星点设计-效应面法优化姜黄素正负离子纳米结构脂质载体处方

刘碧林[1]，石明芯[1]，朱照静[2]，晏声蕾[1]，张景勋[1*]

1. 重庆医科大学 重庆药物高校工程研究中心，重庆 400016
2. 重庆医药高等专科学校，重庆 401331

摘 要：目的 采用星点设计-效应面法（CCD-RSM）筛选姜黄素（Cur）正负离子纳米结构脂质载体（Cur-CNLC）最佳处方。**方法** 采用薄膜分散-超声乳化法制备 Cur-CNLC，分别以固体脂质质量（X_1）、液体脂质质量（X_2）、卵磷脂质量（X_3）和混合表面活性剂用量（X_4）为考察对象，以包封率（Y_1）和脂质载药量（Y_2）为考察指标，根据 CCD 原理和多元线性回归及二项式拟合建立指标与因素之间的数学关系，经 RSM 预测最优处方。**结果** 按最优处方制备的 Cur-CNLC 包封率为（94.38±2.67）%，与预测值的偏差为 1.23%；脂质载药量为（6.93±0.39）%，与预测值的偏差为 2.62%；平均粒径为（235.9±9.6）nm，多分散指数（PDI）为 0.272±0.017，Zeta 电位为（−28.40±0.35）mV。**结论** 采用 CCD-RSM 优化的 Cur-CNLC，包封率高，稳定性好，方法可靠。

关键词：姜黄素；正负离子纳米结构脂质载体；星点设计-效应面法；薄膜分散-超声乳化法；包封率；载药量

中图分类号：R283.6 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2016)19 - 3401 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.19.009

Optimization of preparation of curcumin-catanionic nanoparticles lipid carriers by central composite design-response surface methodology

LIU Bi-lin[1], SHI Ming-xin[1], ZHU Zhao-jing[2], YAN Sheng-lei[1], ZHANG Jing-qing[1]

1. Chongqing Research Center for Pharmaceutical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
2. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of curcumin-catanionic nanoparticles lipid carriers (Cur-CNLC) by central composite design-response surface methodology (CCD-RSM). **Methods** Cur-CNLC were prepared by film dispersion-ultrasonic emulsifying method. A four factor, five-level central composite design was employed, with the solid lipid quality (X_1), liquid lipid quality (X_2), lecithin quality (X_3), and mixed surfactant concentration (X_4) as the independent variables. The dependent variables were the entrapment efficiency (Y_1) and drug loading (Y_2). The data were simulated using multi-linear equation and second-order polynomial equation, the possibly optimal formulation was predicted by response surface method. **Results** The entrapment efficiency, drug loading, average particle size, polydispersity, and Zeta potential of the Cur-CNLCs prepared under the optimized conditions were (94.38 ± 2.67)%, (6.93 ± 0.39)%, (235.9 ± 9.6) nm, 0.272 ± 0.017, and (−28.40 ± 0.35) mV, respectively. The bias between the measured values and the predicted ones is less than 5%. **Conclusion** The CCD-RSM is effective and suitable for optimizing the formulation of Cur-CNLC.

Key words: curcumin; catanionic nanoparticles lipid carriers; central composite design-response surface methodology; solvent emulsification-evaporation method; entrapment efficiency; drug loading

姜黄素（curcumin，Cur）是传统中药姜黄 *Curcumae Longae Rhizoma* 中的主要有效成分，具有抗癌[1-3]、抗炎[4]等广泛的药理作用，但由于其易降解，水溶性极差等不利因素导致其人体生物利用度极低，严重限制了其在临床上的广泛应用，故如何利用新的载药系统提高 Cur 的生物利用度成了研究

收稿日期：2016-02-27

基金项目：重庆市科委资助项目（cstc2015jcyjBX0027）

作者简介：刘碧林（1983—），女，硕士，现就职于重庆化工职业学院，研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: 13883934106 E-mail: nalanlinruo@126.com

***通信作者** 张景勋，女，教授，研究生导师，从事药物新剂型与新技术研究。Tel: 13320359206 (023)68485161 E-mail: zjqrae01@163.com

者们关注的重点。纳米结构脂质载体是将药物吸附或包裹于脂质膜中制成的新一代纳米粒给药系统，具有可避免药物的降解或泄漏以及良好的靶向性等优点，对于提高难溶性药物生物利用度和作用时间均有较好的表现[5]，是目前的研究热点之一。

星点设计-效应面法（central composite design-response surface methodology，CCD-RSM）是国内外常用的实验设计优化方法[6-9]，其结果可用集数学和统计学方法于一体的效应面法（RSM）进行优化，利用实验设计并通过实验得到一定数据，采用多元 2 次方程来拟合因素和效应值之间的函数关系，通过对回归方程的分析来寻求最优处方，解决多变量问题。与正交设计法相比，可以评价指标和因素间的非线性关系，使用方便，条件预测性好，预测实验结果接近实际实验结果，因此本实验拟通过 CCD-RSM 优化 Cur 正负离子纳米结构脂质载体（Cur-catanionic nanoparticle lipid carries，Cur-CNLC）处方[10-12]，并对其理化性质进行研究，为进一步将 Cur-CNLC 制成口服制剂或注射制剂提供实验依据。

1 仪器与材料

Cur，质量分数 98%，陕西森弗生物制药有限责任公司；卵磷脂，生化试剂级，国药集团化学试剂有限公司；葡聚糖凝胶 G-50，上海凯友生物技术有限责任公司；单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、十六烷基三甲基溴化铵，分析纯，成都科龙试剂化工试剂厂；棕榈酸异丙酯，分析纯，嘉兴市精博化学品有限公司；其余试剂均为分析纯。

微孔滤膜，0.45 μm，天津市津腾实验设备有限公司；T-6 新世纪紫外分光光度计，北京普析通用仪器有限责任公司；RE-52AA 旋转蒸发器，上海亚荣生化仪器厂；KQ2200B 型超声清洗仪，昆山市超声仪器公司；Mettler Toledo AB 204 S 电子分析天平，瑞士梅特勒-托利多公司；Design expert 8.0，美国 Stat-Ease 公司；Nano-ZS90 型马尔文粒径测定仪，英国马尔文公司；Hitachi-7500 透射电镜，日本日立公司。

2 方法与结果

2.1 Cur-CNLC 的制备

2.1.1 影响因素试验 纳米结构脂质载体制备的影响因素主要有药物质量、固体脂质质量（单硬脂酸甘油酯）、液体脂质质量（棕榈酸异丙酯）、卵磷脂质量、表面活性剂种类和质量等。通过单因素试验考察发现当药物 Cur 的质量为 10 mg，固体脂质质量在 50～150 mg，液体脂质质量在 20～80 mg，卵磷脂质量在 50～150 mg，表面活性剂为阴阳离子混合表面活性剂（十二烷基硫酸钠和十六烷基三甲基溴化铵）在 75～225 μmol 且物质的量比为 2∶1 时，形成的纳米粒大小均一、分散均匀。

2.1.2 Cur-CNLC 的制备 将主药 Cur 和处方量固体脂质、液体脂质和卵磷脂置于圆底烧瓶中，加入适量乙醇，超声溶解后，旋转蒸发掉有机溶剂，在瓶壁形成浅黄色均匀薄膜。另将处方量混合表面活性剂溶于 10 mL 纯水中，将其加入圆底烧瓶，超声 10 min 后得到黄色混悬液，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得 Cur-CNLC[13]。

2.2 包封率和载药量的测定

精密称取 Cur 对照品适量，用 95%乙醇溶解，制备得质量浓度为 100 mg/L 的 Cur 储备液，吸取 Cur 储备液适量并用 95%乙醇稀释适当倍数配制成质量浓度（C）分别为 1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5 mg/L 的系列对照品溶液，在 426 nm 处测定吸光度（A）值，结果 Cur 在 1.5～4.5 mg/L 与 A 值呈良好的线性关系，回归方程为 A＝0.154 3 C－0.000 3，r＝0.999 8；精密吸取 Cur 储备液适量，用 95%乙醇稀释制得质量浓度分别为 4.2、3.5、2.8 mg/L 的对照品溶液，高、中、低 3 个质量浓度的溶液日内、日间精密度良好，RSD 分别为 0.31%、0.28%、0.79%和 0.74%、0.56%、1.22%；精密量取 Cur-CNLC 制剂和 Cur 储备液适量，用 95%乙醇稀释制得质量浓度分别为 4.18、3.83、3.47 mg/L 的溶液，测得平均回收率为 98.2%，RSD 为 1.4%，精密度和回收率均符合方法学要求。

采用葡聚糖凝胶法测定纳米粒的包封率。精密移取 Cur-CNLC 1 mL，沿色谱柱内壁缓缓加入凝胶柱中，上样完毕后，用纯水做洗脱剂，收集的洗脱液中，将有乳光的洗脱液合并，取 0.5 mL 合并的洗脱液至 10 mL 量瓶中，用无水乙醇破乳并稀释至刻度，在 426 nm 处测定 A 值，计算 Cur-CNLC 中包封的 Cur 质量；另取 Cur-CNLC 制剂 0.5 mL 至 50 mL 量瓶中，用 95%乙醇破乳并稀释至刻度，在 426 nm 处测定 A 值，计算 Cur-CNLC 中 Cur 总量。根据包封率计算公式：包封率＝$m_{\text{包封药量}}/m_{\text{总药量}}$，其中 $m_{\text{总药量}}$ 为 1 mL 制剂中含有的总药量，$m_{\text{总药量}}=C_{\text{Cur-CNLC}}\times V$，$V$＝1 mL，$C_{\text{Cur-CNLC}}$ 指 Cur-CNLC 制剂中 Cur 质量浓度，用分光光度法测定，$m_{\text{包封药量}}$为凝胶柱法用

1 mL 制剂测定包封率时 Cur-CNLC 中包封药物 Cur 的量，计算 Cur-CNLC 中 Cur 包封率。根据脂质载药量计算公式，测定 Cur-CNLC 的脂质载药量。

$$载药量 = m_{总药量}/m'$$

其中 m'为固体脂质投药量与液体脂质投药量之和

2.3 CCD-RSM 优化处方

在 Cur 投药量为 10 mg 时，选择对 Cur-CNLC 性质影响较显著的 4 个因素：固体脂质质量（X_1）、液体脂质质量（X_2）、卵磷脂质量（X_3）和混合表面活性剂（X_4）作为考察对象，在 5 个水平上进行优化研究，以包封率（Y_1）及脂质载药量（Y_2）为评价指标安排试验，因素水平及试验结果见表 1。

2.3.1 二次回归方程的建立 采用实验软件对表 1 中数据进行拟合分析，得到的二次多元回归模型为 $Y_1 = 88.9 - 12.09\ X_1 + 8.23\ X_2 + 3.15\ X_3 + 2.06\ X_4 - 5.89\ X_1X_2 + 5.66\ X_1X_3 + 1.36\ X_1X_4 + 4.90\ X_2X_3 - 4.42\ X_2X_4 - 2.16\ X_3X_4 - 5.29\ X_1^2 - 16.71\ X_2^2 - 32.01\ X_3^2 - 9.18\ X_4^2$，$R^2 = 0.948\ 5$；$Y_2 = 5.05 - 0.84\ X_1 - 0.39\ X_2 + 0.70\ X_3 + 0.86\ X_4 - 0.31\ X_1X_2 - 0.36\ X_1X_3 - 0.49\ X_1X_4 + 0.48\ X_2X_3 - 0.28\ X_2X_4 - 0.29\ X_3X_4 - 0.057\ X_1^2 - 0.54$

表 1 CCD-RSM 优化 Cur-CNLC 处方的组合和响应值 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 1 Composition and observed responses in CCD-RSM for Cur-CNLC ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

试验号	X_1/mg	X_2/mg	X_3/mg	X_4/μmol	Y_1/%	Y_2/%
1	70.24 (−1)	32.14 (−1)	70.24 (−1)	105.00 (−1)	41.97±2.26	2.21±0.31
2	129.76 (+1)	32.14	70.24	105.00	12.03±1.30	3.01±0.15
3	100.00 (0)	50.00 (0)	100.00 (0)	150.00 (0)	89.03±1.33	4.67±0.40
4	129.76	67.86 (+1)	70.24	195.00 (+1)	38.69±4.49	1.42±0.43
5	100.00	20.00 (−1.68)	100.00	150.00	29.58±4.38	3.89±0.31
6	129.76	67.86	129.76 (+1)	195.00	45.92±2.39	3.03±0.21
7	129.76	67.86	70.24	105.00	40.13±2.11	1.08±0.23
8	70.24	67.86	129.76	105.00	79.15±1.76	5.03±0.63
9	100.00	50.00	100.00	150.00	89.08±1.00	4.89±0.15
10	129.76	32.14	129.76	105.00	48.51±3.29	3.13±0.34
11	100.00	50.00	100.00	75.00 (−1.68)	62.87±2.02	2.49±0.02
12	129.76	67.86	129.76	105.00	51.06±3.78	2.90±0.45
13	100.00	80.00 (+1.68)	100.00	150.00	61.16±2.53	3.17±0.30
14	70.24	67.86	70.24	105.00	85.42±1.71	2.07±0.23
15	70.24	32.14	129.76	105.00	55.39±5.06	4.13±0.21
16	70.24	32.14	129.76	195.00	57.00±2.92	6.75±0.33
17	70.24	67.86	129.76	195.00	70.94±4.11	6.48±0.55
18	70.24	67.86	70.24	195.00	85.72±5.85	4.54±0.36
19	129.76	32.14	70.24	195.00	35.97±4.26	5.15±0.23
20	100.00	50.00	100.00	150.00	89.25±3.91	5.12±0.12
21	50.00 (−1.68)	50.00	100.00	150.00	96.29±2.14	5.98±0.53
22	100.00	50.00	100.00	225.00 (+1.68)	70.37±2.04	5.65±0.31
23	129.76	32.14	129.76	195.00	63.86±4.93	3.27±0.20
24	150.00 (+1.68)	50.00	100.00	150.00	58.77±4.63	3.78±0.39
25	100.00	50.00	100.00	150.00	85.78±3.21	4.89±0.17
26	100.00	50.00	50.00 (−1.68)	150.00	88.73±0.64	2.29±0.10
27	100.00	50.00	100.00	150.00	85.79±2.08	5.74±0.33
28	100.00	50.00	100.00	150.00	85.98±3.19	4.98±0.54
29	100.00	50.00	150.00 (+1.68)	150.00	84.98±2.79	5.91±0.36
30	70.24	32.14	70.24	195.00	58.30±6.65	6.20±0.09

$X_2^2-0.33\,X_3^2-0.34\,X_4^2$，$R^2=0.910\,7$。

2.3.2　方差分析和显著性检验　2 个拟合方程的 R^2 分别为 0.948 5 和 0.910 7，说明设计模型拟合程度良好，可用此模型对 Cur-CNLC 的处方进行分析和预测。从表 2 回归系数的显著性检验可知：模型 Y_1 中 X_1、X_2、X_1X_2、X_1X_3、X_1^2 达到极显著（$P<0.01$），X_3、X_4、X_2X_3、X_2X_4 显著（$P<0.05$），其他项不显著；模型 Y_2 中 X_1、X_3、X_4、X_1X_4 达到极显著（$P<0.01$），X_2、X_1X_2、X_1X_3、X_2X_3、X_2X_4、X_3X_4、X_3^2、X_4^2 显著（$P<0.05$），其他项不显著。

表 2　回归系数的显著性检验

Table 2　Significance of coefficients in regression equations

参数	Y_1		Y_2		参数	Y_1		Y_2	
	系数	P 值	系数	P 值		系数	P 值	系数	P 值
截距	88.90	＜0.000 1*	5.05	＜0.000 1*	X_2X_3	−4.90	0.001 3	0.48	0.0010
X_1	−12.09	＜0.000 1*	−0.84	＜0.000 1*	X_2X_4	−4.42	0.002 9	−0.28	0.029 3
X_2	8.23	＜0.000 1*	−0.39	0.001 4	X_3X_4	−2.16	0.103 5	−0.29	0.026 3
X_3	3.15	0.010 0	0.70	＜0.000 1*	X_1^2	−5.29	0.000 6*	−0.06	0.062 7
X_4	2.60	0.028 0	0.86	＜0.000 1*	X_2^2	−16.71	＜0.000 1*	−0.54	0.000 3*
X_1X_2	−5.89	0.000 3*	−0.31	0.017 9	X_3^2	−2.01	0.124 5	−0.33	0.011 2
X_1X_3	5.66	0.000 4*	−0.36	0.0080	X_4^2	−9.18	＜0.000 1*	−0.34	0.009 3
X_1X_4	1.36	0.293 4	−0.49	0.000 8*					

*$P<0.001$

2.3.3　效应面分析预测与处方优化　根据拟合所得二项式方程，绘制效应指标包封率与脂质载药量与其中 2 个自变量的三维效应面图（另外 2 个自变量设为中心点值），结果分别见图 1 和图 2。

综合以上三维效应面图的结果，将各个较优区域进行重叠后，发现制备 Cur-CNLC 的优化处方范围是：固体脂质质量最优范围为 70～100 mg；液体脂质质量的最优范围为 40～60 mg，乳化剂质量的最优范围为 80～150 mg；混合表面活性剂的用量为为 110～190 μmol。

2.3.4　最优处方验证　根据 CCD-RSM 结果，得到的预测最优处方为 $X_1=70.24$ mg，$X_2=54.07$ mg，$X_3=117.35$ mg，$X_4=168.77$ μmol。按最优处方制备 3 批 Cur-CNLC，其包封率和载药量见表 3。从表 3 可知实验观察值和模型预测值比较接近，偏差的绝对值均小于 5%，说明模型的预测性良好，拟合的

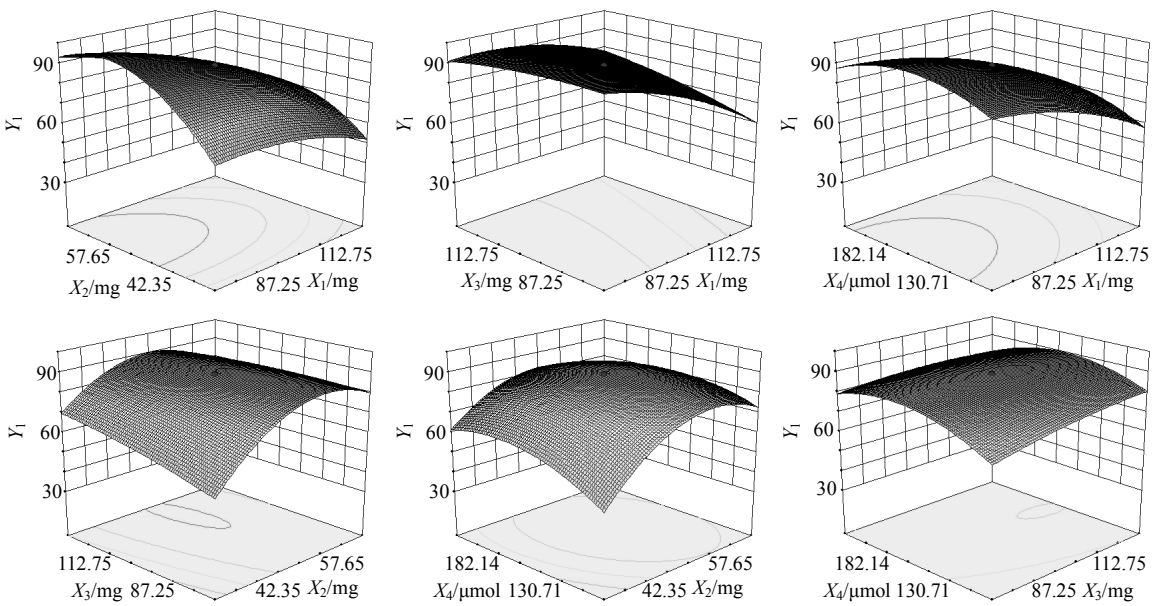

图 1　各因素对 Y_1 影响的三维效应面图

Fig. 1　3D-Response surface plot of effects of each factor on Y_1

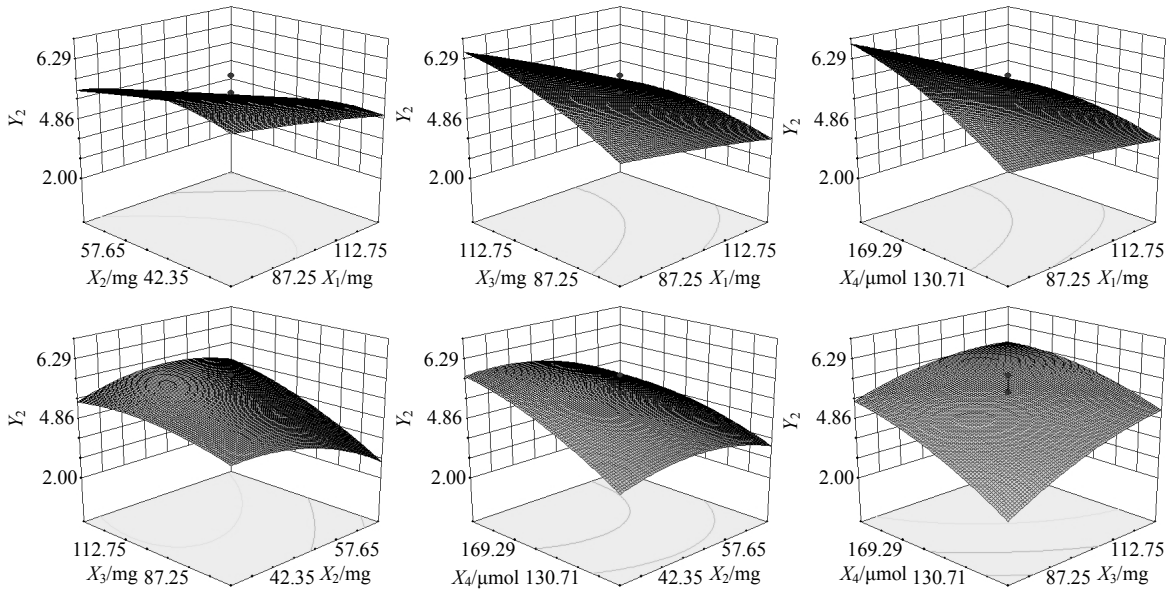

图 2　各因素对 Y_2 影响的三维效应面图

Fig. 2　3D-Response surface plot of effects of each factor on Y_2

表 3　CCD-RSM 优选所得最优处方验证试验结果 (n = 3)

Table 3　Veritication of optimized formulation by CCD-RSM (n = 3)

编号	包封率/%			载药量/%		
	预测值	实测值	偏差	预测值	实测值	偏差
1	93.23	95.38	2.30	6.75	6.55	−2.96
2	93.23	91.35	−2.01	6.75	7.32	8.44
3	93.23	96.41	3.41	6.75	6.91	2.37
均值	93.23	94.38	1.23	6.75	6.93	2.62

偏差＝(实测值－预测值)/预测值

bias = (predicted value－observed value)/predicted value

方程可以描述因素与指标的关系。

2.4　Cur-CNLC 物理性质考察

取适量最优处方制备的 Cur-CNLC，加适量蒸馏水稀释后，滴加在覆盖碳膜的铜网上，以 2%磷钨酸钠溶液负染，在透射电镜下观察粒径大小和形态。结果见图 3；Cur-CNLC 呈圆球形，分散均匀，未见粘连聚集现象。

另取适量最优处方制备的 Cur-CNLC，蒸馏水稀释后，用激光粒径测定仪测定其粒径和 Zeta 电位。结果见图 4，Cur-CNLC 的粒径范围分布较窄，多分散指数（polydispersity，PDI）为 0.272±0.017，平均粒径为（235.9±9.6）nm，其 Zeta 电位平均值为（−28.40±0.35）mV（n＝3）。

3　讨论

本实验所制备的 Cur-CNLC 经透射电镜观察，其外观呈圆球形，结构类似于 Kuo 等[10]研究的阿霉素正负离子固体脂质纳米粒和 Liang 等[11]研究的正负离子囊泡，即在水溶液中结构呈球状胶球[10]，由内外 2 层组成，内层为包裹有液体脂质和药物的纳

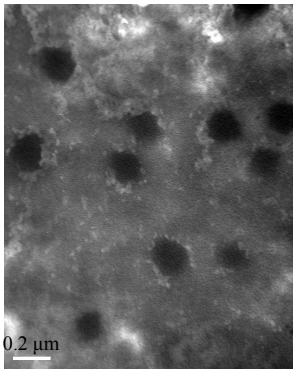

图 3　Cur-CNLC 透射电镜图

Fig. 3　Transmission electron microscopy of Cur-CNLC

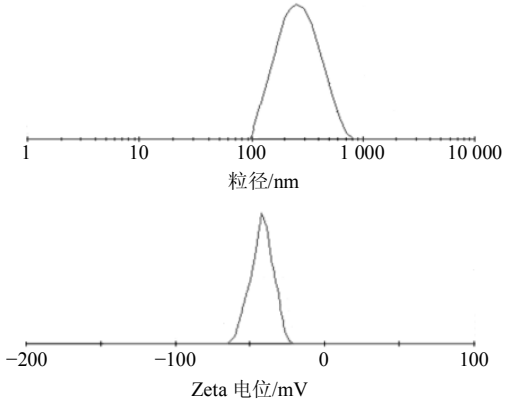

图 4　Cur-CNLC 平均粒径和 Zeta 电位分布图

Fig. 4　Distribution of average particle size and Zeta potential of Cur-CNLC

米粒，外层为按照一定比例排列的混合表面活性剂及乳化剂。最优处方制备的 Cur-CNLC 在 4 ℃保存 30 d 后外观仍无明显变化，分析原因可能为处方中 SDS（十二烷基硫酸钠）可提高姜黄素的稳定性[14]，且和阳离子表面活性剂［CTAB（十六烷基三甲基溴化铵）］合用时能在较低浓度范围内显著地降低溶液表面张力[12]，从而提高了 Cur-CNLC 的稳定性。本实验采用葡聚糖凝胶柱法测定 Cur-CNLC 的包封率，以纯水为洗脱剂即可有效地将 Cur-CNLC 与游离药物分离，分析其原因主要是由于葡聚糖凝胶本身具有分子筛的作用，Cur 被包封于纳米结构脂质载体后由于其分子结构较大，在葡聚糖凝胶柱中保留时间短，先被洗脱，游离药物则由于其分子结构较小，在葡聚糖凝胶柱中保留时间长，后被洗脱，故以纯水为洗脱剂时葡聚糖凝胶柱法即能准确地测定 Cur-CNLC 的包封率。

从三维效应面图的结果可以发现，Cur-CNLC 的包封率和载药量随固体脂质质量的增加，同时在一定范围内随液体脂质和表面活性剂的增加而增加，分析原因可能为固体脂质的增加可形成更大的晶体结构，即可包封容纳更多的药物，而液体脂质在一定范围内增加时，形成的液体小空间可承载更多的药物，但超过一定范围后由于不能被固体脂质包裹而不再能提高包封率和载药量；乳化剂和表面活性剂则主要通过降低表面张力，促进纳米粒分离，减少粒子聚集，起到提高制剂的稳定性的作用，但超过一定范围时，混合表面活性剂可能在水溶液中形成胶束，不能均匀吸附于纳米球，从而影响包封率和载药量。

本实验主要采用 CCD-RSM 考察了纳米结构脂质载体的最优制备处方，按照筛选得到的最优处方制备的 Cur-CNLC，经透射电镜和激光粒径测定仪的观察，发现 Cur-CNLC 外观呈圆球形，粒径范围分布较窄，分散均匀，且经验证该优化处方包封率和载药量的预测值与实验值吻合良好且符合设计要求，说明本实验方法有效、可行，为下一步研究 Cur-CNLC 体内外释放奠定了良好基础。

参考文献

[1] Jutooru I, Chadalapaka G, Lei P, *et al*. Inhibition of NFkappaB and pancreatic cancer cell and tumor growth by curcumin is dependent on specificity protein down-regulation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25332-25344.

[2] Hosseinzadehdehkordi M, Adelinik A, Tashakor A. Dual effect of curcumin targets reactive oxygen species, adenosine triphosphate contents and intermediate steps of mitochondria-mediated apoptosis in lung cancer cell lines [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 203-210.

[3] Chen Q, Gao Q, Chen K, *et al*. Curcumin suppresses migration and invasion of human endometrial carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1297-1302.

[4] Sun Y P, Gu J F, Tan X B, *et al*. Curcumin inhibits advanced glycation end product-induced oxidative stress and inflammatory responses in endothelial cell damage via trapping methylglyoxal [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1475-1486.

[5] Duan Y, Wang J, Yang X, *et al*. Curcumin-loaded mixed micelles: preparation, optimization, physicochemical properties and cytotoxicity *in vitro* [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(1): 50-57.

[6] 李 颖, 曾茂贵, 郑 笈, 等. 星点设计-效应面法优化鱼腥草挥发油-β-环糊精包合物的制备工艺 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1855-1862.

[7] 严春临, 张 季, 刘 敏, 等. 星点设计效应面法优化吴茱萸次碱固体脂质纳米粒处方 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1307-1313.

[8] Razack S A, Duraiarasan S. Response surface methodology assisted biodiesel production from waste cooking oil using encapsulated mixed enzyme [J]. *Waste Manag*, 2016, 47(Pt A): 98-104.

[9] Ge S, Lin Y, Lu H, *et al*. Percutaneous delivery of econazole using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation and vesicle-skin interaction [J]. *Int J Pharm*, 2014, 465(1/2): 120-131.

[10] Kuo Y C, Liang C T. Catanionic solid lipid nanoparticles carrying doxorubicin for inhibiting the growth of U87MG cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 85(2): 131-137.

[11] Liang C H, Yeh L H, Liao P W, *et al*. Characterization and in vitro biocompatibility of catanionic assemblies formed with oppositely charged dicetyl amphiphiles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 126: 10-17.

[12] Fauser H, Uhlig M, Miller R, *et al*. Surface adsorption of oppositely charged SDS: C(12)TAB mixtures and the relation to foam film formation and stability [J]. *J Phys Chem B*, 2015, 119(40): 12877-12886.

[13] 张生杰, 焦文温, 张 瑜, 等. 异穿心莲内酯固体脂质纳米粒的制备及体外释放研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2390-2395.

[14] 韩 刚, 霍 文, 李秋影, 等. 姜黄素的稳定性研究 [J]. 中成药, 2007, 29(2): 291-293.