

莪术醇固体分散体的制备及体外评价

王朝勃¹, 赵京华¹, 张金凤¹, 刘宇¹, 陈立江^{1,2*}

1. 辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036

2. 辽宁省新药研发重点实验室, 辽宁 沈阳 110036

摘要: **目的** 制备莪术醇固体分散体 (Cur-SDs), 优选最优处方及工艺, 以期提高其体外溶出度。 **方法** 以体外溶出度为评价指标, 分别考察以聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30)、泊洛沙姆 188 (F68)、聚乙二醇 4000 (PEG4000)、聚乙二醇 6000 (PEG6000) 为载体以及采用溶剂法、熔融法或溶剂-熔融法制备所得 SDs 对莪术醇的增溶能力。并利用红外光谱 (IR)、差示扫描量热 (DSC)、X-射线衍射 (XRD) 对 SDs 中药物的存在形态进行研究, 并初步考察了其在长期储存过程中的稳定性。 **结果** 以 F68 为载体, 采用溶剂-熔融法制备的 Cur-SDs 体外溶出行为优于其他处方、工艺制备的 SDs, 最优药物-载体比为 1:5。DSC、IR 及 XRD 结果表明药物主要以分子或无定形态存在于 SDs 中, 且药物分子未发生变化。稳定性研究表明, 室温放置 6 个月其溶出度未见下降、物相状态未见明显改变。 **结论** 将难溶性药物莪术醇制备成 SDs, 能显著提高其体外溶出度及溶出速率, 且稳定性良好, 工艺简单可行。

关键词: 莪术醇; 固体分散体; 载体材料; 表征; 稳定性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)22-4655-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.010

Preparation and *in vitro* evaluation of curcumol solid dispersion

WANG Zhao-bo¹, ZHAO Jing-hua¹, ZHANG Jin-feng¹, LIU Yu¹, CHEN Li-jiang^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Liaoning University, Shenyang 110036, China

2. Liaoning Province Key Laboratory of New Drug R&D, Shenyang 110036, China

Abstract: **Objective** Curcumol solid dispersions (Cur-SDs) were explored and the optimal formulation was selected for improving the *in vitro* dissolution of curcumol. **Methods** In this study, Cur-SDs were prepared by solvent method, fusion method and solvent-fusion method using F68, PVP K30, PEG4000, and PEG6000 as matrix, and *in vitro* dissolution rate was evaluated. Fourier transform infrared spectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC), and X-ray diffractometry (XRD) were employed to characterize the molecular arrangement of curcumol in SDs. And a brief investigation of its stability in the long-term storage process was also performed. **Results** The Cur-SD prepared with F68 as matrix and by solvent-fusion method was better in improving the *in vitro* dissolution than those with other matrix or those prepared by other methods. Furthermore, the optimal drug-matrix ratio was 1:5. DSC, IR and XRD indicated that the drug could be dispersed molecularly or amorphously in matrix, and no chemical reaction occurred. There was no decrease in its dissolution, and no significant change in molecular arrangement in a six-month stability study under room temperature. **Conclusion** The preparation of insoluble drug curcumol into solid dispersion can significantly improve its dissolution rate *in vitro*. Moreover, the preparation method is simple and feasible, and has good stability.

Key words: curcumol; solid dispersion; matrix; characterization; stability

莪术又名蓝姜、黑心姜、乌姜, 为姜科植物蓬莪术、广西莪术或温郁金的干燥根茎^[1]。《药品化义》载其“主破积消坚, 去积聚癖块。”其中, “积聚癖块”泛指腹内肿物, 与现代医学的多种肿瘤极为相

似^[2]。莪术油作为莪术主药提取物, 已被证实有较强的抗炎、抗肿瘤及抗病毒作用^[3-4], 莪术油及其固体制剂复方莪术油栓已被《中国药典》收录。已有众多研究表明, 莪术醇 (curcumol, Cur) 是莪术的

收稿日期: 2017-06-23

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究项目 (L2015192); 沈阳市科技计划项目 (F16-205-1-44)

作者简介: 王朝勃, 男, 在读硕士, 研究方向为药物新剂型。Tel: (024)62202303 E-mail: 594852961@qq.com

*通信作者 陈立江, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型研究。Tel: (024)62202303 E-mail: chljl16@163.com

特征成分,是莪术油发挥抗菌、抗癌等药理作用的主要有效成分^[5]。现代药理学研究表明莪术醇对胃癌^[6-7]、白血病^[8]、肺癌^[9-10]、乳腺癌^[11]、卵巢癌^[12]、肝癌^[13]、结肠癌^[14]、鼻咽癌^[15]和骨肉瘤^[16]等多种恶性肿瘤均有抑制作用。尤其在抗肝癌的同时兼具保肝、抗炎的药理作用,且毒副作用远低于传统化疗药物,使其在肝癌治疗中的应用日益受到重视^[17]。然而,由于莪术醇几乎不溶于水(水中溶解度仅为0.3%),导致其体外溶出度及体内生物利用度低下,使其研究和应用受到极大限制^[18],针对此问题已有研究将莪术醇制备成脂质体^[17]、环糊精包合物^[19]等剂型。

固体分散体(solid dispersion, SD)概念于1961年首次被 Sekiguchi 等^[20]提出,其可认为是药物以无定形或分子状态分散在固体水溶性载体中所得的制剂。药物溶出行为受载体影响从而使其溶出速率、溶出度及生物利用度显著提高。发展至今已成为提高难溶性药物口服生物利用度极为有效和常用的方法,已有多种药物的SD制剂被FDA批准在美国上市,如 ivacaftor (商品名 Kalydeco)、telaprevir (商品名 Incivek)、vemurafenib (商品名 Zelboraf) 等。因此,为解决莪术醇的溶解性问题,本实验首次将莪术醇与PVP K30、PEG4000、PEG6000及F68等制剂工业常用辅料采用溶剂法、熔融法或溶剂-熔融法制备成SD,以体外溶出度为考查指标筛选最优处方工艺,并采用差示扫描量热法(DSC)、X-射线衍射(XRD)及红外光谱(IR)等手段对SD中药物的存在状态进行物相分析,并对制剂稳定性进行了初步的考察,为莪术醇制剂的进一步开发及临床应用奠定了基础。

1 仪器与材料

IRAffinity-1型红外光谱仪、UV-2550紫外分光光度计, Shimadzu 公司; 1200型高效液相色谱仪, Agilent 公司; RCZ-8智能溶出试验仪, 上海黄海药检仪器有限公司; Bruker-AXS D8型X-射线衍射仪, Bruker 公司; DZF-6050型真空干燥箱, 巩义市予华仪器有限责任公司; DSC1型差示扫描量热仪、AL204型梅特勒电子天平, Mettler-Toledo 公司; DZKW-4型水浴锅, 北京中兴伟业仪器有限公司。

莪术醇对照品, 批号 20141009, 质量分数 99.54%, 大连美仑生物技术有限公司; 莪术醇原料药, 批号 160103, 质量分数 98.5%, 吉安市荣盛植物有限公司; PVP K30 (批号 53537)、泊洛沙姆 188

(批号 WPAK524B), 上海昌为医药辅料技术有限公司; PEG4000 (批号 20140110)、PEG6000 (批号 20131203), 国药集团化学试剂有限公司; 色谱甲醇, 批号 20160918, 天津益仁达化学试剂厂; 色谱乙腈, 批号 20160210, 山东禹王实业有限公司; 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 莪术醇分析方法的建立

2.1.1 最大吸收波长的选择 根据本实验室前期研究成果^[21]及参考相关文献报道^[22], 莪术醇在 210 nm 处有最大吸收且空白溶剂甲醇和辅料在此处均无干扰, 故选择 210 nm 为莪术醇的测定波长。

2.1.2 色谱条件 色谱柱为 C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水 (70:30), 柱温 30 °C, 体积流量 1.0 mL/min, 检测波长 210 nm, 进样量 20 μL。莪术醇 HPLC 分析见图 1。结果显示, 其他成分及溶剂对莪术醇测定无干扰, 且峰形较好, 无前沿、拖尾现象, 保留时间 6.6 min。

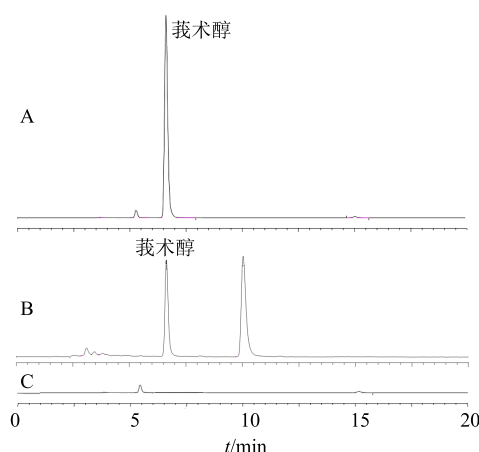


图1 莪术醇对照品(A)、供试品(B)和空白溶剂(C)的HPLC图

Fig. 1 HPLC of curcuminol reference substance (A), sample (B), and blank solution (C)

2.1.3 线性相关性试验 取莪术醇对照品 10 mg, 精密称定, 置量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 得质量浓度 100 μg/mL 的莪术醇对照品储备液。分别取储备液适量, 精密量取于量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 0.1、1.0、10.0、25.0、50.0 μg/mL 的对照品溶液。以峰面积(A)对质量浓度(C)进行线性回归, 得回归方程 $A=22\ 617\ C-459.61$, $r=0.999\ 9$, 结果表明莪术醇在 0.1~50.0 μg/mL 线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 取“2.1.3”项下 1、10、25 μg/mL

(低、中、高) 3个质量浓度莪术醇对照品溶液, 重复进样, 计算其峰面积的 $RSD < 2\%$ ($n=6$), 表明方法日内精密度良好, 符合方法学要求。

2.1.5 稳定性试验 取“2.1.4”项下高、中、低3个质量浓度样品置室温下, 于0、2、4、6、8、12、24 h时间点测其量并计算 RSD , 得高、中、低3个质量浓度 RSD 分别为1.93%、1.85%、2.97%, 满足测定要求。

2.1.6 重复性试验 平行配置含莪术醇 $25\ \mu\text{g/mL}$ 的样品溶液6份, 分别测定其量并计算其 RSD , 得 $RSD < 2\%$, 表明其重复性良好, 符合方法学要求。

2.1.7 加样回收率试验 不同载体材料分别进行回收率实验, 每个载体材料均选取处方比例中最高药物比例(1:1)的120%、1:5、最低药物比例(1:9)的80% 3个质量浓度, 每个质量浓度平行配制3份, 按“2.1.2”项下色谱条件进样分析并计算回收率。各载体各质量浓度下平均回收率分别为 PVP K30 (98.9%、98.4%、97.1%); PEG4000 (98.3%、100.5%、97.7%); PEG6000 (98.8%、98.5%、97.1%); F68 (98.1%、101.5%、100.1%), RSD 均小于2.0%, 表明本方法的回收率试验符合方法学要求。

2.1.8 检测限与定量限 将莪术醇对照品溶液稀释成不同倍数的样品溶液, 按“2.1.2”项下色谱条件进样分析, 测得检测限($S/N=3$)为2.3 ng; 定量限($S/N=10$)为9.4 ng。

2.2 SD 的制备

2.2.1 溶剂的选择 参考《中国药典》2015年版, 莪术醇易溶于无水乙醇和氯仿, 本实验所选载体材料(PEG4000、PEG6000、PVP K30及F68)均易溶于无水乙醇。基于溶剂毒性及成本考虑, 本实验选择无水乙醇为溶剂。

2.2.2 溶剂法 按处方比例(1:1、1:3、1:5、1:7、1:9)称取主药与载体材料(PVP K30、PEG4000、PEG6000、F68), 分别溶于适量无水乙醇, 混合均匀后于 $70\ ^\circ\text{C}$ 水浴条件下搅拌, 挥去乙醇, 待混合物至黏稠的熔融状态时, 转移至 $4\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中冷却固化1 h, 置于真空干燥箱中过夜, 粉碎过80目筛, 备用。

2.2.3 熔融法 按处方比例(1:1、1:3、1:5、1:7、1:9)称取主药与载体材料(PEG4000、PEG6000、F68), 载体材料 $70\ ^\circ\text{C}$ 水浴加热至熔融状态, 加入主药持续搅拌至完全熔化无颗粒存留, 混合均匀后转移至 $4\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中冷却固化1 h, 粉碎过80目筛, 备用。

2.2.4 溶剂-熔融法 按处方比例(1:1、1:3、1:5、1:7、1:9)称取主药与载体材料(PEG4000、PEG6000、F68), 载体材料 $70\ ^\circ\text{C}$ 水浴加热至熔融状态, 药物溶于适量无水乙醇后在搅拌状态下缓慢加入到熔融的载体材料中使其混合均匀, 持续加热搅拌挥去乙醇, 待混合物至黏稠的熔融状态时, 转移至 $4\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中冷却固化1 h, 置于真空干燥箱中过夜, 粉碎过80目筛, 备用。

2.3 溶出度测定及分析

按照《中国药典》2015年版第四部通则 0931“溶出度与释放度测定法”第一法(篮法)进行测定。根据前期研究成果^[21], 以900 mL水为溶出介质满足漏槽条件。温度(37.0 ± 0.5) $^\circ\text{C}$, 转速100 r/min条件下分别于5、10、15、30、45、60 min取样5 mL, 同时补充等温同体积溶出介质。样品过 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜后按“2.1.2”项下方法测定 A 值, 计算样品在不同时间点的累积溶出度, 绘制溶出曲线。

2.3.1 溶剂法所得 SD 溶出度 按“2.2.2”项下方法制备得4种材料各比例的SD, 按“2.3”项下方法测定溶出度。结果显示, PVP K30为载体, 比例为1:7时增溶效果最佳, 60 min最大溶出度为28.98%; PEG4000为载体, 比例为1:7时增溶效果最佳, 60 min最大溶出度为55.73%; PEG6000为载体, 比例为1:9时增溶效果最佳, 60 min最大溶出度为55.21%; F68为载体, 比例为1:9时增溶效果最佳, 60 min最大溶出度为67.89%。各载体最优比例制备的SD、物理混合物(PM)及莪术醇原料药的累积溶出度见图2。

2.3.2 熔融法所得 SD 溶出度 按“2.2.3”项下方法制备得3种材料各比例的SD, 按照“2.3”项下方法测定溶出度。结果显示, PEG4000为载体, 比例为1:7时增溶效果最佳, 60 min最大溶出度为

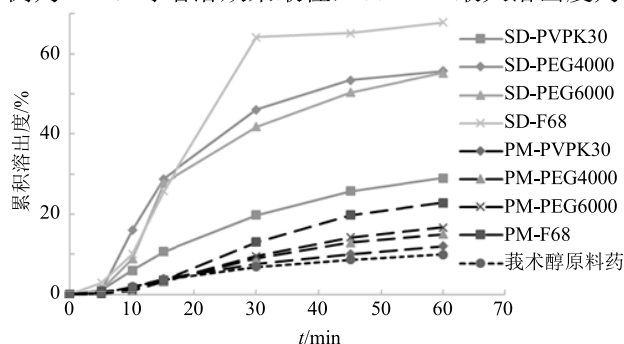


图2 溶剂法制备SD、PM及莪术醇原料药溶出曲线
Fig. 2 Dissolution curves of SDs prepared by solvent method, PM, and curcumol crude drug

37.72%; PEG6000 为载体, 比例为 1:9 时增溶效果最佳, 60 min 最大溶出度为 40.9%; F68 为载体, 比例为 1:9 时增溶效果最佳, 60 min 最大溶出度为 55.6%。各载体最优比例制备的 SD 及莪术醇和 PM 累积溶出度见图 3。

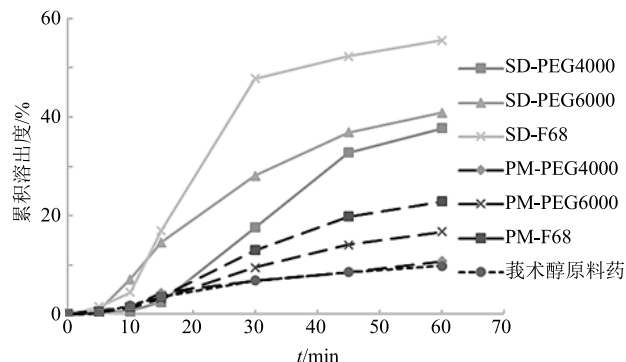


图 3 熔融法制备 SD、PM 及莪术醇原料药溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of SDs prepared by fusion method, PM and curcumol crude drug

2.3.3 溶剂-熔融法所得 SD 溶出度 按“2.2.4”项下方法制备得 3 种材料各比例的固体分散体, 按照“2.3”项下方法测定溶出度。结果显示, PEG4000 为载体, 比例为 1:7 时增溶效果最佳, 60 min 最大溶出度为 53.17%; PEG6000 为载体, 比例为 1:5 时增溶效果最佳, 60 min 最大溶出度为 53.60%; F68 为载体, 比例为 1:5 时增溶效果最佳, 60 min 最大溶出度为 72.90%。各载体最优比例制备的 SD 及莪术醇和 PM 累积溶出度见图 4。

2.3.4 不同方法制备的 SD 溶出度结果对比及最优处方及工艺的确定 对比上述不同方法或载体所得 Cur-SD 的体外溶出实验结果可以发现, 对于同一载体, 通过溶剂-熔融法所得的固体分散体的增溶效果优于或同于另外 2 种方法; 对于不同材料, 在

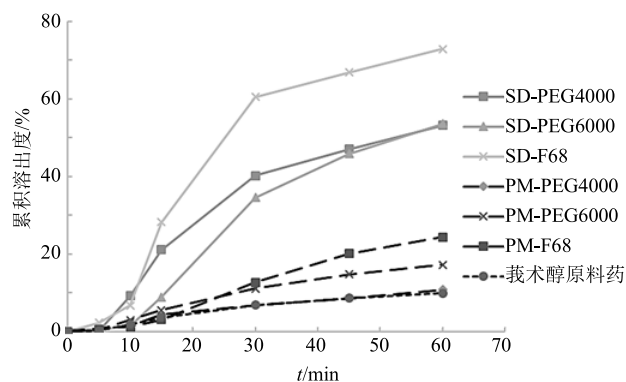


图 4 溶剂-熔融法制备 SD、PM 及莪术醇原料药溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of SDs prepared by solvent-fusion method, PM, and curcumol crude drug

3 种方法中 F68-SD 的增溶效果均优于其他载体。另外, 由于自身熔点较高, PVP K30 未进行熔融法或溶剂-熔融法制备。综合所有溶出度数据, 本实验最终选取溶剂-熔融法为最优工艺, 选取 F68-莪术醇 (1:5) 为最优处方。

2.3.5 SD 稳定性考察 将最优处方及工艺所制得的 SD 室温放置 6 个月后, 同法考察溶出度, 并与“2.3.3”项下 0 d 对比, 见图 5。结果显示, 室温 6 个月放置后, 溶剂-熔融法所制得的 Cur-F68 SD (1:5) 溶出度未见降低。

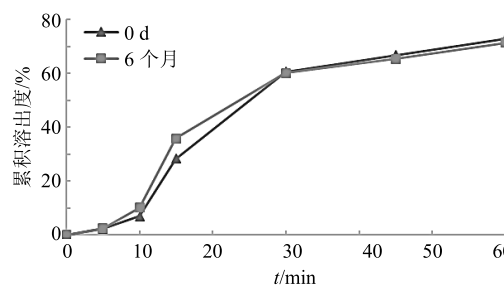


图 5 溶剂-熔融法制备 CUR-F68 SD (1:5) 0 d 与 6 个月溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of SD prepared by fusion method (1:5) after 0 d and 6 months

2.4 SD 物相鉴别

2.4.1 IR 分析 分别对 F68、莪术醇原料药、PM、溶剂-熔融法 Cur-F68 进行 IR 扫描, 波数范围 400~4 000 cm^{-1} , KBr 压片, 考察药物与载体间是否存在相互作用及药物分子是否发生变化, IR 谱图见图 6。IR 结果显示, 莪术醇原料药、PM 中存在 3 423.65 cm^{-1} 峰 (O-H 伸缩振动)、1 091.71 cm^{-1} 峰 (仲醇 C-OH 伸缩振动); SD 中 3 423.65 cm^{-1} 峰几近消失, 1 091.71 cm^{-1} 峰发生明显移动, 推测药物分子跟载体分子之间形成氢键等作用力。莪术醇原料药、PM

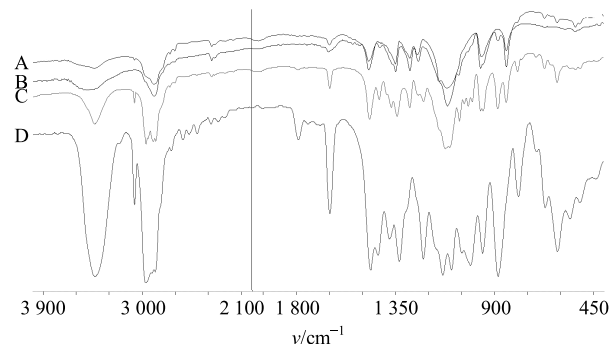


图 6 SD (A)、F68 (B)、PM (C) 和莪术醇原料药 (D) 的 IR 谱图

Fig. 6 IR spectrum of SD (A), F68 (B), PM (C), and curcumol crude drug (D)

及 SD 中均存在 $3\ 062.96\ \text{cm}^{-1}$ 和 $881.47\ \text{cm}^{-1}$ 峰 ($>\text{C}=\text{CH}_2$ 伸缩振动) 以及 $1\ 328.95\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 130.29\ \text{cm}^{-1}$ 峰 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ 伸缩振动), 表明在制备 SD 前后, 药物分子中双键和醚键未发生变化。

2.4.2 XRD 分析 取“2.4.1”项下样品进行 XRD 分析。XRD 条件: Cu 靶; X 射线; 电压 40 kV, 电流 30 mA; 步长 0.02° ; 扫描范围 $5^\circ\sim 50^\circ$; 扫描结果见图 7。莪术醇原料药在 $8.332\ 5^\circ$ 、 $14.003\ 6^\circ$ 、 $16.595\ 5^\circ$ 及 $22.013\ 3^\circ$ 处有较强吸收, 表明药物以结晶态存在; F68 在 $19.187\ 5^\circ$ 和 $23.377\ 5^\circ$ 处有相对较弱的衍射峰; PM 衍射峰为莪术醇与 F68 的叠加, 其中莪术醇峰有所降低, 与 F68 的加入使莪术醇比例降低有关^[23]; 在 SD 中, F68 衍射峰完整存在, 莪术醇在 $8.332\ 5^\circ$ 、 $14.003\ 6^\circ$ 、 $16.595\ 5^\circ$ 及 $22.013\ 3^\circ$ 处特征峰几近消失, 仅剩轻微鼓包(箭头所示位置), 表明固体分散体中药物结晶状态发生明显改变, 主要以分子或无定形等非晶态形式存在。

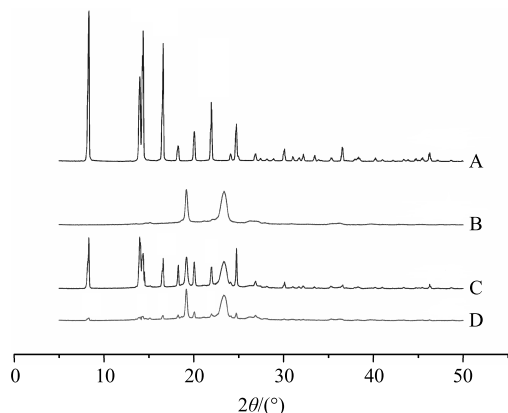


图7 莪术醇原料药 (A)、F68 (B)、PM (C) 和 SD (D) 的 XRD 图

Fig. 7 X-ray diffractograms of curcumol crude drug (A), F68 (B), PM (C), and SD (D)

2.4.3 DSC 分析 分别对 F68、莪术醇原料药、PM、Cur-F68 (1:5, 溶剂-熔融法制备的最优溶出度 SD) 以及室温放置 6 个月后的样品进行 DSC 分析。取约 15 mg 待测样品置于 DSC 坩埚中, 空白坩埚作对照, 保护气为氮气, 升温范围 $20\sim 200\ ^\circ\text{C}$, 升温速度 $10\ ^\circ\text{C}/\text{min}$, 结果见图 8。F68 在 $56\ ^\circ\text{C}$ 附近有一尖锐熔融峰, 原料药 CUR 在 $144\ ^\circ\text{C}$ 附近有一尖锐熔融峰, 为其晶体的熔点。在莪术醇与 F68 物理混合物中, 二者各自熔融峰均存在; 莪术醇熔融峰降低, 与其在待测样品中所占比例较低有关, 说明其仍以原晶型存在。而在 SD 中, 莪术醇熔融峰完全消失, 说明莪术醇在制备成固体分散体之后, 其存在形式

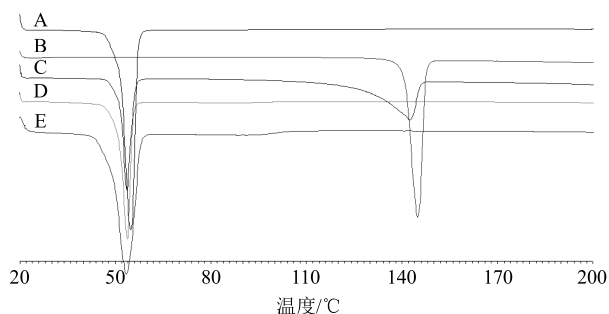


图8 F68 (A)、莪术醇原料药 (B)、PM (C)、SD (D) 及 SD 室温放置 6 个月 (E) 后的 DSC 图谱

Fig. 8 DSC curves of F68 (A), curcumol crude drug (B), PM (C), and SD (0 d and after 6 months, D and E)

发生了改变, 可能以分子或无定形形态分散于载体材料中。SD 室温放置 6 个月结果无明显变化, 未见新的熔融峰出现, 说明 Cur-SD 在放置过程中未产生明显的老化现象。

3 讨论

本实验首次将莪术醇制备成 SD, 以体外溶出度为考察指标, 评价在不同药物-载体比例下 (1:1、1:3、1:5、1:7、1:9) 以不同载体 (PEG4000、PEG6000、F68、PVP K30) 通过不同方法制备所得固体分散体的差异, 最终得到最优处方莪术醇-F68 (1:5), 最优制备工艺为溶剂-熔融法。

体外溶出结果显示 SD 60 min 溶出度为原料药的 7.4 倍, 为等比例物理混合物的 3 倍, 且溶出速率明显增加。IR、XRD 及 DSC 分析表明药物主要以分子或无定形状态分散于载体材料中, 药物分子与载体分子之间存在氢键等分子间相互作用, 且药物分子中的活泼键未被破坏。通过 SD 室温放置 6 个月后的各方面数据初步证明本实验所得 SD 具有较好的稳定性。

F68 为非离子表面活性载体, 易溶于水且可形成胶束、液晶等微观状态对难溶性药物实现增溶作用, 较之 PEG、PVP 等水溶性载体具有明显优势^[24-25] 且自身熔点较低, 适用于熔融法或溶剂-熔融法制备 SD。不同方法制备的 Cur-SD 之间溶出度差异明显, 推测原因为不同方法导致药物在载体中的分散状态和分散度不同。对于熔融法, 若载体与药物互溶性不好或药物熔点较高, 加热熔融过程中易形成混悬状态甚至出现两相分离, 最终导致 SD 中药物分散不均匀、分散度差, 影响溶出。对于溶剂法, 虽然二者均以分子状态存在于溶液中, 但溶剂挥发过程中不能充分利用载体材料的抑晶作用, 易导致相分

离的发生,即药物与载体材料各自分别结晶,同样导致较差的分散状态从而影响溶出。对于溶剂-熔融法,药物以分子形式存在于溶液中,加入到熔融的载体材料中,挥去溶剂固化形成SD。此过程既保留了载体的抑晶作用,又解决了熔融法中药物与载体的互溶性问题,易于得到分散均匀、分散度高的SD产品。

综合实验结果及理论分析,笔者认为载体材料F68的增溶作用及抑晶作用所致的药物高分散度,是溶出得以改善的关键因素。对于难溶性药物而言,溶出是吸收的限速过程^[26],故可推测本实验制备的Cur-SD制剂能显著增加莪术醇的体内生物利用度。SD若作为中间体,还可被进一步制备成颗粒剂、片剂及胶囊剂等常规剂型。今后将进一步探究Cur-SD在动物体内的吸收状况及其进一步制剂的可行性,为天然产物莪术醇的研究、开发及应用提供进一步的指导及参考。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 姜苗,郭晶,陈文强. 莪术醇体外抗肿瘤作用的研究 [J]. 北京中医药, 2014, 33(8): 623-626.
- [3] Wang Y, Wang M Z. Study on the quality of *Rhizoma Curcumae* [J]. *APSB*, 2001, 36(11): 853-857.
- [4] 赵志梅,张立杰,夏天,等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 119-124.
- [5] 曾建红,黄庆龙,陈旭. 莪术抗癌活性成分的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 426-428.
- [6] 徐立春,陈海燕,文洁,等. 莪术醇对人胃癌细胞凋亡、MMP2、NO影响的初步探讨 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 18-21.
- [7] 张弘,张连荣,姜海军,等. 莪术醇对胃癌SGC7901细胞凋亡及AIF、Endo G表达的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(9): 703-707.
- [8] Wang H, Wang Y, Jiang X, *et al.* The molecular mechanism of curcumol on inducing cell growth arrest and apoptosis in Jurkat cells, a model of CD4⁺ T cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 375-382.
- [9] Zhang W, Wang Z, Chen T. Curcumol induces apoptosis via caspases-independent mitochondrial pathway in human lung adenocarcinoma ASTC-a-1 cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 307-314.
- [10] Tang Q L, Guo J Q, Wang Q Y, *et al.* Curcumol induces apoptosis in SPC-A-1 human lung adenocarcinoma cells and displays anti-neoplastic effects in tumor bearing mice [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2015, 16(6): 2307-2312.
- [11] 刁珂,陈旭,王娟,等. 莪术醇对乳腺癌细胞MDA-MB-231侵袭能力的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(12): 1804-1808.
- [12] 汤欣,韩凤娟,李威,等. 莪术醇对人卵巢癌SKOV3细胞株JAK2/STAT3信号通路影响的研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(1): 43-46.
- [13] 黄岚珍,王娟,卢菲婷,等. 莪术醇抑制人肝癌细胞HepG2增殖的机制 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1812-1815.
- [14] 杜小燕,丰培勋,侯颖,等. 莪术醇抑制人结肠癌SW1116细胞增殖及相关机制的研究 [J]. 科学技术与工程, 2010, 10(28): 6967-6970.
- [15] 王娟,陈旭,曾建红. 莪术醇对鼻咽癌细胞CEN-2增殖与凋亡的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(7): 790-792.
- [16] 马琨,胡国强. 莪术醇诱导人骨肉瘤MG63细胞自噬的实验研究 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 268-272.
- [17] 李文杰. 莪术醇肝靶向脂质体的制备及其抗肿瘤研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [18] 秦铁城,文海斌,陈珮,等. 莪术醇抗肿瘤研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(18): 2043-2045.
- [19] 景钊,谢聪颖,吴志勤,等. 莪术醇 β -环糊精包合物对食管癌TE-1细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 85-89.
- [20] Sekiguchi K, Obi N, Ueda Y. Studies on absorption of eutectic mixture. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits [J]. *Chem Pharm Bull*, 1964, 12(2): 134-144.
- [21] 马喆,王芳,金鑫,等. 莪术醇的处方前研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 562-565.
- [22] 王婷,李铁福,林绍强,等. 莪术醇的分离鉴定及含量测定 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5): 1018-1020.
- [23] Eloy J O, Marchetti J M. Solid dispersions containing ursolic acid in Poloxamer 407 and PEG 6000: A comparative study of fusion and solvent methods [J]. *Powder Technol*, 2014, 253: 98-106.
- [24] Li C X, Li C Y, Liu Z S, *et al.* Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal in situ hydrogel based on poloxamer 407 and carrageenan [J]. *Int J Pharm*, 2014, 474(1/2): 123-133.
- [25] Chutimaworapan S, Ritthidej G C, Yonemochi E, *et al.* Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26(11): 1141-1150.
- [26] Kataoka M, Itsubata S, Masaoka Y, *et al.* In vitro dissolution/permeation system to predict the oral absorption of poorly water-soluble drugs: Effect of food and dose strength on it [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 401-407.