

Box-Behnken 响应面法优化高良姜挥发油的包合工艺研究

王仁杰, 王凯玉, 过科家, 卜晶, 黄丹芍, 赵宇, 陈盛君(江阴天江药业有限公司, 江苏 江阴 214434)

摘要: 目的 优化胶体磨法制备高良姜挥发油 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)包合物的工艺。方法 在单因素试验基础上采用 Box-Behnken 响应面法, 以包合物得率和包合率为评价指标, 考察 β -CD 与高良姜挥发油的比例、水与 β -CD 的比例以及包合时间对包合工艺的影响; 通过红外光谱法和显微影像法初步验证高良姜挥发油 β -CD 包合物的生成。结果 高良姜挥发油的最佳包合工艺为 β -CD 与高良姜挥发油的比例为 10:1, 水与 β -CD 的比例为 5:1, 包合时间为 45 min。结论 胶体磨法包合高良姜挥发油合理、可行。

关键词: 高良姜挥发油; β -环糊精; 胶体磨; 包合工艺; 响应面优化

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)19-2356-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.010

引用本文: 王仁杰, 王凯玉, 过科家, 等. Box-Behnken 响应面法优化高良姜挥发油的包合工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2356-2361.

Optimization for Inclusion Process of *Alpinia Officinarum* Hance Volatile Oil by Box-Behnken Response Surface Methodology

WANG Renjie, WANG Kaiyu, GUO Kejia, BU Jing, HUANG Danshao, ZHAO Yu, CHEN Shengjun(Jiangyin Tianjiang Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangyin 214434, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation process of *Alpinia officinarum* Hance volatile oil wrapped with β -cyclodextrin(β -CD) using the colloid mill method. **METHODS** With yield of inclusion compound and inclusion rate as evaluation indexes, the single factor test combining Box-Behnken response surface methodology was used to study the effects of the ratio of β -CD to *Alpinia officinarum* Hance volatile oil, the ratio of water to β -CD, and inclusion time on the inclusion process. Inclusion complexes were verified by IR and microscopic image. **RESULTS** The optimized parameters of inclusion were as follows: the ratio of β -CD to *Alpinia officinarum* Hance volatile oil was 10:1, the ratio of water to β -CD was 5:1, and the inclusion time was 45 min. **CONCLUSION** The inclusion of *Alpinia officinarum* Hance volatile oil by colloid mill is reasonable and feasible.

KEYWORDS: *Alpinia officinarum* Hance volatile oil; β -cyclodextrin; colloid mill; inclusion process; response surface optimization

高良姜为姜科植物高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 的干燥根茎, 辛、热, 归脾、胃经, 具有温胃止呕、散寒止痛的功效^[1], 是广东、广西和海南等地常见的调味品和食用香料, 于 2014 年被原国家卫生和计划生育委员会发布的“药食两用”资源目录收录, 具有较高的药用和食用价值^[2]。挥发油为高良姜主要的有效成分之一, 其中 1,8-桉叶素约占 30%~65%^[3], 可用于制备止咳糖、口香糖、化妆品、牙膏、香皂、洗涤剂、口腔清洁剂等健康产品^[4]。由于高良姜挥发油水溶性差、易挥发且直接服用刺激性大, 若将其制备成 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)包合物, 则可降低挥发性、提高稳定性、增强溶解性、弱化刺激性, 同时还

可以实现液体药物粉末化, 可以大大拓宽其应用范围。在常用的包合物制备方法中, 相较于饱和水溶液法^[5-7], 胶体磨法具有包合温度低、挥发油利用率高、包合时间短、可连续化生产、适合工业化等特点^[8-9]。因此, 本研究选用胶体磨法, 在单因素试验的基础上采用 Box-Behnken 响应面法, 以包合物得率和包合率为评价指标, 对包合工艺的主要影响因素进行考察, 以优选最佳包合工艺, 为其产业化开发提供数据支撑。

1 仪器与材料

QWJ300DI 型调速切片切段机(江阴市香山中药机械有限公司); 3 m³ 多功能提取罐(江苏沙家浜化工设备有限公司); JSB3-01 型电子计重秤(上海

基金项目: 工信部智能制造综合标准化与新模式应用项目

作者简介: 王仁杰, 男, 硕士, 主管中药师 Tel: 15705130109

E-mail: wangrj@tianjiang.com

蒲春计量仪器有限公司); RO Lab Plus-L 纯水系统(德国赛多利斯公司); B11-1 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司); JM-L120 型胶体磨(温州市龙心机械有限公司); SHZ-DIII型循环水真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司); CT-C-I 型热风循环烘箱(常州市星干燥设备有限公司); 智能恒温电热套(郑州长城科工贸有限公司); ALPHA 型傅里叶变换红外光谱仪(德国布鲁克公司); BX43 型研究级正置显微镜(南京奥力科学仪器有限公司)。

高良姜药材(批号: 121808028, 产地: 徐闻县曲界镇)由江阴天江药业有限公司过科家执业药师鉴定, 为姜科植物高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 的干燥根茎; 高良姜挥发油(江阴天江药业有限公司, 批号: 19034116); β -CD(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号: 190505); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 高良姜挥发油的制备

取高良姜 800 kg, 洗净、润透、切薄片, 分批投入 3 m³ 多功能提取罐中, 加入 10 倍量的纯化水, 以水蒸气蒸馏法提取 3 h, 共得高良姜挥发油 4 024 mL, 置于 4 °C 冰箱中冷藏贮存, 备用。

2.2 高良姜挥发油 β -CD 包合物的制备

取一定量的 β -CD 和纯化水置于烧杯中, 设定搅拌速度为 1 000 r·min⁻¹, 搅拌 5 min, 使 β -CD 混匀分散, 边搅拌边缓慢加入高良姜挥发油, 继续搅拌 5 min 后转移至胶体磨(功率 7.5 kW, 乳化细度 $\geq 2 \mu\text{m}$)中进行包合, 达到设定包合时间后, 从出料口放出料液, 抽滤后以适量无水乙醇淋洗包合物表面未被包合的挥发油, 40 °C 常压干燥, 粉碎后过 80 目筛, 得白色粉末状包合物, 备用。包合物得率计算公式如下:

$$\text{包合物得率}(Y_1, \%) = \frac{\text{包合物质量}}{\beta\text{-CD投料量} + \text{挥发油投料量}} \times 100\%$$

2.3 空白回收率及包合率的测定^[9]

称取一定量的包合物置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加纯化水适量, 按中国药典 2015 年版四部通则“2204 挥发油测定法”项下方法^[10]测定包合物含油量。另精密量取高良姜挥发油 3 mL, 同法测定, 计算空白回收率。空白回收率及包合率计算公式如下:

$$\text{空白回收率}(\%) = \frac{\text{挥发油回收体积}}{\text{挥发油投料体积}} \times 100\%$$

$$\text{包合率}(Y_2, \%) = \frac{\text{包合物实际收油量}}{\text{挥发油投料量} \times \text{空白回收率}} \times 100\%$$

2.4 单因素试验考察与结果

2.4.1 β -CD 与高良姜挥发油的比例考察

设定水与 β -CD 的比例为 5 : 1(mL : g), 包合时间为 50 min, β -CD 与高良姜挥发油的比例(g : mL)分别为 4 : 1, 6 : 1, 8 : 1, 10 : 1 和 12 : 1, 按“2.2”项下方法进行包合物的制备, 计算 Y_1 。取适量包合物, 按“2.3”项下方法测定 Y_2 。

β -CD 与高良姜挥发油的比例在 4 : 1~10 : 1 时, 随着 β -CD 比例的升高, Y_1 和 Y_2 均升高, 但 Y_1 的增幅较小。 β -CD 与高良姜挥发油的比例为 12 : 1 时, Y_1 和 Y_2 略有下降。因此, 选择 Box-Behnken 响应面优化试验中 β -CD 与高良姜挥发油的比例为 8 : 1~12 : 1, 结果见表 1。

表 1 β -CD 与高良姜挥发油的比例考察

Tab. 1 Study on the ratio of β -CD and *Alpinia officinarum* Hance volatile oil

β -CD : 挥发油	挥发油/mL	β -CD/g	水/L	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
4 : 1	100.0	400	2.0	78.79	58.38
6 : 1	66.7	400	2.0	87.52	67.73
8 : 1	50.0	400	2.0	88.67	72.89
10 : 1	40.0	400	2.0	90.05	88.10
12 : 1	33.3	400	2.0	86.66	87.37

2.4.2 水与 β -CD 的比例考察

设定 β -CD 与高良姜挥发油的比例为 10 : 1(g : mL), 包合时间为 50 min, 水与 β -CD 的比例(mL : g)分别为 3 : 1, 4 : 1, 5 : 1, 6 : 1 和 7 : 1, 按“2.2”项下方法进行包合物的制备, 计算 Y_1 。取适量包合物, 按“2.3”项下方法测定 Y_2 。

随着水比例的升高, Y_1 和 Y_2 均呈先增后减的趋势。当水与 β -CD 的比例在 5 : 1 时, Y_1 和 Y_2 均高于其他水平。因此, 选择 Box-Behnken 响应面优化试验中水与 β -CD 的比例为 4 : 1~6 : 1, 结果见表 2。

表 2 水与 β -CD 的比例考察

Tab. 2 Study on the ratio of water and β -CD

水 : β -CD	挥发油/mL	β -CD/g	水/L	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
3 : 1	66.7	666.7	2.0	86.69	84.05
4 : 1	50.0	500.0	2.0	88.52	86.08
5 : 1	40.0	400.0	2.0	89.03	90.60
6 : 1	33.3	333.3	2.0	86.82	87.49
7 : 1	28.6	285.7	2.0	84.02	86.97

2.4.3 包合时间考察 设定 β -CD 与高良姜挥发油的比例为 10 : 1(g : mL), 水与 β -CD 的比例为 5 : 1(mL : g), 包合时间分别为 30, 40, 50, 60, 70 min, 按“2.2”项下方法进行包合物的制备, 计算 Y_1 。取适量包合物, 按“2.3”项下方法测定 Y_2 。

随着包合时间的延长, Y_1 和 Y_2 均呈先增后减的趋势。当包合时间为 50 min 时, Y_1 和 Y_2 均高于其他水平。因此, 选择 Box-Behnken 响应面优化试验中包合时间为 40~60 min, 结果见表 3。

表 3 包合时间考察

Tab. 3 Study on inclusion time

包合时间/min	挥发油/mL	β -CD/g	水/L	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
30	40.0	400	2.0	85.17	73.05
40	40.0	400	2.0	87.48	85.67
50	40.0	400	2.0	88.48	89.14
60	40.0	400	2.0	87.47	80.33
70	40.0	400	2.0	86.27	75.18

2.5 Box-Behnken 响应面优化试验及结果

在单因素试验的基础上, 根据 Box-Behnken 试验设计原理, 以水与 β -CD 的比例(A)、 β -CD 与高良姜挥发油的比例(B)、包合时间(C)为考察因素, 采用 3 因素 3 水平的响应面分析方法进行分析, 因素水平见表 4。设计的 17 组试验加水量均固定为 2.0 L, 其他物料的量按表 4 比例折算, 结果见表 4。

表 4 Box-Behnken 响应面试验设计及结果

Tab. 4 Design and results of Box-Behnken test

试验号	A	B	C/min	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$
1	4 : 1(-1)	12 : 1(1)	50(0)	85.24	82.62
2	5 : 1(0)	10 : 1(0)	50(0)	87.28	92.83
3	5 : 1(0)	12 : 1(1)	60(1)	85.08	78.54
4	4 : 1(-1)	10 : 1(0)	60(1)	86.16	83.79
5	4 : 1(-1)	10 : 1(0)	40(-1)	87.26	87.38
6	5 : 1(0)	8 : 1(-1)	60(1)	84.67	70.84
7	5 : 1(0)	10 : 1(0)	50(0)	88.66	91.74
8	5 : 1(0)	10 : 1(0)	50(0)	87.84	89.84
9	4 : 1(-1)	8 : 1(-1)	50(0)	84.25	75.54
10	5 : 1(0)	10 : 1(0)	50(0)	87.11	88.42
11	6 : 1(1)	10 : 1(0)	60(1)	85.67	83.64
12	6 : 1(1)	8 : 1(-1)	50(0)	83.41	69.64
13	5 : 1(0)	8 : 1(-1)	40(-1)	85.20	73.13
14	5 : 1(0)	10 : 1(0)	50(0)	87.66	89.73
15	6 : 1(1)	10 : 1(0)	40(-1)	85.43	84.56
16	5 : 1(0)	12 : 1(1)	40(-1)	87.42	76.27
17	6 : 1(1)	12 : 1(1)	50(0)	84.27	82.34

根据表 4 中的试验数据, 采用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对其进行二次回归拟合, Y_1 的回归方程为 $Y_1=87.71-0.52A+0.56B-0.47C-0.032 AB+0.34AC-0.45BC-1.44A^2-1.98B^2-0.14C^2$, $R^2=0.943 4$; Y_2 的回归方程为 $Y_2=90.51-1.14A+3.83B-0.57C+1.41AB+0.67AC+1.14BC-1.41 A^2-11.56B^2-4.25C^2$, $R^2=0.969 5$ 。模型的方差分析结果见表 5, 结果显示 Y_1 和 Y_2 模型有显著统计学差异($P<0.01$), 失拟项无统计学差异, 说明回归模型与实际情况拟合性较好。

表 5 回归方程方差分析

Tab. 5 Variance analysis of regression equation

差异来源	自由度	Y_1			Y_2		
		平方和	F 值	P 值	平方和	F 值	P 值
模型	9	34.64	12.95	0.001 4	830.13	24.72	0.000 2
A	1	2.13	7.17	0.031 6	10.47	2.80	0.137 9
B	1	2.51	8.44	0.022 8	117.20	31.34	0.000 8
C	1	1.74	5.85	0.046 2	2.57	0.69	0.434 4
AB	1	0.004 2	0.014	0.908 4	7.90	2.12	0.189 1
AC	1	0.45	1.51	0.258 8	1.78	0.48	0.511 8
BC	1	0.82	2.76	0.140 9	5.20	1.39	0.276 4
A ²	1	8.73	29.38	0.001 0	8.43	2.26	0.176 6
B ²	1	16.47	55.40	0.000 1	562.89	150.86	<0.000 1
C ²	1	0.083	0.28	0.614 5	76.22	20.43	0.002 7
残差	7	2.08			26.12		
失拟项	3	0.61	0.56	0.670 4	13.80	1.49	0.344 3
纯误差	4	1.47			12.32		
总差	16	36.73			856.25		

2.5.1 影响 Y_1 的主要因素分析 Y_1 回归方程的方差分析结果表明, A²、B² 项有显著统计学差异($P<0.01$), A、B、C 项有显著统计学差异($P<0.05$), 综合 F 值分析可知, 3 个因素对 Y_1 的影响程度为 B>A>C。结果见表 5。

根据二次回归方程绘制的响应曲面图(图 1), 可以分析各因素对 Y_1 的交互作用。随着水比例的增加, Y_1 先缓慢上升后缓慢下降; 随着 β -CD 比例的增加, Y_1 先快速上升后缓慢下降, 结果见图 1a。随着水比例的增加, Y_1 先缓慢上升后快速下降; 随着包合时间的延长, Y_1 缓慢下降, 结果见图 1b。随着 β -CD 比例的增加, Y_1 先快速上升后缓慢下降; 随着包合时间的延长, Y_1 变化不明显, 结果见图 1c。

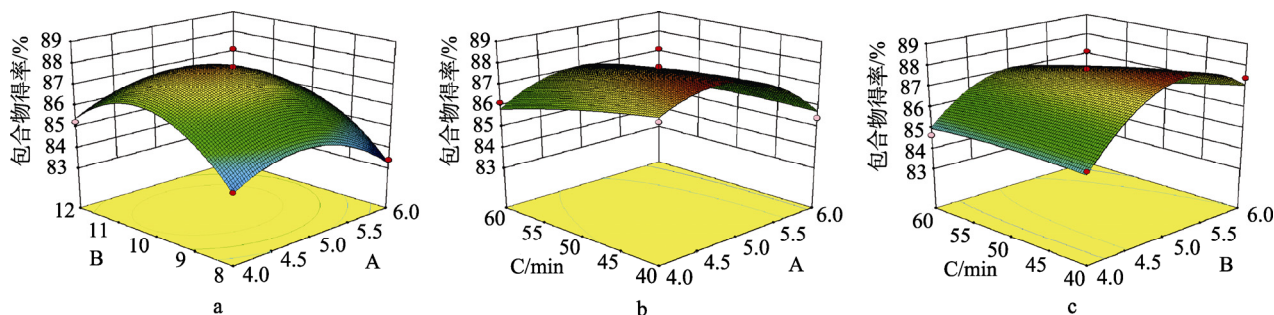


图1 因素A、B、C对包合物得率影响的响应曲面图

Fig. 1 Response surface plot of the influence of factors A, B, C on the yield of inclusion compounds

2.5.2 影响 Y_2 的主要因素分析 B 、 B^2 、 C^2 项有显著统计学差异($P < 0.01$), 综合 F 值分析可知, 3 个因素对 Y_2 的影响程度为 $B > C > A$, Y_2 回归方程的方差分析结果见表 5。

根据二次回归方程绘制的响应曲面图(图 2), 可以分析各因素对 Y_2 的交互作用。随着水比例的增加, Y_2 缓慢下降; 随着 β -CD 比例的增加, Y_2 先快速上升后快速下降, 结果见图 2a。随着水比例的增加, Y_2 变化不明显; 随着包合时间的延长, Y_2 先缓慢上升后缓慢下降, 结果见图 2b。随着 β -CD 比例的增加, Y_2 先快速上升后缓慢下降; 随着包合时间的延长, Y_2 先缓慢上升后缓慢下降, 结果见图 2c。

2.5.3 高良姜挥发油包合工艺的优化和验证 采用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对 Y_1 和 Y_2 的二次回归方程进行求解, 得到高良姜挥发油 β -CD 包合的最佳工艺: 水与 β -CD 的比例为 4.75 : 1, β -CD 与高良姜挥发油的比例为 10.31 : 1, 包合时间为 46.52 min, Y_1 达 87.99%, Y_2 达 90.65%。

考虑到生产实际情况, 将工艺参数进行调整: 水与 β -CD 的比例为 5 : 1, β -CD 与高良姜挥发油的比例为 10 : 1, 包合时间为 45 min。以调整后参数进行 3 组验证试验(每组加水量为 6.0 L, 其他物料按比例折算), 结果 Y_1 为 85.77%, 84.76%,

87.78%(均值为 86.10%, RSD 为 1.79%), Y_2 为 87.32%, 87.49%, 89.15%(均值为 87.99%, RSD 为 1.15%), 二者与预测值的相对偏差分别为 2.14% 和 2.94%, 说明优化后的高良姜挥发油 β -CD 包合工艺稳定、可行。

2.6 高良姜挥发油包合物的红外光谱法鉴别

将 β -CD、高良姜挥发油及高良姜挥发油- β -CD 包合物(经无水乙醇洗涤)样品分别采用 KBr 压片法制备成供试品。3 个供试品分别在 4 000~400 cm^{-1} 进行红外光谱扫描, 结果见图 3。高良姜挥发油在 2 967, 2 924, 2 882, 1 465, 1 446, 1 375, 1 361, 1 080, 986, 920 cm^{-1} 处有一系列特征吸收峰。其中 2 967, 2 924, 2 882 cm^{-1} 为烷烃 C-H 伸缩振动吸收峰, 1 465, 1 446, 1 375, 1 361 cm^{-1} 为烷烃 C-H 弯曲振动吸收峰, 1 080 cm^{-1} 为脂肪醚 C-O-C 伸缩振动吸收峰, 986, 920 cm^{-1} 为次甲基、亚甲基面外弯曲振动吸收峰, 经与文献^[11-12]数据对比, 推测为高良姜挥发油中主要成分—1,8-桉叶素的特征吸收, 其结构式见图 4。包合后, 高良姜挥发油的上述特征吸收峰消失, 说明已被包合进入了 β -CD 疏水性空腔中。此外, 包合前后, β -CD 在 1 156, 1 078, 1 027, 665 cm^{-1} 处的特征吸收峰发生了不同程度的红移(1 155, 663 cm^{-1})或蓝移(1 081, 1 029 cm^{-1}), 表明高良姜挥发油与 β -CD

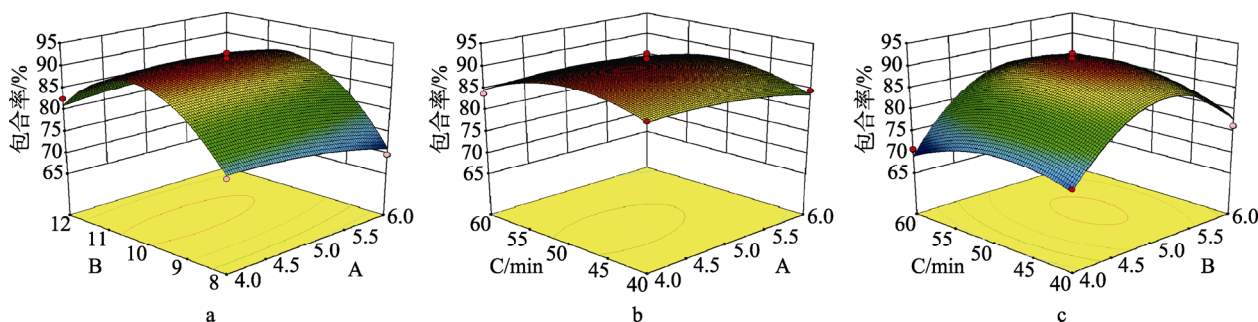


图2 因素A、B、C对包合率影响的响应曲面图

Fig. 2 Response surface plot of the influence of factors A, B and C on the inclusion rate

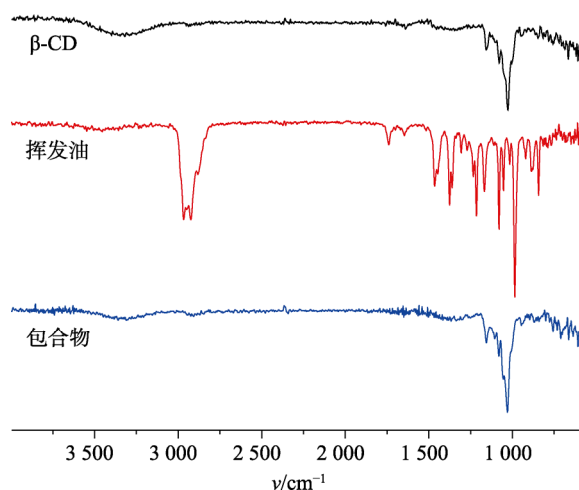


图3 IR扫描图
Fig. 3 IR scanning spectra

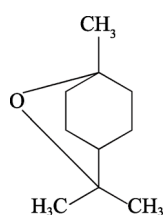


图4 1,8-桉叶素的结构式
Fig. 4 Structure of 1,8-cineole

发生了化学键合作用，而不是简单的混合，包合后生成了新的物相。

2.7 高良姜挥发油包合物的显微鉴别

分别取适量 β -CD 和包合物粉末加水溶解后，取少量溶液置于载玻片上，盖玻片覆盖后于光学显微镜($\times 100$)下观察其形态，见图5。结果显示， β -CD 的形状为半透明柱状晶体，而高良姜挥发油 β -CD 包合物则为不透明颗粒状细小晶粒，包合前后物相形态明显不同，表明包合物形成。

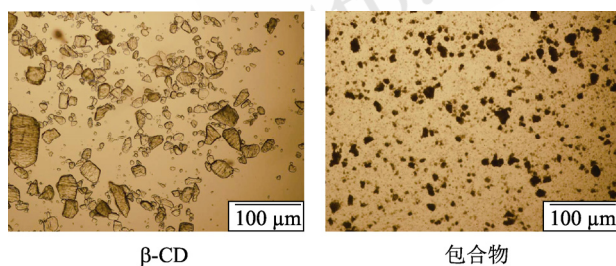


图5 显微影像图(100×)
Fig. 5 Microscopic images(100×)

3 讨论

Box-Behnken 响应面分析法采用多元非线性拟合，能够在因素与响应值之间建立模型，可以通过数据拟合筛选出最佳工艺，且对实测值的预

测性较好、可分析信息丰富、精度高，克服了正交试验只能给出最佳因素水平组合却无法找出最佳组合的缺点^[13-16]。本研究采用 Box-Behnken 响应面法优化得到高良姜挥发油胶体磨法包合的最佳工艺为 β -CD 与高良姜油的比例为 10 : 1，水与 β -CD 的比例为 5 : 1，包合时间为 45 min。通过验证试验表明，优化后的工艺稳定、可行。经过红外光谱法和显微影像法的鉴别，初步证明了高良姜挥发油包合物已形成。

胶体磨法制备挥发油包合物属于机械研磨法，设备所提供的包合能量较高，因而所需包合时间较短、包含水量较少、 Y_1 及 Y_2 均较高、产量较大，具有明显的简便、高效、节约的优势^[17-19]。实验过程中发现，包含水量过高对包合效果不利，可能是由于料液过稀时 β -CD 与挥发油分子的接触碰撞概率下降而导致。因此，在保证料液流动性的前提下，加水量不宜过高。此外，本实验未对包合前后挥发油组分的变化进行比较，尚不清晰包合过程中是否存在组分选择性以及该选择性的规律，有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 287-288.
- [2] ZHONG S Y, LIU S C, CHEN J P, et al. Antioxidant activity and nitrosamine synthesis-inhibiting effect of inclusion complex of essential oil from *Alpinia officinarum* Hance with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. Food Science(食品科学), 2018, 39(19): 120-127.
- [3] DU L X, JIANG Z T, LI R. Research progress on natural spice, essential oil of *Alpinia officinarum* Hance [J]. China Condiment(中国调味品), 2012, 37(3): 22-25.
- [4] WANG W Y, GU L L, WU Z M. Research progress on 1, 8-cineole [J]. Food Drug(食品与药品), 2007, 9(2): 56-59.
- [5] LIU L, LI Y, YI L J, et al. Optimization extraction and inclusion process of Liqi Huoxue Recipe volatile oil based on multiple index comprehensive evaluation method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(11): 1358-1362.
- [6] WANG Y Z, ZHAO Y H, ZHANG H R, et al. Preparation of TM-4000 sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex and study on its solubilization effect [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(5): 545-550.
- [7] WANG W P, YIN X B, DONG X X, et al. Study on extraction and inclusion process of volatile oil from citri grandis exocarpium with saturated aqueous solution [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2017, 24(11): 67-70.
- [8] LI H L, CUI X L, TONG Y, et al. Study on two preparation methods for β -CD inclusion compound of four traditional

- Chinese medicine volatile oils [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(7): 908-912.
- [9] MI H J, WANG Y X, LUO Y, et al. Optimization of inclusion process of mixed volatile oil of *Forsythia* oil and peppermint oil by colloid mill method [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(4): 520-525.
- [10] 中国药典. 四部[S]. 2015: 203-204.
- [11] CAO J. Determination of high-purity 1, 8-cineole by capillary column gas chromatography [J]. J Sichuan Inst Light Ind Chem Technol(四川轻化工学院学报), 2000, 13(1): 31-34.
- [12] GUO W S, GUO F, TONG J, et al. Selective isolation of 1, 8-cineole from volatile oil of *Flos Magnoliae*(Xin Yi) via inclusion crystalline [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2005, 26(5): 883-885.
- [13] CHEN G Y, SONG Y T, LIU Y J, et al. Optimization of low-temperature spray-drying process of Sea-buckthorn strengthening tea granules by response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(12): 1516-1521.
- [14] ZHUANG H S, YUE X K, YU L S. Optimization of hydrochloric acid hydrolysis extracting mollugin from *Rubiae Radix* et *Rhizoma* by response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(7): 982-987.
- [15] ZHANG L X, LI Z, LIU D Y, et al. Optimization of reflux extraction technology of hyperin in pine needle of *Cedrus Deodra* by response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 850-854.
- [16] ZHANG R R, ZHAO Y, MA C X, et al. Optimization of preparation process of Jinjianling ointment by Box-Behnken response surface method and its preliminary [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(19): 2411-2419.
- [17] JI T, LI H P, SU D X. Optimum inclusion process of safflower-clove volatile oil from Guben Mingmu granule by orthogonal test [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药), 2017, 26(5): 29-31.
- [18] QU Y P, LI Z, WANG J, et al. Study on extraction and inclusion process of volatile oil from frankincense in Shujingtongluo granules [J]. Hebei J Ind Sci Technol(河北工业科技), 2018, 35(7): 294-298.
- [19] WANG P P, ZHANG H. The inclusion technology of volatile oil and forming process of Jiawei Xiaoyan Zhitong granules [J]. J MUC(Nat Sci Ed)(中央民族大学学报: 自然科学版), 2018, 27(1): 58-63.

收稿日期: 2019-10-10
(本文责编: 沈倩)