

均匀设计法优化姜黄素 TPGS/F127/P123 混合胶束的处方工艺

杨艳梅, 赵丽艳, 王东晗, 梁宇飞, 庄忠宝, 张丹参, 张万明*

河北北方学院, 河北 张家口 075000

摘要: 目的 通过均匀设计法优化姜黄素 TPGS/F127/P123 混合胶束的处方工艺, 以提高姜黄素原料药在水中的溶解度、包封率、载药量, 并降低其沉降率。方法 采用改良的薄膜分散法制备姜黄素 TPGS/F127/P123 混合胶束, 在单因素考察的前提下, 选取包封率、载药量和沉降率为因变量, 姜黄素投药量、TPGS 用量和 F127/P123 比例 (质量比) 为自变量, 进行 3 因素 7 水平均匀设计, 对实验结果进行多项式线性方程拟合, 绘制响应面和等高线图, 并对优化后的处方进行验证。结果 最优处方中姜黄素量为 14.0 mg, TPGS 为 150.0 mg, F127/P123 比例为 68:32。3 批验证处方的溶解度为 (3.47 ± 0.14) mg/mL, 包封率为 $(87.15 \pm 4.39)\%$, 载药量为 $(4.70 \pm 0.17)\%$, 48 h 内沉降率为 $(0.33 \pm 0.12)\%$ 。结论 姜黄素 TPGS/F127/P123 混合胶束处方工艺经过均匀设计法优化后, 溶解度得到很大程度的提高, 包封率和载药量亦得到提高。

关键词: 姜黄素; 混合胶束; 均匀设计; 处方优化; 溶解度; 包封率; 载药量; 沉降率; 薄膜分散法

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)06-1556-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.011

Optimization of preparation of curcumin-loaded TPGS/F127/P123 mixed micelles by uniform design methodology

YANG Yan-mei, ZHAO Li-yan, WANG Dong-han, LIANG Yu-fei, ZHUANG Zhong-bao, ZHANG Dan-shen, ZHANG Wan-ming

Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective The preparation process of curcumin-loaded TPGS/F127/P123 mixed micelles was optimized with uniform design method to improve the poor solubility of curcumin in water, aiming to increase entrapment efficiency (EE), drug-loading (DL), and reduce the precipitated drug (PD). **Methods** Curcumin-loaded TPGS/F127/P123 mixed micelles were prepared by thin-film hydration method with modification. Before using the uniform design, a number of preliminary experiments were conducted to identify the controlled factors such as the amount of curcumin, the dosage of TPGS, and the ratio of F127/P123. The formulation was operated by uniform design of three factors and seven levels, and its results were fitted by polynomial linear equation, the response surface, and the contour line in order to choose and verify the optimal preparation process. **Results** In the optimum formulation, the dosage of curcumin was 14.0 mg, TPGS 150.0 mg, and the ratio of F127/P123 was 68:32. The solubility of optimum formulation was (3.47 ± 0.14) mg/mL, EE $(87.15 \pm 4.39)\%$, DL $(4.70 \pm 0.17)\%$, and PD $(0.33 \pm 0.12)\%$ in 48 h. **Conclusion** The solubility of curcumin in TPGS/F127/P123 mixed micelles was improved after the optimization of the uniform design method, and EE and DL were also improved.

Key words: curcumin; mixed micelles; uniform design; formulation optimization; solubility; entrapment efficiency; drug-loading rate; rate of sedimentation; film dispersion method

姜黄素 (curcumin, Cur) 是从姜科姜黄属植物中提取的一种酚类物质, 有着极其广泛的药理作用, 国内外研究显示, Cur 具有抗肿瘤、抗氧化应激、抗纤维化、抗病毒、抗癫痫等多方面的药理作用^[1-7]。但 Cur 在水中的溶解度极低, 为 11 ng/mL^[8], 代谢快, 口服吸收差, 生物利用度低^[9], 因此限制了其

在临床的应用。目前的研究主要集中于将 Cur 制备成脂质体、微乳、胶束、纳米粒、Pickering 乳剂、固体分散体等^[10-17], 以增大 Cur 的溶解度和提高其生物利用度。

普朗尼克 (Pluronic) 是聚氧乙烯和聚氧丙烯醚嵌段共聚物, 能在水溶液中自组装成胶束系统, 粒

收稿日期: 2017-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274005); 河北北方学院基金资助项目 (GZ1405)

作者简介: 杨艳梅, 在读硕士研究生, 从事药物分析、药剂学研究。Tel: 18832358727 E-mail: 260187048@qq.com

*通信作者 张万明, 教授, 硕士生导师, 从事药物分析、药剂学研究。Tel: 18931316077 E-mail: zwm19650228@163.com

子具有的核壳结构,可作为水难溶性药物的载体,增加 Cur 的溶解度^[18]。聚乙二醇(PEG)1000 维生素 E 琥珀酸酯(TPGS)是维生素 E 的水溶性衍生物,由维生素 E 琥珀酸酯(VES)的羧基与 PEG 1000 酯化而成。TPGS 具有两亲性和较大的分子表面积,是一种安全的、优良的非离子表面活性剂,能增加 Cur 的溶解度和胶束制剂的稳定性,TPGS 在纳米制剂如聚合物纳米粒、聚合物胶束、纳米脂质体和纳米药物中都有较多的应用^[19-21]。将普朗尼克 P123(P123)、普朗尼克 F127(F127)和 TPGS 作为载体材料,制备成混合胶束,稳定性优于单一载体材料所制备的胶束制剂,同时,还能够发挥 2 种载体材料各自的优势,从而更好地促进药物的吸收。均匀设计是一种适合多因素多水平的实验设计方法,该方法可大大减少试验次数^[22-23]。均匀设计通过适当调整因素水平,避免高或低档次水平的相遇,使每个试验点具有很好的代表性。结合预试验及单因素考察的结果,本研究采用均匀设计 3 因素 7 水平法来优化 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束的处方工艺。

1 材料

1.1 仪器

Standby sartorius ME/SE 系列微量电子天平,赛多利斯科学仪器有限公司;HJ-4D 数显恒温测速磁力加热搅拌器,江苏省金坛市友联仪器研究所;GAOKE 旋转蒸发仪,巩义市英峪高科仪器厂;SHZ-D(III)循环水式真空泵,巩义市予华仪器有限责任公司;DZF-6020 型真空干燥箱,宁波江南仪器厂;JPCQ1028 型数控超声波清洗机,武汉嘉鹏电子科技有限公司;SHA-B 水浴恒温振荡器,常州市国旺仪器制造有限公司;Sigma4-15 低温冷冻离心机, Sigma 公司;Milli-Q 纯水系统,美国 Millipore 公司;Lab Tech UV2100 紫外-可见分光光度计,北京莱伯泰科有限公司;Zetasizer Nano Series 纳米粒度仪,英国马尔文仪器有限公司。

1.2 试药

Cur、F127、P123、Pluronic F68(F68)均购于美国 Sigma 公司;TPGS 由巴斯夫(中国)有限公司馈赠;水为自制纯化水;二氯甲烷、丙酮、三氯甲烷和无水乙醇均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束的制备

参考改良的薄膜水化法^[20],取一定量的 Cur、TPGS、F127、P123 于圆底烧瓶中,加入适量有机

溶剂,室温搅拌溶解,转速为 1 000 r/min,旋转蒸发,除去有机溶剂,形成干燥药膜,移入真空干燥箱中,干燥 24 h 除去残留的有机溶剂,加入适量纯化水水化,超声 10 min,恒温振荡 1 h,使其分散均匀,4 500 r/min 离心 15 min,取上清液,即为混合胶束制剂。

2.2 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束中 Cur 含量测定方法的建立

2.2.1 专属性考察 分别称取一定量的载体材料和 Cur,用无水乙醇稀释至一定浓度,在 200~600 nm 进行紫外光谱扫描(图 1)。由图 1 可知,载体材料在 430 nm 处没有紫外吸收,对 Cur 的含量测定无干扰,专属性良好。

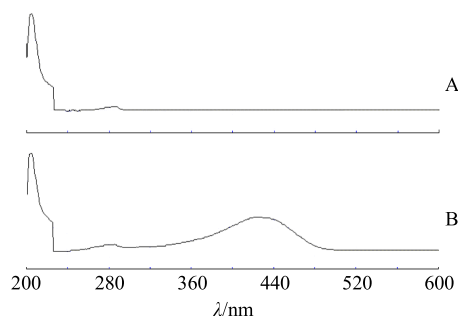


图 1 空白载体材料(A)和 Cur 乙醇溶液(B)紫外可见吸收光谱扫描图谱

Fig. 1 UV-Vis spectrogram: absorption spectrum of adjuvant (A) and absorption spectrum of Cur in ethanol solution (B)

2.2.2 线性关系考察 称取 25.0 mg Cur 加无水乙醇溶解,定容至 25.00 mL,作为 1.000 mg/mL 的 Cur 储备液。精密量取储备液适量,用无水乙醇分别稀释成质量浓度为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液。以无水乙醇为空白对照溶液,于 430 nm 处测定吸光度(A)值。以 Cur 的质量浓度(C)为横坐标,A 值为纵坐标,绘制标准曲线,得线性回归方程 $A=0.1476C+0.0115$, $R^2=0.9992$ 。结果表明 Cur 在 1.0~5.0 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.2.3 精密度试验 取“2.2.2”项下的 1.0、3.0、5.0 $\mu\text{g/mL}$ Cur 溶液,室温避光放置,在波长 430 nm 处测定 A 值,分别在 1 d 内连续测定 5 次,得到日内精密度 RSD 分别为 0.73%、0.15%、0.20%,每天测 1 次,连续测 5 d,得出日间精密度 RSD 分别为 1.19%、0.52%、0.32%,结果表明,本方法的精密度良好。

2.2.4 重复性试验 按“2.2.2”项下同法配制 2.0 $\mu\text{g/mL}$ Cur 溶液 6 份,分别测定其 A 值为 0.302、

0.300、0.305、0.306、0.307、0.305, RSD 为 0.87%, 结果表明, 本测定方法重复性良好。

2.2.5 加样回收率试验 分别精密量取稀释后的 50.0 $\mu\text{g/mL}$ Cur 胶束溶液 1.00 mL 于 15 个 50 mL 棕色量瓶中, 将量瓶分为 3 组, 每组 5 份, 分别在每组中加入“2.2.2”项下的 Cur 储备液 25.00、50.00、75.00 μL , 用无水乙醇定容至刻度, 配制成回收率供试品溶液, 分别测定 430 nm 处的 A 值, 代入“2.2.2”项下的线性方程, 计算回收率和 RSD(表 1), 测得的回收率均在 99.32%~101%, RSD 均小于 1%, 实验结果良好, 符合要求, 胶束溶液不影响 Cur 的测定。

表 1 加样回收率试验结果 ($n=5$)

Table 1 Experimental results of recovery of samples ($n=5$)

胶束中 Cur 量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
50.0	25.0	74.83	99.32	99.94	0.84
50.0	25.0	75.05	100.20		
50.0	25.0	74.83	99.32		
50.0	25.0	74.89	99.56		
50.0	25.0	75.32	101.30		
50.0	50.0	100.40	100.80		
50.0	50.0	99.82	99.64		
50.0	50.0	100.20	100.40	100.20	0.44
50.0	50.0	99.97	99.94		
50.0	50.0	100.10	100.20		
50.0	75.0	124.90	99.87		
50.0	75.0	125.70	100.90		
50.0	75.0	124.50	99.33	100.40	0.88
50.0	75.0	126.20	101.60		
50.0	75.0	125.20	100.30		

2.3 包封率、载药量和沉降率的测定^[19-20]

采取紫外分光光度法, 测定 Cur 胶束中 Cur 的含量。取适量 Cur 胶束溶液, 用无水乙醇溶解, 并稀释至一定浓度, 在 430 nm 处测定 Cur 的 A 值, 结合 Cur 含量标准曲线方程, 计算包封率、载药量和沉降率。

包封率 = 胶束中 Cur 含量 / 投入 Cur 的量

载药量 = 胶束中 Cur 含量 / (胶束中 Cur 含量 + 载体材料)

沉降率 = (胶束中 Cur 含量 1 - 胶束中 Cur 含量 2) / 胶束中 Cur 含量 1

胶束中 Cur 含量 1 为新鲜制备的胶束制剂中 Cur 的含量; 胶束中 Cur 含量 2 为 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 48 h, 4 500 r/min 离心 15 min 后, 上清液中 Cur 的含量

2.4 单因素考察

以包封率为指标, 并观察胶束制剂的状态, 初步确定各处方因素及水平。

2.4.1 初步筛选载体材料 投药量分别为 10 mg Cur、100 mg TPGS、100 mg F127、100 mg P123、100 mg F68, 有机溶剂为二氯甲烷, 旋蒸温度为室温, 水化时, 先超声 10 min 再恒温振荡 1 h, 考察 F127、P123 和 F68 对包封率和胶束状态的影响。结果表明, 在胶束制剂中, P123 对包封率的影响最大, F68 影响最小, 且含有 F68 的胶束制剂最不稳定, 24 h 内出现浑浊, F127 和 P123 的制剂仍然澄清。故选择 F127 和 P123, 舍去 F68。

2.4.2 TPGS 用量对胶束的影响 Cur 投药量为 25 mg, F127 为 50 mg, P123 为 50 mg, 有机溶剂为二氯甲烷, 旋蒸温度为室温, 水化条件同“2.4.1”项, 考察 TPGS 用量分别为 25、50、100、150、200 mg 时对包封率和胶束状态的影响。结果表明, 随着 TPGS 用量的增加, 包封率呈现出先增加, 然后减少的变化趋势, 状态无明显不同, 将 25~200 mg 的 TPGS 用量作为其中考察的自变量, 进行均匀设计试验。

2.4.3 载体 F127 与 P123 的比例对胶束的影响 Cur 投药量为 25 mg, TPGS 为 100 mg, F127 与 P123 的共用量为 100 mg, 有机溶剂为二氯甲烷, 旋蒸温度为室温, 水化条件同“2.4.1”项下, 考察 F127 与 P123 比例分别为 1:9、3:7、7:3、9:1 时对包封率和胶束状态的影响。结果表明, 随着载体材料 F127 与 P123 比例的改变, 包封率无规律变化, 状态亦无明显不同, 将在 1:9~9:1 的 F127 与 P123 的比例作为其中考察的自变量, 进行均匀设计试验。

2.4.4 Cur 投药量对胶束的影响 TPGS 用量为 100 mg, F127 为 30 mg, P123 为 70 mg, 有机溶剂为二氯甲烷, 旋蒸温度为室温, 水化条件同“2.4.1”项, 考察 Cur 投药量分别为 10、20、25、30 mg 时对包封率和胶束状态的影响。结果表明, 随着 Cur 投药量的增加, 包封率呈现出先增加, 然后减少的变化趋势, 状态无明显不同, 将 10~30 mg 的 Cur 投药量作为其中必须考察的自变量, 进行均匀设计试验。

2.4.5 有机溶剂对胶束的影响 Cur 投药量为 25 mg, TPGS 为 100 mg, F127 为 30 mg, P123 为 70 mg, 旋蒸温度为室温, 水化条件同“2.4.1”项, 考察有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、丙酮和无水乙醇对

包封率和胶束状态的影响。结果表明, 丙酮挥发太快, 包封率最低; 无水乙醇挥发最慢, 包封率也低; 丙酮和无水乙醇制得的胶束制剂状态无明显变化。三氯甲烷与二氯甲烷包封率基本无差别, 并且制得的胶束制剂状态无明显变化, 但三氯甲烷是限制试剂, 故最终选择二氯甲烷为溶解溶剂。

2.4.6 旋蒸温度对胶束的影响 投药量和水化条件同“2.4.5”项, 有机溶剂为二氯甲烷, 考察旋蒸温度 25、37、60 °C 对包封率和胶束状态的影响。结果表明, 从胶束制剂包封率和外观状态上无明显差别, 故选择室温 (25 °C) 为旋蒸温度。

2.5 均匀设计试验优化处方

处方因素见表 2, 均匀设计 3 因素 7 水平见表 3,

以 Cur 投药量 (X_1)、TPGS 用量 (X_2)、F127/P123 比例 (X_3) 为自变量, 包封率、载药量和沉降率为因变量。

表 2 处方因素

Table 2 Factors for uniform design

水平	Cur/mg	TPGS/mg	F127/P123 比例
1	11	25	20 : 80
2	14	50	30 : 70
3	17	75	40 : 60
4	20	100	50 : 50
5	23	125	70 : 30
6	26	150	60 : 40
7	29	175	80 : 20

表 3 均匀设计表及处方测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Factors with coded values for uniform design and formulation measure results ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

试验号	X_1 /mg	X_2 /mg	X_3	包封率/%	载药量/%	沉降率/%
1	17 (3)	125 (5)	20 : 80 (7)	79.07 ± 0.74	5.71 ± 0.27	26.84 ± 0.88
2	26 (4)	50 (2)	30 : 70 (6)	26.31 ± 1.52	4.34 ± 0.23	0.00 ± 0.22
3	11 (1)	175 (7)	40 : 60 (5)	95.34 ± 0.46	3.88 ± 0.26	4.64 ± 0.23
4	20 (6)	100 (4)	50 : 50 (4)	64.98 ± 0.43	6.14 ± 0.23	14.44 ± 0.15
5	29 (7)	25 (1)	70 : 30 (3)	30.95 ± 0.26	6.73 ± 0.47	0.00 ± 0.59
6	14 (2)	150 (6)	60 : 40 (2)	90.90 ± 0.38	4.99 ± 0.27	4.96 ± 0.68
7	23 (5)	75 (3)	80 : 20 (1)	60.34 ± 0.31	7.42 ± 0.40	17.76 ± 1.08

采用 SPSS 17.0 软件, 将表 3 中的数据, 应用多元线性回归进行方程拟合处理, 得到以下方程: 包封率 $Y = 34.027 + 0.0001 X_2^2 + 3.939 X_3^2 + 0.015 X_1 X_2 - 0.955 X_1 X_3 - 0.01 X_2 X_3$, $R = 0.997$, $P = 0.021$; 载药量 $Y = 8.777 + 0.413 X_3^2 - 0.139 X_1 X_3 + 0.004 X_2 X_3$, $R = 0.979$, $P = 0.037$; 沉降率 $Y = 0.796 - 0.001 X_2^2 + 2.553 X_3^2 + 0.018 X_1 X_2 - 0.78 X_1 X_3 + 0.048 X_2 X_3$, $R = 0.996$, $P = 0.044$ 。

采用软件 Origin 8.5 绘制三维效应面图和等高线图, 绘图时, 固定影响因素最小的 F127/P123 比例 X_3 , 对 Cur 投药量 X_1 和 TPGS 用量 X_2 进行作图, 见图 2 中的三维效应面 A、C 和 E, 等高线图 B、D 和 F。其中图 B 是图 A (包封率) 对应的等高线; 图 D 是图 C (载药量) 对应的等高线; 图 F 是图 E (沉降率) 对应的等高线。将包封率和沉降率叠加, 得到最优区域, 见图 G; 将载药量和沉降率叠加, 得到最优区域, 见图 H, 即最优处方的范围。

2.6 最优处方工艺的验证

选择最优处方, Cur 投药量为 14 mg, TPGS 用量为 150 mg, F127/P123 比例为 68 : 32。制备 3 批

Cur TPGS/F127/P123 混合胶束, 测定包封率、载药量和沉降率以及药物浓度, 结果见表 4。

2.7 粒径的测定

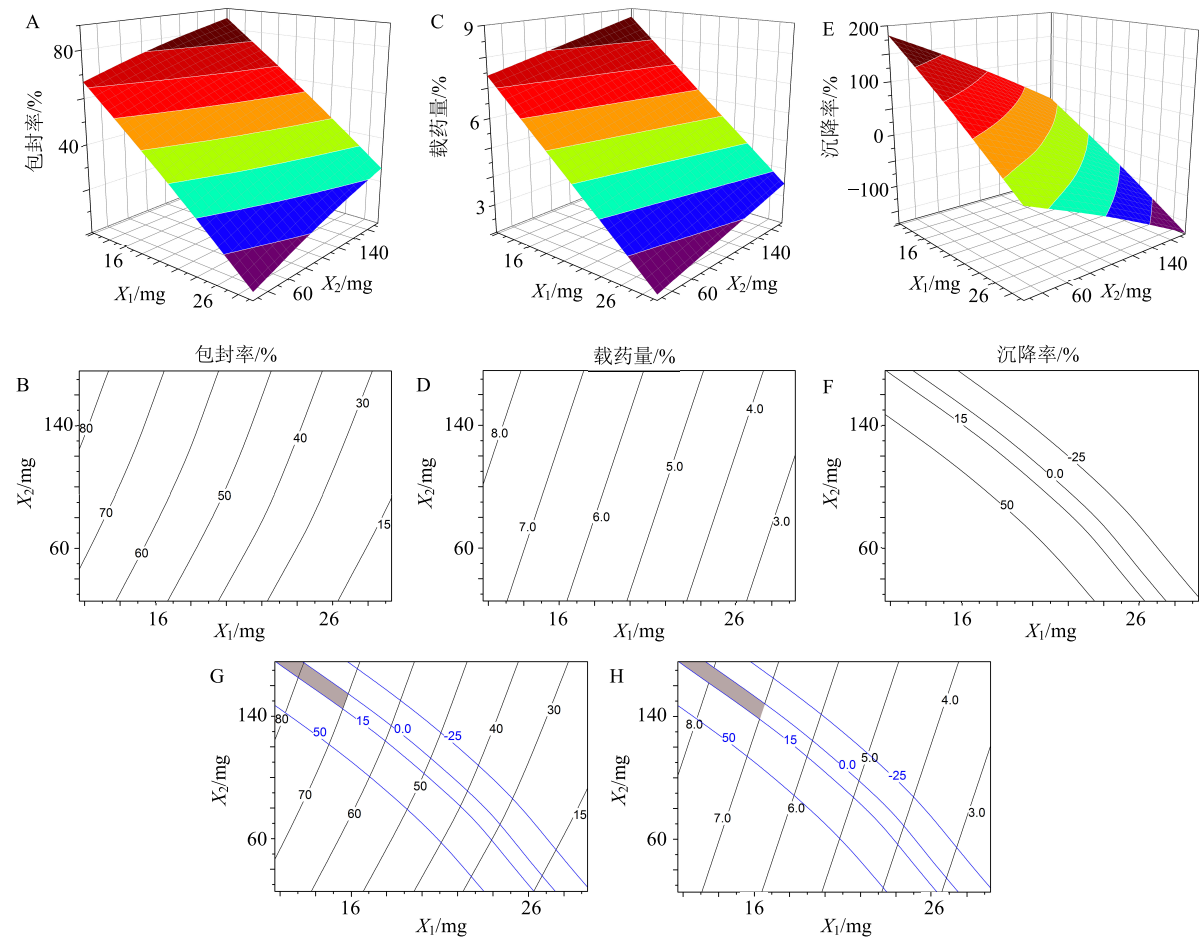
按照“2.6”项下制备 TPGS/F127/P123 空白混合胶束和 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束, 采用马尔文纳米粒度仪测定其粒径, 见图 3。结果表明, 空白胶束和载药胶束的粒径均小于 100 nm, 且分布范围较窄, 属于纳米混合胶束。

3 讨论

方法学考察结果表明, 该方法精密度、重复性良好, 回收率较高, 可用于 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束中 Cur 的含量测定。

实验中, 还考察了搅拌、超声、恒温振荡以及超声合并恒温振荡等水化方法对包封率和胶束状态的影响。结果提示, 搅拌 1 h, 包封率较低, 48 h 内出现浑浊, 稳定性差。超声 10 min 合并恒温振荡 1 h, 包封率较高且稳定性较好。

本研究在单因素的基础上, 以包封率、载药量和沉降率为指标, 选取了影响最大的 3 因素, 进行 3 因素 7 水平的均匀设计-响应面法处方优化, 得最



A-包封率的效应面 B-包封率的等高线 C-载药量的效应面 D-载药量的等高线 E-沉降率的效应面 F-沉降率的等高线 G-包封率和沉降率的叠加 H-载药量和沉降率的叠加

A-response surface plots of EE B-the corresponding contour maps of EE C-response surface plots of DL D-the corresponding contour maps of DL E-response surface plots of PD F-the corresponding contour maps of PD G-superposition of EE and PD H-superposition of DL and PD

图 2 效应面和等高线图

Fig. 2 Response surface plots and contour map

表 4 最优处方的验证试验

Table 4 Three batches samples for verification of optimized formulation

试验号	包封率/%	载药量/%	沉降率/%	药物浓度/(mg·mL ⁻¹)
1	83.42	4.53	0.41	3.34
2	91.98	4.87	0.38	3.61
3	86.05	4.69	0.20	3.47
平均值	87.15±4.39	4.70±0.17	0.33±0.12	3.47±0.14

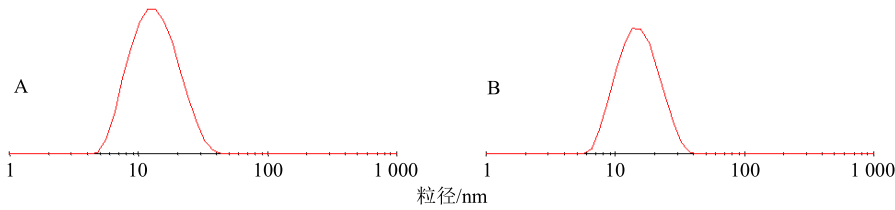


图 3 空白混合胶束 (A) 和 Cur 混合胶束 (B) 的粒径分布

Fig. 3 Particle sizes distribution of blank mixed micelles (A) and Cur mixed micelles (B)

优处方为 Cur 投药量为 14 mg, TPGS 用量为 150 mg, F127/P123 比例为 68:32。并根据最优处方验证了 3 批。3 批验证处方的载药量均值为 4.70%, 与文献报道 Cur 的混合胶束的载药量 (3.52%)^[24] 相比有所提高; 其溶解度均值为 3.47 mg/mL, 与 Cur 原料药在水中的溶解度 11 ng/mL^[8] 相比, 溶解度得到了大大地改善。

综上所述, Cur TPGS/F127/P123 混合胶束处方工艺经过均匀设计法优化后, 制备了 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束, Cur 在水中的溶解度显著提高, 包封率和载药量也有一定程度的提高。所制得的 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束呈圆球形, 分散均匀, 粒径平均值在 10~100 nm, 属于纳米混合胶束, 关于 Cur TPGS/F127/P123 混合胶束的其他理化性质及药理作用将做进一步研究。

参考文献

- [1] Epstein J, Sanderson I R, Macdonald T T. Curcumin as a therapeutic agent: The evidence from *in vitro*, animal and human studies [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(11): 1545-1557.
- [2] 常明向, 吴梅梅, 李瀚旻. 姜黄素与甘草次酸联用对肝癌 HepG-2 细胞增殖的抑制作用 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(1): 42-47.
- [3] 杨雪梅, 邱红梅, 田 蜜, 等. 姜黄素对人过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 1$ 激活作用的研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(15): 3122-3126.
- [4] Goel A, Kunnumakkara A B, Aggarwal B B. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 787-809.
- [5] Ghalandarlaki N, Alizadeh A M, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 394264.
- [6] 姜程曦, 吴 亮, 吴 洁, 等. 姜黄素类似物抑制 ERK/JNK 以及 NF- κ B 信号通路发挥抗炎活性研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2871-2876.
- [7] 韩 伟, 雷勇胜. 姜黄素治疗泌尿生殖系统癌症的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(2): 260-264.
- [8] Zhang L, Zhu W, Yang C, *et al.* A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 151-162.
- [9] Jurenka J S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research [J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(2): 141-153.
- [10] 冉 娅, 张良珂. 难溶性药物姜黄素作为纳米晶稳定剂制备 Pickering 乳剂的研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(9): 1773-1777.
- [11] Li Y, Fu Y, Guo H, *et al.* Preparation and characterization of the ion-fixed mixed micelles with superior stability [J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1/2): 268-276.
- [12] Mulik R, Mahadik K, Paradkar A. Development of curcuminoids loaded poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles: Physicochemical characterization and stability study [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(3/4): 395-404.
- [13] 童晓东, 范永春, 严 玮. 姜黄素维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯-聚乙二醇硬脂酸酯 15 胶束对姜黄素溶解度和口服生物利用度的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(5): 902-906.
- [14] 刘碧林, 石明芯, 朱照静, 等. 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 [J]. *中草药*, 2016, 47(19): 3401-3406.
- [15] Allam A N, Komeil I A, Fouda M A, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of curcumin self-nano phospholipid dispersion as an approach to enhance oral bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1/2): 117-123.
- [16] Yoon I S, Park J H, Kang H J, *et al.* Poly (*D,L*-lactic acid)-glycerol-based nanoparticles for curcumin delivery [J]. *Int J Pharm*, 2015, 488(1/2): 70-77.
- [17] 何黎黎, 袁志翔, 郑 云, 等. 姜黄素-介孔二氧化硅纳米粒固体分散体的制备与表征 [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2283-2287.
- [18] Shaik N, Pan G, Elmquist W F. Interactions of pluronic block copolymers on P-gp efflux activity: Experience with HIV-1 protease inhibitors [J]. *J Pharm*, 2008, 97(12): 5421-5433.
- [19] Butt A M, Amin M C I M, Katas H. Synergistic effect of pH-responsive folate-functionalized poloxamer 407-TPGS-mixed micelles on targeted delivery of anticancer drugs [J]. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 1321-1334.
- [20] Duan Y, Zhang B, Chu L, *et al.* Evaluation *in vitro* and *in vivo* of curcumin-loaded mPEG-PLA/TPGS mixed micelles for oral administration [J]. *Colloids Sur B: Biointerfaces*, 2016, 141: 345-354.
- [21] Saxena V, Hussain M D. Poloxamer 407/TPGS mixed micelles for delivery of gambogic acid to breast and multidrug-resistant cancer [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 713-721.
- [22] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表 [M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [23] 曾昭均. 均匀设计及其应用 [M]. 沈阳: 辽宁人民出版社, 1994.
- [24] Wang J, Ma W, Tu P. The mechanism of self-assembled mixed micelles in improving curcumin oral absorption: *In vitro* and *in vivo* [J]. *Coll Sur B Biointerf*, 2015, 133: 108-119.