

Box-Behnken 响应面法优化当归挥发油的包合工艺

沈庆国^{1,2}, 唐云峰^{3*}, 屈玲霞^{1,2}, 周娜⁴, 姜佳峰¹, 孙艳^{1,2}, 金凤^{1,2}, 卢传广^{1,2}, 关永霞^{1,2*}

1. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006
2. 鲁南制药集团中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006
3. 鲁南制药集团股份股份有限公司, 山东 临沂 276006
4. 临沂大学, 山东 临沂 276005

摘要: 目的 优化当归挥发油的包合工艺。方法 以藁本内酯包合率、丁烯基苯酐包合率、包合物收率和综合评分为指标, 以 β -环糊精与挥发油配比、包合温度和包合时间为考察因素, 采用 Box-Behnken 响应面法进行优化, 确定了当归挥发油饱和水溶液法包合的最佳工艺条件。结果 优化的包合工艺为 β -环糊精与挥发油配比为 8:1、包合温度 50 °C、包合时间 60 min。结论 确定的包合工艺包合率、包合物收率较高, 工艺稳定可行。

关键词: 当归挥发油; 藁本内酯; 丁烯基苯酐; 饱和水溶液法; 包合率; 包合物收率; 综合评分; Box-Behnken 响应面法
中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2226-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.008

Optimization of inclusion process of *Angelica sinensis* volatile oil by Box-Behnken response surface methodology

SHEN Qing-guo^{1,2}, TANG Yun-feng³, QU Ling-xia^{1,2}, ZHOU Na⁴, JIANG Jia-feng¹, SUN Yan^{1,2}, JIN Feng^{1,2}, LU Chuan-guang^{1,2}, GUAN Yong-xia^{1,2}

1. Lunan Hope Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China
2. State Key Laboratory of Generic Technology of Traditional Chinese Medicine of Lunan Pharmaceutical Group, Linyi 276006, China
3. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China
4. Linyi University, Linyi 276005, China

Abstract: Objective To optimize the inclusion process of *Angelica sinensis* volatile oil. **Methods** Taking inclusion rate of ligustilide and 3-butenylphthalide, yield of inclusion compound and comprehensive score as index, β -CD-volatile oil ratio, inclusion temperature, and inclusion times factors as factors, Box-Behnken design-response surface method was used to optimize and confirm the technology of saturated aqueous solution process of *Angelica sinensis* volatile oil. **Results** The optimum technological conditions were β -CD-volatile oil ratio 8:1, inclusion temperature 50 °C, and inclusion time 60 min. **Conclusion** The optimal technological conditions have higher inclusion rate and yield, with stable and feasible process.

Key words: *Angelica sinensis* volatile oil; ligustilide; 3-butenylphthalide; saturated aqueous solution process; inclusion rate; yield of inclusion; comprehensive score; Box-Behnken response surface methodology

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根^[1]。当归药材中含有大量的挥发性成分, 藁本内酯和丁烯基苯酐是当归挥发油中的主要

活性成分, 具有保护神经、舒张血管、抗肿瘤、镇痛、消炎等作用^[2-4]。藁本内酯和丁烯基苯酐的化学性质不稳定, 易被氧化, 导致在常规的贮存、制剂

收稿日期: 2022-06-26

基金项目: 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(2020CXGC010505); 山东省新旧动能转换重大产业攻关项目(鲁动能办[2021]23号); 临沂市兰山区科技创新发展计划专项(2026)

作者简介: 沈庆国(1979—), 男, 工程师, 硕士, 研究方向为中药新药研发与工艺优化。E-mail: qingguo4321@163.com

*通信作者: 唐云峰(1979—), 男, 高级工程师, 硕士, 研究方向为制药工程。E-mail: 123487846@qq.com

关永霞(1980—), 女, 高级工程师, 硕士, 从事中药新药开发与制药共性技术研究。E-mail: jmsgyx@163.com

生产过程中质量下降^[5-7]。传统挥发油包合方法研究是以挥发油的包合率和包合物得率作为评价标准^[8]，但是缺乏对挥发油活性成分的控制，故本研究考察不同包合方法对当归挥发油活性成分藁本内酯和丁烯基苯酞的影响，以两个成分的包合率和包合物收率为评价指标，考察最佳包合方法和最佳包合工艺。挥发油包合物的制备方法有研磨包合法、超声包合法、饱和水溶液法、喷雾干燥法、冷冻干燥法等，在实际生产中挥发油包合常用的方法有研磨包合法、超声包合法和饱和水溶液法^[9]。本文通过对比试验获得最佳包合方法为饱和水溶液法。在单因素实验基础上，以两个成分包合率、包合物收率和综合评分为指标， β -环糊精与挥发油配比、包合温度和包合时间为考察因素，采用 Box-Behnken 响应面法对当归挥发油包合工艺进行优化，获得最佳工艺参数。

1 仪器与材料

U3000 高效液相色谱仪 (赛默飞 Thermo); 胶体磨 (温州制胶体磨厂); KS-5200DE 型液晶超声波清洗机 (昆山洁力美超声仪器有限公司); M16002 型电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); 79-1 型恒温磁力搅拌器 (金坛市江南仪器厂); GZX-940MBE 型电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂)。

β -环糊精, 批号 20200209, 孟川市华兴生物化工有限公司; 藁本内酯 (上海鸿永生物科技有限公司, 批号 070017-201912, 质量分数 $\geq 98\%$); 丁烯基苯酞 (成都克洛玛生物科技有限公司, 批号 180205, 质量分数 $\geq 98\%$); 当归药材购自宕昌县康兰森中药材有限公司, 由中药制药共性技术国家重点实验室范建伟高级工程师鉴定, 为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 符合《中国药典》2020 年版一部规定。

2 方法与结果

2.1 挥发油的制备

称取当归饮片 200 kg, 投入多功能提取罐中, 加 10 倍量水, 浸泡 30 min, 水蒸汽蒸馏提取 6 h, 收集挥发油, 无水硫酸钠脱水后, 用无水乙醇配成 1:1 的挥发油乙醇溶液, 共得到挥发油乙醇溶液 980 mL, 保存备用。挥发油乙醇溶液 4.9 mL 相当于生药量 1 kg。

2.2 藁本内酯和丁烯基苯酞的 HPLC 法测定

2.2.1 色谱条件 Diamonsil plus C₁₈ 色谱柱 (250

mm \times 4.6 mm, 5 μ m), 流动相甲醇-水(70:30), 检测波长 330 nm, 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 35 $^{\circ}$ C, 进样量 10 μ L。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取藁本内酯、丁烯基苯酞对照品适量, 加甲醇制成含藁本内酯、丁烯基苯酞 0.202 9、0.020 0 mg/mL 的对照品溶液, 即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 称取批号 220101 包合物 0.1 g 于锥形瓶中, 加入 20 mL 甲醇, 超声 30 min, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即得。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取混合对照品储备溶液 2、4、8、12、16、20 μ L, 进样测定, 记录峰面积值。以峰面积对进样量进行线性回归, 得回归方程。藁本内酯 $Y=11\ 902\ 538.815\ 5\ X+8\ 513.260\ 3$ ($r=0.999\ 9$), 线性范围 0.040 6~0.405 7 mg; 丁烯基苯酞 $Y=12\ 217.00\ X+10.21$ ($r=0.999\ 7$), 线性范围 0.010 3~0.413 3 mg。

2.2.5 精密度试验 取对照品溶液, 连续进样 6 次, 测定藁本内酯和丁烯基苯酞峰面积, 计算得其 RSD 值分别为 1.43%、1.65%。

2.2.6 稳定性试验 取包合物样品供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、18、24 h 进样测定藁本内酯和丁烯基苯酞峰面积, 结果其 RSD 值分别为 1.14%、1.87%。

2.2.7 重复性试验 取同一批包合物样品, 制备 6 份供试品溶液, 进样测定藁本内酯和丁烯基苯酞峰面积值, 计算得其质量分数的 RSD 值分别为 2.76%、3.27%。

2.2.8 回收率试验 取包合物样品 6 份, 分别加入藁本内酯 1.624、2.030、2.436 mg 和丁烯基苯酞 0.160、0.200、0.240 mg, 制备供试品溶液, 进样测定, 计算回收率, 结果藁本内酯、丁烯基苯酞的平均回收率分别为 98.68%、97.31%, RSD 值分别为 1.41%、1.05%。

2.2.9 测定方法 采用外标法测定藁本内酯、丁烯基苯酞。

2.3 藁本内酯、丁烯基苯酞包合率和包合物收率的测定

称取包合物 0.1 g 于锥形瓶中, 加入 20 mL 甲醇, 超声 30 min, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 测定藁本内酯、丁烯基苯酞, 分别按照以下公式计算藁本内酯、丁烯基苯酞包合率和包合物收率。

藁本内酯包合率 = 包合物中藁本内酯质量/挥发油中藁

本内酯质量

丁烯基苯酞包合率 = 包合物中丁烯基苯酞质量 / 挥发油中丁烯基苯酞质量

包合物收率 = 干燥包合物质量 / (β-环糊精质量 + 挥发油质量)

2.4 综合评分的计算

包合率为衡量包合效果的主要指标，其数值越高，说明挥发油包合效果越好，故将其作为主要指标，权重系数设定为 0.8；包合物收率在实际生产过程中也有重要意义，在投入量一定的情况下其数值越高，包合率越高，故将其作为次要目标，权重系数设定为 0.2；当归中藁本内酯包合率权重系数设定为 0.7，丁烯基苯酞包合率权重系数设定为 0.3；将藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率分别用 R_1 、 R_2 表示，包合物收率用 R_3 表示，计算综合评分 (R)。

$$R = R_1 \times 0.8 \times 0.7 + R_2 \times 0.8 \times 0.3 + R_3 \times 0.2$$

2.5 包合方法的比较

2.5.1 饱和水溶液法 称取 β-环糊精 48.00 g，加水 1 000 mL (40 °C) 搅拌使其溶解，缓缓加入挥发油乙醇溶液 12 mL，恒温搅拌，滴加完毕继续搅拌包合 1 h，置冷库中冷藏 24 h，所得包合物经抽滤和洗涤，45 °C 烘干。

2.5.2 胶体磨包合法 称取 β-环糊精 48.00 g，加水 1 000 mL (40 °C) 搅拌使其溶解，加入胶体磨中研磨，滴加挥发油乙醇溶液 12 mL，滴加完毕，继续研磨 1 h，收集包合物，置冷库中冷藏 24 h，所得包合物经抽滤和洗涤，45 °C 烘干。

2.5.3 超声包合法 称取 β-环糊精 48.00 g，加水 1 000 mL (40 °C) 搅拌使其溶解，缓缓加入挥发油乙醇溶液 12 mL，恒温搅拌，滴加完毕，超声处理 1 h，收集包合物，置冷库中冷藏 24 h，所得包合物经抽滤和洗涤，45 °C 烘干。

以挥发油中藁本内酯、丁烯基苯酞包合率、包合物得率和综合评分为评价指标比较 3 种方法的包合效果。饱和水溶液法、胶体磨包合法、超声包合法结果显示藁本内酯包合率平均值分别为 86.9%、70.4%、67.6%，丁烯基苯酞包合率平均值分别为 82.3%、71.1%、62.9%，包合物收率平均值分别为 83.4%、89.2%、70.9%，饱和水溶液法综合评分指标明显高于胶体磨包合法和超声包合法，故采用饱和水溶液法。

2.6 包合工艺单因素试验考察

2.6.1 β-环糊精与挥发油配比对包合效果的影响 固

定包合温度为 40 °C，包合时间为 50 min，β-环糊精与挥发油的配比定于 4 : 1、6 : 1、8 : 1、10 : 1，考察 β-环糊精与挥发油配比对藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分的影响，见表 1。

表 1 β-环糊精与挥发油配比对包合效果的影响
Table 1 Effects of oil-β-CD feed ratio on inclusion process

β-环糊精与挥发油配比	R_1 /%	R_2 /%	R_3 /%	R
4 : 1	43.12	38.65	43.23	42.07
6 : 1	60.87	50.32	55.45	57.25
8 : 1	73.43	70.87	78.46	73.82
10 : 1	74.05	70.99	78.71	74.25

结果显示 β-环糊精与当归挥发油的配比在 4 : 1~8 : 1 时，随着 β-环糊精与挥发油的配比的增加，藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分均增加；当 β-环糊精与当归挥发油的配比为 10 : 1 时，藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分程度趋缓。因此，选择 β-环糊精与挥发油的配比在 6 : 1~10 : 1 进行后续 Box-Behnken 响应面优化。

2.6.2 包合温度对包合效果的影响 固定 β-环糊精与挥发油的配比为 6 : 1，包合时间为 50 min，包合温度定于 30、40、50、60 °C，考察包合温度对藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分的影响，见表 2。

表 2 包合温度对包合效果的影响
Table 2 Effects inclusion temperature of on inclusion process

包合温度/°C	R_1 /%	R_2 /%	R_3 /%	R
30	49.98	40.65	43.23	46.39
40	60.87	50.32	55.45	57.25
50	71.64	60.87	65.34	67.80
60	68.23	57.64	60.01	64.04

结果显示包合温度在 30~50 °C 时，随着包合温度的增加，藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分均增加；当包合温度为 60 °C 时，藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分有下降的趋势。因此，选择包合温度在 40~60 °C 进行后续 Box-Behnken 响应面优化试验。

2.6.3 包合时间对包合效果的影响 固定 β-环糊

精与挥发油的配比为 6:1, 包合温度为 40 °C, 包合时间定于 40、50、60、70 min, 考察包合时间对藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分的影响, 见表 3。

表 3 包合时间对包合效果的影响

Table 3 Effects inclusion times of on inclusion process

包合时间/min	$R_1/\%$	$R_2/\%$	$R_3/\%$	R
40	44.24	43.65	47.23	44.70
50	60.87	50.32	55.45	57.25
60	70.01	65.67	74.03	69.77
70	70.63	65.92	74.09	70.19

结果显示包合时间在 40~60 min 时, 随着包合时间的增加, 藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包合物收率和综合评分均增加; 当包合时间为 70 min 时, 藁本内酯包合率、丁烯基苯酞包合率、包

合物收率和综合评分程度趋缓。因此, 选择包合时间 50~70 min 进行后续 Box-Behnken 响应面优化。

2.7 Box-Behnken 设计和结果

根据 Box-Behnken 设计原理, 分别以 β -环糊精与挥发油配比 (A)、包合温度 (B)、包合时间 (C) 为考察因素, 以藁本内酯包合率 (R_1)、丁烯基苯酞包合率 (R_2)、包合物收率 (R_3) 和综合得分 (R) 为响应值, 设计 17 个试验点, 筛选各因素的最优条件, Box-Behnken 响应面的设计和结果见表 4。利用 Design-Expert v10.0.7 软件对数据进行二次多元回归拟合, R 对各因素二次多项回归模型方程为 $R = -502.79 + 45.38 A + 5.47 B + 8.41 C - 0.09 AB - 0.11 AC - 0.01 BC - 2.01 A^2 - 0.04 B^2 - 0.06 C^2$, 提示改模型拟合度较好, 实验误差小, 可用此模型进行分析和预测。

表 4 Box-Behnken 响应面实验设计和结果

Table 4 Design and results of Box-Behnken test

试验号	A/倍	B/°C	C/min	$R_1/\%$	$R_2/\%$	$R_3/\%$	R
1	6.00 (-1)	40.00 (-1)	60.00 (0)	70.01	65.67	74.03	69.77
2	10.00 (1)	60.00 (1)	60.00 (0)	80.73	82.59	87.03	82.44
3	6.00 (-1)	50.00 (0)	50.00 (-1)	65.97	63.97	72.70	66.84
4	6.00 (-1)	60.00 (1)	60.00 (0)	77.99	74.75	83.07	78.23
5	10.00 (1)	50.00 (0)	50.00 (-1)	81.45	77.02	88.03	81.70
6	8.00 (0)	50.00 (0)	60.00 (0)	88.01	84.76	90.19	87.67
7	8.00 (0)	40.00 (-1)	70.00 (1)	80.85	75.94	86.87	80.88
8	8.00 (0)	40.00 (-1)	50.00 (-1)	73.43	70.87	78.46	73.82
9	8.00 (0)	50.00 (0)	60.00 (0)	88.98	82.01	92.02	87.92
10	10.00 (1)	50.00 (0)	70.00 (1)	80.03	76.23	87.88	80.69
11	8.00 (0)	50.00 (0)	60.00 (0)	90.20	89.88	93.95	90.87
12	8.00 (0)	50.00 (0)	60.00 (0)	90.85	91.12	94.73	91.69
13	8.00 (0)	60.00 (1)	50.00 (0)	83.12	75.89	89.12	82.58
14	8.00 (0)	50.00 (0)	60.00 (0)	89.70	86.99	92.65	89.64
15	6.00 (-1)	50.00 (0)	70.00 (1)	74.70	70.01	79.98	74.63
16	8.00 (0)	60.00 (1)	70.00 (1)	83.99	80.13	89.11	84.09
17	10.00 (1)	40.00 (-1)	60.00 (0)	81.43	75.98	85.08	80.85

进一步对方程进行方差分析, 结果见表 5。对 R 来说, A、B、 A^2 、 B^2 、 C^2 因素均达到极显著水平 ($P < 0.01$); C 因素达到显著水平 ($P < 0.05$); 交互项 AC 影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 交互项 AB、BC 的影响差异无统计学意义。失拟项影响差异无统计学意义, 相关系数 $r^2 = 0.9788$, 提示回归

方程拟合度良好。 R 建立的回归整体模型 $P < 0.01$, 达到极显著水平。各因素对 R 值的影响大小顺序为 $A > B > C$ 。

2.8 响应面图与等高线图分析

分别以 β -环糊精与挥发油配比 (A)、包合温度 (B)、包合时间 (C) 为响应因子, 以 R 为响应值,

表 5 综合得分方差分析

差异来源	自由度	平方和	F 值	P 值
模型	9	799.39	35.85	<0.00 01
A	1	163.90	66.15	<0.00 01
B	1	60.61	24.46	0.001 7
C	1	29.45	11.89	0.010 7
AB	1	11.80	4.76	0.065 4
AC	1	19.36	7.81	0.026 7
BC	1	7.70	3.11	0.121 3
A ²	1	273.29	110.30	<0.000 1
B ²	1	56.99	23.00	0.002 0
C ²	1	129.06	52.09	0.000 2
残差	7	17.34		
失拟项	3	4.82	0.51	0.694 5
纯误差	4	12.52		
总差	16	816.74		

使用 Design-Expert 8.0.6.1 软件绘制响应面图和等高线图, 结果见图 1。当 β-环糊精与挥发油配比一定时, 随着包含温度的增加, R 逐渐增加, 当包含温度超过 50 °C 时, R 趋于平缓; 当包含温度一定时, 随着 β-环糊精与挥发油配比的增加, R 逐渐增加, 当 β-环糊精与挥发油配比超过 8 时, R 开始降低。当 β-环糊精与挥发油配比一定时, 随着包含时间的增加, R 逐渐增加, 当包含时间超过 60 min 时, R 略微降低; 当包含时间一定时, 随着 β-环糊精与挥发油配比的增加, R 逐渐增加, 当 β-环糊精与挥发油配比超过 8 时, R 略微降低。当包含温度一定时, 随着包含时间的增加, R 逐渐增加, 当包含时间超过 60 min 时, R 略微降低; 当包含时间一定时, 随着包含温度的增加, R 逐渐增加, 当包含温度超过 50 °C 时, R 略微降低。因素 A 的曲面较陡峭, 提示因素 A 对响应值影响显著, 其次是因素 B、C。由等高线图可知, β-环糊精与挥发油配比和包含时间交互作用显著, 该结果与响应面二次回归方程方差分析结果保持一致。

经 Design-Expert 8.0.6.1 软件优化得到当归挥发油饱和水溶液法包含工艺条件为 β-环糊精与挥发油配比为 8.50 : 1、包含温度为 53.16 °C、包含时间为 60.90 min。结合实际所需, 最终确定包含工艺条件为 β-环糊精与挥发油配比为 8 : 1、包含温度为 53 °C、包含时间为 60 min。

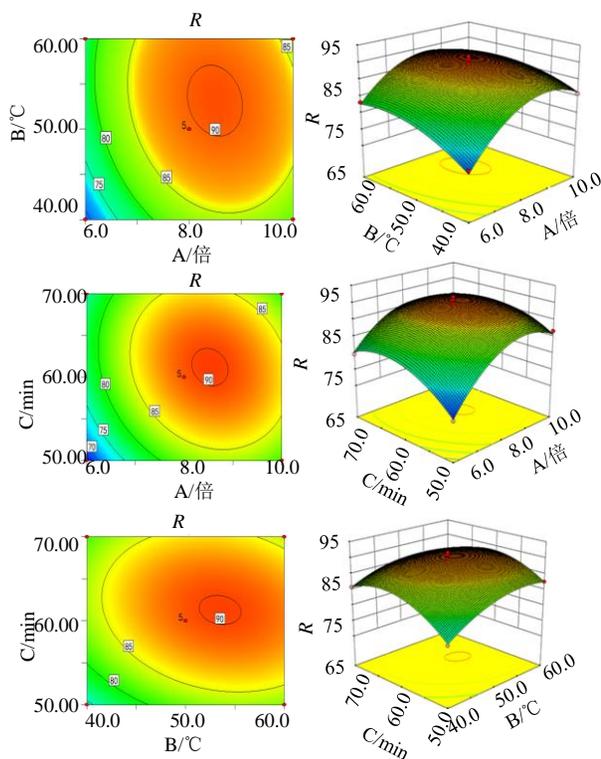


图 1 响应面和等高线图

Fig. 1 Response surface and contour plot

2.9 验证实验

按优化的当归挥发油饱和水溶液法包含工艺进行 3 次验证实验, 得到藁本内酯包含率、丁烯基苯酐包含率、包含物收率分别为 89.78%、85.36%、90.98%, 与预测值的相对误差分别为 0.89%、0.96%、1.34%, 提示优化得到的当归挥发油饱和水溶液法包含工艺稳定可靠。

3 讨论

β-环糊精与当归挥发油包含后增加挥发油藁本内酯、丁烯基苯酐的稳定性、掩盖挥发油不良气味。目前 β-环糊精与挥发油的包含研究工作主要以挥发油的包含率、包含物得率为主要考察指标, 缺乏对中药挥发油活性成分的考虑。预实验以当归挥发油的包含率和包含物得率为评价指标, 筛选的最佳包含方法是胶体磨法; 以藁本内酯包含率、丁烯基苯酐和包含物得率为指标, 筛选的最佳包含方法是饱和水溶液法。当归挥发油饱和水溶液法包含前后液相指纹图谱相似度也最高, 进一步说明饱和水溶液法适合当归挥发油包含。实验发现饱和水溶液法包含的有效成分藁本内酯、丁烯基苯酐包含率更高, 保证了有效成分的稳定性。

Box-Behnken 响应面设计是响应面优化设计法

中的一种,适合于用非线性模型拟合^[8,10-12]。与正交试验设计相比,能够在中心点进行重复性实验,提高试验的精确度,更好地体现各因素与效应值的关系^[13]。通过单因素试验确定了 β -环糊精与挥发油配比、包合温度、包合时间 3 个因素的考察范围;进一步用 Box-Behnken 响应面法分析了 3 个主要因素对综合评价指标的交互作用,发现 β -环糊精与挥发油的对比对包合效果影响最大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 139.
- [2] Lei D, Wu J, Leon C, *et al.* Medicinal plants of Chinese Pharmacopoeia and Daodi: Insights from phylogeny and biogeography [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(3): 269-278
- [3] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医学报*, 2022, 50(1): 111-114.
- [4] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 40-47.
- [5] 李慧, 边宝林, 孟繁蕴, 等. 藁本内酯的稳定性及 β -环糊精包合工艺的考察 [J]. *中草药*, 2005, 36(10): 1483-1486.
- [6] 李桂生, 马成俊, 李香玉, 等. 藁本内酯的稳定性研究及异构化产物的 GC-MS 分析 [J]. *中草药*, 2000, 31(6): 405-406.
- [7] 石力夫, 邓延昭, 吴柏生. 川芎干燥根茎挥发油化学成分及其稳定性的研究 [J]. *药物分析杂志*, 1995, 15(3): 26-30.
- [8] 朱冉, 郭玫, 魏舒畅, 等. 当归挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺及定性分析 [J]. *中药材*, 2012, 35(8): 1322-1326.
- [9] 王琪, 郑晓, 吴飞, 等. 挥发油在中药口服制剂中应用的研究进展 [J]. *中成药*, 2022, 44(2): 498-503.
- [10] 侯文彬, 周福军, 单淇, 等. 基于多指标综合评价胡黄连提取工艺研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2013, 32(3): 154-156.
- [11] 周江, 吴婷婷, 李美云, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化莲心碱羟丙基- β -环糊精包合物制备及表征 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(3): 80-84.
- [12] 姜雯, 何承辉, 薛桂蓬, 等. Box-Behnken 中心组合设计优化复方一枝蒿滴丸成型工艺 [J]. *中草药*, 2013, 44(9): 1134-1140.
- [13] 兰艳素, 李长江, 宋坤鹏, 等. 星点设计-效应面法优化百蕊草总黄酮提取工艺 [J]. *中成药*, 2014, 36(12): 2629-2632.

[责任编辑 解学星]