

[制 剂]

白头翁总皂苷结肠定位固体分散体制备

田 力¹, 刘红宁², 管咏梅², 朱卫丰², 金 晨², 陈丽华², 杨 明^{1,2*}
(1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137; 2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 制备白头翁总皂苷结肠定位固体分散体。**方法** 采用溶剂法制备白头翁总皂苷固体分散体, 以体外累计释放度为评价指标, 采用单因素方法筛选制备工艺及处方, 并采用电子扫描显微镜 (SEM)、红外光谱 (IR) 对制备的固体分散体进行分析。**结果** SEM 和 IR 分析结果显示白头翁总皂苷和 Eudragit S100 形成了固体分散体。体外释放度结果显示载药量在 20% 时指标成分在 pH 1.0 溶液中 2 h 基本不释放, 在 pH 6.8 溶液中 4 h 累积释放度小于 16%, 在 pH 7.8 溶液中 2 h 累积释放大于 86%。**结论** 所制备的固体分散体达到了结肠定位的效果。
关键词: 白头翁总皂苷; 结肠靶向; 固体分散体; 体外释放度; 电子扫描显微镜 (SEM); IR
中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2015)12-2619-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2015.12.010

Preparation of colon-specific solid dispersion of total saponins from *Pulsatilla*

TIAN Li¹, LIU Hong-ning², GUAN Yong-mei², ZHU Wei-feng², JIN Chen², CHEN Li-hua², YANG Ming^{1,2*}
(1. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China; 2. Key Laboratory for Modern TCM Preparations, Ministry of Education; Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare a colon-targeted solid dispersion of total saponins from *Pulsatilla chinensis*. **METHODS** Total saponins from *Pulsatilla* solid dispersion prepared by solvents, took its *in vitro* cumulative release rate as the sole evaluation index for screening of optimal preparation and prescriptions analyzed by SEM and FTIR. **RESULTS** SEM and FTIR analyses manifested that the well-formed solid dispersion of total saponins from *P. chinensis* and Eudragit S100, when loaded with 20% drug, there was no *in vitro* release of indicator component in 2 h at pH 1.0; the 4h cumulative release rate was less than 16% when pH adjusted to 6.8; the 2 h cumulative release rate surpassed 86% at pH 7.8. **CONCLUSION** The prepared solid dispersion can be expected to be a colon-specific agent.
KEY WORDS: total saponins from *Pulsatilla chinensis*; colon-specific; solid dispersion; *in vitro* release; scanning electron microscopy (SEM); Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

白头翁为毛茛科植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel 的干燥根, 始载于《本经》。功擅清热解毒、凉血止痢, 尤善清大肠湿热及血分热毒, 为治疗热毒血痢之良药, 是临床治疗溃疡性结肠炎的常用药物^[1-2]。近年来, 对白头翁的药理学研究证实, 白头翁提取物具有显著的抗炎、抗氧化以及增强免疫的作用, 具备良好的新药开发前景^[3-5]。临床上多采用灌肠的方法治疗溃疡性结肠炎, 但患者顺应性差。白头翁总皂苷是从中药白头翁中提取分离得到的有效部位, 但由于水溶性

收稿日期: 2015-04-27
基金项目: 十二五重大新药创制项目 (2013ZX09103002-001); 江西省落地计划项目 (赣财教 [2011] 243 号); 江西省卫生厅项目 (2012A036)。
作者简介: 田 力 (1987—), 男 (土家族), 硕士, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: 13477985346, E-mail: 461264789@qq.com
* 通信作者: 杨 明, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (0791) 87118658, E-mail: yangming16@126.com

差^[6], 难以溶出, 生物利用度低^[7], 采用普通制剂白头翁总皂苷在到达结肠前已经大部分被吸收破坏, 使得病变部位浓度较低, 影响了药效的发挥。采用结肠靶向给药系统可以使药物达到结肠后再释放, 增加结肠部位药物的浓度, 从而提高白头翁总皂苷治疗溃疡性结肠炎的疗效。本研究采用结肠靶向给药, 拟以 EudragitS100 为载体, 将白头翁总皂苷制备成固体分散体, 利用 EudragitS100 在 pH 大于 7 的条件下才溶解的特性达到结肠定位作用, 同时白头翁总皂苷被高度的分散, 进入结肠后随着 EudragitS100 的溶解而迅速溶出。通过提高结肠部位药物的浓度, 达到提高药效的目的。

1 材料

TG328A 型分析天平 (德国 Sartorius 公司); DZF-6050 型真空干燥箱 (上海新苗医疗器械制造有限公司); 6390LV-扫描电镜 (日本电子公司); HH-8 型数显恒温水浴锅 (江苏金坛市荣华仪器制造有限公司); Agilent1260 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); ZRS-8G 型智能溶出仪 (天津天大天发科技有限公司); 470-傅立叶红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司); MS2000 型激光粒度仪 (美国马尔文公司); 四两装高速中药粉碎机 (瑞安市永历制药机械有限公司); 白头翁总皂苷 (中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 批号 1306171); 常春藤皂苷元 3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -*D*-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 4)]-*L*-吡喃阿拉伯糖苷对照品 (代号 B3, 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 纯度 $\geq 95\%$, 批号 20141208); Eudragit S100 (赢创德固赛公司); 甲醇、乙腈为色谱级; 磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、盐酸均为分析纯; 双蒸水为实验室自制。

2 方法与结果

2.1 体外溶出实验

2.1.1 供试品溶液制备 取物理混合物适量, 置 100 mL 锥形瓶中, 分别加入 pH 1.0、pH 6.8、pH 7.8 的溶液 20 mL, 旋涡 10 min, 离心, 取上清液, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 备用。

2.1.2 色谱条件 phenomenex C_{18} 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.60 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (39:61); 检测波长 203 nm; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 20 μ L; 理论塔板数以常春藤皂苷元 3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -*D*-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 4)]-*L*-吡喃阿拉伯糖苷计不低

于 5 000。

2.1.3 线性关系考察 精密称取常春藤皂苷元 3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -*D*-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 4)]-*L*-吡喃阿拉伯糖苷对照品 (B3) 5.00 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇超声溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得 500.0 μ g/mL 对照品贮备液。分别精密吸取该贮备液 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0 mL 分别置于 5 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀。按“2.1.2”项条件进样, 记录峰面积 (*A*), 以质量浓度 (*C*) 为横坐标, 峰面积 (*A*) 为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $A = 5.021\,2C + 12.587$; $r = 0.999\,5$ 。结果表明对照品在 10.0 ~ 200.0 μ g/mL 范围内线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 取质量浓度为 30.5 μ g/mL 对照品溶液, 于同一天不同时间测定 6 次并连续测定 3 d。计算日内与日间精密度 RSD 分别为 0.89%、0.73%。表明仪器精密度良好。

2.1.5 加样回收率试验 取已知含有量供试品溶液 10 mL, 加入 B3 对照品 5 mg, 旋涡使其溶解, 加入相应溶液稀释, 混匀。平行 3 份。按“2.1.2”项色谱方法进样测定, 计算加样回收率。结果在 pH1.0、pH6.8、pH7.8 的溶液中指标性成分 B3 的回收率分别为 98.7%、101.3%、100.7%, RSD 分别为 1.2%、0.89%、0.56% 表明方法回收率良好。

2.1.6 稳定性试验 按“2.1.1”项制备供试品, 按照“2.1.2”项色谱条件, 分别于 0、2、4、8、12、24、48 h 进样, 记录色谱峰峰面积, 计算 RSD, 结果在 pH 1.0、pH 6.8、pH 7.8 的溶液中指标性成分 B3 的峰面积 RSD 分别为 1.64%、0.45%、0.53%, 表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.1.7 药物的溶出度测定 精密称取白头翁总皂苷固体分散体及原料药, 采用《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法中第二法, 即桨法测定。转速 50 r/min, 温度 (37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C, 溶出介质参照《中国药典》2010 年版二部附录 XD 及 XIXD 规定, 选择 pH 1.0 的稀盐酸, pH 6.8、7.8 的磷酸缓冲液 (PBS), 根据食物在体内的转运过程和时间, 将白头翁总皂苷固体分散体及原料药于 pH 1.0 的稀盐酸 2 h, pH 6.8 的 PBS 4 h, 并分别于 1、2、4 h 取样 2 mL, pH 7.8 的 PBS 2 h, 取样 2 mL (同时补加同温度等量溶出介质), 以 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液得各供试品溶液。按

“2.1.2”项色谱条件下测定溶出介质中指标性成分常春藤皂苷元3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -*D*-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 4)]-*L*-吡喃阿拉伯糖苷峰面积,用外标一点法计算浓度,并换算成累积溶出度。累积溶出度 = $\frac{C_n \cdot V_2 + (C_{n-1} + \cdots + C_2 + C_1) \times V_1}{m} \times$

100% 其中 C_n 为各时间点的取样浓度, V_1 为各时间点固定取样体积, V_2 为溶出介质体积, m 为溶出杯中指标性成分 B3 的量。

2.2 白头翁总皂苷固体分散体制作工艺考察

2.2.1 样品制备 按处方分别称取白头翁总皂苷、EudragitS100, 分别加入适量溶剂溶解后混匀, 45℃减压蒸发除去溶剂, 真空干燥, 粉碎过6号筛, 即得。置干燥器内备用。

2.2.2 溶剂的考察 白头翁总皂苷溶解性较差, 为了使药物和辅料达到分子水平的混合, 必须将它们完全溶解后再混合。乙醇为制剂中常用的溶剂, 对人体无害, 对不同体积分数的乙醇进行考察。以将1g药物完全溶解所需最小体积的乙醇来考察药物在50%、70%、90%乙醇中的溶解性。称取适量白头翁总皂苷于烧杯中, 加入适量乙醇, 搅拌, 观察是否溶解, 若未完全溶解则继续加入乙醇, 直至完全溶解, 记录加入乙醇的量。结果1g白头翁总皂苷溶解所需50%、70%、90%乙醇的量分别为73、40、58 mL, 显示药物在70%乙醇中溶解性最好。

2.2.3 溶解温度考察 考察白头翁总皂苷在40℃、60℃、80℃在70%乙醇中的溶解性。结果显示温度对白头翁总皂苷的影响较大, 随着温度的升高溶解度提高。40、60、80℃时所需70%乙醇的量分别为79、47、40 mL。精密称取适量白头翁总皂苷于10 mL量瓶中, 加入9 mL 70%乙醇, 密封, 平行3份。置于80℃水浴中分别于0、0.5、1、2 h取出, 氮气吹干溶剂后, 加入甲醇超声溶解, 定容, 混匀。过0.22 μ m微孔滤头, 取续滤液。按照“2.1.2”色谱条件进样, 计算指标性成分常春藤皂苷元3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -*D*-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 4)]-*L*-吡喃阿拉伯糖苷含量。含量测定结果RSD为1.9%, 表明在80℃水浴中白头翁总皂苷在2 h内稳定性较好, 因此选择80℃为溶解温度。

2.2.4 载药量考察 分别考察载药量为10%、20%、30%时固体分散体体外累积释放度。结果见表1, 结果显示随着载药量的提高, 药物在pH

6.80溶液中累积释放度增加。载药量30%时在人工小肠液中释放较多, 达到了20.9%。载药量为20%时在人工小肠液中释放较少, 小于15%。因此确定载药量为20%。体外溶出结果见表1。

表 1 白头翁总皂苷固体分散体中指标性成分 (B3) 累积溶出度 (% , $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Tab. 1 Results of indicator components (B3) in vitro release from total saponins from *Pulsatilla* solid dispersion (% , $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

释放介质	载药量10%	载药量20%	载药量30%	原料药
pH 1.0(2 h)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	2.1 $\pm$ 0.19
pH 6.8(1 h)	8.2 $\pm$ 0.32	9.4 $\pm$ 0.44	15.3 $\pm$ 0.31	80.7 $\pm$ 3.6
pH 6.8(2 h)	9.5 $\pm$ 0.41	10.3 $\pm$ 0.36	17.5 $\pm$ 0.45	80.2 $\pm$ 4.3
pH 6.8(4 h)	10.3 $\pm$ 0.68	12.6 $\pm$ 0.65	20.9 $\pm$ 0.73	81.2 $\pm$ 4.6
pH 7.8(2 h)	86.6 $\pm$ 0.68	86.2 $\pm$ 1.8	88.1 $\pm$ 1.2	81.0 $\pm$ 3.7

2.2.5 粉碎时间考察 取干燥的白头翁总皂苷固体分散体于粉碎机中, 粉碎一定时间, 取出过6号筛。称定质量计算得率 [得率 = (通过6号筛粉末的量/固体分散体总量) $\times$ 100%]。粉碎1、2、3、4、5 min时得率分别为54.0%、83.8%、91.1%、95.5%、95.6%, 结果显示在4 min内随着时间的增加, 得率增加, 4 min时达到95.5%, 4 min后继续增加粉碎时间, 得率基本不变。因此选择将干燥的固体分散体粉碎4 min。

根据以上单因素考察结果, 确定采用Eudragit S100为辅料, 载药量为20%。EudragitS100以乙醇溶解, 备用, 白头翁总皂苷以70%乙醇水浴80℃加热溶解, 倒入EudragitS100溶液中混匀, 45℃减压蒸发除去溶剂, 真空干燥, 粉碎4 min过6号筛, 既得。

2.3 固体分散体的评价

2.3.1 粒径测定 马尔文粒径测定仪干法测定, 样品测定时间12 s, 背景时间8 s, 普通模式, 遮光度0.5~6; 分散进样控制: 分散气压1.5 bar; 进样速度60%; 依上述条件建立测量程序SOP, 实验结果见表2。

表 2 粒径分布 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Tab. 2 Partical size in distribution ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)		
d(0.1)/ μ m	d(0.5)/ μ m	d(0.9)/ μ m
9.703 $\pm$ 0.202	62.981 $\pm$ 0.925	158.794 $\pm$ 1.257

注: d(0.5)为中位粒径, 表示所测样品中50%小于该值; d(0.9)为众位粒径表示所测样品中90%小于该值。

2.3.2 电子扫描显微镜 (SEM) 真空镀金70 s, 用扫描电镜观察白头翁总皂苷、Eudragit S100, 白头翁总皂苷与EudragitS100的物理混合物及其固体分散体的表面结构, 见图1。Eudragit S100为球形

或类球形颗粒，白头翁总皂苷为卷曲的片状，物理混合物中可见白头翁总皂苷特征和 Eudragit S100 的特征，固体分散体为块状物，白头翁总皂苷和 Eudragit S100 的特征均消失。

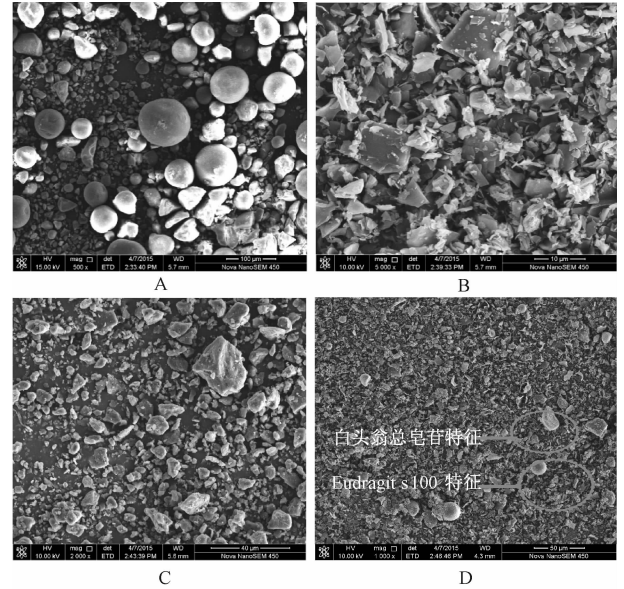


图 1 Eudragit S100 (A)、白头翁总皂苷 (B)、白头翁总皂苷固体分散体 (C)、物理混合物 (D) 的扫描电镜图

Fig. 1 SEM images of Eudragit S100 (A), total saponins from *Pulsatilla* (B), total saponins from *Pulsatilla* solid dispersion (C), and physical mixture (D)

2.2.3 傅利叶变换红外光谱测定 采用 KBr 压片法测定红外光谱，分辨率 4 cm^{-1} ，扫描范围 $4\,000\sim400\text{ cm}^{-1}$ 全谱扫描，结果见图 2。白头翁总皂苷在 $782、815、882、914、1\,387、1\,695、2\,941\text{ cm}^{-1}$ 存在特征吸收，Eudragit S100 在 $752、842、1\,388、1\,449、1\,729\text{ cm}^{-1}$ 存在特征吸收，固体分散体中白头翁总皂苷的特征吸收峰 $782、815、882、2\,941\text{ cm}^{-1}$ 消失， $1\,695\text{ cm}^{-1}$ 的特征吸收峰强度减弱。物理混合物的特征表现为白头翁总皂苷和 Eudragit S100 特征峰的叠加。表明所制备的分散体并不是简单的物理混合。

3 工艺重复性

按“2.2”项确定的处方及方法制备 3 批白头翁总皂苷固体分散体，按“2.1.7”项下方法对其体外释药性能进行评价，结果在 pH 1.0 的溶液中 2 h 累积溶出度均为 0，在 pH 6.8 的溶液中 4 h 的累积溶出度分别为 15.3%、15.0%、13.6%，在 pH 7.8 溶液中 2 h 累积溶出度分别为 86.6%、2622

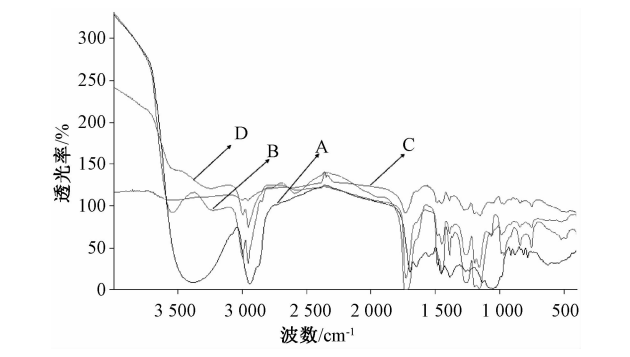


图 2 白头翁总皂苷 (A)、Eudragit S100 (B)、白头翁总皂苷固体分散体 (C)、物理混合物 (D) 红外光谱图

Fig. 2 IR images of total saponins from *Pulsatilla* (A), Eudragit S100 (B), total saponins from *Pulsatilla* solid dispersion (C), and physical mixture (D)

89.8%、87.0%。表明工艺重复性好。

4 讨论

结肠靶向给药系统主要分为时滞型、酶控型、pH 依赖型、压力依赖型等，其中 pH 依赖型经多年临床研究证实具有结肠靶向制剂的治疗特点和优势，是当前开发结肠靶向制剂最有效的方法^[8]，目前已经有 pH 依赖型、时滞型产品上市，如丹麦 Ferring 公司的 Pentasa (时滞型)、英国 Tillotts 公司的 Ascol (pH 依赖型)^[9]。制备方法上主要采用包衣/制备骨架片等方法。白头翁总皂苷水溶性较差，直接将其制备成微丸，药物难以释放，陈振华等^[10]将其制备成环糊精包合物后，其体外溶出明显增加，环糊精的加入降低了微丸载药量。中药肠溶粉体、缓释粉体已经有较多报道^[11-14]，本实验以 pH 依赖型辅料 Eudragit S100 为辅料，利用其 pH 大于 7 时才溶解的特性，采用溶剂法，制备白头翁总皂苷固体分散体，使药物在上消化道不释放，达到结肠后再释放，提高了药物在结肠部位的浓度，以期达到提高白头翁总皂苷治疗溃疡性结肠炎的疗效。电扫描镜及红外光谱分析结果均显示制备的固体分散体并不是简单的物理混合。当载药量为 20% 时，体外溶出度实验结果显示在 pH 6.8 的溶液中累积溶出度较小，而在 pH 7.8 的溶液中释放较快，达到了结肠定位效果。其体内靶向性及在提高白头翁总皂苷治疗溃疡性结肠炎疗效方面将进一步验证。

由于白头翁总皂苷固体分散体在 pH 1.0、pH 6.8 的溶液中难以溶出，因此在制备供试品时，采用的是物理混合物，并通过旋涡混合促进药物的溶出。固体分散体为多元分散体系，进行溶出实验不

容易更换溶液，因此分别取药物在 pH 1.0、pH 6.8、pH 7.8 的溶液中考察其溶出度。

参考文献：

[1] 黄兆胜,李祖伦,常富忻,等. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.

[2] 韩 涛,谭 丹,张 毅,等. 中药复方治疗溃疡性结肠炎研究探要[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(3): 69-71.

[3] 张文远,韩盛玺,杨红. 白头翁醇提物对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎肥大细胞致炎作用的抑制研究[J]. 西部医学,2005,17(2): 99-101.

[4] 张文远,韩盛玺,杨 红. 白头翁醇提物对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究[J]. 中华消化杂志,2004,24(9): 568-570.

[5] 刘忠平,庞会民,赵云霄,等. 白头翁水提物的抗诱变和抗氧化作用的初步研究[J]. 检测研究,2008,20(6): 481-482.

[6] 陈振华,管咏梅,张 妮,等. 白头翁总皂苷溶解性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13): 28-30.

[7] 刘亚丽. 白头翁皂苷主要活性成分的药代动力学研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.

[8] Friend D R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(2): 247.

[9] 傅崇东,徐惠南,张 瑜. 5-氨基水杨酸与其结肠靶向制剂[J]. 上海医药,1999,20(4): 29-30.

[10] 陈振华,管咏梅,朱卫丰,等. 白头翁总皂苷-羟丙基-β-环糊精包合物结肠靶向微丸的制备[J] 中国中药杂志,2013,38(24): 4292-4296.

[11] 严红梅,张振海,蒋艳荣,等. 黄芩苷-EudragitL100-55 肠溶固体分散体制备及其体外释放度评价[J]. 中草药,2013,44(20): 2841-2844.

[12] 陈小云,张振海,郁丹红,等. 丹参酮组分缓释固体分散体的研究 [J]. 中草药,2013,44(17): 2391-2396.

[13] 邓 瑾,郑立发,张振海,等. 黄芪多糖-EudragitS100 结肠定位释放喷雾干燥粉的制备和体外溶出评价[J] 中草药,2014,45(6): 778-781.

[14] 严红梅,张振海,蒋艳荣,等. 黄芩苷结肠定位固体分散体的制备及其体外释放度评价[J] 中国中药杂志,2014,39(1): 71-74.

Plackett-Burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化凝胶膏剂基质研究

宋立华, 杜茂波, 刘淑芝*, 葛克亚, 沈 硕
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

摘要：**目的** 通过 Plackett-Burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化凝胶膏剂的基质处方。**方法** 以凝胶膏剂的初黏力和拉力为综合得分为评价指标，采用 Plackett-Burman 设计对凝胶膏剂制备工艺影响因素，用 Box-Behnken 响应面法对主要因素进行优化，并且进行多元线性回归与二项式方程拟合，预测最佳工艺。**结果** 聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、明胶对凝胶膏剂的性能影响显著，二项式方程复相关系数 r 为 0.971 2，最佳配比为聚丙烯酸钠为 5.25 g，聚乙烯醇为 6.31 g，明胶为 6.23 g。**结论** 两法可预测凝胶膏剂基质的性能，且工艺上可行。

关键词：凝胶膏剂；Plackett-Burman；Box-Behnken；响应面优化；聚丙烯酸钠 NP-700；聚乙烯醇；明胶

中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2015)12-2623-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2015.12.011

Optimization of the matrix formulation for cataplasm by Plackett-Burman combined with Box-Behnken response surface methodology

SONG Li-hua, DU Mao-bo, LIU Shu-zhi*, GE Ke-ya, SHUO Shen
(Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

ABSTRACT: **AIM** To optimize the matrix formulation for cataplasm by Plackett-Burman combined with Box-Be-

收稿日期：2015-04-20

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项（2014ZX09301306-009）

作者简介：宋立华（1987—），男，硕士生，研究方向为中药制剂。Tel: 13581800341, E-mail: songlihua4835@163.com

* 通信作者：刘淑芝，女，博士生导师，研究方向为中药新剂型及新技术。Tel: 01084043227, E-mail: liushuzhi2004@sina.com