

# 甘松挥发油胶体磨包合工艺建立

朱其辉, 管 敏, 顾和亚\*

[南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院), 江苏 南京 210029]

**摘要:** **目的** 建立甘松挥发油胶体磨包合工艺。**方法** 基于“质量源于设计”(QbD)理念, 以水与 $\beta$ -环糊精比例、 $\beta$ -环糊精与挥发油比例、研磨时间为影响因素, 包合率、包合物得率的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化包合工艺, 构建设计空间, 采用 TLC、GC、傅里叶红外光谱法对包合物进行表征。**结果** 最优设计空间为水与 $\beta$ -环糊精比值 4~4.5,  $\beta$ -环糊精与挥发油比值 8~10.5, 研磨时间 9~13 min, 包合率和包合物得率均大于 80.0%。包合物成功形成, 挥发油中的成分无明显变化。**结论** 该方法稳定可靠, 操作简便, 包合效率高, 更适用于冠心病片及其他含甘松中药制剂的大规模工业化生产。

**关键词:** 甘松; 挥发油; 胶体磨包合工艺; 质量源于设计 (QbD); Box-Behnken 响应面法; TLC; GC; 傅里叶红外光谱  
**中图分类号:** R943 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)06-2001-05  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.038

冠心病片是南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 医疗机构制剂, 由甘松、酒黄精、三七等 5 味药材组成, 用于气虚阴伤血亏、痰气瘀血阻滞型冠心病, 症见心前区疼痛、胸闷憋气、心悸、气短乏力等, 临床应用多年, 疗效显著, 无明显不良反应, 具有深入开发的价值<sup>[1-3]</sup>。甘松为方中君药, 挥发油是其发挥作用的物质, 具有抑菌、抗炎、抗心律失常、保护心肌细胞等作用<sup>[4-6]</sup>。

挥发油因其易挥发、易氧化、易变质等特性, 常采用 $\beta$ -环糊精进行包合后再制成制剂, 可解决该成分不稳定的问题, 同时还可减少其刺激性, 掩盖臭味, 常用包合方法有饱和水溶液法、研磨法、冷冻干燥法、高压均质法等<sup>[7-10]</sup>。冠心病片因其制剂工艺开发较早, 原工艺中甘松提挥发油采用饱和水溶液法制备包合物, 包合率低, 稳定性差, 生产周期长, 随着生产批量的增大及中药制剂现代化的推进, 亟待建立科学、高效、简便的挥发油包合方法。

本实验采用胶体磨法包合甘松挥发油, 基于“质量源于设计”(QbD)理念建立包合工艺-质量的关系模型, 以“空间”代“点”构建设计空间, 将包合全过程控制在设计空间内, 实现工艺的高效、灵活、稳定, 以及包合物质量的可靠、可控, 以期为该制剂深入开发提供数据支撑, 也为其他含甘松中药制剂研制提供依据。

## 1 材料

**1.1 试剂与药物** 甘松 (批号 220301、220302) 购自安徽省万生中药饮片有限公司, 经江苏省中医院周琴妹主任中药师鉴定为败酱科植物甘松 *Nardostachys jatamansi* (D.

Don) DC. 的根及根茎。 $\beta$ -环糊精 (128446-35-5, 西安德立生物化工有限公司)。

**1.2 仪器** JM-F50 立式胶体磨 (温州强忠机械科技有限公司); AX224ZH/E 电子天平 [奥豪斯仪器 (常州) 有限公司]; NICOLET IS50 FT 红外光谱仪 (美国赛默飞世尔科技公司); 安捷伦 8890 气相色谱仪 (美国安捷伦公司)。

## 2 方法与结果

**2.1 挥发油提取** 取药材适量, 置于多功能提取罐中, 加入 12 倍量水, 采用水蒸气蒸馏法收集挥发油, 密封于棕色试剂瓶中, 4℃下贮存。

**2.2 空白回收率测定** 精密吸取 3.0 mL 挥发油, 加入 500 mL 蒸馏水, 采用水蒸气蒸馏法收集挥发油, 待挥发油不再增加时读取其体积, 平行 3 次, 计算空白回收率, 公式为空白回收率 = (挥发油收集量/挥发油投入量) × 100%, 结果为 83.3%。

**2.3 关键工艺参数筛选** 首先采用失效模型与影响分析 (FMEA), 根据课题组前期在中药制剂研究方面的经验及文献 [11-12] 报道, 对潜在关键工艺参数进行风险评估, 计算风险优先度 (RPN), 公式为  $RPN = S \times O \times D$ , 其中  $S$  为严重度,  $O$  为失效发生频度,  $D$  为不可探测度<sup>[13]</sup>, 结果见表 1。由于 RPN 越高, 风险越大, 故本实验针对部分高风险因素进行单因素试验, 最终选择水与 $\beta$ -环糊精比例、 $\beta$ -环糊精与挥发油比例、研磨时间作为关键工艺参数。

**2.4 关键质量属性测定** 包合率是评价包合效果的重要指标, 包合物得率是工业化生产中的重要指标, 故本实验选

收稿日期: 2023-11-07

基金项目: 江苏省中医院院级项目 (Y2020CX76)

作者简介: 朱其辉 (1988—), 男, 主管药师, 从事中药制剂生产及质量控制研究。Tel: (025) 86614204, E-mail: zqhui1988@126.com

\* 通信作者: 顾和亚 (1966—), 男, 主任中药师, 从事中药制剂工艺及质量控制研究。Tel: (025) 86614204, E-mail: guhouzi@hotmail.com

表 1 关键工艺参数风险评估结果

| 类别   | 因素          | <i>S</i> | <i>O</i> | <i>D</i> | RPN | 备注                                                                    |
|------|-------------|----------|----------|----------|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 胶体磨  | 包合功率        | 3        | 2        | 2        | 12  | 本实验选择工业生产常用的立式胶体磨,功率为 11 kW                                           |
| 包合材料 | 材料种类        | 3        | 3        | 2        | 18  | 包合辅料一般为 β-环糊精或羟丙基 β-环糊精,前者使用广泛,而后者水溶性更好,价格也较高。本实验选择大生产常用的 β-环糊精作为包合材料 |
| 包合条件 | 水与 β-环糊精比例  | 3        | 3        | 2        | 18  | 两者比例<2∶1 时,包合物过于黏稠,流动性差;增大到 6∶1 时,包合率下降,包合物得率下降,最适比例为 2∶1~6∶1         |
|      | β-环糊精与挥发油比例 | 3        | 3        | 2        | 18  | 两者比例过小时,挥发油不能充分包合;过大时,β-环糊精吸附挥发油,最适比例为 6∶1~12∶1                       |
|      | 挥发油加入       | 2        | 2        | 2        | 8   | 1 倍量乙醇稀释溶解                                                            |
|      | 包合温度        | 2        | 2        | 2        | 8   | 胶体磨包合时对包合温度无特定要求,结合生产实际,在室温下进行包合                                      |
|      | 研磨时间        | 3        | 3        | 2        | 18  | 经单因素考察,包合率随着时间延长而升高,在 14 min 时趋于平缓                                    |

择两者作为工艺优化评价指标。

2.4.1 包合率 取干燥包合物适量,称定质量,提取挥发油,当挥发油提取器中不再增加油量时读取其体积,计算包合率,公式为包合率= [包合物中实际油量/ (挥发油投入量×空白回收率)] ×100%。

2.4.2 包合物得率 包合物制备完成后计算包合物得率,公式为得率= [包合物质量/ (β-环糊精质量+挥发油质量)] ×100%。

2.4.3 综合评分 结合生产实际与文献 [12] 报道,将包

合率权重系数设定为 0.6,包合物得率的权重系数设定为 0.4,计算综合评分,公式为综合评分= (包合率×0.6+包合物得率×0.4) ×100。

2.5 Box-Behnken 响应面法 在失效模型及单因素试验基础上,选择水与 β-环糊精比例 (*A*)、β-环糊精与挥发油比例 (*B*)、研磨时间 (*C*) 作为影响因素,包合率、包合物得率的综合评分 (*Y*) 作为评价指标,Box-Behnken 响应面法优化胶体磨包合工艺,结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 Box-Behnken 响应面法设计与结果

| 试验号 | <i>A</i> 水与 β-环糊精比例 | <i>B</i> β-环糊精与挥发油比例 | <i>C</i> 研磨时间/min | 包合率/%    | 包合物得率/%  | <i>Y</i> 综合评分/分 |
|-----|---------------------|----------------------|-------------------|----------|----------|-----------------|
| 1   | 2∶1                 | 6∶1                  | 10                | 62.640 0 | 68.541 0 | 65.000 4        |
| 2   | 6∶1                 | 6∶1                  | 10                | 72.998 4 | 84.146 4 | 77.457 6        |
| 3   | 2∶1                 | 12∶1                 | 10                | 69.014 4 | 67.955 1 | 68.590 7        |
| 4   | 6∶1                 | 12∶1                 | 10                | 77.011 2 | 68.345 7 | 73.545 0        |
| 5   | 2∶1                 | 9∶1                  | 5                 | 60.278 4 | 73.414 2 | 65.532 7        |
| 6   | 6∶1                 | 9∶1                  | 5                 | 71.702 4 | 76.566 9 | 73.648 2        |
| 7   | 2∶1                 | 9∶1                  | 15                | 63.206 4 | 69.526 8 | 65.734 6        |
| 8   | 6∶1                 | 9∶1                  | 15                | 82.310 4 | 85.318 2 | 83.513 5        |
| 9   | 4∶1                 | 6∶1                  | 5                 | 67.132 8 | 84.220 8 | 73.968 0        |
| 10  | 4∶1                 | 12∶1                 | 5                 | 76.819 2 | 87.475 8 | 81.081 8        |
| 11  | 4∶1                 | 6∶1                  | 15                | 72.729 6 | 81.096 0 | 76.076 2        |
| 12  | 4∶1                 | 12∶1                 | 15                | 76.867 2 | 81.375 0 | 78.670 3        |
| 13  | 4∶1                 | 9∶1                  | 10                | 83.136 0 | 88.331 4 | 85.214 2        |
| 14  | 4∶1                 | 9∶1                  | 10                | 81.888 0 | 84.825 3 | 83.062 9        |
| 15  | 4∶1                 | 9∶1                  | 10                | 86.217 6 | 85.959 9 | 86.114 5        |
| 16  | 4∶1                 | 9∶1                  | 10                | 84.979 2 | 85.708 8 | 85.271 0        |
| 17  | 4∶1                 | 9∶1                  | 10                | 78.144 0 | 86.517 9 | 81.493 6        |

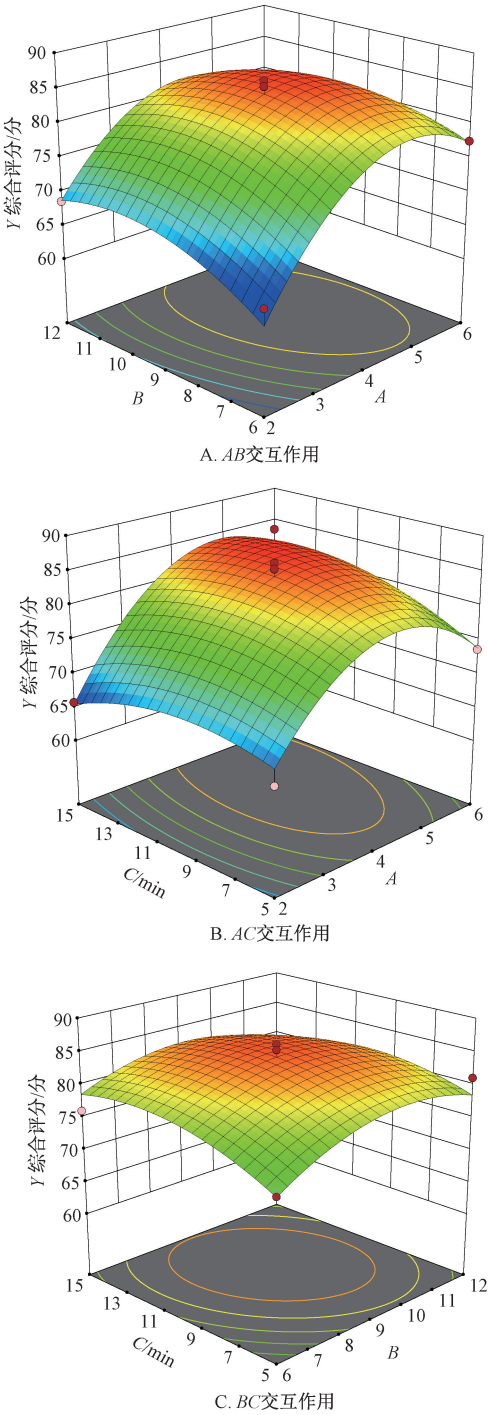
表 3 方差分析结果

| 来源                    | 离均差平方和 | 自由度 | 均方     | <i>F</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------------|--------|-----|--------|------------|------------|
| 模型                    | 793.38 | 9   | 88.15  | 12.47      | 0.001 6    |
| <i>A</i>              | 234.43 | 1   | 234.43 | 33.17      | 0.000 7    |
| <i>B</i>              | 11.01  | 1   | 11.01  | 1.56       | 0.252 1    |
| <i>C</i>              | 11.92  | 1   | 11.92  | 1.69       | 0.235 2    |
| <i>AB</i>             | 14.07  | 1   | 14.07  | 1.99       | 0.201 1    |
| <i>AC</i>             | 23.35  | 1   | 23.35  | 3.30       | 0.112 0    |
| <i>BC</i>             | 5.11   | 1   | 5.11   | 0.72       | 0.423 4    |
| <i>A</i> <sup>2</sup> | 357.33 | 1   | 357.33 | 50.56      | 0.000 2    |
| <i>B</i> <sup>2</sup> | 63.08  | 1   | 63.08  | 8.93       | 0.020 3    |
| <i>C</i> <sup>2</sup> | 35.70  | 1   | 35.70  | 5.50       | 0.059 4    |
| 残差                    | 49.47  | 7   | 7.07   | —          | —          |
| 失拟项                   | 35.01  | 3   | 11.67  | 3.23       | 0.143 5    |
| 纯误差                   | 14.45  | 4   | 3.61   | —          | —          |
| 总离差                   | 842.84 | 16  | —      | —          | —          |

对表 2 数据进行拟合,得方程为  $Y=84.23+5.41A+1.17B+1.22C-1.88AB+2.42AC-1.13BC-9.21A^2-3.87B^2-2.91C^2$ 。由表 3 可知,模型  $P<0.01$ ,具有高度显著性;失拟项  $P>0.05$ ,表明模型失拟不显著;因素 *A*、*A*<sup>2</sup>有极显著影响 ( $P<0.01$ ),*B*<sup>2</sup>有显著影响 ( $P<0.05$ );各因素影响程度依次为  $A>C>B$ ;  $R^2=0.941\ 3$ ,  $R^2_{\text{adj}}=0.865\ 8$ ,表明模型拟合度良好,可用于预测。

响应面分析见图 1,可知因素 *A* 曲面较陡峭,而且曲面颜色变化显著,表明它对响应值影响显著,其次是 *B*、*C*,与表 3 一致。采用 Design-Expert 12.0 软件,得到最优胶体磨包合工艺为水与 β-环糊精比例 4.68∶1,β-环糊精与甘松挥发油比例 9.06∶1,研磨时间 11.73 min。

2.6 设计空间建立 为了进一步实现包合过程的高效、稳

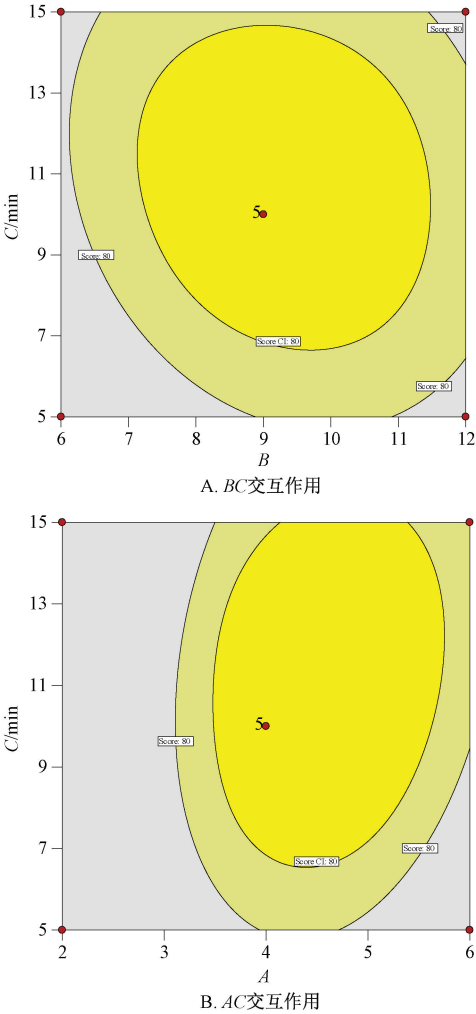


注：A~C 分别为水与  $\beta$ -环糊精比例、 $\beta$ -环糊精与挥发油比例、研磨时间。

图 1 各因素响应面图

定、易操作，并尽可能符合生产实际，本实验以“空间”代“点”建立包合工艺设计空间。设定包合过程的优化目标为包合率 $\geq 80\%$ ，包合物得率 $\geq 80\%$ ，在工艺参数空间内选取符合目标的子集，构建空间后以 Overlay Plot 展示，同时加入置信水平  $\alpha=0.05$ ，以期避免因实测值与预测值的误差而使设计空间边界具有不确定性，结果见图 2，可知在此空间内各评价指标均能符合设定目标。为了使包合工艺更

符合生产实际，便于操作，在不规则设计空间内适当缩小，取规则区域作为设计空间，其中水与  $\beta$ -环糊精比值为 4~4.5， $\beta$ -环糊精与挥发油比值为 8~10.5，研磨时间为 9~13 min。



注：A~C 分别为水与  $\beta$ -环糊精比例、 $\beta$ -环糊精与挥发油比例、研磨时间。灰色区域为不符合要求的空间，浅灰色区域为风险空间（5%可能不符合要求），黄色部分为符合要求的空间。

图 2 甘松挥发油包合工艺设计空间

2.7 验证试验 分别在图 2 设计空间内（内部和边缘）、浅灰色区域、灰色区域进行验证试验，生产 1~5 号包合物，结果见表 4。由此可知，设计空间内 3 个点包合率、包合物得率均满足预设目标，平均综合评分为 84.79，RSD 为 2.1%；灰色区域内包合率为 73.04%，低于目标值；浅灰色区域内包合物得率符合要求，而包合率略低于目标值；各试验点综合评分的实测值与预测值接近。

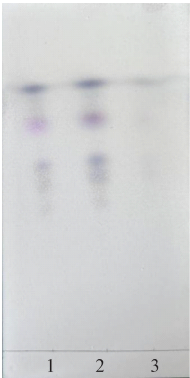
2.8 包合物表征

2.8.1 TLC 定性鉴别 参考文献 [14] 报道，取挥发油 0.2 mL，加入 20 mL 无水乙醇；取物理混合物、1 号包合物各 2 g，加无水乙醇 20 mL，振摇，静置 1 h，取上清。分别吸取上述 3 种溶液，点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚

表 4 验证试验结果

| 试验号    | 工艺参数(水与 $\beta$ -环糊精比例、 $\beta$ -环糊精与挥发油比例、研磨时间/min) | 包合率/%  | 包合物得率/% | 综合评分/分 | 预测综合评分/分 |
|--------|------------------------------------------------------|--------|---------|--------|----------|
| 1(空间内) | 5 : 1, 9 : 1, 12                                     | 86. 70 | 86. 63  | 86. 67 | 85. 14   |
| 2(空间内) | 4 : 1, 8 : 1, 9                                      | 83. 25 | 82. 72  | 83. 04 | 82. 97   |
| 3(空间内) | 5 : 1, 10 : 1, 13                                    | 84. 91 | 85. 01  | 84. 95 | 84. 47   |
| 4(灰色区) | 6 : 1, 12 : 1, 8                                     | 73. 04 | 81. 34  | 76. 36 | 76. 39   |
| 5(浅灰区) | 4 : 1, 9 : 1, 5                                      | 79. 33 | 82. 04  | 80. 41 | 80. 10   |

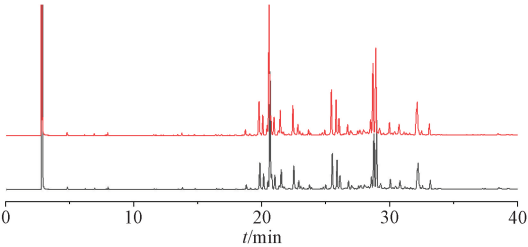
(60~90 ℃) -乙酸乙酯 (4 : 1) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 5% 香草醛硫酸溶液, 在 105 ℃ 下加热至斑点清晰, 结果见图 3。由此可知, 挥发油和物理混合物中显示相同斑点, 而包合物中无上述斑点, 表明挥发油被充分包合。



注: 1~3 分别为甘松挥发油、物理混合物、甘松挥发油包合物。

图 3 各样品 TLC 色谱图

2.8.2 GC 分析 取挥发油适量, 加适量乙醇稀释; 取 1 号包合物, 加适量乙醇超声提取 1 h, 取上清液, 结果见图 4。由此可知, 挥发油包合前后图谱无显著变化, 表明包合工艺对其所含成分无明显影响。

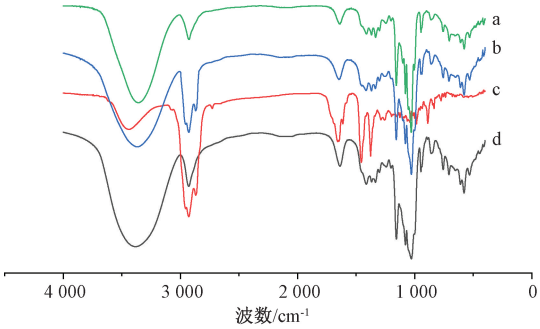


注: a~b 分别为甘松挥发油及其包合物。

图 4 各样品 GC 色谱图

2.8.3 傅里叶红外光谱分析 取  $\beta$ -环糊精、挥发油、物理混合物、1 号包合物适量, 在 4 000~500  $\text{cm}^{-1}$  波数处进行分析, 结果见图 5。由此可知, 挥发油在 2 928. 52、1 655. 52  $\text{cm}^{-1}$  处有较强的特征吸收峰; 包合物在 2 928. 52、1 655. 52  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰明显减弱; 物理混合物中 2 928  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰仍存在, 表明甘松挥发油已进入  $\beta$ -环糊精腔内, 其红外振动受到限制;  $\beta$ -环糊精和物理混合物在 3 385. 23  $\text{cm}^{-1}$  处均有较宽的吸收峰, 而包合物中该峰位移至 3 357. 76  $\text{cm}^{-1}$  处, 而且峰形变窄, 表明挥发油与  $\beta$ -环糊精产生了相

互作用。



注: a~d 分别为甘松挥发油包合物、物理混合物、甘松挥发油、 $\beta$ -环糊精。

图 5 各样品傅里叶红外光谱图

3 讨论

3.1 Box-Behnken 响应面法分析 本实验基于失效模型与影响分析得到关键影响因素的合理范围<sup>[15-16]</sup>, 发现甘松挥发油包合率和包合物得率与水、 $\beta$ -环糊精比例密切相关, 水量过少, 样品黏稠, 研磨不充分, 包合率和包合物得率较低; 水量过多, 挥发油在体系中占比偏少, 影响包合效果, 同时  $\beta$ -环糊精、挥发油比例对包合率也有较大影响, 前者用量太少不能充分包合挥发油, 而太多会吸附挥发油, 影响包合率。

3.2 设计空间确定和验证 QbD 理念是一种用于药品研发生产的先进科学理念, 其核心在于建立工艺参数和质量波动的范围, 各参数在该范围内变动, 不会影响产品质量稳定性<sup>[17-19]</sup>。本实验结合 Box-Behnken 响应面法结果与生产需求, 设定甘松挥发油包合工艺的优化目标为包合率、包合物得率均大于 80%, 再构建设计空间, 发现在空间内 3 个条件下两者均满足设定目标 (RSD<5%), 而空间外 2 个条件不能完全符合设定目标, 表明该空间灵活、稳定、高效, 所得挥发油包合物的质量可靠、可控。

3.3 包合物表征 本实验综合采用 TLC、GC、FTIR 法对包合物进行表征, 发现甘松挥发油与  $\beta$ -环糊精产生了相互作用, 挥发油被充分包合, 包合前后该成分未发生明显变化。制备 TLC、GC 样品时, 乙醇冷浸 1 h 不会破坏包合物结构, 而乙醇超声提取 1 h 可将其中的挥发油提取出来。因此, 上述表征方法简便高效, 成本低, 可用于包合物质量控制。

3.4 胶体磨法、饱和水溶液法比较 本实验优化所得的胶体磨包合工艺包合率较原工艺 (饱和水溶液法, 搅拌 3 h,

平均包合率约为 70%) 有较大的改善, 而且大幅度提高了生产效率。饱和水溶液法是利用持续搅拌使客体分子得到分散, 而胶体磨法是利用强力的剪切、研磨、震动等操作, 使物料达到细微粉碎及均匀乳化的效果<sup>[20-21]</sup>, 故更适用于工业化生产。

4 结 论

本实验基于 QbD 理念, 以“空间”代“点”, 构建甘松挥发油胶体磨包合工艺的设计空间, 实现包合工艺高效、灵活、稳定, 缩短了包合时间, 提高了包合效率, 而且不改变包合前后物质基础, 可用于冠心平片的批量生产, 并为该制剂深入开发打下坚实基础, 也为其他含甘松中药制剂工艺研制提供参考依据。

参考文献:

[ 1 ] 韩旭, 李七一, 蒋萌, 等. 冠心平治疗冠心病心绞痛的临床疗效及其机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(4): 312-315.

[ 2 ] 姚文强, 赵宇浩, 黄一琳, 等. 冠心平片治疗老年稳定性冠心病合并颈动脉斑块患者的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2459-2462.

[ 3 ] 张洪兵, 李七一. 冠心平片对冠心病心绞痛患者抗氧化酶及炎症因子的影响[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1545-1547.

[ 4 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 80.

[ 5 ] 刘艳阳, 葛郁芝, Jay Z. Yeh. 中药甘松挥发油对 HEK 细胞 Na<sub>v</sub>1.5 电流频率依赖性阻滞的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 15-16.

[ 6 ] 李翔宇, 罗骏, 葛郁芝, 等. 甘松挥发油对大鼠心室肌细胞 Ik 和 Ik1 的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1814-1817.

[ 7 ] 高艳红, 孙孝华, 武光云, 等. 柴银颗粒挥发油胶体磨包合工艺的优化[J]. 中成药, 2022, 44(1): 19-22.

[ 8 ] 刘松鑫, 周娜, 庄园, 等. Box-Behnken 响应面法优化

天麻胶囊挥发油包合工艺[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(2): 72-76.

[ 9 ] 张娜娜, 孙艳, 庄华青, 等. Box-Behnken 响应面法优化连翘挥发油的胶体磨包合工艺[J]. 中医药导报, 2023, 29(9): 43-46; 67.

[ 10 ] 沈庆国, 屈玲霞, 于祥玉, 等. 干姜挥发油胶体磨包合工艺优化[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2958-2961.

[ 11 ] 姜慧洁, 黄薇, 胡林水, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的延胡索醇提工艺质量控制研究[J]. 中草药, 2020, 51(2): 372-380.

[ 12 ] 李海亮, 龚慕辛, 全燕, 等. 甘松挥发油  $\beta$ -环糊精包合物的制备[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 676-682.

[ 13 ] 管敏, 施敏. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的滋肾通关胶囊醇提工艺质量控制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(6): 57-63.

[ 14 ] 钱平, 刘志辉, 钱芳. 当归、甘松挥发油  $\beta$ -环糊精包合工艺研究[J]. 中成药, 2010, 32(4): 667-669.

[ 15 ] 沈庆国, 唐云峰, 屈玲霞, 等. Box-Behnken 响应面法优化当归挥发油的包合工艺[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2226-2231.

[ 16 ] 梁晓莲, 桂雄斌, 陈勇, 等. 基于层次分析法结合 Box-Behnken 设计响应面法优选咽喉咳合剂提取工艺[J]. 中药材, 2023, 46(5): 1243-1248.

[ 17 ] 李燕燕, 周玮玲, 侯寓森, 等. 基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺[J]. 中草药, 2023, 54(11): 3489-3500.

[ 18 ] 钱海忠, 蔡莉莉, 王进华. 采用过程分析技术的中药质量控制系统方案设计[J]. 计算机时代, 2021(12): 27-30.

[ 19 ] 陈霞, 阳长明, 陈浩, 等. 基于中药复方制剂特点的中药复方制剂生产工艺研究[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5807-5813.

[ 20 ] 王晓楠, 孙婷婷, 张浩东, 等. 胶体磨法包合牡丹皮挥发油工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(1): 44-47.

[ 21 ] 沈庆国, 屈玲霞, 于祥玉, 等. 干姜挥发油胶体磨包合工艺优化[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2958-2961.