微流控技术制备槲皮素纳米晶及其大鼠体内药动学研究

郑光艳，吴文丽，刘泽梅，车 鑫，王立红*
（贵州中医药大学，贵州贵阳 550025）

摘要：为了提高槲皮素（**1**）的溶出度和口服生物利用度，文章采用微流控技术制备 **1** 纳米晶（QNCs）。考察了 **1** 溶液流速、反溶剂相流速、**1** 浓度等因素对 QNCs 粒径的影响，并采用 TEM、DSC 法、PXRD 法进行表征。结果表明，微流控技术可通过调节溶液流速和 **1** 浓度有效控制 QNCs 粒径。所制备的 QNCs 为无定型态，粒径为（79.23±0.45）nm，PDI 为（0.144±0.008）。随后进行了在 pH 7.4 PBS 中的体外溶出试验；并以大鼠为模型，灌胃给予 QNCs 或 **1** 原料药，以探究 QNCs 的体内药动学行为。研究表明，QNCs 的体外溶出速率和口服生物利用度均显著优于 **1** 原料药，提示微流控技术在提高难溶性药物生物利用度方面具有良好的应用前景。

关键词：纳米晶；微流控技术；槲皮素；溶出度；药动学
中图分类号：R944.1^{+}1；TP29 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)04-0519-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.012

Preparation of Quercetin Nanocrystals by Microfluidic Technology and Their Pharmacokinetics in Rats

ZHENG Guangyan, WU Wenli, LIU Zemei, CHE Xin, WANG Lihong*
(*Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025*)

ABSTRACT: In an effort to enhance the solubility and oral absorption of quercetin (**1**), this study employed microfluidic technology to formulate quercetin nanocrystals (QNCs). The research investigated the influences of **1** solution flow rate, anti-solvent phase flow rate, and **1** concentration on the particle size of QNCs. The QNCs were then characterized by a variety of techniques including TEM, DSC, and PXRD. The findings revealed that the particle size of the QNCs could be effectively managed by adjusting the solution flow rate and **1** concentration through microfluidic technology. The formulated QNCs exhibited an amorphous form with a particle size of (79.23±0.45) nm and a polydispersity index (PDI) of (0.144±0.008). Then, an *in vitro* dissolution test in pH 7.4 PBS was carried out. In addition, a comparative pharmacokinetic study was conducted in rats, in which either QNCs or bulk quercetin were administered orally. Moreover, the QNCs demonstrated an improved dissolution rate *in vitro* and superior oral bioavailability compared to the bulk drug. These results suggest that microfluidic technology offers significant potential for improving the bioavailability of drugs with poor solubility.

Key Words: nanocrystal; microfluidic technology; quercetin; dissolution; pharmacokinetics

槲皮素（quercetin，**1**）是一种在多种天然植物中广泛分布的黄酮类化合物，临床上可用于神经保护、抗炎、抗氧化和抗肿瘤等[1]。但 **1** 溶解度极低，导致其口服吸收很差，限制了其开发利用[2]。纳米晶（nanocrystals，NCs）技术通常以聚合物或表面活性剂等作为稳定剂，将药物以亚微米胶态分散成微

收稿日期：2023-04-14
基金项目：贵州省自然科学基金项目（贵州省科技基金-ZK[2021]-524）、贵州省卫健委科技基金项目（GZWKJ2022-233）
作者简介：郑光艳（1996—），女，硕士研究生，专业方向：中药及民族药药物新制剂及新剂型。
通信作者：王立红（1979—），女，副教授，博士，硕士生导师，从事新药开发与药物新剂型研究。
E-mail：315656071@qq.com

小粒子，可提高难溶性药物的溶出度、增大口服给药生物利用度[3]。

微流控技术，也称微流控芯片技术，主要通过在微通道内操纵流体[4]，以此来控制微通道内溶液的混合状态；整个过程连续性好、可控性较强，适合以反溶剂沉淀法制备纳米制剂。具体过程是通过注射泵将溶解在良溶剂中的难溶性药物溶液输送至Y形芯片内，同时输入含有稳定剂的反溶剂溶液，使两相溶液在微通道内混合[5]，导致药物过饱和而析晶，促进药物晶体的生成和生长。通过该方法制备的纳米制剂具有尺寸可控、重复性好、节约溶剂和可批量放大生产等优势[6]。KHAN等[7]基于微通道反溶剂沉淀法，通过优化入口角度、反溶剂种类、溶剂流速和混合时间等多个工艺参数，在Y形芯片上制备粒径为45 nm、粒度分布较窄且性质稳定的右旋布洛芬NCs。张乾霞等[8]也采用微流控技术，将丙酮和异丙醚分别用作头孢呋辛（cefuroxime，CFA）的溶剂和反溶剂，在Y形微通道反应器中制备了具有窄尺寸分布且溶出速率显著增加的无定型CFA-NCs。微流控技术可精确地调控反应条件、控制反应参数[9]，给NCs的形成提供一个完全混合且稳定的环境，从而获得粒径符合预期要求的NCs。

为了提高**1**的溶出度和口服生物利用度，本研究采用内径只有100 μm的Y形微流控芯片，制备尺寸可控且性质稳定的**1**纳米晶（QNCs）；并考察了相关工艺条件对所得QNCs粒径的影响，进行了表征和体内外研究。

1　仪器与试药

LC-UV100型高效液相色谱仪（上海伍丰科学仪器有限公司制造）；XFPO01-BD型注射泵（苏州讯飞科学仪器有限公司）；ZX-BCY-100型Y形芯片（苏州中芯启恒芯片科技有限公司）；SmartLab型PXRD仪（日本理学株式会社）；214型DSC仪（德国耐驰集团）；RC-6型溶出度测试仪（山东欧莱博仪器有限公司）；LC-100型紫外分光光度计（上海菁华科技仪器有限公司）；DelsaMax Pro型贝克曼粒径仪（美国贝克曼库尔特有限公司）；FD-1C-50型冷冻干燥机（上海继谱电子科技有限公司）；JEM-1400PLUS型TEM仪（日本电子株式会社）。

1（纯度97%，批号C11784632）、山柰酚对照品（纯度98%，批号20250209）均购自北京索莱宝科技有限公司；PVP（型号K30，上海源叶生物科技有限公司，批号J03IS205006）；磷酸、甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为去离子水。

SPF级SD大鼠16只，雄性，体质量200～230 g，由贵州中医药大学动物研究所提供，许可证编号SCXK（黔）2021-0003。本研究涉及的动物试验经贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准（伦理号20230029）。

2　方法与结果

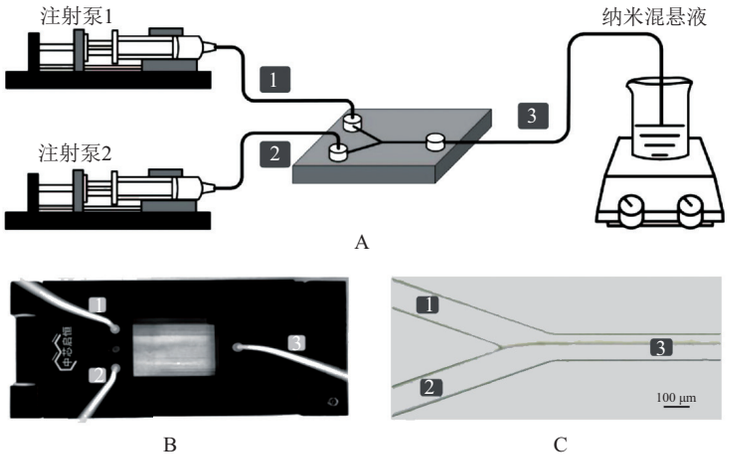
2.1　QNCs的制备方法

精密称取**1**原料药40 mg溶于无水乙醇10 mL中，配制成4 mg/mL的溶液，过0.22 μm微孔滤膜得到**1**溶液相。精确称取PVP K30 50 mg溶于水10 mL中，得反溶剂相。将**1**溶液相和反溶剂相通过注射泵分别输入Y形微流控芯片（如图1所示），通过与系统相连的注射泵控制两相流速均为0.2 mL/min，待系统稳定后，用烧杯在出口收集**1**混悬液，冷冻干燥，得QNCs粉末。

2.2　试验条件对QNCs粒径的影响

2.2.1　**1**溶液流速的影响

为了考察**1**溶液流速对QNCs粒径的影响，分别设定**1**溶液流速为0.025、0.033、0.05、0.08、0.10、0.15、0.20 mL/min，其他条件如“**2.1**”项下，制备QNCs。取制备的QNCs混悬液适量，用水稀释10倍后通过粒径仪在“size only SOP”模式下检测粒径。结果（图2）表明，随着**1**溶液流速的增加，QNCs的粒径先增大后减小。当**1**溶液的流速较低（0.025 mL/min）时，反溶剂相的流速相对较高，此时微通道内的过饱和度较高，药物结晶过程中成核占据主导，且用于晶核生长的**1**也供应不足，有利于形成较小的QNCs[10]。当**1**溶液流速较大（0.20 mL/min）时，反溶剂相的流速相对降低，导致体系内的过饱和度较低，不利于药物晶体的成核和生长，因此，此时获得的药物晶体的粒径也较小。当**1**溶液流速为0.05～0.08 mL/min时，体系内过饱和度适中，有利于药物晶体的成核和生长，产生了较大粒径



A—微流控设备示意图；B—芯片照片；C—微流控通道显微照片（×400）。

1—**1** 溶液相；2—反溶剂相；3—QNCs 混悬液出口。

图 1 采用 Y 形微流控芯片制备 QNCs 的示意图

Fig.1 Schematic Diagrams of the Preparation of the QNCs Using a Y-junction Microchannel Chip

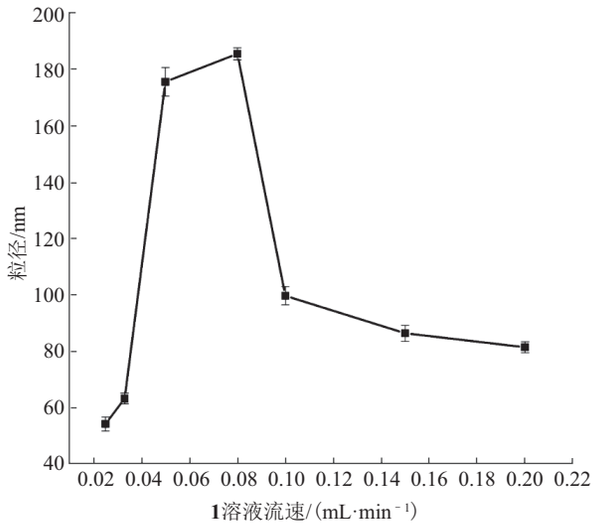


图 2 1 溶液流速对 QNCs 粒径的影响（*n*=3）

Fig.2 Effect of **1** Solution Flow Rate on QNCs Size (*n*=3)

的 QNCs。

2.2.2 反溶剂相流速的影响

为了考察反溶剂相流速对 QNCs 粒径的影响，分别设定反溶剂相流速为 0.05、0.10、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35 mL/min，**1** 溶液流速 0.05 mL/min，其他条件按“**2.1**”项下，制备 QNCs，并检测粒径。结果（图 3）显示，随着反溶剂相流速增加，粒径先增大后减小。在微通道内，**1** 溶液相和反溶剂相通过界面层扩散、混合，过饱和度驱动 NCs 的成核和生长[11]。反溶剂相流速较低（0.05 ～ 0.15 mL/min）时，随着反溶剂相流速增加，微通道中 **1** 溶液的质量分数降低，产生较低的过饱和度，此时未能形成晶核的溶质会促进 NCs 的生长，导致产生粒径较大的 QNCs。反溶剂相流速较高（0.20 ～ 0.35 mL/min）时，过饱和度随反溶剂流速的增加而增大[12]，此时高过饱和度诱导药物快速成核的作用占据了主导地位，更多药物倾向于成核，用于晶核生长的药物减少[13]，从而导致产生的 QNCs 粒径减小。

2.2.3 **1** 溶液浓度的影响

分别配制质量浓度为 1、2、4、6、8 mg/mL 的 **1** 溶液，按“**2.1**”项下方法制备 QNCs，并检测粒径，考察 **1** 溶液浓度对 QNCs 粒径的影响。结果（图 4）显示，随着 **1** 溶液浓度增加，QNCs 的粒径呈先减小再增大的变化趋势。根据均相成核理论，高药物浓度导致的高过饱和度有利于大量晶核的形成[14]。在较低的药物浓度范围内，更多的晶核形成意味着获得粒径更小的 QNCs。但是，当 **1** 浓度较大时，体系内的成核数量已经达到上限，更多的药物将作用于晶核的生长，会增加 QNCs 粒径。另外，在较高的药物浓度下，溶液黏度也较高，

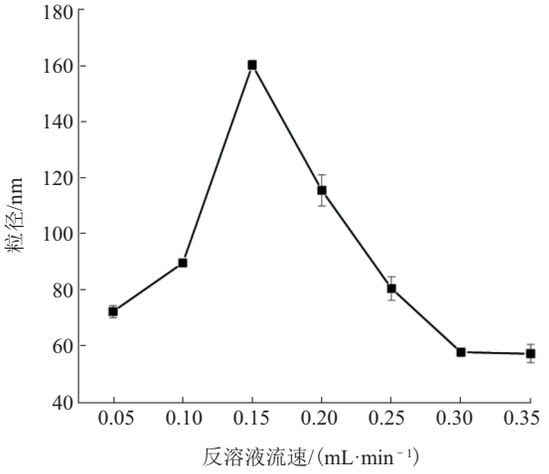


图 3　反溶剂流速对 QNCs 粒径的影响（*n*=3）

Fig.3　Effect of Anti-solvent Phase Flow Rate on QNCs Size（*n*=3）

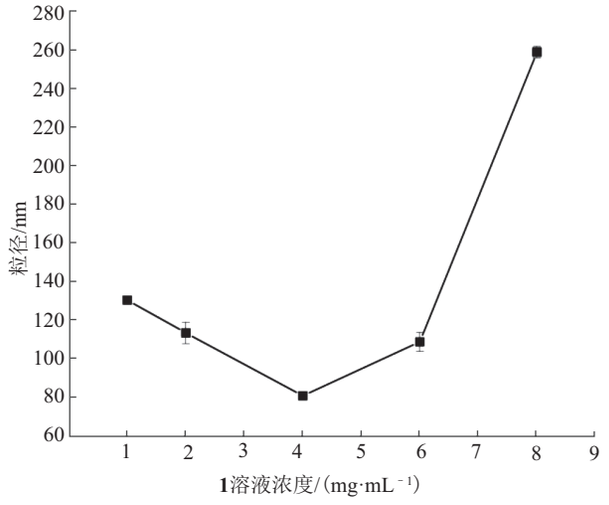


图 4　1 溶液浓度对 QNCs 粒径的影响（*n*=3）

Fig.4　Effect of **1** Concentration on QNCs Size（*n*=3）

而高黏度会降低扩散速度[15]，从而在体系内产生不均匀的过饱和度，减少成核数目，导致更多的药物用于晶核生长，最终产生较大的 QNCs 颗粒。

综上所述，在采用微流控技术制备药物 NCs 时，可通过控制流速和药物溶液浓度的方法，获得目标粒径产品。与传统的溶剂 - 反溶剂方法要经过“混合 - 搅拌 - 沉淀”等步骤制备药物 NCs 相比，微流控技术特有的流速可控性和稳定性使其具有更好的工艺可控性和重现性。

2.3　体外分析与表征

2.3.1　TEM 观察和粒径检测

取“**2.1**”项下制得的 QNCs 混悬液适量，用水稀释 10 倍后，通过粒径仪在“size only SOP”模式下测得平均粒径为（79.23±0.45）nm，PDI 为（0.144±0.008），可见粒度分布较窄。采用 TEM 对样品进行形貌观察。由于有机样品导电性差，在 TEM 测量前需要对样品进行阴性染色。用质量浓度 2% 的磷钨酸水溶液对 QNCs 负染，然后滴入铜网格，在室温下干燥，于 20 ～ 200 kV 加速电压下进行 TEM 观察。所得 TEM 图像（图 5）显示，制得的 QNCs 为表面光滑的球形颗粒，且粒径分布较均匀。

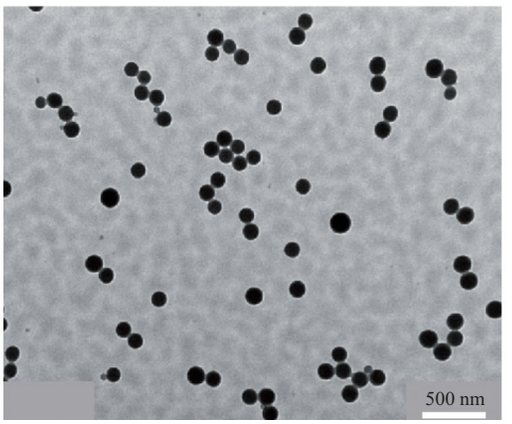


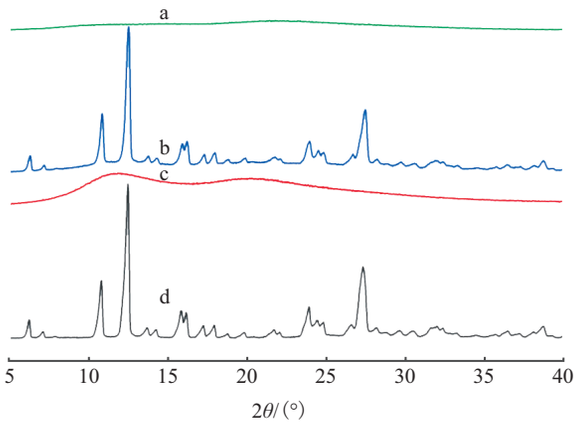
图 5　QNCs 的 TEM 图像（×25 000）

Fig.5　TEM Images of QNCs（×25 000）

2.3.2　晶型检测

采用 PXRD 仪对 **1**、PVP K30、QNCs 以及 **1** 和 PVP-K30（质量比 1 ∶ 1）的物理混合物粉末进行检测，以分析样品的晶型。测试条件为：辐射源 Cu K_α 辐射，电流 40 mA，电压 40 kV，扫描速度 5（°）/min，扫描范围 5° ～ 40°。结果如图 6 所示，**1** 原料药存在高强度的晶体衍射峰，提示其为晶体结构。**1** 和 PVP K30 的物理混合物存在和 **1** 相同的特征衍射峰，表明单纯的物理混合未改变 **1** 的晶体结构。然而，QNCs 和 PVP K30 的衍射图谱则相对平坦，未见明显的晶体衍射峰，表明 **1** 制备成 QNCs 后，晶型发生了转变。

采用 DSC 仪分析样品的热性能，以评价纳米

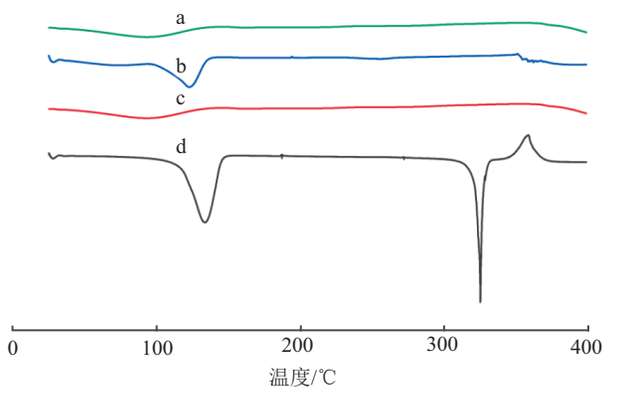


a—QNCs；b—物理混合物；c—PVP K30；d—**1**。

图 6 不同样品的 PXRD 谱图

Fig.6 PXRD Patterns of Different Samples

化前后 **1** 内部结构的变化。以氧化镁作为标准参考物质，扫描温度范围为 40 ～ 400 ℃，升温速率为 10 ℃ /min。取上述 4 种样品进行测定，所得 DSC 曲线如图 7 所示。结果显示，**1** 在 135.35 ℃和 324.85 ℃处存在 2 个明显的吸热融熔峰。没有观察到 PVP K30 有明显的吸热融熔峰，符合一般高分子材料的特征。物理混合物在 123.65 ℃处存在一个吸热融熔峰，可能是 **1** 晶体的信号。而 QNCs 的 DSC 曲线不存在特征吸热融熔峰。结合 PXRD 结果，进一步说明 QNCs 中的 **1** 为无定型态，类似结果也出现在其他研究成果 [16] 当中。有研究 [17] 显示，



a—QNCs；b—物理混合物；c—PVP-K30；d—**1**。

图 7 不同样品的 DSC 曲线

Fig.7 DSC Curves of Different Samples

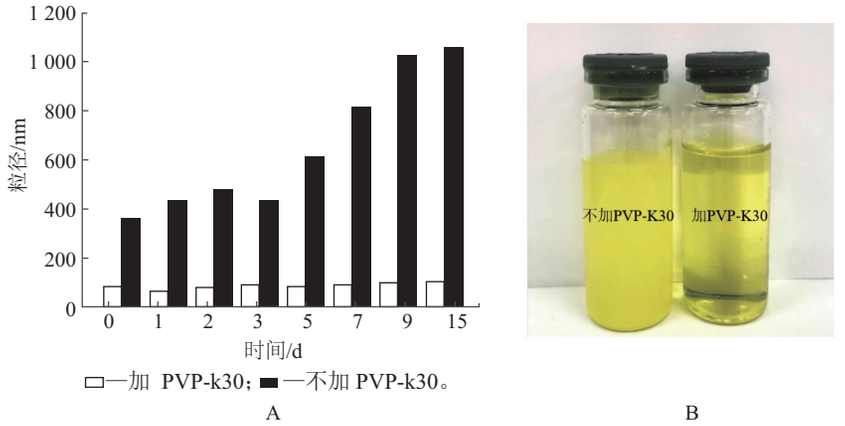
难溶性药物转变为无定型态后能显著提高溶解度和溶出速率，有利于口服生物利用度的提高。所以，本研究所制备的 QNCs 有望提高 **1** 的口服生物利用度。

2.3.3 稳定性

分别以 PVP K30（5 mg/mL，稳定剂）水溶液和纯水为反溶剂相，按“**2.1**”项下方法制备 QNCs。所得制品于 －4 ℃保存，并分别在 0、1、3、5、7、9、12、15 d 时取样，检测 QNCs 的粒径，以评价 QNCs 混悬液的稳定性。结果如图 8 所示，加入 PVP K30 的 QNCs 混悬液的粒径在 15 d 内基本没有发生变化；而不添加 PVP K30（以纯水为反溶剂相）的 QNCs 混悬液的粒径大小则逐渐增大，且出现显著的聚沉现象。上述结果表明，稳定剂 PVP K30 的存在对稳定 QNCs 的粒径是必要的，它能使制备的 NCs 保持良好的物理稳定性 [18]。

2.3.4 体外溶出度

参照 2020 年版 ChP 四部通则 0931（桨法），测定 QNCs 的体外溶出度。分别称取 **1**（10 mg）、物理混合物（**1** 和 PVP-K30 质量比 1 ∶ 1，相当于 **1** 10 mg）和 QNCs 冻干粉（相当于 **1** 10 mg）置装有的溶出介质（0.01 moL/L PBS，pH 7.4）900 mL 的溶出杯中；设定桨转速为 100 r/min、温度为（37.0±0.5）℃，进行溶出试验。分别于 5、10、15、20、30、40、60、90、100、120 min 时取样 5 mL（并补充同温、等量溶出介质 5 mL），经 0.22 μm 微孔膜过滤后采用紫外分光光度计在 373 nm 波长处测定吸光度值，采用外标法计算样品中 **1** 的含量。体外溶出度结果如图 9 所示，QNCs 的溶出率在 20 min 内达到 29.41％，而此时 **1** 的溶出率仅为 1.82％。30 min 后，QNCs 的溶出总量超过了 50％，而 **1** 的溶出总量还不到 5％。体外溶出度试验结果表明，本研究制备的 QNCs 相比于 **1** 具有更好的溶出性能。该结果与其他研究 [19] 结果类似。由 PVP K30 与 **1** 物理混合物的溶出曲线可知，物理混合的 PVP K30 并不会显著改善 **1** 的溶出。因此，QNCs 溶出性能的改善，可能是因为粒径的减小，以及 **1** 转变为无定型态 [8]。



A—QNCs 混悬液放置 15 d 期间的粒径图（n=3）；B—QNCs 混悬液放置 3 d 实物图。

图 8　QNCs 的稳定性考察结果

Fig.8　Results of Stability Investigation of QNCs

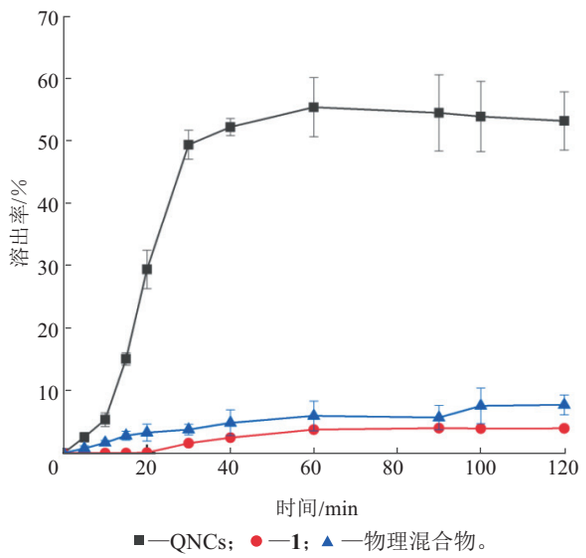


图 9　QNCs、物理混合物和 1 的溶出曲线（n=3）

Fig.9　Dissolution Curves of QNCs, Physical Mixtures and **1**（n=3）

2.4　大鼠体内药动学研究

2.4.1　含量测定

色谱条件：色谱柱 InterSustain C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.1%磷酸水溶液（体积比 80 ∶ 20），等度洗脱；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 373 nm；进样量 20 μL。

血浆样品的处理：取大鼠血浆样品 200 μL，依次加入 49.60 μg/mL 的山柰酚（内标）溶液 50 μL、质量分数 25%的盐酸 200 μL，涡旋 90 s 混匀，置 90 ℃水浴中加热 15 min，冷却后加无水乙醇 350 μL，涡旋 90 s，离心（7 104×g）10 min，取上清液为血浆样品。

空白血浆和含药血浆的色谱图如图 10 所示，说明该色谱条件可用于 **1** 的含量测定。以 **1** 质量浓度（c）为横坐标、**1** 峰面积与山柰酚的峰面积比值（Y）为纵坐标进行线性回归。结果表明，**1** 质量浓度为 2 ～ 35 μg/mL 时，c 与 Y 线性关系良好，回归方程为 Y=0.059c+0.028 5，R^2=0.999 7。

2.4.2　动物试验

取雄性 SD 大鼠 16 只，随机分为 2 组，每组 8 只，试验前 12 h 禁食、不禁水。2 组大鼠分别以 100 mg/kg 的剂量灌胃给予 QNCs 混悬液或 **1** 混悬液，于给药后 0.033、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 时眼眶取血 0.5 mL，置于肝素钠浸润过的 1.5 mL 离心管内，离心（3 301×g）15 min，分离血浆，按“**2.4.1**”项下方法处理后进样分析，计算 **1** 的血药浓度，绘制血药浓度 - 时间曲线，结果如图 11 所示。

采用 DAS 2.0 软件分析主要药动学参数，QNCs 组大鼠的血药浓度的 t_{max} 为（0.5±0.28）h，c_{max} 为（30.39±5.07）μg/mL，$AUC_{0\to\infty}$ 为（220.725±9.65）h·mg/L。相应的 **1** 原料药组各时间点血药浓度的检测结果几乎为零，提示游离 **1** 口服几乎不吸收或者很少吸收，血药浓度低于检测限。

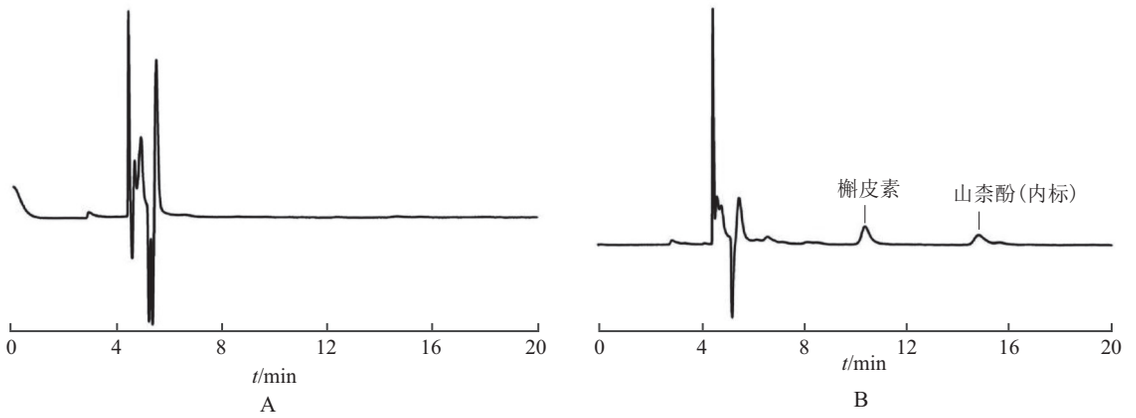


图 10 空白血浆（A）、含药血浆（B）的 HPLC 图

Fig.10 HPLC Patterns of Blank Plasma（A）, and Plasma Sample（B）

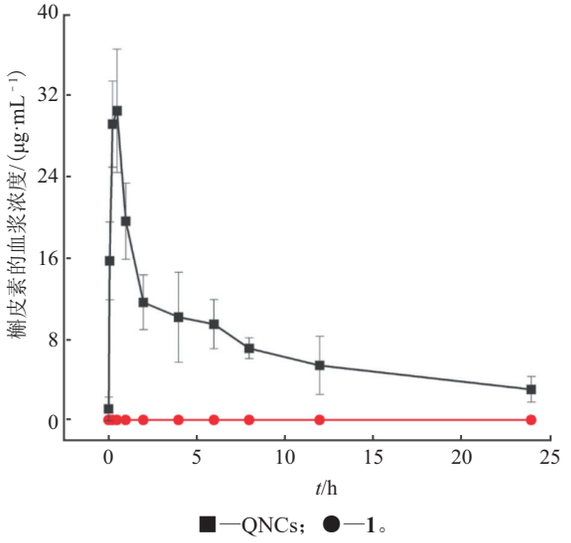


图 11 灌胃给予 QNCs 或 1 后大鼠的血药浓度 - 时间曲线（*n*=8）

Fig.11 Plasma Drug concentration-time Curves of **1** in Rats after Orally Administrated of QNCs or **1** (*n*=8)

推测主要原因为 **1** 水溶性极差，导致未经纳米化处理的 **1** 难以经胃肠道黏膜吸收，且 HPLC 仪紫外检测器的最低检测限有限 [20]。药动学试验结果显示，**1** 纳米化后生物利用度显著提高，与其他研究 [21] 结果一致。

3 总结与展望

本研究采用微流控技术在直径为 100 μm 的 Y 形管路芯片中制得了 QNCs，并考察了溶液相流速、反溶剂相流速以及 **1** 浓度对 QNCs 粒径的影响。结果显示，该方法可通过在合理范围内优化和设定工艺参数，制备理想粒径范围的 QNCs。PXRD 和 DSC 分析结果显示，在纳米化过程中，**1** 的晶体结构发生了转变，QCNs 中的 **1** 转变为无定型态。体外溶出试验结果显示，与 **1** 相比，QNCs 在溶出性能方面得到显著改善。大鼠体内药动学试验结果也表明，**1** 制成 QNCs 后的其口服生物利用度得到了显著提高。胡菲等 [21] 采用介质研磨法制备 QNCs，制品平均粒径为 200 nm，体外溶出度较原料药提高了 2.40 倍。本研究制备的 QNCs 平均粒径为 79.23 nm，体外溶出率较原料药提高了 10 倍。由此可知，微流控技术制备的 NCs 粒径更小，在改善 **1** 溶出度方面具有更好的效果。综上所述，微流控技术可制备出粒径较小、形貌均匀和性质稳定的 NCs，在提高难溶性药物的溶出度和口服生物利用度方面具有显著优势，因而在药物纳米化工艺方面具有良好的应用前景。

参考文献：

[1] QIAO Y H, CAO Y P, YU K K, *et al*. Preparation and antitumor evaluation of quercetin nanosuspensions with synergistic efficacy and regulating immunity [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119830.

[2] 白 云, 孙艳雪, 刘丝露, 等. 槲皮素纳米给药系统对肿瘤细胞的生物学效应与体内安全性研究 [J]. 药物生物技术, 2022, **29**(6): 551-556.

[3] 刘晓雪, 龚俊波, 魏振平. 纳米晶体技术及其提升水难

溶药物药理学功效的研究进展[J]. 药学学报, 2021, **56**(12): 3431-3440.

[4] GARG S, HEUCK G, IP S, *et al*. Microfluidics: a transformational tool for nanomedicine development and production[J]. *J Drug Target*, 2016, **24**(9): 821-835.

[5] JAHN A, VREELAND W N, GAITAN M, *et al*. Controlled vesicle self-assembly in microfluidic channels with hydrodynamic focusing[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**: 2674-2675.

[6] 袁　洲, 刘　洁, 杨亚妮, 等. 微流控技术制备纳米制剂的研究与应用前景[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(4): 440-450.

[7] KHAN J, BASHIR S, KHAN M A, *et al*. Fabrication and characterization of dexibuprofen nanocrystals using microchannel fluidic rector[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, **12**: 2617-2626.

[8] 张乾霞, 娄金婷, 周　月, 等. 微通道反应器内纳米头孢呋辛酯制备工艺优化[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2011, **38**(1): 15-20.

[9] 张正涛, 陈朝会, 何荣祥. 基于微流控技术的纳米粒子合成自动化装置[J]. 纳米技术, 2022, **12**(4): 283-287.

[10] CHEN J F, ZHOU M Y, SHAO L, *et al*. Feasibility of preparing nanodrugs by high-gravity reactive precipitation[J]. *Int J Pharm*, 2004, **269**(1): 267-274.

[11] ALI H S M, YORK P, BLAGDEN N. Preparation of hydrocortisone nanosuspension through a bottom-up nanoprecipitation technique using microfluidic reactors[J]. *Int J Pharm*, 2009, **375**(1/2): 107-113.

[12] HAMDALLAH S I, ZOQLAM R, ERFLE P, *et al*. Microfluidics for pharmaceutical nanoparticle fabrication: the truth and the myth[J]. *Int J Pharm*, 2020, **584**: 119408.

[13] RAHIMI M, VALEH-E-SHEYDA P, RASHIDI H. Statistical optimization of curcumin nanosuspension through liquid anti-solvent precipitation (LASP) process in a microfluidic platform: Box-Behnken design approach[J]. *Korean J Chem Eng*, 2017, **34**: 3017-3027.

[14] KAKRAN M, SAHOO N G, LI L, *et al*. Fabrication of drug nanoparticles by evaporative precipitation of nanosuspension[J]. *Int J Pharm*, 2010, **383**(1/2): 285-292.

[15] ZHANG H X, WANG J X, ZHANG Z B, *et al*. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process[J]. *Int J Pharm*, 2009, **374**(1/2): 106-113.

[16] Gao L, Liu G, Wang X, *et al*. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology[J]. *Int J Pharm*, 2011, **404**(1/2): 231-237.

[17] 陈颖翀, 周伟成, 雷方方, 等. 基于药物晶型结构改善中药活性成分理化特性与功效的研究进展与思考[J]. 药学学报, 2021, **56**(8): 2059-2069.

[18] 彭一凡, 王增明, 王荣荣, 等. 姜黄素口服纳米晶胶囊的制备及体内外评价[J]. 中国药科大学学报, 2021, **52**(2): 211-218.

[19] 卢　贞. 槲皮素纳米结晶混悬剂的研究[D]. 济南: 山东大学硕士学位论文, 2010.

[20] 吴东方, 张　蕾, 张四平. 槲皮素在大鼠血浆及组织中的分布[J]. 中国医院药学杂志, 2008, **28**(21): 1822-1824.

[21] 胡　菲, 沈成英, 申宝德, 等. 不同稳定剂对槲皮素纳米晶体外溶出及大鼠体内口服药动学的影响[J]. 中草药, 2021, **52**(21): 6485-6492.