·实验研究·

小儿开胃增食凝胶提取工艺考察及成型工艺优选

刘文蓉[1],李英梅[1],王水香[1],刘成松[2,3],郭鹏翔[2,3],靳子明[2,3],窦　霞[2,3*]

(1 甘肃中医药大学药学院,兰州 730000;2 甘肃中医药大学附属医院,兰州 730020;
3 靳子明全国老药工传承工作室,兰州 730020)

[摘要] **目的**:优选小儿开胃增食凝胶的提取工艺及成型工艺。**方法**:以连翘苷含量、干膏率及总黄酮含量作为考察指标,采用层次分析法(analytic hierarchy process,AHP)结合 CRITIC(criteria importance through intercriteria correlation)法计算各指标的综合权重系数,以加水倍数、提取时间和提取次数为考察因素,以多指标综合评分与 Box-Behnken 设计-响应面法结合设计实验,考察小儿开胃增食凝胶的最佳水提工艺。以外观性状、黏附力等评价标准优选小儿开胃增食凝胶的成型工艺。**结果**:优选出小儿开胃增食凝胶的最佳提取工艺为加 10 倍量水、提取时间为 1.5 h、提取次数为 3 次,并通过验证实验确定了小儿开胃增食凝胶的提取工艺稳定可行。筛选出小儿开胃增食凝胶的最佳成型工艺为卡拉胶∶青稞 β-葡聚糖∶蔗糖∶水(2 g∶1 g∶1 g∶30 mL)。**结论**:基于质量源于设计理念,采用多指标综合评分与 Box-Behnken 响应面法结合优选得到小儿开胃增食凝胶提取工艺,再以外观性状、黏附力等评价标准优选小儿开胃增食凝胶的成型工艺,可为该方剂的现代提取研究及儿童复方制剂的剂型开发提供一定的数据参考。

[关键词] 小儿开胃增食凝胶;提取工艺优化;AHP-CRITIC 混合加权法;Box-Behnken 设计-响应面法;成型工艺优选

[中图分类号] R94　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)17－1866－11

Investigation of extraction processes for paediatric appetite-enhancing gels and optimisation of formulation techniques

LIU Wen-rong[1], LI Ying-mei[1], WANG Shui-xiang[1], LIU Cheng-song[2,3], GUO Peng-xiang[2,3], JIN Zi-ming[2,3], DOU Xia[2,3*]

(1 *College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou* 730000, *China*; 2 *Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou* 730020, *China*; 3 *Jin Ziming National Traditional Medicine Practitioner Inheritance Studio, Lanzhou* 730020, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To optimize the extraction and formulation processes for paediatric appetite-enhancing Gel (PAG). **Methods**: The content of forsythoside, dry extract yield, and total flavonoid content in PAG were used as evaluation indicators. The analytic hierarchy process (AHP) combined with the criteria importance through intercriteria correlation (CRITIC) method was employed to calculate the comprehensive weighting coefficients for each indicator. The factors considered were water-to-raw-material ratio, extraction time, and extraction number. A

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82360944);甘肃省自然科学基金资助项目(25JRRA239);甘肃省 2025 年药品监管科学研究项目(2025GSMPA056);甘肃省中医药科研课题(GZKZ-2025-34);甘肃省 2023 年度药品监管科学研究项目(2023GSMPA027)

[作者简介] 刘文蓉,女,硕士研究生,研究方向:中药炮制与中药制药工艺。E-mail:19896005949@163.com。

[通讯作者] *窦霞,女,硕士生导师,研究方向:中药制剂、炮制及中药研发。E-mail:doux125@126.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.011

multi-indicator comprehensive scoring method combined with the Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM) was used to design the experiment, aiming to determine the optimal water extraction process for PAG. The formulation process of PAG was optimized based on evaluation criteria including appearance and adhesiveness. **Results**: The optimal process for PAG was determined to be a water-to-raw-material ratio of 10-fold, extraction for 1.5 h, and three extraction cycles. Validation experiments confirmed that the extraction process for PAG is stable and feasible. The optimal formulation process for PAG was determined to be: carrageenan: barley β-glucan: sucrose : water (2 g: 1 g: 1 g: 30 mL). **Conclusion**: Based on the quality-by-design principle, the extraction process for PAG was optimized through a combined approach of multi-criteria evaluation and the Box-Behnken response surface methodology. Subsequently, the formulation process for the gel was refined using evaluation criteria such as appearance and adhesiveness. This study provides reference data for the modern extraction research on this formulation and for the development of pediatric preparations.

[**Key words**] paediatric appetite-enhancing gel; extraction process optimization; AHP-CRITIC hybrid weighting method; Box-Behnken design-response surface methodology; optimal selection of molding process

近年来,医院儿科就诊的小儿厌食病例越来越多,引起了广大家长的关注和重视。随着生活水平的提高,食物种类越发丰富,而小儿消化系统还未发育完全,消化和吸收功能均较弱,长时间的不当进食会导致脾胃不和[1],从而出现食欲下降、腹部饱胀、消化不良甚至厌食等症状。长期厌食会导致患儿贫血、消瘦、免疫力低下,甚至影响生长发育[2]。

由于儿童患者食道窄小,对不良气味敏感,传统固体剂型不易吞咽,液体剂型矫掩味难度大,而口服凝胶剂作为半流体剂型,集利于吞咽,便于掩味矫味等特点于一身,更加符合儿童生理与服药特点,在国外被广为接受。口服凝胶是一种具有一定形态、供口服的不流动凝胶制剂,由活性成分与凝胶基质、赋形剂混合溶胀制成[3-4]。在 Satyanarayanada 等[5]的研究中,口服凝胶剂被定义为半刚性系统,由蛋白质、多糖等交联形成三维网络。静置时呈半固体、不流动、不坍塌;受吞咽的摩擦力作用,网状结构暂时解聚变为流体,便于吞咽;外力消失后又可逐渐恢复半固体状态,实现“静态不流动、动态易吞服”的特性。

古人云:“脾贵在健运,运化失衡则百病丛生。”[6]古代医家对于小儿厌食病因病机的认识可归纳为脾胃虚弱、脾胃不和、饮食不节、喂养不当等方面[7],主要病理表现或病理变化为脾不健、胃不和,同时还伴有湿困热郁、胃有食积或虫症内扰[8]等症状。小儿开胃增食合剂来源于甘肃中医药大学附属医院院内制剂,全方由茯苓、鸡内金、连翘等 8 味药组成,方中苍术为君药,芳香悦胃,燥湿健脾;茯苓、鸡内金开胃行气,运脾化积,共为臣药;连翘为佐药;全方共奏调畅中焦、健脾和胃、消食导滞之效。Box-Behnken 设计响应面法是一种多变量统计方法,通过多元回归方程拟合因素与效应值的关系,分析主效应与交互作用,可实现工艺参数的预测与优化[9]。故本实验采用层次分析法(analytic hierarchy process,AHP)结合 CRITIC(criteria importance through intercriteria correlation)法计算各指标的综合权重系数,以加水倍数、提取时间和提取次数为考察因素,以多指标综合评分与 Box-Behnken 设计响应面法结合设计实验,考察小儿开胃增食凝胶的最佳水提工艺,并以外观性状、黏附力等评价标准优选小儿开胃增食凝胶的成型工艺参数,拟将该合剂改良为新剂型——口服凝胶剂,在掩味矫味的同时还可提高儿童患者的服药安全性和依从性,以期为儿童创新药品的研发提供参考。

材　　料

1　仪器

DGU－20A5R 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);YP2002 型电子天平(上海衡际科学仪器有限公司);CPA225D 型分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];KQ－500VDE 型双频数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);UV－1800PC 型自动紫外可见分光光度计(上海精其仪器有限公司);TG16G 型医用离心机(盐城市凯特实验仪器有限公司);RE－2000B 型旋转蒸发器(上海精其仪器有限公司)。

2 试药

连翘苷对照品(批号:487-41-2)、芦丁对照品(批号:153-18-4)均购自上海源叶生物科技有限公司,对照品质量分数均≥98%。茯苓、鸡内金、连翘、焦槟榔、苍术、乌梅、炙甘草、山楂等8味饮片购自陇西奇正藏药有限责任公司、兰州安泰堂中药饮片有限公司和安徽庆春堂药业有限公司,经甘肃中医药大学附属医院杨锡仓主任中药师鉴定均为正品。乙腈为色谱纯(天津市大茂化学试剂厂);水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

方法与结果

1 指标成分连翘苷的含量测定

1.1 色谱条件

色谱柱:Robusta C_{18}柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B),比例为A∶B=25∶75,洗脱20 min;体积流量1.0 mL·min^{-1};检测波长254 nm;柱温30 ℃;进样量10 μL。色谱图见图1。

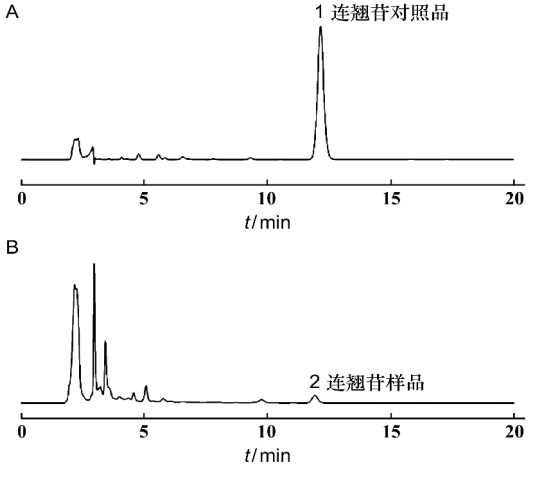


图1 连翘苷对照品溶液(A)和小儿开胃增食凝胶供试品溶液(B)HPLC图

1.2 对照品溶液的制备

精密称取对照品连翘苷3.20 mg,置于10 mL容量瓶中,加70%甲醇溶解并定容至刻度,得到浓度为320 μg·mL^{-1}的连翘苷对照品母液。

1.3 水提液的制备

按小儿开胃增食凝胶的处方配比,称取处方中8味中药饮片,共计150 g,加入适量水,加热提取2次,每次1 h;滤过,合并滤液,浓缩滤液至一定量,置于100 mL容量瓶中,以蒸馏水定容,摇匀,即得。

1.4 供试品溶液的制备

精密吸取“**1.3**”项下水提液5 mL,加70%甲醇溶解于50 mL容量瓶中,定容,摇匀,离心后再过0.45 μm滤膜,即得。

1.5 方法学考察

1.5.1 线性关系考察 精密移取“**1.2**”项下对照品溶液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL,分别放入10 mL容量瓶中,并加入甲醇定容至刻度,离心过滤后按“**1.1**”项下色谱条件分别进样检测,记录峰面积。以对照品质量浓度为横坐标(x),峰面积为纵坐标(y)绘制标准曲线,得到线性回归方程$y=27.81x+65.442$,$R^2=0.9998$,连翘苷在3.2~320 μg·mL^{-1}浓度范围内呈良好线性关系。

1.5.2 精密度试验 精密吸取同一份供试品溶液,按照“**1.1**”项下色谱条件连续进样6次,经计算,连翘苷的峰面积RSD为0.21%,表明仪器精密度良好。

1.5.3 重复性试验 按照“**1.4**”项下方法平行制备6份供试品溶液,然后按照“**1.1**”项下色谱条件分别进样测定,经计算,连翘苷峰面积的RSD为0.79%,表明该方法重复性良好。

1.5.4 稳定性试验 精密吸取同一批次的供试品溶液,分别放置0、2、4、8、12、24 h,按照“**1.1**”项下色谱条件进样测定,经计算,连翘苷峰面积的RSD为0.43%,结果表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2 出膏率的测定

先将蒸发皿放入105 ℃的烘箱中干燥3 h使其恒重并称重记录,再精密量取“**1.3**”项下水提液5 mL于干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后再转移至烘箱于105 ℃干燥3 h至恒重,冷却,精密称定质量M1,计算出膏率[10]。出膏率(%)=[(M1×100/5)/M]×100%,式中M表示药材处方量,M1表示5 mL药液干燥至恒重后的质量。

3 总黄酮含量的测定

3.1 对照品溶液的制备

精密称取芦丁对照品2.946 mg,用70%乙醇溶液溶解并定容至25 mL容量瓶中,摇匀得到浓度为0.1178 mg·mL^{-1}的芦丁对照品溶液。

3.2 供试品溶液的制备

精密吸取“**1.3**”项下水提液5 mL,加70%乙醇稀释定容至50 mL容量瓶中,摇匀,得提取液。精密吸取提取液1 mL置于10 mL容量瓶中,加入0.5 mL

5% $NaNO_2$ 溶液，摇匀，静置 6 min 后加入 0.3 mL 10% $Al(NO)_3$ 溶液，摇匀，再静置 6 min 后加入 3 mL 4% NaOH 溶液，摇匀，最后静置 15 min 后加入 70% 乙醇溶液定容，摇匀，即得供试品溶液。

3.3 标准曲线

精密吸取对照品储备溶液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL 置于 10 mL 容量瓶中，显色操作同供试品溶液，最后加 70% 乙醇溶液定容，显色后的标准品溶液分别于波长 510 nm 处测定吸光度，以质量浓度（$mg \cdot mL^{-1}$）为横坐标（x），吸光度（y）为纵坐标绘制标准曲线，回归方程为 $y = 13.006x - 0.011\ 3$，$R^2 = 0.997\ 4$，该数据说明芦丁在一定线性范围内线性关系良好。

3.4 方法学考察

3.4.1 精密度试验　精密量取所需芦丁对照品溶液，分别按照“**3.3**”项中所述方法连续测定 5 次，记录相应吸光值，用于精密度计算。计算结果表明，芦丁对照品吸光值的 RSD 为 0.67%，表明用于检测的紫外分光光度法的精密度良好。

3.4.2 稳定性试验　取“**3.2**”项中经试验处理后获得的供试品溶液，分别在 0、2、4、6、8 h 后对其吸光度进行测定，其 RSD 分别为 1.84%、1.39%、1.24%、0.74%、2.21%，表现了较好的稳定性，表明了试验因操作手法所造成的误差可能较小。同时平行测定了 3 组供试品溶液在显色后 8 h 内，它们吸光度的 RSD 分别为 6.59%、6.19%、5.82%。表明该药材在 8 h 的时长中具有一定的稳定性，总黄酮的含量在 8 h 内不会随时间的延长而降解。

3.4.3 重复试验　取相同批次的供试品溶液，共 6 份，参考“**3.2**”项中的方法进行总黄酮供试品溶液的制备，其吸光度参考“**3.3**”项中的方法进行检测。通过计算得到 RSD 为 1.50%，说明试验采用的仪器测得结果的重复性良好。

4 综合评分计算方法

4.1 CRITIC 法计算权重

CRITIC 法[11]是一种科学且客观的基础权重赋值方法，其综合衡量的标准为用标准差体现评价指标间的对比强度，用指标间的相关性体现冲突性，因此该法同时兼顾了指标的变异性和相关性。通常认为，指标成分含量越高，提取工艺参数越好，故本实验采用 CRITIC 法对小儿开胃增食凝胶提取过程中的考察指标进行权重赋值。同时为方便赋权计算，将连翘苷含量、干膏率以及总黄酮含量这 3 个指标的实验数据进行量纲化处理，采用的公式为 $N = (X_i - X_{min})/(X_{max} - X_{min})$，再根据 CRITIC 法公式计算得到连翘苷含量、干膏率以及总黄酮含量这 3 个指标的权重分别为 25.03%、36.10%、38.87%，3 个指标权重排序为总黄酮含量 > 干膏率 > 连翘苷含量。

4.2 综合评分（Y）计算

根据实验结果和 CRITIC 法计算的权重系数，按照公式计算“归一值”（OD 值）作为单因素指标考察 Y[12]，即 Y = 干膏率实测值/最大值 × 0.361 0 × 100 + 连翘苷含量实测值/最大值 × 0.250 3 × 100 + 总黄酮含量实测值/最大值 × 0.388 7 × 100。

5 单因素实验优化提取条件

5.1 加水倍数的考察

按小儿开胃增食凝胶的处方配比，称取处方量的 8 味中药饮片 5 份，分别加入 6、8、10、12、14 倍量的水，浸泡时间 1 h，提取 1 h，提取 2 次，趁热滤过，合并滤液，按照“**1.1**”项下色谱方法测定水提液中连翘苷的含量，按照“**2**”项下方法计算出膏率，按照“**3**”项下方法测出吸光度，并计算总黄酮含量，计算 Y，综合考察加水倍数对提取效果的影响，结果见表 1。

表 1　加水倍数考察结果

加水倍数	干膏率/%	总黄酮含量/$mg \cdot g^{-1}$	连翘苷含量/$\mu g \cdot g^{-1}$	Y
6	24.11	0.018 6	66.20	76.05
8	26.40	0.019 6	62.55	80.07
10	28.99	0.022 1	95.63	97.32
12	27.50	0.023 4	92.12	97.22
14	26.51	0.019 1	78.31	83.34

由表 1 可知，随着加水倍数的增加，Y 呈现先升后降的趋势，在加水倍数为 10 倍时达到峰值，最终决定选取 8、10、12 这 3 个梯度作为后续响应面试验中加水倍数因素的三水平范围。

5.2 提取时间的考察

按小儿开胃增食凝胶的处方配比，称取处方量的 8 味中药饮片 5 份，加入 10 倍量的水，浸泡时间 1 h，分别回流 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 h，提取 2 次，趁热滤过，合并滤液，按照“**1.1**”项下色谱方法测定水提液中连翘苷的含量，按照“**2**”项下方法计算出膏率，按照“**3**”项下方法测出吸光度并计算总黄酮含量，并计算 Y，考察提取时间对提取效果的影响，结果见表 2。

表 2 提取时间考察结果

提取时间/h	干膏率/%	总黄酮含量/mg·g^{-1}	连翘苷含量/μg·g^{-1}	*Y*
0.5	13.62	0.020 0	23.27	78.99
1	13.74	0.019 4	26.74	80.51
1.5	16.17	0.022 9	36.16	100.0
2	13.77	0.019 2	28.01	81.02
2.5	13.61	0.020 2	23.26	79.53

由表 2 可知，随着提取时间的增加，*Y* 呈先提升后降低的趋势，在提取时间为 1.5 h 时达到峰值，决定选取提取时间为 1、1.5、2 h 作为后续响应面试验提取时间因素的三水平，以精准优化工艺参数。

5.3 提取次数的考察

按小儿开胃增食凝胶的处方配比，称取处方量的 8 味中药饮片，加入 10 倍量的水，浸泡时间 1 h，提取时间为 1.5 h，提取次数 1、2、3、4、5 次，趁热滤过，合并滤液，按照“**1.1**”项下色谱方法测定连翘苷的含量，按照“**2**”项下方法计算出膏率，按照“**3**”项下方法测出吸光度并计算总黄酮含量，并计算 *Y*，考察提取次数对提取效果的影响，结果见表 3。

表 3 提取次数考察结果

提取次数/次	干膏率/%	总黄酮含量/mg·g^{-1}	连翘苷含量/μg·g^{-1}	*Y*
1	15.97	0.014 3	40.30	40.34
2	22.87	0.018 1	79.95	60.68
3	32.89	0.026 7	131.5	94.91
4	32.18	0.025 3	163.5	95.11
5	29.96	0.024 3	107.6	85.72

由表 3 可知，随着提取次数的增加，*Y* 呈先上升后下降的趋势，提取次数为 4 次时达到峰值。但是综合考虑提取效率与生产成本，最终决定选取提取次数为 2、3、4 次作为后续响应面试验提取次数因素的三水平。

6 响应面法优化小儿开胃增食凝胶提取工艺

6.1 Box-Behnken-响应面法及结果

基于小儿开胃增食凝胶单因素试验结果，采用 BBD-RSM 设计方法，以连翘苷含量、干膏率及总黄酮含量作为评价指标，应用 Design-Expert13 软件，对小儿开胃增食凝胶的加水倍数（A）、提取时间（B）及提取次数（C）进行三因素三水平的响应面优化，并得到实验结果，见表 4。

表 4 Box-Behnken-响应面法实验方案及结果

试验号	因素			指标		
	A/倍	B/h	C/次	连翘苷含量/μg·g^{-1}	总黄酮含量/mg·g^{-1}	干膏率/%
1	0	1	−1	116.8	1.124	26.25
2	−1	0	−1	105.2	0.970	22.52
3	−1	−1	0	124.0	1.309	31.60
4	−1	0	1	126.4	1.713	27.03
5	1	0	−1	120.5	1.355	29.52
6	1	0	1	102.6	1.728	31.01
7	−1	1	0	122.9	1.590	27.66
8	0	0	0	151.1	1.434	31.66
9	0	1	1	130.1	1.708	29.86
10	0	0	0	163.8	1.585	32.85
11	0	0	0	134.3	1.398	30.89
12	1	−1	0	111.0	1.380	28.90
13	0	0	0	154.1	1.503	31.90
14	1	1	0	116.0	1.493	30.98
15	0	0	0	147.2	1.655	30.01
16	0	−1	1	128.0	1.693	26.50
17	0	−1	−1	119.4	1.257	22.00

7 小儿开胃增食凝胶提取工艺评价指标权重的建立

7.1 AHP 法确定各指标成分权重系数

AHP 法是用来确定各指标成分主观权重系数（ω_{AHPi}）的一种常用方法，根据小儿开胃增食凝胶的处方组成，结合各成分实际可测得性、稳定性等多方面因素对其 3 个评价指标的重要程度进行主观排序，各指标成分重要程度排序为总黄酮含量 > 连翘苷含量 > 干膏率，然后根据 AHP 理论判断矩阵 1 ~ 9 标度法进行打分，并计算权重结果，权重结果见表 5。经一致性检验得出 λ_{max} = 3.009 2，CI = 0.004 6，RI = 0.52，CR = 0.008 8 < 0.100，该结果表明一致性检验通过，权重系数有效，数据可以使用。最终确定总黄酮含量、连翘苷含量、干膏率的 ω_{AHP} 分别为 0.539 0、0.297 3、0.163 8。

表 5 评价指标判断矩阵

权重指标	干膏率	连翘苷含量	总黄酮含量	ω_{AHP}
连翘苷含量	1	2	3	0.163 8
干膏率	1/2	1	2	0.297 3
黄酮含量	1/3	1/2	1	0.539 0

1：具有同等重要性；2：1 个指标比另 1 个指标稍微重要；3：1 个指标比另 1 个指标明显重要；指标两两相反比较，则用相应分值的倒数来表示

7.2 CRITIC 计算权重

将原始实验数据导入 SPSSPRO 进行分析，按照公式标准化 $N = (X_i - X_{min})/(X_{max} - X_{min})$ 进行标准化处理，对处理后的数据进行 CRITIC 分析，结果确定连翘苷含量、干膏率和总黄酮含量的权重系数（ω_{CRITIC}）分别为 0.250 3、0.361 0、0.388 7。

7.3 AHP-CRITIC 法确定综合权重系数

AHP 法侧重决策者的主观经验，CRITIC 法侧重客观的实验数据，2 种方法都是片面地反映指标成分的信息，相对而言综合评价法得到的指标权重涵盖信息更全面更合理，因此，将 AHP、CRITIC 法得到的权重系数按公式计算复合权重系数（$\omega_{复合权重}$）：$\omega_{复合权重} = \omega_{AHP}\ \omega_{CRITIC} / \sum \omega_{AHP}\omega_{CRITIC}$ [13]。结果显示，连翘苷含量、干膏率、总黄酮含量的综合权重分别为 0.119 5、0.312 9、0.610 8。

7.4 3 种权重系数的比较与确定

分别对 AHP、CRITIC、AHP-CRITIC 法所得数据进行综合评分，计算 OD 值为 Y，Y = 连翘苷含量实测值/最大值 × 0.119 5 × 100 + 干膏率实测值/最大值 × 0.312 9 × 100 + 黄酮含量实测值/最大值 × 0.610 8 × 100，结果见表 6。再采用 SPSS 27 软件对 3 种评分方法所得结果进行相关系数分析，结果显示 AHP、CRITIC 法所得 Y 之间相关系数为 0.997，AHP、AHP-CRITIC 法为 0.999，CRITIC、AHP-CRITIC 法为 0.994，两两比较均有显著差异（$P < 0.01$），表明这 3 种权重方法一致性良好。遵循主观客观并重得到的数据和结论最为科学合理的判断原则，本实验最终选用 AHP-CRITIC 法对干膏率、连翘苷含量以及总黄酮含量计算 OD 值作为 Y。

表 6 3 种权重方法分别所得 Y 计算结果

试验号	Y		
	AHP 法	CRITIC 法	AHP-CRITIC 法
1	82.42	84.23	83.61
2	80.90	82.61	82.74
3	86.56	82.51	85.63
4	85.30	88.93	86.67
5	81.41	83.15	84.40
6	84.79	82.13	82.42
7	84.13	83.75	85.77
8	87.26	90.02	91.13
9	87.28	89.23	87.03
10	90.28	91.91	92.21
11	86.72	87.88	89.46
12	84.99	82.91	83.23
13	89.34	89.91	90.19
14	84.43	83.40	83.84
15	91.86	87.81	90.71
16	85.07	85.21	86.59
17	84.85	86.84	85.98

8 结果及验证

8.1 响应面优化结果与分析

对 17 组响应面试验数据进行加权评分，根据综合评价指标对小儿开胃增食凝胶水提取工艺的影响，以干膏率、连翘苷含量及其总黄酮含量作为评价指标，AHP-CRITIC 法计算所得的 Y，再根据响应面的组合设计原理以及单因素试验结果，以加水倍数（A）、提取时间（B）和提取次数（C）为自变量，Y 为响应值，应用 Design-Expert 13 软件，采用 ANOVA 分析，对表 6 中 AHP-CRITIC 法得到的实验结果进行多元回归分析，得到二次多项式回归方程为：Y = 90.74 − 0.864 6A − 0.147 6B + 0.748 3C + 0.114 5AB − 1.48AC + 0.701 9BC − 3.94A^2 − 2.19B^2 − 2.75C^2。对模型进行方差分析，结果见表 7。

表 7 回归模型的方差分析

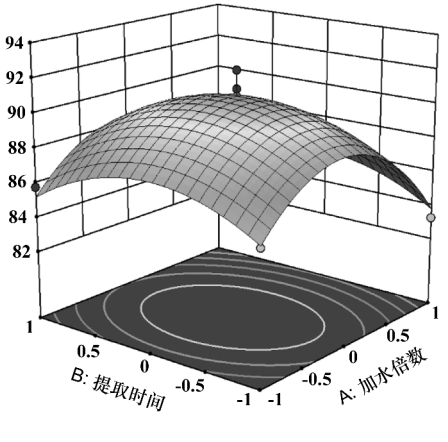
方差来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值	显著性
模型	151.31	9	16.81	19.40	0.000 4	a
A	5.98	1	5.98	6.90	0.034 1	b
B	0.174 2	1	0.174 2	0.201 0	0.667 5	—
C	4.48	1	4.48	5.17	0.057 2	—
AB	0.052 5	1	0.052 5	0.060 6	0.812 7	—
AC	8.76	1	8.76	10.11	0.015 5	b
BC	1.97	1	1.97	2.27	0.175 3	—
A^2	65.26	1	65.26	75.30	<0.000 1	a
B^2	20.15	1	20.15	23.25	0.001 9	a
C^2	31.82	1	31.82	36.71	0.000 5	a
残差	6.07	7	0.866 7			
失拟项	1.82	3	0.605 6	0.570 0	0.663 9	
纯误差	4.25	4	1.06			
总和	157.38	16				
R^2	0.961 5					
R^2_{Adj}	0.911 9					

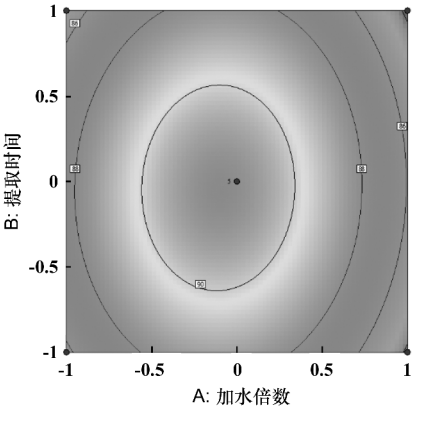
a：$P<0.01$；b：$P<0.05$

由表 7 可知，该模型的 *F* 值为 19.40，平方和为 151.31，自由度为 9，均方为 16.81，其显著水平 $P<0.01$，说明该试验模型拟合结果极显著，且失拟项不显著，说明实验误差小，同时 R^2 为 0.961 5，相关度较好，调整后 R^2 为 0.911 9，表明模型能解释 91.19% 响应值的变化，可靠性较高；Predicted R^2 与 Adjusted R^2 差值为 0.138 <0.2，说明该模型可以预测小儿开胃增食凝胶的提取过程。试验设计的 3 个因素中，因素 A^2、B^2、C^2 有极显著的影响（$P<0.01$），因素 A、AC 有显著影响（$P<0.05$），提示 A 是小儿开胃增食凝胶水提工艺的关键变量，从 *F* 值可知试验设计的 3 因素对综合评分影响程度依次为 A > C > B。综上可以说明所建模型具有统计学意义，能很好地预测和解释干膏率、连翘苷含量以及总黄酮含量随各影响因素变化的规律。

8.2 响应面和等高线图结果与分析

利用 Design-Expert 13 软件绘制各因素交互作用对小儿开胃增食凝胶中干膏率、连翘苷含量以及总黄酮含量影响的响应面图和等高线图，两图直接反映交互作用对响应值的作用情况，曲面越陡，等高线越密集，影响越显著；等高线越接近椭圆，代表 2 个因素的交互作用越强，具体结果见图 2。确认相关因素的交互强度后，预测其最佳工艺参数为加水 9.714 2 倍、提取时间 1.495 3 h、提取次数 3.173 5 次，*Y* 为 90.869 9，与实际操作情况结合进行微调，即得：加 10 倍水、提取时间 1.5 h、提取次数 3 次为小儿开胃增食凝胶的最优提取工艺参数。





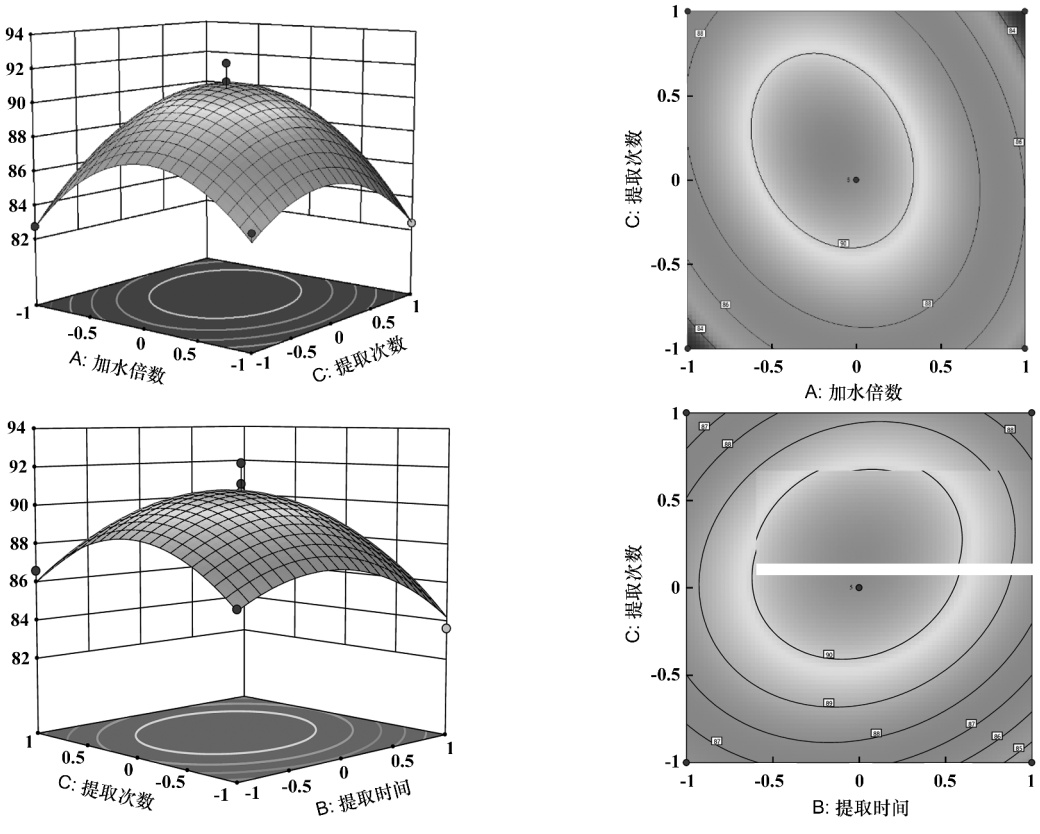


图 2 各因素交互作用 3D 曲面图和等高线图

8.3 验证实验

根据小儿开胃增食凝胶的处方量称取 8 味中药饮片,并根据最佳工艺参数进行 3 次验证实验(见表 8),3 次验证实验 Y 平均为 89.606 6 分(RSD = 0.36%,n = 3),表明该小儿开胃增食凝胶的优化工艺稳定可行,模型预测性良好。

表 8 最佳提取工艺验证结果

编号	总黄酮含量	连翘苷含量	干膏率/%	Y	RSD/%
1	1.633 7	146.708 5	29.88	90.450 2	0.36
2	1.548 2	140.497 3	29.41	88.765 9	
3	1.574 5	148.020 5	30.27	89.603 7	

9 小儿开胃增食凝胶的成型工艺研究

9.1 基质材料的筛选

凝胶剂基质的筛选依据主药中各种有效成分的理化性质进行考察选择。试验通过建立评价标准[14-15]对不同辅料进行筛选,并选出最佳配比,见表 9。

表 9 凝胶基质评价标准

评价标准	总分/分
外观性状	
均匀细腻,无明显颗粒感	10
凝胶质地均匀,涂抹摊开后有微小颗粒	8
凝胶质地较均匀,涂抹之后有细小颗粒	5
凝胶质地不均匀,肉眼可见较大颗粒	3

续表 9

评价标准	总分/分
黏附力[取等量凝胶涂抹于玻璃平板上,垂直放置 1 h,观察凝胶下滑的距离(L)]	
L < 1 cm	10
1 cm < L < 2 cm	8
2 cm < L < 4 cm	5
L > 4 cm	3
耐热性(取等量凝胶于离心管中,在 37 ℃恒温箱中放置 3 d,观察凝胶水分析出情况)	
凝胶质地均匀,无水分析出	10
凝胶质地无明显变化,但表面有微量水分析出	8
凝胶质地无明显变化,但表面有少量水分析出	5
有较多水分析出,上层部分凝胶呈絮状	3
保湿性(取等量凝胶于小烧杯中,敞口室温放置 1 d,观察凝胶表面水分蒸发干裂情况)	
凝胶表面湿润,无干裂	10
凝胶表面水分挥发形成一层薄膜,无干裂	8
凝胶表面水分挥发,有微小干裂发生	5
凝胶表面水分挥发,有明显干裂发生	3

9.2 基质辅料筛选结果

儿童口服凝胶剂常使用水性基质,包括海藻酸钠、卡拉胶、卡波姆、果胶、明胶、结冷胶、纤维素衍生物等[16],本试验以水为溶剂选用以下几种基质进行筛选,见表 10。

表 10 小儿开胃增食凝胶基质筛选

基质种类	外观	保湿性	耐热性	黏附力	总分/分
果胶	3	5	5	3	16
琼脂	3	3	8	5	19
卡拉胶	8	10	10	8	36
卡波姆	5	5	8	5	23
海藻酸钠	8	8	5	5	26

由表 10 可见卡拉胶、海藻酸钠、卡波姆综合评分相对较高,但海藻酸钠长时间高温存放后黏度下降,影响凝胶的均匀性和稳定性。卡波姆有特征性微臭与引湿性[17],做成的凝胶太黏稠无法口服。最终选用卡拉胶为凝胶基质。

9.3 凝胶比例的筛选

查阅资料后发现辅料青稞 β-葡聚糖可以促进双歧杆菌等益生菌增殖,改善菌群平衡[18]。蔗糖作为矫味剂,可以掩盖药物苦味的同时,作为凝胶剂时其凝胶能力和持水性强,为此用卡拉胶、蔗糖与青稞 β-葡聚糖进行复配试验,水量对凝胶成型性存在影响,取 20、30、40 mL 反复试验,由表 11 可见,卡拉胶∶青稞 β-葡聚糖∶蔗糖(2 g∶1 g∶1 g)加 30 mL 水混合制备后综合评分较高。

表 11 小儿开胃增食凝胶剂凝胶比例的筛选

$m_{卡拉胶}$∶$m_{青稞β\text{-}葡聚糖}$∶$m_{蔗糖}$	外观形态	保湿性	耐热性	黏附力	总分/分
1∶1∶1	5	8	8	8	29
1∶2∶1	8	8	5	5	26
2∶1∶1	10	8	8	8	34
3∶2∶1	8	5	5	10	28
2∶3∶2	5	3	5	8	21
2∶2∶3	3	5	5	5	18

9.4 基质与载药比例的筛选结果

由表 12 可见,选用 9 g∶7 g 的基质与药膏混合后,其凝胶性能较佳。

表 12 小儿开胃增食凝胶剂基质与载药比例的筛选

$m_{混合基质}$∶$m_{流浸膏}$	外观形态	保湿性	耐热性	黏附力	总分/分
3 g∶1 g	5	3	5	5	18
6 g∶4 g	3	5	5	8	21
9 g∶7 g	10	8	10	8	36
9 g∶12 g	8	10	8	5	31

综上可得口服凝胶配比为卡拉胶∶青稞 β-葡聚糖∶蔗糖∶水(2 g∶1 g∶1 g∶30 mL),取 9 g 混合基质与 7 g 浓缩后流浸膏进行混合,凝胶综合性能最佳。

10 凝胶剂质量初步评价

10.1 凝胶剂 pH 值检测

按照优选工艺制备出 3 批样品,并按《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0114 pH 值测定

法检验,结果见表 13。故确定小儿开胃增食凝胶的 pH 值应为 5.0 ~ 6.0。

表 13 pH 值测定结果

批号	20250905	20250905	20250905
pH 值	5.21	5.22	5.25

10.2 凝胶剂微生物限度检测

将 3 批样品按《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 1105 微生物计数法、1106 控制菌检查法及 1107 非无菌药品微生物限度标准检查,结果均符合规定。

讨 论

经过有效调查统计,我们了解到目前我国儿童用药的规模已经超过 600 亿元,用药需求较大,但是现有的专用儿童制剂数量少、品种单一,所以特别需要研发创新剂型。口服凝胶是一种将药物活性成分与凝胶基质及赋形剂混合,并经过一定时间溶胀得到的具有一定形状和大小的新型口服制剂,其最主要的特点为不流动、易于患者吞服[19]。该剂型用于儿童群体具有两大优势:① 质地优势,柔软、光滑且易食的质地将尽可能地规避了患儿用药时可能造成的卡喉与窒息等风险,提高了儿童患者服药安全性。② 口味优势,凝胶剂能够很好地掩盖某些药物的苦、臭等不良口味,具有掩味矫味功能的同时,还减少了其他矫味剂的添加,提高了儿童患者的服药依从性和口味接受度,并在一定限度上节省了成本。此外,口服凝胶的释药程度可控,且高分子水凝胶具有良好的生物黏附性,能黏附于胃黏膜,一方面能保护胃黏膜不受刺激,另一方面能延长药物在胃中的滞留时间[20],便于充分发挥药效,因此该剂型具有很大的应用潜力。

受中药凝胶剂辅料用量较大且种类较多的影响,该剂型普遍存在载药量小的问题且中药成分复杂,大量的酸与盐类易干扰凝胶成型,因此口服凝胶的中药物成分含量起到了决定凝胶药效的关键作用,提取工艺成为中药凝胶制剂生产过程中的首要环节,药物有效成分提取效果的优劣直接影响到凝胶制剂的临床疗效。本研究针对小儿开胃增食凝胶的药方组成,主要从两方面优化小儿开胃增食凝胶提取工艺的条件:① 指标成分的选择;② 复合加权方法的选择。

首先在指标成分的选择上,由于小儿开胃增食凝胶方剂中所含的 8 味药中 4 味药含有黄酮成分,连翘苷又作为连翘的专属性指标成分,因此该研究以连翘苷含量、总黄酮含量以及干膏率作为该制剂的关键质量属性,而加水倍数、提取时间、提取次数作为提取工艺的关键因素,对小儿开胃增食凝胶进行提取工艺的优选。其次,中药复方治疗疾病的物质基础不是各单味药化学成分简单叠加的结果,而是方剂中所含药物的所有化学成分的综合作用体现[21],因此对于权重方法的选择也需要综合考虑。AHP 法是依赖决策者主观经验的主观赋权法,通过指标两两比较确定权重,结果易缺乏公正性与准确性。CRITIC 法为客观赋权法,依据数据差异确定权重,可客观提取信息,但未考虑指标重要性,可能使重要指标权重偏低[22-23],本研究采用 AHP-CRITIC 复合加权,结合主客观优势来保证实验结果的科学性和可信度。最后再采用 Box-Behnken 设计-响应面试验优选小儿开胃增食凝胶的提取工艺,最终确定加水量为处方量的 10 倍、提取时间为 1.5 h、提取次数 3 次为最佳提取工艺条件。经验证试验发现,模型预测性较好,提取工艺稳定,可为其深入研究以及其他剂型的开发提供可靠的数据支持。再通过建立质量评价标准对多种凝胶基质材料筛选,最终确定口服凝胶配比为卡拉胶∶青稞 β-葡聚糖∶蔗糖∶水(2 g∶1 g∶1 g∶30 mL),取 9 g 与浓缩后的 7 g 流浸膏进行混合,凝胶综合性能最佳。综上所得小儿开胃增食凝胶的最佳提取工艺条件及凝胶成型工艺条件,以期为凝胶剂的深入研究及开发提供数据支持和参考。

本课题对小儿开胃增食凝胶提取工艺及成型工艺的探索试验中,从药剂学质量控制角度考量,理想的儿科口服凝胶剂产品应满足多维度的质量标准,不仅需确保药物含量的最大化、均匀性及制剂的稳定性与安全性,同时应维持药物活性成分良好的生物药剂学性能,避免对其体内吸收利用效率产生负面影响[24]。本研究不足之处在于指标选择的局限性以及凝胶剂质量初步评价的局限性,指标选择时未能全面覆盖有机酸、生物碱、多糖、蛋白/肽类等成分,评价凝胶剂质量时也未能考察其黏度等特征,后续考察可建立多成分、多指标同步测定方法,还可以结合药效学评价,更全面地反映提取工艺对全方物质基础与疗效的影响。

[参 考 文 献]

[1] 司梦冉，蔡君豪，王桂茂，等. 推拿联合董氏开胃散治疗脾胃湿热型小儿厌食[J]. 长春中医药大学学报，2020，36(1)：116－119.

[2] 邱雪，王莎，林诗蓉. 运脾开胃手法治疗脾失健运型小儿厌食症的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用，2022，16(19)：165－167.

[3] ALMURISI S，DOOLAANEAA，AKKAWI M，*et al*. Formulation development of paracetamol instantjelly for paediatric use[J]. *Drug Dev Ind Pharm*，2020，64(8)：1373－1383.

[4] MAWAZI SM，AL-MAHMOOD SMA，CHATTERJEE B，*et al*. Carbamazepine gel formulation as a sustained release epilepsy medication for pediatric use[J]. *Pharmaceutics*，2019，11(10)：488.

[5] SATYANARAYANA DA，KULKARNI PK，SHIVAKUMAR HG. Gels and jellies as a dosage form for dysphagia patients：a review[J]. *Curr Drug Ther*，2011，6(2)：79－86.

[6] 耿晓. 中医解析小儿厌食：根源与调理之道[J]. 健康必读，2025(12)：150－151.

[7] 马思淼，李玉霞，付菲菲，等. 小儿开胃增食合剂治疗小儿厌食症的研究进展[J]. 中医儿科杂志，2024，20(6)：108－111.

[8] 桑杲，王静洁，王萌萌，等. 运脾和胃调肝法治疗小儿脾胃病临证经验[J]. 浙江中医药大学学报，2020，44(3)：279－282.

[9] 张振巍，张娜娜，余秋香，等. 基于Box-Behnken响应面法的柴胡桂枝汤中4个活性成分的提取工艺优化[J]. 中国现代中药，2025，27(12)：2323－2331.

[10] 任晶，盖玉东，牟荣，等. Box-Behnken响应面法优化槐米配方颗粒的提取工艺[J/OL]. 特产研究，2024－09－12. https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2024.107.

[11] 袁诗农，王少男，段绪红，等. 基于AHP-CRITIC复合熵权法和响应面法的蛇床子盐炙工艺优选[J]. 时珍国医国药，2023，34(2)：345－350.

[12] 谢谭芳，何结思，程哲，等. 滇桂艾纳香配方颗粒喷雾干燥工艺的优化[J]. 中成药，2022，44(5)：1575－1579.

[13] 石金敏，周灿，余绪明，等. CRITIC-AHP法结合Box-Behnken响应面法优选三金排石合剂提取工艺[J]. 中南药学，2022，20(6)：1333－1337.

[14] 胡维稳，字桂成，杨玲欢. 三十九味骨愈贴凝胶基质配方及其制备工艺的探索研究[J]. 中国医药科学，2024，14(15)：66－69.

[15] 王报捷，江南，曾君颖，等. 盐酸小檗碱双交联水凝胶的制备及其性能初步评价[J]. 今日药学，2026，36(6)：428－433.

[16] 高春梅，柳明珠，吕少瑜，等. 海藻酸钠水凝胶的制备及其在药物释放中的应用[J]. 化学进展，2013，25(6)：1012－1022.

[17] 卢泰，杨静，郑琴，等. 儿童口服凝胶剂的研究进展与应用概况[J]. 中国新药杂志，2023，32(17)：1740－1748.

[18] 万安平，周雄，冯育林，等. 中药菊花挥发油聚合物胶束温敏凝胶的制备与评价[J]. 中国新药杂志，2023，32(11)：1163－1170.

[19] 卢泰. 兼具优良口感与易吞性的黄连口服凝胶的制备、表征与评价研究[D]. 成都：成都中医药大学，2024.

[20] 张卫华，聂其霞，张保献，等. 黄连解毒凝胶的制备工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2010，16(2)：11－13.

[21] 字磊，李艳娟，李艳芹，等. 中药复方配伍机制研究方法/策略进展[J]. 中国药房，2023，34(11)：1393－1398.

[22] 王晓杰，张晓清，李希，等. 基于多指标的AHP-EWM复合权重法结合BBD响应面法优选活膝祛风酒提取工艺[J]. 中药材，2024，47(11)：2829－2834.

[23] 贺方良，程显隆，李明华，等. 权重赋值法在多指标综合评价中的研究进展及其在中药质量评价中的应用展望[J]. 中国现代中药，2024，26(1)：224－232.

[24] 蔡锦云，钟海艺，李培源. 姜黄素纳米凝胶的制备及其应用研究进展[J]. 中国现代应用药学，2023，40(4)：562－568.

编辑：毕晓帆/接受日期：2026－03－19