Box-Behnken 响应面法优化荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物的高速剪切包合工艺

郝晓卓[1]，姜国志[1]，李军山[1, 2, 3]

1. 神威药业集团有限公司，河北 石家庄 051430
2. 云南省配方颗粒重点实验室，云南 楚雄 675000
3. 云南神威施普瑞药业有限公司，云南 楚雄 675000

摘 要：目的 优化荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物的高速剪切包合工艺。**方法** 在单因素考察的基础上，以包合物收率、胡薄荷酮包合率的综合评分为评价指标，以 β-环糊精与挥发油倍量比、剪切转速和剪切包合时间为考察因素，采用 Box-Behnken 响应面法进行包合工艺优化，通过 Design-Expert 13 软件分析各因素的交互作用优选最佳工艺条件。**结果** 采用高速剪切法制备荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物的最佳工艺参数为 β-环糊精与挥发油倍量比为 8∶1，β-环糊精与纯化水倍量比 1∶8，剪切包合时间 40 min，剪切转速为 7 700 r/min。**结论** 优化后的工艺包合率和收率较高，工艺合理可行，对后续产品的研究和生产具有一定指导作用。

关键词：荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物；高速剪切；包合工艺；收率；包合率；Box-Behnken 响应面法

中图分类号：R284.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2024)06 - 1454 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.011

Optimization of high-speed shear inclusion process on *Schizonepetae Spica* volatile oil - β-cyclodextrin inclusion complex by Box-Behnken response surface method

HAO Xiaozhuo[1], JIANG Guozhi[1], LI Junshan[1, 2, 3]

1. Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China
2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Formula Granules, Chuxiong 675000, China
3. Yunnan Shineway Sprui Co., Ltd., Chuxiong 675000, China

Abstract: Objective To optimize the high-speed shear inclusion process on *Schizonepetae Spica* volatile oil - β-cyclodextrin inclusion complex. **Methods** On the basis of single factor test, the inclusion process was optimized by Box-Behnken response surface method with the comprehensive score of inclusion complex yield and pulegone inclusion rate as the evaluation index, and mass ratio of β-cyclodextrin to volatile oil, shear speed, and shear time as the investigation factors. The optimum process conditions were selected by analyzing the interaction of various factors by Design-Expert 13 software. **Results** The optimum process parameters of preparing *Schizonepetae Spica* volatile oil - β-cyclodextrin inclusion complex by high-speed shearing method were as following: the ratio of β-cyclodextrin to volatile oil was 8∶1, the mass ratio of β-cyclodextrin to purified water was 1∶8, the shearing inclusion time was 40 min, and the shearing speed was 7 700 r/min. **Conclusion** The optimized process has high inclusion rate and inclusion yield, and the process is reasonable and feasible, which has a certain guiding role for the research and production of subsequent products.

Key words: *Schizonepetae Spica* volatile oil - β-cyclodextrin inclusion complex; high speed shear; inclusion process; yield; inclusion rate; Box-Behnken response surface method

荆芥穗为唇形科植物荆芥 *Schizonepeta tenuisfolia* Briq.的干燥花穗，味辛、微温，归肺、肝经，具有解表散风、透疹消疮的功效[1]。荆芥穗含有挥发油、萜类、黄酮类、有机酸类、微量元素等多种成分[2]，主要为挥发油和胡薄荷酮。胡薄荷酮具有抗炎、止痛作用[3]。荆芥穗挥发油中主要成分

收稿日期：2024-01-26

基金项目：云南省重大科技专项计划（202102AA310027）；云南省科技人才与平台计划（202105AG070014）；石家庄市产业技术研究院建设任务（228790779A）

作者简介：郝晓卓（1996—），女，河北石家庄人，助理工程师，学士，主要从事中药配方颗粒工艺研究。E-mail: 1150189361@qq.com

有右旋薄荷酮、胡椒酮、右旋柠檬烯等。荆芥穗的现代临床应用于荨麻疹、流行性腮腺炎、咳嗽变异性哮喘等[4]。常用的荆芥穗挥发油包合方式有饱和水溶液法、超声法等。李苑等[5]采用饱和水溶液法制备荆芥穗挥发油包合物，但加水量较大，搅拌时间长，包合过程需要全程保温，使能耗较大，操作较繁琐。刘艳芳等[6]采用超声包合法制备荆芥精油β-环糊精包合物，但包合率较低，超声过程中仪器产生的热量可能对包合物的质量造成影响，大生产时较为不便。与饱和水溶液法、超声法相比，高速剪切包合方式是通过调节剪切的转速使物料在转子之间做摩擦、撕裂等运动，从而起到包合的作用，具有挥发油利用率高、缩短包合时间、节省成本和空间的特点[7]。荆芥穗挥发油性质不稳定，易挥发、氧化，使有效成分减少或消失，而采用高速剪切法可使液态挥发油以固态形式入药，能够减少挥发油的损失。为了解决荆芥穗挥发油稳定性和包合率低的问题，本研究通过响应面法优选出荆芥穗挥发油的最佳包合工艺参数，为后续有关产品的生产和研究提供思路。

1　仪器与试药

岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪；塞多利斯科学仪器有限公司 CPA225D 分析天平；ZK590 电子天平（常熟市双杰测试仪器厂）；水循环真空泵（上海申生科技有限公司）；ZK395 型电热鼓风干燥箱（重庆市永生实验仪器厂）；FJ-200 型高速分散均质机（上海本昂科学仪器有限公司）；KQ-300DE 数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）。

甲醇（分析纯，批号为 20231026，天津市科密欧化学试剂有限公司）；甲醇（色谱纯，批号 20231016，天津市科密欧化学试剂有限公司）；β-环糊精（批号 032211181，安徽山河药用辅料股份有限公司）；胡薄荷酮对照品购于成都埃法生物科技有限公司，批号 AFBJ3118，质量分数 98.0%。荆芥穗购于河北安国，由蠡县占杰中药材种植农民专业合作社提供，经过河北省药品检验研究院孙宝惠主任中药师鉴定，为正品，且经检测各项指标均符合《中国药典》2020 年版一部的要求，其中含挥发油 0.65%、胡薄荷酮 0.265%。

2　方法与结果

2.1　荆芥穗挥发油的提取

将荆芥穗药材除去杂质，破碎。称取荆芥穗饮片 250 g，置于 5 000 mL 圆底烧瓶中，于 95～100 ℃加水煎煮 2 次，第 1 次加 13 倍量饮用水，煎煮 1 h（同时收集挥发油），第 2 次加 11 倍量饮用水，煎煮 1 h（同时收集挥发油）。将收集到的挥发油冷藏，备用。其中 1.0 mL 挥发油相当于生药 200 g。

2.2　包合物的制备方法

使用高速分散均质机对荆芥穗挥发油进行包合。称取一定量的 β-环糊精置于烧杯中，加入适量纯化水，搅拌均匀后缓慢地加入挥发油。等挥发油加入完毕后记录开始时间，并设定相应的转速进行包合，包合至规定时间，取出。将包合物小样置 4 ℃冰箱冷藏 12 h 后，抽滤，用适量无水乙醇洗涤（洗涤 3 次，10 mL/次），置于 50 ℃烘箱中干燥 3 h，得到干燥包合物。

2.3　HPLC 法测定荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物中胡薄荷酮

2.3.1　色谱条件[8]　Waters Symmetry C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相：甲醇－水（70∶30）；检测波长：252 nm；体积流量：1.0 mL/min；柱温：30 ℃；进样量：10 μL。

2.3.2　对照品溶液的制备　取胡薄荷酮对照品适量，精密称定，加甲醇制成 40.26 μg/mL 的溶液，即得。

2.3.3　供试品溶液的制备　取荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物约 0.5 g，精密称定，置锥形瓶中，精密加入 70%甲醇 25 mL，密塞，称定质量，超声处理（功率 250 W、频率 50 kHz）30 min，放冷，再称定质量，用 70%甲醇补足减失的质量，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，取续滤液，即得。

2.3.4　线性关系考察　分别精密吸取 40.26 μg/mL 胡薄荷酮对照品溶液 2、6、10、14、18 μL 进样，测定峰面积。以进样量为横坐标，峰面积为纵坐标，进行线性回归，得回归方程 Y＝2 475 670.019 9 X－24 286.750 0（r＝0.999 5），结果表明胡薄荷酮进样量在 0.080 5～0.724 7 μg 与峰面积线性关系良好。

2.3.5　精密度试验　精密吸取胡薄荷酮对照品溶液，连续进样 6 次，测定峰面积，计算得其 RSD 值为 1.42%。

2.3.6　重复性试验　取工艺验证 1 包合物样品，精密称定，平行制备 6 份供试品溶液，测定胡薄荷酮峰面积，计算得其质量分数的 RSD 值为 1.58%。

2.3.7　稳定性试验　取工艺验证 1 样品适量，制备供试品溶液，分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样测定胡薄荷酮的峰面积，计算得其 RSD 值为 1.27%，

表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.3.8 回收率试验 取工艺验证 1 样品适量，精密称定 9 份，分成 3 组，每份约 0.2 g，分别加入胡薄荷酮 0.625、1.127、1.790 mg，制备供试品溶液，进样测定，计算得胡薄荷酮的平均回收率为 97.76%，RSD 值为 1.37%。

2.3.9 测定方法 采用外标法计算包合物中胡薄荷酮的质量分数。

2.4 包合率和包合物收率的计算

将制备好的胡薄荷酮对照品溶液、挥发油和荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物样品溶液进行测定，计算得到不同实验条件下包合物中胡薄荷酮的质量分数，计算胡薄荷酮包合率。

包合率＝（包合物的质量×包合物中胡薄荷酮的质量分数）/（挥发油中胡薄荷酮的质量浓度×挥发油加入体积）

按照各实验组设定的工艺条件进行荆芥穗挥发油的包合，分别记录加入的 β-环糊精、挥发油的质量和干燥后荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物的质量，计算包合物收率。

包合物收率＝包合物的质量/（β-环糊精加入量＋挥发油加入量）

2.5 高速剪切包合工艺的单因素考察

2.5.1 剪切时间的考察 按照 β-环糊精与荆芥穗挥发油的质量比 8∶1，β-环糊精与纯化水的质量比为 1∶6，剪切转速 4 000 r/min，剪切时间为 15、25、35、45、60 min 的条件进行包合，分别测定胡薄荷酮包合率和包合物收率，结果见表 1。结果显示剪切时间越长，胡薄荷酮包合率和包合物收率越大，剪切时间小于 35 min 时包合物收率和包合率较低，当剪切时间达到 45 min 时，胡薄荷酮包合率和包合物收率基本不再变化，综合考虑后选择剪切时间 35～45 min 进行后续试验。

表 1 不同剪切时间对包合物收率和包合率的影响

Table 1 Effect of shearing duration on yield and inclusion rate

剪切时间/min	包合物收率/%	包合率/%
15	56.51	43.92
25	61.28	46.73
35	72.62	58.11
45	74.25	60.32
60	72.11	57.53

2.5.2 纯化水用量的考察 固定 β-环糊精与挥发油的质量比为 6∶1，包合时间 20 min，剪切转速设定为 4 000 r/min，在 β-环糊精中分别加入 4、6、8、10、12 倍量的纯化水，在该条件下进行包合。包合结束后测定不同实验组的胡薄荷酮包合率和包合物收率，结果见表 2。包合时增大纯化水的加入量，包合物收率和胡薄荷酮包合率没有较大波动。在不影响质量的前提下，鉴于生产成本的考虑，确定了 β-环糊精与纯化水的质量比为 1∶8，按此参数进行后续响应面实验。

表 2 不同纯化水用量对包合物收率和包合率的影响

Table 2 Effect of different purified water dosage on yield and inclusion rate

β-环糊精与纯化水倍量比	包合物收率/%	包合率/%
1∶4	65.24	62.36
1∶6	63.52	60.18
1∶8	67.81	63.69
1∶10	65.84	58.42
1∶12	70.96	59.71

2.5.3 β-环糊精与挥发油倍量比的考察 固定纯化水加入量为 β-环糊精的 6 倍，剪切转速设定为 4 000 r/min，包合 20 min，于烧杯中分别加入荆芥穗挥发油质量的 4、6、8、10、12 倍量的 β-环糊精，加水搅拌均匀后按实验条件进行包合，测定胡薄荷酮包合率和包合物的收率，结果见表 3。包合时 β-环糊精和挥发油质量比越大，胡薄荷酮包合率和包合物收率越大，当 β-环糊精与挥发油倍量比为 10∶1 时，包合率和包合物收率趋于稳定，未出现明显波动。鉴于加入挥发油 4 倍量的 β-环糊精包合时胡薄荷酮包合率和包合物收率均较低，加入挥发油 10 倍与 12 倍的 β-环糊精包合效果差别不大，同时考虑到生产效益，最终确定 β-环糊精与挥发油倍量比在 6∶1～10∶1 进行后续实验。

表 3 不同 β-环糊精与挥发油倍量比对包合物收率和包合率的影响

Table 3 Effects of different proportions of β-cyclodextrin and volatile oil on t yield and inclusion rate

β-环糊精与挥发油倍量比	包合物收率/%	包合率/%
4∶1	65.95	49.22
6∶1	70.32	53.54
8∶1	76.46	58.17
10∶1	78.23	60.61
12∶1	77.65	61.80

2.5.4　剪切转速的考察　按照 β-环糊精与纯化水倍量比为 1∶6，剪切包合时间 20 min，β-环糊精与荆芥穗挥发油的质量比为 8∶1，剪切转速为 2 000、4 000、6 000、8 000、10 000 r/min 的条件进行包合，分别测定胡薄荷酮包合率和包合物收率，结果见表 4。结果显示剪切时间增加，包合物收率无明显变化，胡薄荷酮包合率先增加后降低，转速为 8 000 r/min 时，胡薄荷酮包合率最高。综合考虑包合效果和生产效益，选择剪切转速 4 000～10 000 r/min 进行后续优化。

表 4　不同剪切转速对包合物收率和包合率的影响

Table 4　Effect of shearing speed on yield and inclusion rate

剪切转速/(r·min^{-1})	包合物收率/%	包合率/%
2 000	59.73	45.32
4 000	60.15	46.94
6 000	58.60	49.71
8 000	62.52	53.85
10 000	61.97	52.48

2.6　Box-Behnken 响应面法优选荆芥穗挥发油包合工艺

2.6.1　综合评分的计算　以胡薄荷酮包合率和包合物收率的综合评分作为评价指标，使用 SPSS 22.0 软件的熵值法进行计算，其中胡薄荷酮包合率的权重系数为 0.618 3，包合物收率的权重系数 0.381 7。将胡薄荷酮包合率、包合物收率分别用 y_1、y_2 表示，计算综合评分（$Y=y_1\times0.618\,3+y_2\times0.381\,7$）。

2.6.2　Box-Behnken 试验设计　根据单因素考察结果，固定每组实验加入 β-环糊精 8 倍量的纯化水，考察 β-环糊精与挥发油倍量比（A）、剪切转速（B）和剪切包合时间（C）对荆芥穗挥发油包合效果的影响，每个因素设置 3 个水平，分别用代码−1、0、1 表示。荆芥穗挥发油包合条件的因素水平见表 5，Box-Behnken 响应面试验设计和结果见表 6。

表 5　因素与水平

Table 5　Factors and levels

水平	因素		
	A/(g·g^{-1})	B/(r·min^{-1})	C/min
−1	6∶1	4 000	35
0	8∶1	7 000	40
1	10∶1	10 000	45

表 6　Box-Behnken 响应面试验设计和结果

Table 6　Design and results of Box-Behnken response surface methodology test

试验号	A	B	C	y_1/%	y_2/%	Y/%
1	1	1	0	69.97	82.37	74.70
2	0	0	0	81.45	87.99	83.95
3	−1	1	0	66.79	76.54	70.51
4	−1	−1	0	57.23	69.84	62.04
5	0	0	0	82.56	92.44	86.33
6	0	1	−1	70.08	82.50	74.82
7	−1	0	−1	55.04	65.64	59.09
8	0	0	0	82.11	90.02	85.13
9	1	−1	0	68.84	80.08	73.13
10	0	0	0	80.94	89.26	84.12
11	−1	0	1	62.37	74.16	66.87
12	1	0	1	67.65	81.49	72.93
13	0	−1	−1	61.89	72.81	66.06
14	1	0	−1	69.75	80.73	73.94
15	0	0	0	79.38	85.17	81.59
16	0	1	1	71.34	84.43	76.34
17	0	−1	1	68.75	80.22	73.13

2.6.3　方差分析　通过 Design-Expert 13 软件对 17 组实验数据进行多元回归方程拟合，结果见表 7。二次回归的方差分析模型中 F 值为 46.15，且 $P<0.01$，表明了模型项显著；失拟项 F 值为 0.525 7，$P=0.687\,8>0.05$，意味着失拟项相对于纯误差不显著。综合评分（Y）对各因素的二次多项回归模型方程为 $Y=84.22+4.52\,X_A+2.75\,X_B+1.92\,X_C-1.73\,X_{AB}-2.20\,X_{AC}-1.39\,X_{BC}-9.25\,X_A^2-4.87\,X_B^2-6.76\,X_C^2$（$r^2=0.983\,4>0.9$），该模型拟合度较好，实验误差较小，可用此模型进行分析和预测。对 Y 来说，A、B、C 因素达到显著水平（$P<0.05$），对综合评分具有显著影响，其中因素 A 较因素 B、C 差异显著（$P<0.01$），影响荆芥穗挥发油包合效果的因素排列顺序为：A＞B＞C；交互项 AC 的 $P<0.05$，对 Y 有显著影响；因素 AB、BC 交互作用不显著。

2.6.4　响应面结果分析和最优工艺预测　以 β-环糊精与挥发油质量之比、剪切转速、剪切包合时间为因子，以综合评分为响应值，使用 Design-Expert 13 软件绘制三维响应面图和二维等高线图，结果见图 1。当 β-环糊精与挥发油的质量比一定时，综合评分随着剪切转速逐渐增加，当剪切转速超过 7 000

表 7 方差分析

Table 7 Analysis of variance

方差来源	*SS*	d*f*	MS	*F* 值	*P* 值
模型	1 015.89	9	112.88	46.15	＜0.000 1
X_A	163.71	1	163.71	66.93	＜0.000 1
X_B	60.56	1	60.56	24.76	0.0016
X_C	29.49	1	29.49	12.06	0.010 4
X_{AB}	11.90	1	11.90	4.87	0.063 2
X_{AC}	19.32	1	19.32	7.90	0.026 1
X_{BC}	7.70	1	7.70	3.15	0.119 3
X_A^2	360.61	1	360.61	147.43	＜0.000 1
X_B^2	100.05	1	100.05	40.90	0.000 4
X_C^2	192.52	1	192.52	78.71	＜0.000 1
残差	17.12	7	2.45		
失拟项	4.84	3	1.61	0.53	0.687 8
纯误差	12.28	4	3.07		
总差	1 033.02	16			

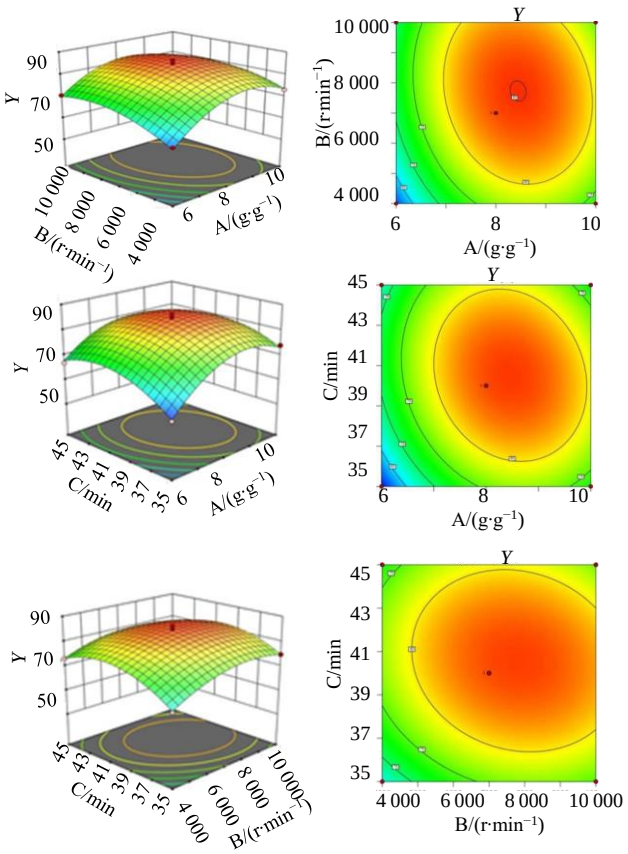

图 1 各因素交互作用响应面图和等高线图

Fig. 1 Response surface diagram and contour map of each factor interaction

r/min 时，综合评分趋于平缓；剪切转速一定时，综合评分随着 β-环糊精用量加大逐渐增加，当 β-环糊精与挥发油倍量比大于 8∶1 时，综合评分开始降低。当 β-环糊精与挥发油倍量比一定时，综合评分随着剪切时间逐渐增加，当剪切时间超过 40 min 时，综合评分开始降低；固定剪切时间，综合评分随着 β-环糊精用量加大逐渐增加，当 β-环糊精与挥发油倍量比大于 8∶1 时，综合评分开始降低。当剪切转速一定时，综合评分随着剪切时间的增加而增加，当剪切时间超过 40 min 时，综合评分稍微降低；固定剪切时间，综合评分随着剪切转速增大而增加，当剪切转速超过 7 000 r/min 时，综合评分稍微降低。由二维等高线图可知，比较 A、B、C 3 个因素，发现因素 A 与因素 B、C 相比曲面较为陡峭，说明了因素 A 较因素 B、C 更显著；交互项 AC 曲面变化较 AB、BC 明显，进一步证明了 β-环糊精与挥发油倍量比与剪切包合时间的交互作用对综合评分具有显著影响。

根据软件优选结果得到荆芥穗挥发油高速剪切包合工艺：β-环糊精与挥发油倍量比为 8.427∶1，剪切转速为 7 698.131 r/min，剪切包合时间 40.418 min，在该条件下的综合评分为 85.106。结合车间实际生产情况，方便人员操作，最终确定的最优工艺条件为 β-环糊精与挥发油倍量比为 8∶1，β-环糊精与纯化水倍量比为 1∶8，剪切转速 7 700 r/min，剪切包合时间 40 min。

2.7 验证实验

按 β-环糊精与挥发油倍量比为 8∶1，β-环糊精与纯化水倍量比为 1∶8，剪切转速 7 700 r/min，剪切包合时间 40 min 进行验证试验，平行制备 3 批包合物，结果见表 8。优化后的包合工艺重复率较好，稳定可行。本研究采用高速剪切法优化荆芥穗挥发油包合工艺，与李苑等[5]采用的饱和水溶液法相比，加水量约为其 1/2，包合时间约为其 1/5，包合时不用全程保温，能耗较低；与刘艳芳等[6]采用的超声包合法相比，包合率大于超声法的 76.2%，保证了荆芥穗挥发油有效成分的稳定性，避免了超声过程中产生的热量对包合物质量造成影响。

表 8 包合物的验证

Table 8 Validation of inclusion complex

批号	包合率/%	包合物收率/%
1	83.35	89.02
2	81.39	90.53
3	79.62	87.75

3　讨论

本研究以包合物收率、胡薄荷酮包合率的综合评分作为评价指标，通过单因素实验考察选择出工艺参数的范围，利用 Box-Behnken 响应面法进行实验设计，优化出荆芥穗挥发油的高速剪切包合工艺。此外，根据优化结果结合大生产的实际操作情况，对挥发油包合物进行了验证。实验所采用的 Box-Behnken 设计是响应面优化法中的一种，适用于非线性模型的拟合[9-10]。星点设计与传统的正交试验相比，具有实验次数较少、预测性好、试验精度高等优点，并能反映各因素间的相互作用[11-12]。

本实验提高了荆芥穗挥发油的包合率和包合物收率，有效减少了挥发油的损失，提高了产品收率，为企业精益生产提供了一些参考思路。通过进行荆芥穗挥发油包合物的验证实验，表明了当 β-环糊精与纯化水倍量比为 1∶8 时，最佳工艺条件为 β-环糊精与挥发油倍量比 8∶1，剪切转速 7 700 r/min，剪切包合时间 40 min。研究结果表明优化后的高速剪切包合工艺重复率较好，工艺稳定可行，为以后产品的开发和生产提供了依据。

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.

[2] Dennis F, Clara B S. *Schizonepeta tenuifolia*: Chemistry, pharmacology, and clinical applications [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42: 30-36.

[3] Yamahara J, Matsuda H, Watanabe H, *et al*. Biologically active principles of crude drugs. Analgesic and anti-inflammatory effects of "Keigai (*Shizonepeta tenuifolia* Briq)" [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1980, 100(7): 713-717.

[4] 张改先. 荆芥穗的化学成分、药理作用及临床应用 [J]. 山西职工医学院学报, 2011, 21(1): 57-58.

[5] 李苑, 苏潮品, 宋凤兰. 薄荷、荆芥穗混合挥发油 β-环糊精包合工艺研究 [J]. 宜春学院学报, 2013, 35(9): 115-117.

[6] 刘艳芳, 慕宝霞. 超声法制备荆芥精油/β-环糊精包合物的研究 [J]. 郑州轻工业学院学报: 自然科学版, 2010, 25(1): 26-28.

[7] 邓桂海, 胡懿, 余欣彤, 等. 信息熵赋权结合响应面法优化石菖蒲挥发油的高速剪切包合工艺 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(6): 98-105.

[8] 河北省现行有效中药配方颗粒质量标准. 荆芥穗配方颗粒质量标准 [S]. 2023-11-21.

[9] 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.

[10] 王优杰, 谢亚林, 冯怡, 等. 基于星点设计-效应面优化法的玄麦甘桔方提取液喷雾干燥工艺参数优化 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(12): 1385-1389.

[11] 孙磊, 王玉蓉. 远志正交设计与星点设计提取工艺对比研究 [A] // 中华中医药学会中医药学术发展大会论文集 [C]. 杭州: 中华中医药学会, 2015: 602-603.

[12] 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]