

响应面法优化纳豆银杏叶丹参软胶囊的制备工艺

王云鹏^{1*}, 李飞¹, 方林¹, 宋江峰^{2#}

¹江苏云德健康科技有限公司, 江苏 淮安

²江苏省农业科学院农产品加工研究所, 江苏 南京

收稿日期: 2025年11月25日; 录用日期: 2025年12月24日; 发布日期: 2025年12月31日

摘要

为优化纳豆银杏叶丹参软胶囊的制备工艺, 提升产品有效成分溶出率与制剂稳定性, 采用单因素实验结合Box-Behnken响应面法开展研究。以纳豆粉、银杏叶提取物、丹参提取物为核心原料, 选取原料配比、聚乙二醇400添加量、压制温度为关键影响因素, 以综合评分为响应值, 考察各因素对制剂质量的影响。结果表明: 最优制备工艺参数为原料配比2.5:2.2:1 (g:g:g)、聚乙二醇400添加量16%、压制温度30℃, 在此条件下制备的软胶囊综合评分为92.3分, 其中纳豆激酶活性达1280 IU/粒、总黄酮溶出率为91.5%、硬度为78 N; 验证实验结果与模型预测值偏差小于2%, 表明该模型拟合性良好, 工艺参数稳定可靠, 可为纳豆银杏叶丹参软胶囊的工业化生产提供技术支撑。

关键词

纳豆银杏叶丹参软胶囊, 响应面法, 制备工艺优化

Optimization of the Preparation Process for Natto-Ginkgo Biloba-Salvia Soft Capsules Using Response Surface Methodology

Yunpeng Wang^{1*}, Fei Li¹, Lin Fang¹, Jiangfeng Song^{2#}

¹Jiangsu Yunde Health Technology Co., Ltd., Huai'an Jiangsu

²Institute of Agro-Product Processing, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing Jiangsu

Received: November 25, 2025; accepted: December 24, 2025; published: December 31, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

To optimize the preparation process of Natto-Ginkgo Biloba-Salvia soft capsules and improve the dissolution rate of active ingredients and formulation stability, a study was conducted using single-factor experiments combined with Box-Behnken response surface methodology. Using natto powder, Ginkgo biloba extract, and Salvia miltiorrhiza extract as the core materials, the material ratio, PEG-400 addition amount, and soft capsule sealing temperature were selected as key influencing factors. A comprehensive evaluation score was used as the response value to systematically investigate the effects of these factors on the formulation quality. The results indicated the optimal preparation parameters as follows: material ratio of 2.5:2.2:1 (g:g:g), PEG-400 addition amount of 16%, and sealing temperature of 30°C. Under these conditions, the soft capsules achieved a comprehensive score of 92.3 points, with nattokinase activity reaching 1280 IU/capsule, total flavonoid dissolution rate of 91.5%, and hardness of 78 N. The deviation between the verification experiment results and the model predictions was less than 2%, indicating good model fit and stable, reliable process parameters. This study provides technical support for the industrial production of Natto-Ginkgo Biloba-Salvia soft capsules.

Keywords

Natto-Ginkgo Biloba-Salvia Soft Capsules, Response Surface Methodology, Preparation Process Optimization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

纳豆、银杏叶、丹参均为药食同源或传统药用原料。纳豆中的纳豆激酶具有溶解血栓、改善血液循环的作用[1]；银杏叶中的总黄酮类如槲皮素、山奈酚等与萜类内酯可清除自由基、保护血管内皮[2]；丹参中的丹酚酸B与丹参酮IIA能抑制血小板聚集、改善心肌供血[3][4]。将三者复配制成软胶囊，可实现“溶栓 - 护血管 - 通循环”的协同功效，且软胶囊剂型具有掩盖原料异味、有效成分稳定性高、服用方便等优势，在心脑血管健康领域具有广阔应用前景。

目前，纳豆银杏叶丹参软胶囊的制备工艺仍存在短板：一是原料配比不合理，导致纳豆激酶活性与黄酮、丹酚酸溶出率难以兼顾；二是内容物黏度控制不当，易出现分层或压制时囊壳破裂；三是压制温度与干燥时间参数模糊，导致软胶囊硬度不均、崩解时限超标。这些问题不仅降低产品药效，还增加工业化生产的成本与风险。

响应面法(Response Surface Methodology, RSM)是一种融合实验设计与数据拟合的优化工具，可通过较少实验次数揭示多因素间的交互作用，快速筛选最优工艺参数[5]。本研究以有效成分溶出率、制剂稳定性为目标，采用单因素实验筛选关键影响因素，结合Box-Behnken设计构建响应面模型，优化纳豆银杏叶丹参软胶囊的制备工艺，为产品工业化生产提供科学依据。

2. 材料与方法

2.1. 材料与试剂

实验所用关键原料的质量标准符合软胶囊制剂要求，其详细质量表征见表1。聚乙二醇400(分析纯，

南京大泽贸易有限公司); 大豆油(食品级, 山东玉金香食品有限公司); 蜂蜡(食品级, 河南福美生物科技有限公司); 明胶(药用级, 河南省焦作金箭明胶有限责任公司); 甘油(药用级, 江苏永健医药科技有限公司)。纳豆激酶标准品(活性 10,000 IU/mg, 美国 Sigma 公司); 槲皮素标准品(纯度≥98%, 成都明睿科技有限公司)。

Table 1. Quality characterization indicators of key raw materials**表 1. 关键原料质量表征指标**

原料名称	关键指标	标准要求	检测方法
纳豆粉	纳豆激酶活性	≥2000 IU/g	纤维蛋白平板法[6]
	水分	≤8.0%	《中华人民共和国药典》2020 年版 通则 0832 (烘干法)[7]
	粒径	过 80 目筛	筛分法
	铅(Pb)	<0.1 mg/kg	《中华人民共和国药典》2020 年版 通则 2321 (原子吸收光谱法)[7]
银杏叶提取物	砷(As)	<0.05 mg/kg	《中华人民共和国药典》2020 年版 通则 2321 (原子吸收光谱法)[7]
	总黄酮	≥24%	《中华人民共和国药典》2020 年版 银杏叶提取物项下方法(紫外 - 可见分光光度法)[7]
	总萜类内酯	≥6.0%	《中华人民共和国药典》2020 年版 银杏叶提取物项下方法(HPLC 法)[7]
	炽灼残渣	≤0.5%	《中华人民共和国药典》2020 年版 通则 0841 [7]
丹参提取物	丹酚酸 B	≥6%	《中华人民共和国药典》2020 年版 丹参项下方法(HPLC 法)[7]
	丹参酮 IIA	≥0.25%	《中华人民共和国药典》2020 年版 丹参项下方法(HPLC 法)[7]

2.2. 仪器与设备

Agilent 1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; 纤维蛋白试剂盒, 上海原鑫生物科技有限公司; RJWJ-200 软胶囊压制机, 无锡市中谊药化机械有限公司; TA-XT Plus 质构仪, 英国 Stable Micro Systems 公司; LHH-150SD 药物稳定性试验箱, 武汉尚测试验设备有限公司; FA2204N 分析天平, 上海精密仪器仪表有限公司; RW20 旋转搅拌器, 德国 IKA 公司。

2.3. 实验方法

2.3.1. 原料预处理

- 1) 纳豆粉脱脂: 称取纳豆粉, 加入 3 倍体积的正己烷, 30℃搅拌 1 h 后离心, 弃上清液, 重复 2 次, 真空干燥去除残留溶剂, 备用;
- 2) 提取物粉碎: 将银杏叶提取物、丹参提取物分别过 80 目筛, 去除颗粒杂质;
- 3) 辅料预处理: 大豆油加热至 60℃, 加入 0.5%蜂蜡, 搅拌至完全溶解, 冷却至室温备用。

2.3.2. 软胶囊制备流程

- 1) 内容物制备: 按设定原料配比混合纳豆粉、银杏叶提取物、丹参提取物, 加入大豆油 - 蜂蜡混合

物与聚乙二醇 400, 旋转搅拌 30 min, 制成均匀混悬液;

- 2) 囊壳制备: 按明胶: 甘油: 水质量比 10:3:8 混合, 60℃水浴搅拌至完全溶解, 脱气后保温备用;
- 3) 软胶囊压制: 设定压制温度与 30 r/min 转速, 将内容物与囊壳同步送入压制机, 制成规格为 0.5 g/粒的软胶囊;
- 4) 干燥定型: 将压制后的软胶囊置于干燥箱干燥, 去除表面水分, 至硬度稳定。

2.3.3. 响应面实验设计

根据前期单因素实验结果, 选取原料配比(A)、聚乙二醇 400 添加量(B)、压制温度(C)为自变量, 以综合评分为响应值(Y), 采用 Box-Behnken 设计构建 3 因素 3 水平响应面模型, 共 17 组实验。因素水平设计见表 2。

Table 2. Factors and levels design for response surface experiment

表 2. 响应面试验因素与水平表

水平	自变量		
	A: 原料配比(纳豆粉: 银杏叶: 丹参)	B: 聚乙二醇 400 添加量(%)	C: 压制温度(℃)
-1	2:2:1	12	28
0	2.5:2.2:1	15	30
1	3:2.4:1	18	32

2.3.4. 质量评价方法

- 1) 纳豆激酶活性测定: 参照纤维蛋白平板法[6], 将样品溶液滴加至纤维蛋白平板, 37℃孵育 18 h, 测定溶解圈直径, 结合标准曲线计算活性(单位: IU/粒)。
- 2) 总黄酮溶出率测定: 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 维持温度在 37℃ ± 0.5℃ 并以 50 转/分钟的转速进行实验, 分别于 5、10、15、20、30、45、60 分钟取样(补加等量等温介质), 并立即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 采用 HPLC 测定[7]: 色谱柱为 C18 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.4%磷酸(50:50, V/V), 检测波长 360 nm, 流速 1.0 mL/min, 柱温 30℃; 溶出率 = (t 时刻总黄酮溶出量/样品中总黄酮总量) × 100%。
- 3) 软胶囊硬度测定: 采用质构仪(P/36R 探头), 测试速度 1 mm/s, 压缩变形量 50%, 每个样品测 5 粒, 取平均值(单位: N)。
- 4) 综合评分计算: 纳豆激酶活性评分以最大值 1300 IU/粒为 100 分, 按“(实际值/1300) × 40”计算; 总黄酮溶出率评分以 60 min 累积溶出率最大值 95% 为 100 分, 按“(实际值/95) × 30”计算; 硬度评分以最优范围 70~80 N 为 100 分, 超出范围按比例扣分, 计算公式为 [1 - (实际值 - 75)/15] × 30 (75 为最优硬度中点)。

2.4. 数据分析

采用 SPSS 26.0 软件进行单因素方差分析; 采用 Design-Expert 13.0 软件构建响应面模型, 进行方差分析与参数优化; 采用 WPS Office 2024 软件绘制图表。

3. 结果与分析

3.1. 单因素实验结果

3.1.1. 原料配比对综合评分的影响

由表 3 可知, 随着纳豆粉比例增加, 纳豆激酶活性升高, 但总黄酮溶出率降低, 说明银杏叶总黄酮

与丹参丹酚酸 B 含量降低；当原料配比为 2.5:2.2:1 时，综合评分达最高(86.5 分)，显著高于其他配比($P < 0.05$)；若纳豆粉比例继续增加，总黄酮溶出率降至 82%，综合评分下降。因此，选取原料配比 2.5:2.2:1 为单因素最优水平。

Table 3. Effect of material ratio on various indicators and comprehensive score
表 3. 原料配比对各指标及综合评分的影响

原料配比(纳豆粉：银杏叶提取物：丹参提取物, g:g:g)	纳豆激酶活性(IU/粒)	总黄酮 60 min 溶出率(%)	硬度(N)	综合评分(分)
3:2:1	1320	82	72	79.8 ^c
2.5:2:1	1290	85	73	82.1 ^b
2.5:2.2:1	1280	89	76	86.5 ^a
2:2.2:1	1210	88	75	82.3 ^b
2:3:1	1180	85	73	78.5 ^c

固定条件：聚乙二醇 400 添加量 15%、压制温度 30℃。

3.1.2. 聚乙二醇 400 添加量对综合评分的影响

聚乙二醇 400 可降低内容物黏度、提升有效成分溶解度。由表 4 可知，当添加量从 10%增至 15%时，总黄酮溶出率从 78%升至 90%，综合评分持续升高；当添加量超过 15%时，黏度过低导致内容物分层，软胶囊压制时易出现“漏液”，硬度从 75 N 降至 62 N，综合评分下降。因此，选取聚乙二醇 400 添加量 15%为单因素最优水平。

Table 4. Effect of PEG-400 additional amount on various indicators and comprehensive score
表 4. 聚乙二醇 400 添加量对各指标及综合评分的影响

聚乙二醇 400 添加量 (占内容物总质量, %)	纳豆激酶活性(IU/粒)	总黄酮 60 min 溶出率(%)	硬度(N)	综合评分(分)
10	1270	78	70	75.6 ^d
12	1275	84	73	82.4 ^b
15	1280	90	75	88.2 ^a
18	1278	87	68	82.6 ^b
20	1272	83	62	79.3 ^c

固定条件：原料配比 2.5:2.2:1、压制温度 30℃。

3.1.3. 压制温度对综合评分的影响

压制温度影响囊壳可塑性与内容物稳定性。由表 5 可知，当温度从 25℃升至 30℃时，囊壳软化适度，与内容物贴合紧密，硬度从 65 N 升至 76 N，综合评分升高；当温度超过 30℃时，内容物中纳豆激酶受热降解，活性从 1250 IU/粒降至 1100 IU/粒，综合评分下降。因此，选取压制温度 30℃为单因素最优水平。

3.2. 响应面实验结果分析

3.2.1. 响应面实验结果及方差分析

根据 Box-Behnken 设计，17 组响应面实验结果见表 6，方差分析见表 7。以综合评分(Y)为响应值，

拟合得到二次回归方程:

Table 5. Effect of sealing temperature on various indicators and comprehensive score

表 5. 压制温度对各指标及综合评分的影响

压制温度(℃)	纳豆激酶活性(IU/粒)	总黄酮 60 min 溶出率(%)	硬度(N)	综合评分(分)
25	1260	87	65	76.8c
28	1255	88	71	85.2b
30	1250	89	76	89.1a
32	1220	88	74	85.3b
35	1100	86	70	78.9c

固定条件: 原料配比 2.5:2.2:1、聚乙二醇 400 添加量 15%。

$$Y = 91.86 - 0.0375A + 1.04B + 0.125C - 0.675AB - 0.6AC - 0.3BC - 5.77A^2 - 2.17B^2 - 3.74C^2$$

由表 7 可知, 模型极显著($P < 0.0001$), 说明模型能有效描述各因素与综合评分的关系; 相关决定系数 $R^2 = 0.9981$, 校正系数 $R_{\text{Adj}}^2 = 0.9958$, 表明模型拟合度高, 实验误差小; 失拟项不显著($P = 0.9824 > 0.05$), 说明无其他显著干扰因素; 一次项 B 极显著($P < 0.01$); 交互项 AB、AC 极显著($P < 0.01$); 二次项 A²、B²、C² 均极显著($P < 0.01$), 说明各因素对综合评分的影响呈非线性关系。

Table 6. Response surface experimental design and results

表 6. 响应面实验设计及结果表

试验号	A (原料配比)	B (聚乙二醇 400 添加量, %)	C (压制温度, ℃)	综合评分 Y
1	-1 (2:2:1)	-1 (12)	0 (30)	82.3
2	1 (3:2.4:1)	-1 (12)	0 (30)	83.5
3	-1 (2:2:1)	1 (18)	0 (30)	85.7
4	1 (3:2.4:1)	1 (18)	0 (30)	84.2
5	-1 (2:2:1)	0 (15)	-1 (28)	81.6
6	1 (3:2.4:1)	0 (15)	-1 (28)	82.8
7	-1 (2:2:1)	0 (15)	1 (32)	83.1
8	1 (3:2.4:1)	0 (15)	1 (32)	81.9
9	0 (2.5:2.2:1)	-1 (12)	-1 (28)	84.5
10	0 (2.5:2.2:1)	1 (18)	-1 (28)	87.2
11	0 (2.5:2.2:1)	-1 (12)	1 (32)	85.3
12	0 (2.5:2.2:1)	1 (18)	1 (32)	86.8
13	0 (2.5:2.2:1)	0 (15)	0 (30)	91.5
14	0 (2.5:2.2:1)	0 (15)	0 (30)	92.1
15	0 (2.5:2.2:1)	0 (15)	0 (30)	91.8
16	0 (2.5:2.2:1)	0 (15)	0 (30)	92.3
17	0 (2.5:2.2:1)	0 (15)	0 (30)	91.6

Table 7. Analysis of variance for response surface experimental results
表 7. 响应面实验结果方差分析表

变异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	252.33	9	28.04	418.01	<0.0001	**
A (原料配比)	0.0112	1	0.0112	0.1677	0.6944	-
B (聚乙二醇 400 添加量)	8.61	1	8.61	128.39	<0.0001	**
C (压制温度)	0.125	1	0.125	1.86	0.2145	-
AB	1.82	1	1.82	27.17	0.0012	**
AC	1.44	1	1.44	21.47	0.0024	**
BC	0.36	1	0.36	5.37	0.0536	-
A^2	140.06	1	140.06	2088.21	<0.0001	**
B^2	19.78	1	19.78	294.93	<0.0001	**
C^2	58.97	1	58.97	879.27	<0.0001	**
残差	0.4695	7	0.0671	-	-	-
失拟项	0.0175	3	0.0058	0.0516	0.9824	-
纯误差	0.452	4	0.113	-	-	-

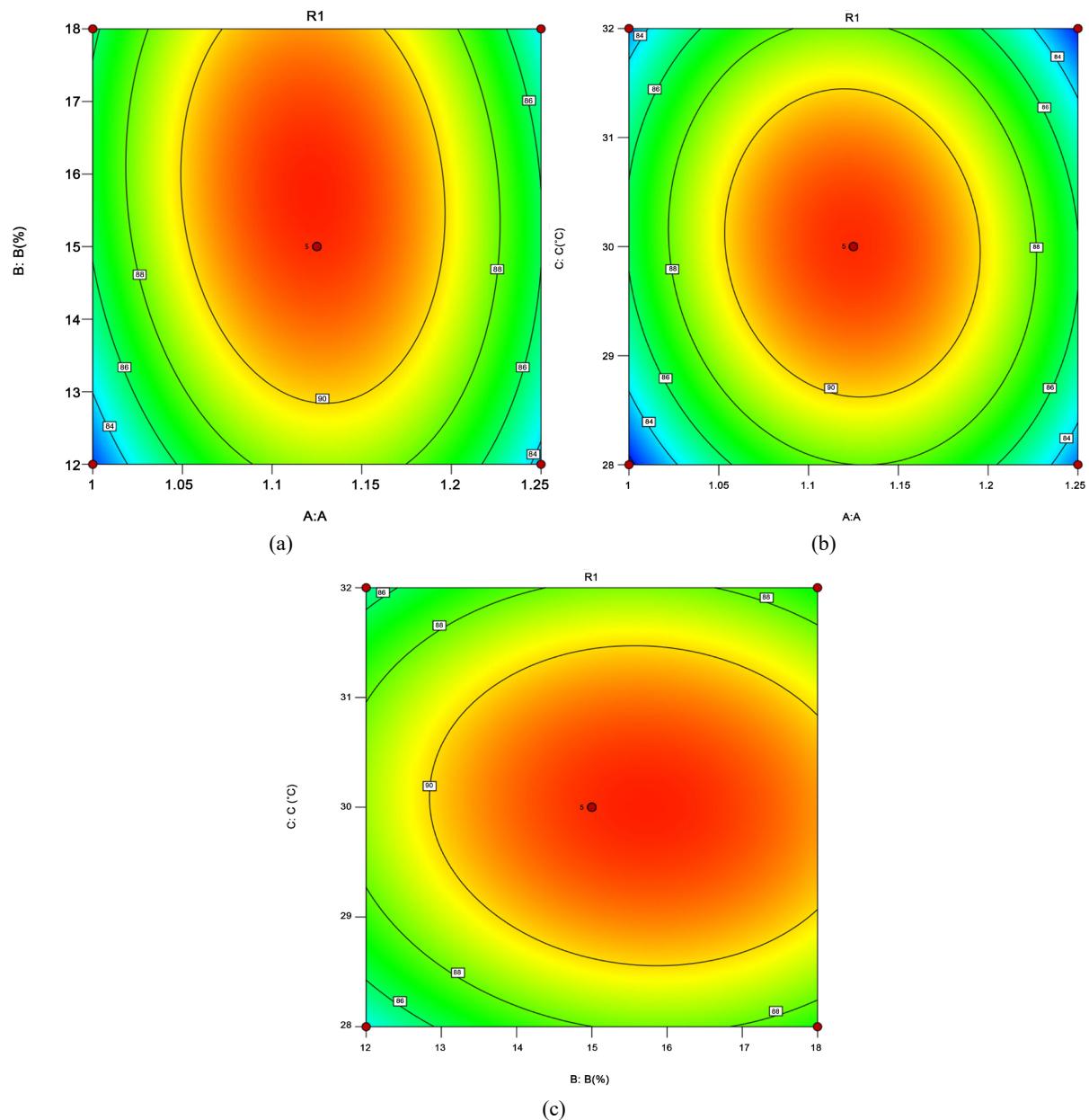
注: $R^2 = 0.9981$, $R_{\text{Adj}}^2 = 0.9958$; *表示 $P < 0.05$ (显著), **表示 $P < 0.01$ (极显著)。

3.2.2. 响应面分析

响应面 3D 曲面图的陡峭程度与等高线形状可反映因素交互作用的强弱。图 1(a)显示曲面陡峭, 等高线呈椭圆形, 说明原料配比与聚乙二醇 400 添加量的交互作用极显著, 其内在机制为制剂学中混悬体系稳定性依赖颗粒比例与分散剂协同[8]。当原料配比为 2.5:2.2:1 时, 增加聚乙二醇 400 添加量, 通过空间位阻效应阻止颗粒团聚, 可显著提升综合评分; 若配比偏离最优值, 即使增加添加量, 评分提升效果也减弱。图 1(b)显示曲面更陡峭, 等高线椭圆度更大, 说明原料配比与压制温度的交互作用最显著, 明胶囊壳的热塑性与纳豆激酶热敏感性达到平衡。当温度过高($>32^\circ\text{C}$)时, 即使原料配比最优, 纳豆激酶降解也会导致评分下降; 当温度过低($<28^\circ\text{C}$)时, 囊壳硬度不足, 评分同样降低。图 1(c)显示曲面平缓, 等高线接近圆形, 说明聚乙二醇 400 添加量与压制温度的交互作用不显著, 聚乙二醇 400 对黏度的调节与温度对囊壳的影响无明显关联, 这与方差分析结果一致。

3.2.3. 最优工艺参数及验证

通过 Design-Expert 13.0 软件的数值优化功能, 得到理论最优工艺参数: 原料配比 2.49:2.22:1、聚乙二醇 400 添加量 15.73%、压制温度 30.01°C , 此时综合评分预测值为 92.0 分。考虑工业化生产操作便利性, 将参数调整为: 原料配比 2.5:2.2:1 (g:g:g)、聚乙二醇 400 添加量 16%、压制温度 30°C , 在此条件下进行 3 次平行验证实验, 得到产品中纳豆激酶活性(1280 ± 35) IU/粒, 总黄酮溶出行为良好(图 2), 60 min 时累积溶出率达($91.5 \pm 1.2\%$), 且在 45min 时已超过 85%, 表明活性成分能快速释放, 硬度(78 ± 3) N, 其综合评分(92.3 ± 0.8) 分。验证结果与模型预测值偏差仅 0.33%, 表明该工艺稳定可靠。



注：(a) 原料配比(A)与聚乙二醇 400 添加量(B)交互作用；(b) 原料配比(A)与压制温度(C)交互作用；(c)聚乙二醇 400 添加量(B)与压制温度(C)交互作用。

Figure 1. 3D response surface plots illustrating the interaction effects between factors
图 1. 各因素交互作用的响应面 3D 图

4. 讨论与结论

本研究采用单因素实验结合响应面法优化了纳豆激酶软胶囊的制备工艺，与屈家亮等[1]主要关注单一纳豆激酶活性优化不同，本研究实现了纳豆激酶、总黄酮等多种活性成分溶出率的协同优化，更符合复方制剂的实际需求。本研究明确了关键影响因素的作用与交互规律，其中原料配比决定有效成分协同性，聚乙二醇 400 添加量通过溶剂化作用控制内容物黏度，压制温度通过明胶热软化影响制剂的稳定性。

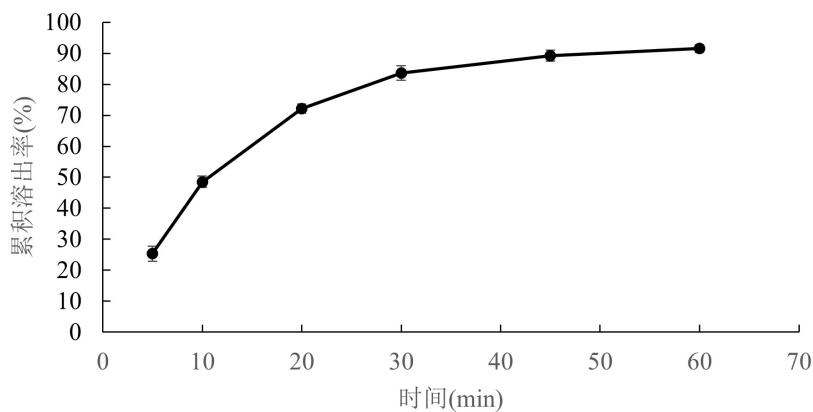


Figure 2. Dissolution profile of total flavonoids in soft capsules under optimal process
图 2. 最优工艺下软胶囊的总黄酮溶出曲线

响应面方差分析表明，原料配比与聚乙二醇 400 添加量的交互项对综合评分影响极显著($P < 0.01$)。这一发现与 Jimenez 等[8]报道的聚乙二醇 400 通过空间位阻效应改善疏水性药物溶解度的结论相印证，但本研究进一步揭示了在复方混悬体系中，分散剂的最佳效能高度依赖于核心原料的配比。当原料配比偏离最优值时，聚乙二醇 400 的增溶效果会显著减弱。这为复杂组分软胶囊的处方设计提供了新的理论依据。

最终获得最优工艺参数为：纳豆粉：银杏叶提取物：丹参提取物原料配比 2.5:2.2:1、聚乙二醇 400 添
加量 16%、压制温度 30℃，在此条件下产品综合评分达 92.3 分；验证实验表明，该工艺制备的软胶囊有效成分溶出率高、硬度适宜、稳定性好，可为工业化生产提供切实可行的技术方案。后续研究可进一步考察干燥时间对制剂长期稳定性的影响，或探索微囊包埋技术提升纳豆激酶的热稳定性，为产品质量优化提供更多支撑。

参考文献

- [1] 屈家亮, 柳惠平, 张佑红. 纳豆激酶研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2024, 46(5): 527-533.
- [2] Shahrin, A., Mele, M.A., et al. (2024) Health Benefits and Future Perspectives of Ginkgo Biloba. *Journal of Multidisciplinary Sciences*, **6**, 45-55. <https://doi.org/10.33888/jms.2024.626>
- [3] Zhang, Y., Xin, G., Zhou, Q., et al. (2024) Elucidating the Distinctive Regulatory Effects and Mechanisms of Active Compounds in Salvia Miltiorrhiza Bunge via Network Pharmacology: Unveiling Their Roles in the Modulation of Platelet Activation and Thrombus Formation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **484**, Article 116871. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.116871>
- [4] Wei, B., Sun, C., Wan, H., et al. (2023) Bioactive Components and Molecular Mechanisms of Salvia Miltiorrhiza Bunge in Promoting Blood Circulation to Remove Blood Stasis. *Journal of Ethnopharmacology*, **317**, Article 116697. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116697>
- [5] Weremfo, A., Abassah-Oppong, S., Adulley, F., et al. (2022) Response Surface Methodology as a Tool to Optimize the Extraction of Bioactive Compounds from Plant Sources. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **103**, 26-36. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12121>
- [6] 李迪文, 洪辅安, 库晨锋, 等. 响应面法优化纳豆激酶肠溶胶囊的制备工艺[J]. 武汉工程大学学报, 2025, 47(1): 53-58.
- [7] 中国药典委员会. 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.
- [8] Jiménez, D.M., Cárdenas, Z.J. and Martínez, F. (2016) Solubility and Solution Thermodynamics of Sulfadiazine in Polyethylene Glycol 400 + Water Mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, **216**, 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.114>