

姜黄素醇传递体处方的优化

李晓珊*,李凯童,金三娣,胡巧红*(广东药科大学药学院/广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心,广州 510006)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2383-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.13



摘要 目的:优化姜黄素(CUR)醇传递体(CUR-TEs)的处方。方法:采用高效液相色谱法测定CUR-TEs中CUR的含量。采用注入法制备CUR-TEs,并以包封率和载药量的综合评分为指标,在单因素实验的基础上,采用Box-Behnken设计-响应面法对其处方进行优化及验证,然后考察以最优处方制得的CUR-TEs的性质。结果:CUR-TEs的最优处方为卵磷脂用量4%、CUR用量0.13%、1,2-丙二醇用量25%、聚山梨酯80用量1%。最优处方的验证实验结果显示,CUR-TEs包封率和载药量的综合评分为 93.04 ± 2.16 ,与预测值(91.19)的相对误差为2.03%。以最优处方所制得的CUR-TEs的包封率为 $(91.17 \pm 1.35)\%$ 、载药量为 $(0.94 \pm 0.02)\%$ 、粒径为 (190.64 ± 15.97) nm、多分散系数(PDI)为 0.086 ± 0.007 、Zeta电位为 (-12.74 ± 1.60) mV。结论:优化后的CUR-TEs处方稳定性良好,具有可行性和可重复性;所制得的CUR-TEs具有较好的稳定性。

关键词 姜黄素;醇传递体;高效液相色谱法;Box-Behnken设计-响应面法;处方优化

Optimization of the Formulation of Curcumin Transethosomes

LI Xiaoshan, LI Kaitong, JIN Sandi, HU Qiaohong (School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University/ Guangdong Engineering & Technology Research Center of Local Precision Drug Delivery System, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Curcumin (CUR) transethosomes (CUR-TEs). METHODS: The contents of CUR in CUR-TEs were determined by HPLC. CUR-TEs were prepared by injection method. Using comprehensive score of encapsulation efficiency and drug loading as index, based on signal factor test, Box-Behnken design-response surface method was used to optimize and validate the formulation. The property of CUR-TEs prepared by the optimal formulation was investigated. RESULTS: The optimal formulation of CUR-TEs was as follows as lecithin of 4%, CUR of 0.13%, 1,2-propylene glycol of 25%, tween-80 of 1%. Results of validation test of optimal formulation showed that comprehensive score of encapsulation efficiency and drug loading of CUR-TEs was 93.04 ± 2.16 , relative error of which to predicted value (91.19) was 2.03%. The encapsulation efficiency of CUR-TEs prepared by optimal formulation was $(91.17 \pm 1.35)\%$, and its drug loading was $(0.94 \pm 0.02)\%$. The particle size was (190.64 ± 15.97) nm with polydispersity index of 0.086 ± 0.007 , and Zeta potential was (-12.74 ± 1.60) mV. CONCLUSIONS: The optimized formulation of CUR-TEs is stable, feasible and repeatable, with good stability.

KEYWORDS Curcumin; Transethosomes; HPLC; Box-Behnken design-response surface method; Formulation optimization

姜黄素(curcumin, CUR)是从姜科植物姜黄 *Curcuma Longa* L. 的干燥根茎中提取出来的一种多酚类脂溶性化合物^[1],目前被广泛应用于医药领域中。研究表明,CUR具有抗炎、抗病毒、抗血栓、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[1-3],可用于糖尿病^[4]、肝脏疾病^[5]、胃肠道疾病^[6]、肺部疾病^[7]、皮肤病^[8-10]的治疗。然而,CUR的水溶性和稳定性较差^[11],极大地限制了其应用。为此,改善CUR的溶解度和稳定性一直是研究热点。目前,已有多种方法被用于解决CUR水溶性差、稳定性差的问题,如通过使用有机溶剂或表面活性剂来提高CUR的溶解度,通过添加抗氧化剂来改善CUR的稳定性,通过应用纳米载体的包封技术来提高CUR的溶解度和稳定性等^[12-13]。

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:020-39352117。E-mail:779160907@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:020-39352117。E-mail:hu_qiaohong@163.com

醇传递体(TEs)是一种新型的囊泡载体,主要由卵磷脂、短链醇、表面活性剂等组成^[14]。一方面,TEs具有短链醇的促渗作用,可促进药物透过角质层,起到治疗作用;另一方面,由于表面活性剂的加入,可使TEs中磷脂双分子层的流动性增加、具有变形性^[15-16]。基于此,本研究选择挥发性小、稳定性好、毒性和刺激性低的1,2-丙二醇(PG)^[17]为溶剂,采用注入法制备CUR-TEs;并以包封率和载药量的综合评分为考察指标,在单因素实验的基础上,采用Box-Behnken设计-响应面法优化处方,以期CUR-TEs的开发提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有:1260型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司),UV-2450型紫外可见分光光度计(日本SHIMADZU公司),FA2004B型电子分析天平(上海精科天美科学仪器有限公司),90Plus Zeta

型纳米粒度和 Zeta 电位分析仪(美国 Brookhaven 公司), DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器、SH2-D(Ⅲ)型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司), SB-5200D 型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司), LGJ-15D 型冷冻干燥机(北京四环科学仪器厂有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用主要药品与试剂有: CUR 对照品(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号 wkq19012802, 纯度 98%)、CUR 原料药(南通飞宇生物科技有限公司, 批号 FY99S61025, 纯度 95%)、卵磷脂(PC, 德国 Lipoid 公司, 批号 F20150014)、聚山梨酯 80(上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 I1902014)、PG(天津市大茂化学试剂厂, 批号 20200701)、葡聚糖凝胶 G50(安徽酷尔生物工程有限公司, 批号 BS619203); 甲醇、乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯; 水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 CUR-TEs 的制备

参考文献[18]方法, 精密称取处方量的 CUR、PC、PG 于棕色西林瓶中, 置于 50 °C 恒温水浴中搅拌、溶解, 作为油相; 再称取处方量的聚山梨酯 80 和水于另一棕色西林瓶中, 置于 50 °C 恒温水浴中搅拌、溶解, 作为水相。采用注射器吸取上述油相, 在搅拌状态下, 缓慢滴入水相中; 待滴加完毕后继续搅拌 30 min, 冷却至室温, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后, 即得 CUR-TEs。同法制备不含 CUR 的空白 TEs。

2.2 CUR-TEs 中 CUR 的含量测定

参考文献[19]的 HPLC 法, 测定 CUR-TEs 中 CUR 的含量。

2.2.1 色谱条件 色谱柱为菲罗门 C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-4% 冰醋酸溶液 (55:45, V/V); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 428 nm; 柱温为 25 °C; 进样量为 20 μL。

2.2.2 CUR 对照品溶液的制备 精密称取 CUR 对照品 5 mg, 置于 100 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 即得质量浓度为 50 μg/mL 的 CUR 对照品母液。精密移取上述母液 2 mL 于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇定容, 即得质量浓度为 10 μg/mL 的 CUR 对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密量取“2.1”项下 CUR-TEs 0.1 mL 于 10 mL 棕色量瓶中, 加适量甲醇, 超声(功率 200 W, 频率 40 KHz, 下同)破乳; 冷却至室温后, 加甲醇定容, 即得供试品溶液。

2.2.4 阴性样品溶液的制备 精密量取“2.1”项下空白 TEs 0.1 mL 于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇超声破乳; 冷却至室温后, 加甲醇定容, 即得阴性样品溶液。

2.2.5 专属性试验 精密吸取“2.2.2”~“2.2.4”项下 CUR 对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液各适量, 按

“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果显示, CUR 的出峰时间大约在 9 min, 峰形良好, 且辅料无干扰, 详见图 1。

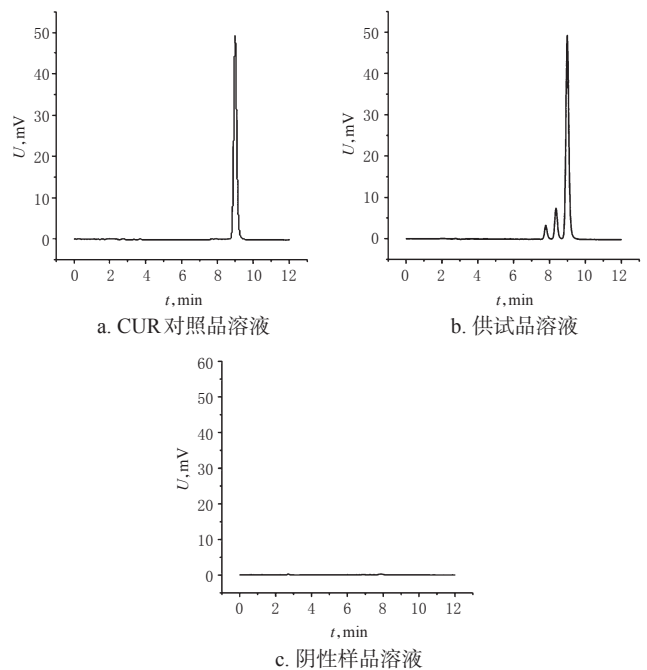


图1 专属性试验的 HPLC 图

Fig 1 HPLC chromatograms of specificity test

2.2.6 线性关系考察 精密量取“2.2.2”项下 CUR 对照品母液 0.1、0.2、0.4、1、2 mL, 分别置于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇定容, 制成 CUR 质量浓度分别为 0.5、1、2、5、10 μg/mL 的系列标准溶液, 再与未稀释的 CUR 对照品母液 (50 μg/mL) 一起, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。以峰面积为纵坐标(y)、质量浓度(x, μg/mL)为横坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程为 $y = 187.9x + 24.786$ ($R^2 = 0.9998$), 表明 CUR 在检测质量浓度 0.5~50 μg/mL 的范围内线性关系良好。

2.2.7 精密度试验 按“2.2.2”项下方法分别制备 CUR 低、中、高质量浓度 (5、10、15 μg/mL) 对照品溶液各 3 份, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 单日内连续测定 3 次, 考察日内精密度; 连续测定 3 d, 考察日间精密度。结果显示, CUR 低、中、高质量浓度对照品溶液的日内精密度 RSD 分别为 1.14%、0.54%、1.98% ($n=3$), 日间精密度 RSD 分别为 0.74%、1.10%、1.03% ($n=3$), 表明该方法精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 取“2.2.3”项下供试品溶液适量, 分别于室温条件下放置 0、2、7、10、12、24 h 时, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果显示, CUR 峰面积的 RSD 为 1.32% ($n=6$), 表明供试品溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 重复性试验 取“2.1”项下 CUR-TEs 0.1 mL, 共 5 份, 按“2.2.3”项下方法平行制备供试品溶液, 再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并按标准

曲线法计算 CUR 含量。结果显示, CUR 含量的 RSD 为 0.52% ($n=5$), 表明该方法的重复性良好。

2.2.10 回收率试验 取“2.1”项下阴性样品溶液 0.1 mL, 置于 10 mL 棕色量瓶中, 共 9 份, 分为 3 组; 每组分别加入“2.2.2”项下 CUR 对照品母液 0.5、1、2 mL, 加甲醇适量, 超声破乳; 冷却至室温后, 加甲醇稀释并定容; 取上述样品溶液适量, 分别按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算加样回收率。结果显示, CUR 各组质量浓度样品溶液的平均回收率分别为 103.03% ($RSD=2.47\%$, $n=3$)、102.04% ($RSD=1.67\%$, $n=3$)、100.05% ($RSD=0.66\%$, $n=3$)。

2.3 CUR-TEs 包封率和载药量的测定

2.3.1 包封率 取 CUR-TEs 0.1 mL, 均匀上样于葡聚糖凝胶柱, 以水洗脱; 收集 6 mL 洗脱液, 置于 10 mL 棕色量瓶中; 加甲醇超声破乳并定容, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 计算包入的药量 CE 。另取 CUR-TEs 0.1 mL 于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇超声破乳并定容, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 计算总药量 CT 。按 CE 和 CT 结果计算包封率(包封率= $CE/CT \times 100\%$)。

2.3.2 载药量 取“2.1”项下 CUR-TEs 适量, 进行冻干处理(冻干后样品质量为 WT)。精密称取冻干后的 CUR-TEs 0.1 g, 加水 1 mL 复溶; 取复溶后的 CUR-TEs 0.1 mL, 均匀上样于葡聚糖凝胶柱, 以水洗脱; 收集 6 mL 洗脱液, 置于 10 mL 棕色量瓶中; 加甲醇超声破乳并定容, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 计算包入的药量 WE 。按 WT 和 WE 结果计算载药量(载药量= $WE/WT \times 100\%$)。

2.4 单因素实验

以包封率和载药量为考察指标, 分别考察不同 PC 用量(2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%)、不同 PG 用量(20%、25%、30%、35%、40%)、不同 CUR 用量(0.05%、0.08%、0.10%、0.12%、0.15%)、不同聚山梨酯 80 用量(0、0.5%、1%、1.5%、2%)对 CUR-TEs 的影响。结果, 随着 PC 用量增加, CUR-TEs 的包封率呈现先上升后下降的趋势, 载药量呈现先上升后稳定再下降的趋势; 当 PC 用量为 4% 时, CUR-TEs 的包封率和载药量达到最大, 因此选择 PC 用量 3.5%~4.5% 进行后续优化。随着 PG 用量增加, CUR-TEs 的包封率呈现先上升后缓慢下降的趋势; 当 PG 用量为 25% 时, CUR-TEs 的包封率达到最大, 而载药量呈现逐渐下降的趋势, 因此选择 PG 用量 20%~30% 进行后续优化。随着 CUR 用量的增加, 包封率和载药量均呈现先上升后下降的趋势; 当 CUR 用量为 0.12% 时, CUR-TEs 的包封率和载药量达到最大, 因此选取 CUR 用量 0.1%~0.15% 进行后续优化。当聚山梨酯 80 用量增加至 1% 时, CUR-TEs 的包封率和载药量均达到最大; 但继续增加聚山梨酯 80 用量后, CUR-TEs 的包封率和载药量均逐渐降低, 因此后续研究固定聚山梨酯 80 用量为 1%。

2.5 Box-Behnken 设计-响应面法优化 CUR-TEs 的处方

2.5.1 Box-Behnken 设计-响应面试验设计与结果 在单因素实验的基础上, 选取对 CUR-TEs 的包封率和载药量影响较为显著的 PC 用量(A)、CUR 用量(B)、PG 用量(C)为自变量, 以包封率和载药量的综合评分为响应值[根据 TOPSIS 法^[20], 设置包封率和载药量的权重均为 50%, 然后计算综合评分: 综合评分=(包封率/最大包封率 $\times 0.5$ +载药量/最大载药量 $\times 0.5$) $\times 100$], 采用 Design Expert 8.0.6 软件设计 3 因素 3 水平的 Box-Behnken 设计-响应面试验, 综合评价各因素对响应值的影响。Box-Behnken 设计-响应面试验的因素与水平见表 1, 试验设计与结果见表 2, 方差分析结果见表 3。

表 1 Box-Behnken 设计-响应面试验的因素与水平
Tab 1 Factors and levels of Box-Behnken design-response surface experiments

水平	因素		
	A, %	B, %	C, %
-1	3.5	0.10	20
0	4.0	0.13	25
1	4.5	0.15	30

表 2 Box-Behnken 设计-响应面试验的设计与结果
Tab 2 Design and results of Box-Behnken design-response surface experiments

序号	A	B	C	包封率, %	载药量, %	综合评分
1	4.00	0.13	25.00	94.39	1.21	99.09
2	4.00	0.13	25.00	96.14	0.87	85.95
3	4.00	0.13	25.00	89.88	1.04	89.72
4	4.00	0.15	30.00	83.99	0.55	66.41
5	4.50	0.13	30.00	80.07	0.85	76.77
6	3.50	0.10	25.00	71.86	0.89	74.15
7	3.50	0.13	20.00	79.88	0.83	75.84
8	4.50	0.10	25.00	90.83	0.55	69.96
9	4.00	0.13	25.00	93.14	1.01	90.18
10	4.50	0.15	25.00	85.03	0.79	76.87
11	3.50	0.13	30.00	83.20	1.16	91.20
12	4.50	0.13	20.00	93.93	1.05	92.24
13	4.00	0.13	25.00	89.97	1.07	91.01
14	4.00	0.15	20.00	92.25	0.76	79.38
15	4.00	0.10	30.00	81.62	0.94	81.29
16	4.00	0.10	20.00	86.98	0.98	85.73
17	3.50	0.15	25.00	78.47	0.74	71.39

2.5.2 模型分析 通过 Design-Expert 8.0.6 软件对试验结果进行模型拟合, 得到二次多项方程: 综合评分= $-873.3185 + 250.3658A + 4348.5165B + 16.0948C + 193.3246AB - 3.0833AC - 17.0651BC - 24.5795A^2 - 19122.5700B^2 - 0.0413C^2$ ($R^2=0.8470$, $P=0.0336$), 进一步对结果进行分析, 得到三维响应面图, 见图 2。由表 3 可知, 该模型具有显著性差异 ($P<0.05$); 失拟项中 P 为 0.3055, 表示失拟项不显著, 说明该模型拟合程度较好、可信度高。在二次项中, B^2 对综合评分的影响显著 ($P<0.05$), A^2 和 C^2 对综合评分的影响不显著 ($P>0.05$), 说明 A 、 B 、 C 三因素之间对响应值的影响并不是简单的

表3 Box-Behnken设计-响应面模型的方差分析结果
Tab 3 Variance analysis result of Box-Behnken design-response surface model

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	1 168.21	9	129.80	4.31	0.033 6
A	1.32	1	1.32	0.04	0.840 2
B	36.51	1	36.51	1.21	0.307 5
C	38.37	1	38.37	1.27	0.296 5
AB	23.36	1	23.36	0.77	0.407 9
AC	237.67	1	237.67	7.88	0.026 2
BC	18.20	1	18.20	0.60	0.462 6
A ²	158.99	1	158.99	5.27	0.055 3
B ²	601.44	1	601.44	19.95	0.002 9
C ²	4.49	1	4.49	0.15	0.710 9
残差	211.05	7	30.15		
失拟项	117.98	3	39.33	1.69	0.305 5
纯误差	93.06	4	23.27		
总差	1 379.25	16			

线性关系。由图2a、2c可知,AB、BC两因素交互时,其曲面相对较缓;结合表3的方差分析结果可知,AB、BC对综合评分的影响不显著($P>0.05$)。由图2b可知,AC两因素交互时,其曲面较陡,说明AC交互作用明显,且对综合评分的影响显著($P<0.05$),与表3的方差分析结果一致。AB、BC、AC交互作用对综合评分的影响大小顺序为 $AC>AB>BC$ 。

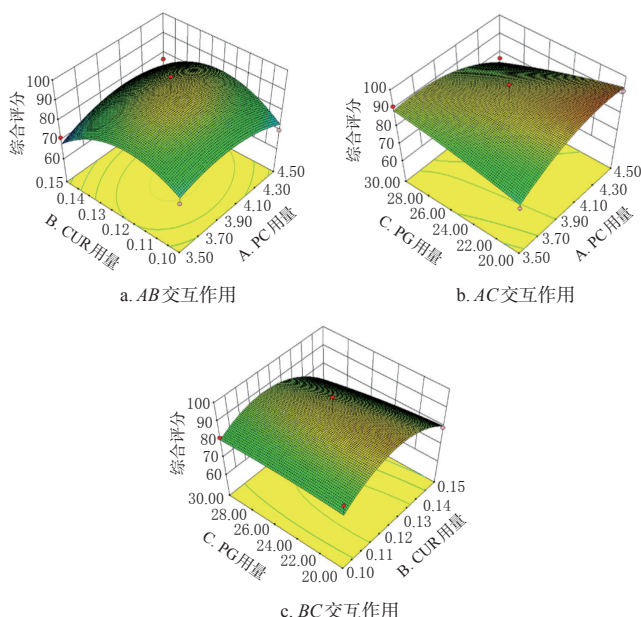


图2 两因素交互作用对综合评分影响的响应面图
Fig 2 Response surface diagram of two-factor interaction affecting comprehensive score

2.6 CUR-TEs最优处方的验证

通过对“2.5.2”项下模型方程进行分析,得到最优处方为:PC用量4%、CUR用量0.13%、PG用量25%、聚山梨酯80用量1%;所得CUR-TEs的预测包封率为92.71%,预测载药量为1.04%,预测综合评分为91.19。基于此,笔者按最优处方平行制备了3批CUR-TEs,以验证该最优处方。结果显示,以最优处方制备的

CUR-TEs的包封率为 $(91.17 \pm 1.35)\%$ 、载药量为 $(0.94 \pm 0.02)\%$ 、综合评分为 93.04 ± 2.16 。与预测综合评分(91.19)相比较,实测综合评分的相对误差为2.03%,表明该模型与真实实验的拟合度高,优化的工艺具有可行性和可重复性。

2.7 按最优处方制备的CUR-TEs的性质考察

2.7.1 粒径和Zeta电位的测定 取“2.6”项下以最优处方制备的CUR-TEs适量,加水稀释后,采用纳米粒度和Zeta电位分析仪测定其粒径和Zeta电位。结果显示,CUR-TEs的粒径为 (190.64 ± 15.97) nm、多分散系数(PDI)为 0.086 ± 0.007 、Zeta电位为 (-12.74 ± 1.60) mV。这表明CUR-TEs粒径分布均匀,具有较好的稳定性,处方稳定可靠。

2.7.2 稳定常数的测定 取“2.6”项下以最优处方制备的CUR-TEs适量,以4 000 r/min离心15 min后,以移液枪吸取下层溶液0.1 mL,然后加水稀释5倍;取适量上述稀释后的溶液,采用紫外可见分光光度计于500 nm波长下测定其吸光度,记为 A_1 。另取未离心的CUR-TEs适量,同法测定吸光度,记为 A_0 。按 A_0 和 A_1 结果计算CUR-TEs的稳定常数(K_c) [$K_c = (|A_0 - A_1|/A_0) \times 100\%$]。结果显示,CUR-TEs的 K_c 为 $(0.035 \pm 0.012)\%$,表明CUR-TEs的稳定性良好。

2.7.3 形态观察 取“2.6”项下以最优处方制备的CUR-TEs适量,置于铜网上,静置10 min后用滤纸吸干,再滴加2%磷钨酸溶液进行染色,待溶剂挥干后,采用透射电子显微镜进行观察。结果显示,CUR-TEs呈规则的类球形,形态完整均匀,未见明显的聚集和粘连,详见图3。

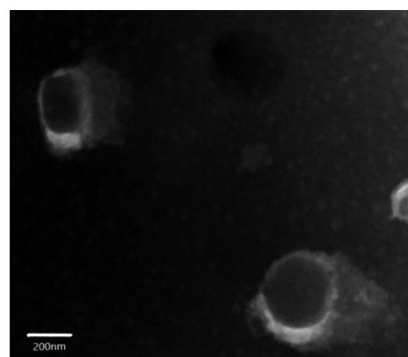


图3 CUR-TEs的透射电镜图($\times 20\ 000$)

Fig 3 TEM photographs of CUR-TEs($\times 20\ 000$)

3 讨论

本研究在测定CUR-TEs包封率时,先采用超滤离心法分离CUR-TEs和未被包封的游离CUR,但由于PG黏度较大,使得游离的CUR在30% PG溶液中无法滤过超滤管,从而造成超滤膜污染,影响实验测定结果的准确性。基于此,笔者改用葡聚糖凝胶色谱法分离CUR-TEs和未被包封的游离CUR,即以水为洗脱剂,先将CUR-TEs洗脱出来,然后以0.1 mol/L的NaOH溶液洗脱游离CUR。

在单因素实验过程中,笔者考察了CUR-TEs中表面活性剂聚山梨酯80用量时发现,当其用量为0和0.5%时,以0.22 μm微孔滤膜过滤较为困难。由此推测,这可能是由于不加聚山梨酯80或加入得过少,使得CUR-TEs的变形性较差,从而无法通过膜孔。随着聚山梨酯80用量的增加,CUR-TEs的变形性能力增强;当聚山梨酯80用量为1%时,其包封率和载药量达到最大;但继续增加聚山梨酯80的用量后发现,CUR-TEs的包封率和载药量反而降低,这可能是由于聚山梨酯80加入过量,使得CUR-TEs的磷脂双分子层流动性过强,从而造成CUR渗漏。故笔者在进行Box-Behnken设计-响应面试验时,将聚山梨酯80的用量固定为1%。

本研究采用Box-Behnken设计-响应面试验优化了CUR-TEs的处方,得到PC用量(A)、CUR用量(B)、PG用量(C)与综合评分的回归模型;并对两因素交互作用对综合评分的影响进行分析,得出AB、BC、AC交互作用对综合评分的影响大小顺序为AC>AB>BC。进一步分析所得最优处方工艺为:PC用量4%、CUR用量0.13%、PG用量25%、聚山梨酯80用量1%。以最优处方所制得的CUR-TEs的粒径为(190.64±15.97) nm, PDI为0.086±0.007, Zeta电位为(-12.74±1.60) mV, K_s为(0.035±0.012)%,稳定性良好,形态完整均匀,未见明显的聚集和粘连。

综上所述,本研究优化后的CUR-TEs处方稳定性良好,具有可行性和重复性;所制得的CUR-TEs具有较好的稳定性。

参考文献

[1] KOTHA R R, LUTHRIA D L. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects[J]. *Molecules*, 2019, 24(16):2930.

[2] KUNNUMAKKARA A B, BORDOLOI D, PADMAVATHI G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11):1325-1348.

[3] MOHANTY C, SAHOO S K. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(10):1582-1592.

[4] PIVARI F, MINGIONE A, BRASACCHIO C, et al. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1837.

[5] BAZIAR N, PAROHAN M. The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3):464-474.

[6] BLANCO-GARCIA E, OTERO-ESPINAR F J, BLANCO-MENDEZ J, et al. Development and characterization of anti-inflammatory activity of curcumin-loaded biodegradable microspheres with potential use in intestinal

inflammatory disorders[J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1/2):86-104.

[7] ASHRAFIZADEH M, NAJAFI M, MAKVANDI P, et al. Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12):9241-9268.

[8] VAUGHN A R, BRANUM A, SIVAMANI R K. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8):1243-1264.

[9] NARDO V D, GIANFALDONI S, TCHERNEV G, et al. Use of curcumin in psoriasis[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(1):218-220.

[10] VOLLONO L, FALCONI M, GAZIANO R, et al. Potential of curcumin in skin disorders[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):2169.

[11] KHARAT M, DU Z, ZHANG G, et al. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: impact of pH, temperature, and molecular environment[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(8):1525-1532.

[12] ZHENG B, MCCLEMENTS D J. Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: enhanced solubility, stability, and bioavailability[J]. *Molecules*, 2020, 25(12):2791.

[13] SLIKA L, PATRA D. A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(1):61-75.

[14] 赵丹丹, 于莲, 冯幸福, 等. 醇传递体在透皮给药系统中的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(9):1166-1171.

[15] CARITA A C, ELOY J O, CHORILLI M, et al. Recent advances and perspectives in liposomes for cutaneous drug delivery[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5):606-635.

[16] NATSHEH H, TOUITOU E. Phospholipid vesicles for dermal/transdermal and nasal administration of active molecules: the effect of surfactants and alcohols on the fluidity of their lipid bilayers and penetration enhancement properties[J]. *Molecules*, 2020, 25(13):2959.

[17] ZHANG Y, XIA Q, LI Y, et al. CD44 assists the topical anti-psoriatic efficacy of curcumin-loaded hyaluronan-modified ethosomes: a new strategy for clustering drug in inflammatory skin[J]. *Theranostics*, 2019, 9(1):48-64.

[18] CHEN Z X, LI B, LIU T, et al. Evaluation of paeonol-loaded transethosomes as transdermal delivery carriers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 99:240-245.

[19] 李秋萍. 姜黄素: 胡椒碱复方自微乳溃疡性结肠炎局部给药研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.

[20] 陈蓓, 高惠静, 陈春燕, 等. 采用高压均质法制备阿苯达唑纳米脂质体的工艺优化[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(8):1156-1163.

(收稿日期:2021-05-18 修回日期:2021-07-29)

(编辑:唐晓莲)