loaded nanoparticles by coaxial electrostatic atomization technology[J]. *Cent S Pharm*, 2018, 16(3): 351-354.
- [6] D'ANDREA G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications? [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 256-271.
- [7] SUN GY, CHEN ZH, JASMER KJ, *et al.* Quercetin attenuates inflammatory responses in BV-2 microglial cells; role of MAPKs on the Nrf2 pathway and induction of heme oxygenase-1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141509.
- [8] BAHAR E, KIM JY, YOON H. Quercetin attenuates manganese-induced neuroinflammation by alleviating oxidative stress through regulation of apoptosis, iNOS/NF- $\kappa$ B and HO-1/Nrf2 pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1989.
- [9] ZHANG XG, ZHANG SX, YIN Q, *et al.* Quercetin induces human colon cancer cells apoptosis by inhibiting the nuclear factor-kappa B Pathway [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(42): 404-409.
- [10] QIU XM, MA CY. Research progress on quercetin against colon cancer[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2015, 33(10): 1673-1717.
- [11] FANG ZZ, HUANG WZ, QI JP, *et al.* Progress on application of central composite design-response surface methodology in optimization of preparations in China[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(1): 169-177.
- [12] PANG GYL, ZHUO XY, LIU YT. Centralized design-response surface method to optimize the extraction process of dihydroquercetin[J]. *Chem Eng*, 2021, 35(2): 10-13.
- [13] WIDJAJA M, GAN J, TALPANENI JSR, *et al.* Determination of eudragit® L100 in an enteric-coated tablet formulation using size-exclusion chromatography with charged-aerosol detection[J]. *Sci Pharm*, 2018, 86(3): E38.
- [14] SAREEN R, NATH K, JAIN N, *et al.* Curcumin loaded microsponges for colon targeting in inflammatory bowel disease: fabrication, optimization, and *in vitro* and pharmacodynamic evaluation[J]. *Biomed Res Int*, 2014(5): 340701.
- [15] YU DG, XU Y, LI Z, *et al.* Coaxial electrospinning with mixed solvents: from flat to round eudragit L100 nanofibers for better colon-targeted sustained drug release profiles[J]. *J Nanomater*, 2014(3): 967295.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-07-04