

## 儿童口服凝胶剂的研究进展与应用概况

卢泰<sup>1</sup>, 杨静<sup>1</sup>, 郑琴<sup>2</sup>, 张国松<sup>2</sup>, 林俊芝<sup>3</sup>, 韩丽<sup>1</sup>, 刘潜<sup>2</sup>, 张定堃<sup>1</sup>

(1 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都 611137; 2 江西中医药大学, 南昌 330004; 3 成都中医药大学附属医院代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610072)

**[摘要]** 我国儿童用药规模超 600 亿例, 但现有儿童专用制剂数量少、品种单一, 其研发、创新尤为必要。儿童食道狭窄、呼吸系统发育不完善、服药依从性低, 传统药物剂型如胶囊剂、片剂、汤剂等易导致儿童喉部堵塞、呛咳甚至窒息。针对儿童服药特点, 国外提出了口服凝胶剂的概念, 以改善儿童患者的服药感受、降低误吸风险。本文通过查阅国内外相关文献资料, 归纳了儿童口服凝胶剂的常用基质及制备方法, 总结了该剂型的性质特点与质量控制方式, 举例展示了其国内外应用研究概况及注册上市情况, 以期推动国内儿童口服凝胶剂的发展, 拓宽儿童专用药的研发空间, 促进新型儿童制剂的开发, 为儿童健康保驾护航。

**[关键词]** 儿童口服凝胶剂; 掩味; 基质; 性质特点; 应用

**[中图分类号]** R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1740-09

## Research progress and application overview of pediatric oral gels

LU Tai<sup>1</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>, ZHENG Qin<sup>2</sup>, ZHANG Guo-song<sup>2</sup>, LIN Jun-zhi<sup>3</sup>, HAN Li<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>2</sup>, ZHANG Ding-kun<sup>1</sup>

(1 *State Key Laboratory of Characteristic Chinese Medicine Resources in Southwest China, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China*; 2 *Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*; 3 *Sichuan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Regulation of Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China*)

**[Abstract]** The scale of pediatric drug use in China exceeds 60 billion, but the quantity of pediatric drugs is limited and the variety is few, making the R&D and drug innovation is particularly necessary. Since children's esophagus is narrow, the respiratory tracts prematurely develop and the medication compliance is low, traditional drug dosage forms such as capsule, tablet, and decoction are easy to cause throat blockage, choking and even suffocation. According to the characteristics of children when taking medicine, the concept of oral gels has been put forward in foreign countries to improve the compliance of pediatric patients to take medicine and reduce the risk of aspiration. Based on the review of related literature in China and abroad, we conclude the common matrix and preparation methods of children's oral gels, summarize the characteristics and quality control methods of the dosage forms. Examples are given to show the general research situation of application both in China and abroad, as well as the situation of registration and listing, in order to promote the development of domestic pediatric oral gels, broaden the space of pediatric drugs' research and development, promote the exploitation of new pediatric drugs to protect children's health.

**[Key words]** children's oral gels agent; taste masking; matrix; characteristics; application

近年来,国内儿童药市场规模扩大,国家卫生健康委员会等六部委多项政策联发,鼓励儿童专用药

的研制与优先审评。《中华人民共和国药典》2020 年版一部中收录了儿童中成药(儿童专用及儿童成

**[基金项目]** 四川省科技厅青年杰出科技人才项目(2019JDJQ0007);四川省重点研发计划项目(2022YFS0442)

**[作者简介]** 卢泰,女,硕士研究生,研究方向:中药制剂新技术。E-mail: 1580641570@qq.com。

**[通讯作者]** 张定堃,男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:中药制剂新技术与质量评价。E-mail: zhangdingkun@cudtcm.edu.cn。刘潜,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:稀土血管生物学,小儿脉管异常性疾病。E-mail: 20211008@jxutcm.edu.cn。

人均可使用)共 209 种,其中,儿童专用药仅 60 多种<sup>[1]</sup>,颗粒剂与片剂占一半以上<sup>[2]</sup>,数量的缺乏与剂型的单一性影响儿童创新药物的高质量发展。

儿童食管窄小、对不良气味敏感,传统固体剂型不易吞咽,液体剂型矫味难度大,口服凝胶剂作为半流体剂型,集利于吞咽、掩味矫味、便于取用等特点于一身,更加符合儿童生理与服药特点,在国外被广为接受。作为一种新兴剂型,口服凝胶剂被韩国药典第 11 版(KP XI)<sup>[3]</sup>和日本药典第 17 版(JP XVII)<sup>[4]</sup> 记载。口服凝胶为具有一定形状和大小、用于口服的不流动凝胶制剂,通过将活性成分与凝胶基质、赋形剂混合并溶胀来制备,如维生素 C 凝胶、卡马西平凝胶等<sup>[5-6]</sup>。在 Satyanarayana 等<sup>[7]</sup> 研究中,口服凝胶剂被定义为半刚性系统,是蛋白质、多糖、合成大分子或无机物在液体中交联形成的三维网络,其交联方式包括氢键交联、离子交联、静电交联与化学交联等。除上述果冻状口服凝胶外,近年来出现了口服干凝胶,即由凝胶蒸发干燥或干物料直接预混,临用时加入适量水中搅拌形成凝胶的剂型<sup>[8-10]</sup>,适用于水或热不稳定药物,且比果冻型凝胶更易储存,如小儿用扑热息痛、阿莫西林干凝胶片等<sup>[5]</sup>。此外,还有在体内受温度、pH 等刺激后发生相变,具缓释作用的口服原位凝胶,如蒿甲醚口服微乳原位凝胶<sup>[11]</sup>、胃苏微乳缓释凝胶等<sup>[12]</sup>;自身不含药物,协助吞咽困难患者服药的吞咽辅助凝胶<sup>[13]</sup>。最新研究成果表明,水凝胶可作为重要功能组分,制备人工细胞系统,用于药物的精准递送<sup>[14]</sup>。

口服凝胶用于儿童群体具有两大优势:质地柔软、光滑,降低了卡喉与窒息风险,提高儿童患者服药安全性;对苦、涩、辣等不良口味形成物理屏障,具有良好的掩味矫味功能,可减少其他矫味剂的添加,提高儿童患者服药依从性。此外,口服凝胶释药可控,应用潜力大<sup>[15]</sup>,但国内目前对儿童用口服凝胶的系统性总结较少。本文结合国内外儿童口服凝胶的相关研究进展,阐释该剂型的常用基质、制备方法、性质特点、质量控制与应用等,以期儿童创新药品的研发提供参考。

## 1 儿童口服凝胶剂常用基质

儿童口服凝胶剂常使用水性基质,干凝胶基质还应具有触变性。常用的基质包括海藻酸钠(sodium alginate, SA)、卡拉胶(carrageenan)、卡波姆(carbomer, CP)、壳聚糖(chitosan, CS)、黄原胶(xanthan gum)、明胶(gelatin)、结冷胶(gellan gum, GG)、

纤维素衍生物、西黄蓍胶、果胶、丝素蛋白等。有的基质可单独凝为胶冻,如卡拉胶、明胶;某些基质则需要联合使用以更好成型,如黄原胶和槐豆胶。对于中药制剂而言,某些含多糖或胶原蛋白等成分的药材也具有一定的成胶能力,如车前子、白及、芦荟、葛根、土茯苓、阿胶、龟甲胶等,发挥“药辅合一”的作用<sup>[16-17]</sup>。

**1.1 海藻酸钠** 海藻酸钠由  $\beta$ -D-甘露糖醛酸(mannuronic, M)和  $\alpha$ -L-古罗糖醛酸(guluronic, G)通过 1 $\rightarrow$ 4 糖苷键连接而成,用稀碱从褐色海藻中提取精制可得<sup>[18-19]</sup>。其为阴离子聚电解质,在溶液中易受其他电解质影响<sup>[20]</sup>。海藻酸钠溶液带大量  $-\text{COO}^-$ ,在酸性环境下,  $-\text{COO}^-$  变为  $-\text{COOH}$ ,其电离度降低,亲水性降低,分子链收缩;随着 pH 值升高,  $-\text{COOH}$  解离回归  $-\text{COO}^-$ ,其亲水性提高,分子链伸展,故海藻酸钠对 pH 和离子均敏感且 pH 为 6~9 时黏性稳定。海藻酸钠凝胶条件温和,其 G 单元上的  $\text{Na}^+$  可与二价阳离子发生离子交换反应,当海藻酸钠水溶液中加入  $\text{Ca}^{2+}$  等二价阳离子时, G 单元堆积形成交联网络结构,从而形成凝胶<sup>[21]</sup>。海藻酸钠及其衍生物具有一定的药理活性,聂小琴等<sup>[22]</sup> 研究表明海藻酸钠可增强免疫系统、控制肿瘤细胞增殖。已上市的儿童药莪芽健脾凝胶使用海藻酸钠作为基质,对小儿厌食症有良好作用<sup>[23]</sup>。吴世铨等<sup>[24]</sup> 以海藻酸钠和淀粉为原料制备了盐酸小檗碱复合凝胶珠,且证明基质联合使用能提高载药量。

**1.2 卡拉胶** 卡拉胶是由半乳糖及脱水半乳糖组成的多糖类硫酸酯的钙、钾、钠、铵盐,以硫酸酯结合形态不同分为 7 种主要类型:k-型、i-型、 $\lambda$ -型、 $\gamma$ -型、 $\nu$ -型、 $\xi$ -型、 $\mu$ -型,工业生产和使用的主要为前 3 种。卡拉胶成胶原理经历单螺旋 $\rightarrow$ 双螺旋 $\rightarrow$ 网状结构 $\rightarrow$ 凝胶过程。卡拉胶分子在热水内溶胀,呈不规则卷曲状;随着温度下降,其分子由无规则线团构象转化为螺旋构象,分子间半乳糖的 O-2 键和 O-6 键以氢键结合形成双螺旋体并生成聚合物链的结合点,成为三维网状结构;温度降至临界值,双螺旋体结合点聚集,形成凝胶<sup>[25]</sup>。卡拉胶独特的物理化学性质使其在口服凝胶制剂中应用广泛,如同向竹等<sup>[26]</sup> 以卡拉胶与魔芋胶 1:1 复合制备黑木耳杏仁口服凝胶;何蒙蒙等<sup>[27]</sup> 以卡拉胶与青稞  $\beta$ -葡聚糖 1:1 复合制备山麦口服凝胶;冯艳妮等<sup>[28]</sup> 以 1% 卡拉胶为基质制备幼泻宁口服凝胶,用于治疗小儿腹泻。

**1.3 卡波姆** 卡波姆又名聚羧乙烯,有特征性微臭

与引湿性<sup>[18]</sup>,属丙烯酸类聚合物。分子结构中含52%~68%的酸性基团,1%水分散体的pH值为2.5~3.0,需维持中性至弱碱性才有稠度。卡波姆根据相对分子量和交联度差异划分型号:卡波姆900系列由丙烯酸单聚物与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联而得;卡波姆1300系列由丙烯酸-烷基异丁烯酸共聚物与烯丙基季戊四醇交联而得,常用型号为930,934,940等<sup>[29]</sup>。碱性环境下,卡波姆的羧基解离,负电荷相互排斥,分子链伸展,分子体积膨胀,最终呈黏稠凝胶状。若碱性过大,阳离子对羧基的屏蔽作用会降低静电排斥作用,形成的凝胶则会变稀<sup>[30]</sup>。Mahkam<sup>[31]</sup>研究表明以2-羟乙基甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸基水凝胶共聚物为基质的胰岛素口服凝胶可在肠内释药,避免了胰岛素被胃液破坏。

**1.4 壳聚糖** 壳聚糖为*N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖和*D*-氨基葡萄糖组成的无分支二元多聚糖,由甲壳素脱去50%以上乙酰基制成,为天然直链阳离子聚合物<sup>[32]</sup>。壳聚糖分子含氨基,具有碱性,溶于稀酸呈黏稠状。与胃酸生成铵盐,可提高肠内pH值,改善酸性体质。化学修饰后的壳聚糖可用于口服递送蛋白质,如硫代壳聚糖、三甲基壳聚糖、羧甲基壳聚糖和*N*-(2-羟基)丙基-3-三甲基铵壳聚糖,分别作为口服鲑鱼降钙素、各种肽和牛血清白蛋白的载体<sup>[33]</sup>。壳聚糖常与海藻酸钠结合使用作为pH响应型水凝胶,两者电性相反,可通过静电相互作用形成聚合电解质,降低水凝胶的孔隙率以制备缓控释制剂,如Wang等<sup>[34]</sup>制备的治疗溃疡性结肠炎的载淫羊藿苷的壳聚糖-海藻酸盐口服微球。

**1.5 黄原胶** 黄原胶由淀粉经甘蓝黑腐病黄单胞菌发酵后生成的多糖类高分子聚合物经处理精制获得,由*D*-葡萄糖、*D*-甘露糖、*D*-葡萄糖醛酸、乙酸和丙酮酸重复单元线性连接而成。黄原胶稳定性强,可在pH值4~10、温度10℃~60℃范围内维持良好黏度,其酸碱稳定性与浓度呈正相关<sup>[9,35]</sup>。黄原胶一般无法独立成胶,但有研究指出,将黄原胶长时间加热使其构象改变,成为带连接点的均质化网络结构,冷却后即可吸水形成凝胶<sup>[36]</sup>。黄原胶与其他基质联用具协同凝胶效果,如Jian等<sup>[37]</sup>以黄原胶和皂荚半乳甘露聚糖二元混合物制作亲水性凝胶骨架片,利用凝胶基质的紧密网络结构研制结肠定位缓释给药系统。

**1.6 明胶** 明胶可从动物结缔或表皮组织中降解、

提取获得,主要由甘氨酸-脯氨酸-羟脯氨酸重复序列组成,因其具有良好的生物相容性、降解性被广泛应用于食品、医药领域<sup>[38]</sup>。明胶本质上为蛋白质,是两性离子,具等电点,含大量活性官能团,可参与多种反应。其可通过氢键、高能辐射、等离子体、脱水热处理等发生物理交联形成凝胶,还可与交联剂如转谷氨酰胺酶通过化学交联形成凝胶<sup>[39]</sup>。明胶在医药领域常用作纳米载药材料<sup>[40]</sup>,如Kim等<sup>[41]</sup>制备了载有瑞伐拉赞的明胶微囊,并发现明胶微囊包裹的瑞伐拉赞比原剂型口服生物利用率高约2.3倍。明胶在食品领域应用更广泛,常见于软糖、果冻中,近年来国内出现众多药食同源型果冻,如灵芝果冻<sup>[42]</sup>、降糖燕麦果冻<sup>[43]</sup>、决明子保健果冻<sup>[44]</sup>、当归黄精复方果冻<sup>[45]</sup>、沙棘枸杞子无糖果冻<sup>[46]</sup>等,兼具口感好及保健作用的优点。

**1.7 结冷胶** 结冷胶是葡萄糖、葡糖醛酸和鼠李糖按2:1:1的比例组成的线形多聚糖,有高低酰基之分,随着酰基含量降低,形成的凝胶强度和脆性更大而弹性降低。其耐酸、耐酶解,在pH4.0~7.5范围内性能最好。结冷胶溶于水后,溶液中的阳离子聚合交联双螺旋结构,促进双螺旋形成三维网状结构从而转变为凝胶态,三维网络的密集程度与结冷胶浓度相关<sup>[47-48]</sup>。结冷胶对离子敏感,常用于制备原位凝胶,如Miyazaki等<sup>[49]</sup>制备的茶碱口服缓释凝胶在胃部酸性环境中释出钙离子,此时结冷胶胶凝化,延缓茶碱释放,该凝胶拥有比糖浆剂型更高的生物利用度。

**1.8 纤维素衍生物** 常用作口服凝胶基质的纤维素衍生物有羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠等,在冷水中可溶胀为胶体溶液,但该类基质易失水,通常需加入甘油等保湿剂。纤维素衍生物多与其他凝胶基质材料联合使用以调节获得理想的凝胶效果<sup>[50]</sup>。纤维素类基质的成胶方式分为物理交联(氢键、静电相互作用和离子交联)与化学交联(共价键和聚合),化学交联通常形成更稳固的结构,见图1。纤维素衍生物之间或纤维素衍生物与其他添加剂之间的氢键结合是最常见的成胶原理;带负电的纤维素和带正电的交联剂之间为静电相互作用交联;离子交联可通过静电作用出现在二价阳离子与带阴离子的纤维素类基质的凝胶过程中;共价交联和聚合交联均通过在物质间形成新共价键实现凝胶化<sup>[51]</sup>。张卫华等<sup>[52]</sup>以1%羟丙甲纤维素为基质,加入甜菊糖苷、柠檬酸矫味,研制出具胃黏膜

良好黏附性能的黄连解毒口服凝胶。吴素香等<sup>[53]</sup>以羧甲淀粉钠和低取代羟丙纤维素制备了质量可控的二氟尼柳口服干凝胶。

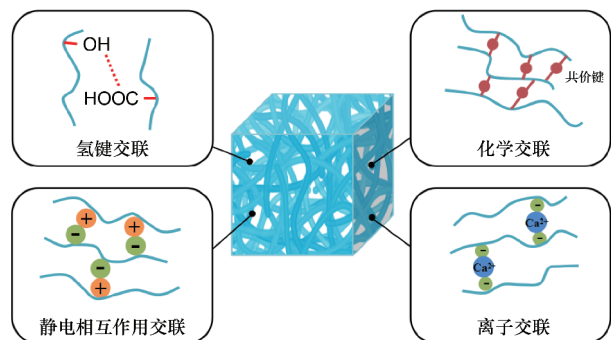


图1 儿童口服凝胶剂三维结构及交联方式

**1.9 新型基质** 近年来,新型基质的开发,进一步拓宽了凝胶剂的应用领域。例如:将苯硼酸修饰于透明质酸、壳聚糖等基质上,利用苯硼酸对葡萄糖的独特敏感性,制成葡萄糖响应型凝胶基质,用于糖尿病的高效生物反应性递送及治疗<sup>[54-56]</sup>;将壳聚糖与2-糠辑酸、6-马来酰亚胺-己酸的环加成反应物和2-聚噻吩酸、6-马来酰亚胺-己酸合成物交联,利用Diels-Alder连接键在超声刺激下的可逆反应,制成超声响应型凝胶基质,有助于实现诊疗一体化,改善现有临床诊疗策略<sup>[57]</sup>;将海藻酸钠与聚烯丙胺盐酸盐层层组装,并包覆木质素磺酸钠,制成种子型凝胶基质系统,可延长菌群的肠道停留时间,通过口服药物治疗肝脏衰竭<sup>[58]</sup>。这些口服凝胶新型基质的研究,为儿童口服凝胶基质的研发创新提供了参考。此外,也出现了以DNA链与上转换纳米粒子进行界面组装制备的混合DNA水凝胶,满足精准医学的应用需求<sup>[59]</sup>;以玉米油、棉籽油和大豆油等植物油与蜂蜡、巴西棕榈蜡等食用胶凝剂结合的油性基质,可溶解脂溶性药物,提高儿童用药的剂型适应性<sup>[60]</sup>。

## 2 儿童口服凝胶剂制备方法

儿童口服凝胶剂的制备方法灵活,针对不同性质药物、基质,制备工艺略有差异。对于水溶性药物,先将药物、矫味剂溶于水中,再加入凝胶基质搅匀、溶胀,即得。对于难溶性药物,一般应粉碎为细粉或极细粉,先加入少量基质溶液研磨,使其润湿或分散,再加入大量基质混合均匀;若药物润湿性差,可加入少量表面活性剂润湿;为保障混悬均匀性,可通过胶体磨均质化处理。对于中药原生粉入药,处

理方法与难溶性药物基本相同,药物适当的超微粉碎处理有利于增强药物的混悬性;挥发油加入溶液之前应预处理,用环糊精包含或吐温增溶,防止其在凝胶溶胀过程中过度挥发;因中药滋味复杂,往往需要加入多种掩味或矫味剂。此外,3D打印技术在近几年开始应用于凝胶制剂领域,结合3D打印,可实现个性化口服凝胶剂的定制<sup>[61]</sup>,例如Herrada等<sup>[62]</sup>报道了一种以明胶和黄原胶为基质的雷尼替丁3D打印口服凝胶片,该药物制剂可设计打印成各种形状与口感,满足不同患者的需求。

因基质不同,口服凝胶剂的制备有时需加入交联剂,如以海藻酸钠为主要基质的口服凝胶需加入CaCl<sub>2</sub>溶液;以卡波姆为基质的口服凝胶需加入氢氧化钠或三乙醇胺;以k-型卡拉胶为基质的口服凝胶需引入钾离子,成品硬而脆;以i-型卡拉胶为基质的口服凝胶需引入钙离子,成品软而弹。部分基质制备包含“加热→冷却”过程,如含有卡拉胶、明胶、结冷胶等基质的口服凝胶。其中,卡拉胶基底的口服凝胶应当在温度≥80℃、pH值>4的水中加热制备,否则凝胶强度和黏度下降<sup>[63-64]</sup>,而明胶基底的口服凝胶具热响应性,制备结束后应避免重复受热,防止凝胶剂转变为溶液状态<sup>[65]</sup>。

儿童口服凝胶剂的制备往往涉及多种药用辅料的联用,根据药物性质差异匹配适宜的凝胶剂、交联剂,调节辅料种类与用量,可制备出不同黏度、硬度、脆性的产品;针对儿童口感偏好,可个性化加入部分矫味剂,如草莓味、橙子味、柠檬味香精,满足多元化的临床用药需求。

## 3 儿童口服凝胶剂的性质特点与质量控制

儿童口服凝胶同时具有液体与固体两方面的性质,理想的儿童口服凝胶制剂应满足:最小剂量频率、最低限度的无毒赋形剂、对生活影响最小、剂型适药性广、质量标准完备、适口性佳、外形美观、易于生产等<sup>[15]</sup>。

**3.1 纹理与酸碱性** 儿童口服凝胶剂的纹理分析主要是检查美观与适口度,通常以目视检查透明度,鼻闻检查气味,手捻或口尝感受质地、异物颗粒和粗糙度,硬度则由纹理分析仪检测,以此作为口服凝胶抗变形能力的指标之一。有研究记载了质地与仪器测量黏度值之间的关系<sup>[66]</sup>,见表1。Matta等<sup>[67]</sup>使用质地剖面法对几种商业增稠剂制备的饮料进行感官评价,认为淀粉基增稠剂具有颗粒状纹理且制备的饮料厚度通常较高,而胶基增稠剂光滑度较高。

表 1 质地与仪器  $50 \text{ s}^{-1}$  剪切速率下所测黏度值的关系

质地	黏度/cP
稀溶液	1 ~ 50
花蜜状/糖浆状	51 ~ 350
稀蜂蜜状	351 ~ 1 750
布丁状/汤匙厚	> 1 750

口服凝胶的酸碱度主要取决于药物活性成分,与成品稳定性密切相关,例如:对乙酰氨基酚在 pH 5 ~ 7 的水相中稳定性高,故选用酸碱范围适配的结冷胶作为基质,以柠檬酸和柠檬酸钠缓冲对调节剂 pH 值至 5 ~ 7 之间,即可制备儿童用对乙酰氨基酚凝胶<sup>[68]</sup>。

**3.2 溶胀与脱水** 儿童口服凝胶的溶胀与脱水受到交联剂、温度、pH 值、电解质等影响,水合研究装置可用于确定溶胀速率和程度。凝胶的溶胀是基质中某种程度的交联导致,这种交联阻止了基质的完全溶解。刘维俊等<sup>[69]</sup>认为水凝胶的溶胀本质是高分子链行为的改变,如低温下共聚凝胶高分子链处于伸展状态,凝胶溶胀度较高;交联剂用量增加使凝胶交联密度增大,高分子链间连接紧密,凝胶溶胀度减小。

脱水是口服凝胶的不稳定形式,因分散相颗粒间的相互作用力变大,分散介质以液滴形式挤出,凝胶收缩而发生<sup>[7]</sup>,在基质浓度较低时,凝胶脱水现象更明显<sup>[70]</sup>。有研究比较了羟丙基纤维素、黄原胶等几种基质的吸水与失水性能,发现吸水率较高的基质具有更高的保水性,在低浓度下也能保持凝胶状态<sup>[71]</sup>。口服凝胶的脱水会影响药品质量,有必要检测口服凝胶的脱水性能,降低脱水率。干凝胶剂的制备包含脱水过程,自然干燥的凝胶剂表面凹凸

不平,若使用高浓度乙醇协助脱水,利用凝胶中水分子向乙醇扩散实现干燥可获得更美观的干凝胶<sup>[72]</sup>:乙醇分子难以进入水凝胶的链间空位中,保证了凝胶收缩稳定,而水凝胶中未扩散的结合水分子有利于保持凝胶的骨架结构。张秀荷等<sup>[73]</sup>对比了自然干燥和酒精脱水 2 种方法对壳聚糖/聚乙烯醇复合凝胶的脱水率和二次溶胀的影响,发现酒精脱水速度比自然干燥快 3 ~ 4 倍,且二次溶胀度高。

**3.3 流变学特点** 儿童口服凝胶剂的流变学特点与其基质性质密切相关,制备口服凝胶的基质均为具有一定黏度的非牛顿流体。其中,甲基纤维素、羧甲基纤维素、卡拉胶<sup>[6]</sup>、黄原胶等为假塑性流体,1% 西黄蓍胶、海藻酸钠等为假黏性流体。剪切稀化行为普遍存在于各凝胶基质中:静止时,高分子链取向各异、相互缠绕,此结构使流动阻力变大,表观黏度大;剪切速率增加时,高分子链顺着流动方向拉伸、变长,流动阻力变小,表观黏度降低。非牛顿流体的流变学性质使用流变仪测量,黏度使用旋转式黏度计测定。

有学者认为,拥有剪切稀化行为的非牛顿流体在咀嚼时变稀,吞咽肌力小,而在吞咽动作的后半段变黏稠,减少流体流量,增强患者对靠近咽和会厌的物体的感知,为会厌完全关闭提供足够的时间,因此吞咽更安全,见图 2。研究还发现,在一定范围内,剪切变稀流体越浓稠,凝胶的黏弹性越大,其吞咽至食管所需时间越长,误吸入气管的风险越低<sup>[74-75]</sup>。Vickers 等<sup>[66]</sup>研究了 15 种水胶体增稠液的流变学、感觉结构和吞咽压力之间的关系,发现微晶纤维素、琼脂和黄原胶在花蜜和稀蜂蜜质地下具剪切稀化行为;乙酰化二淀粉磷酸酯和超稳定糯米淀粉在花蜜质地下具剪切稀化行为;i-型卡拉胶在稀蜂蜜质地下具剪切稀化行为。

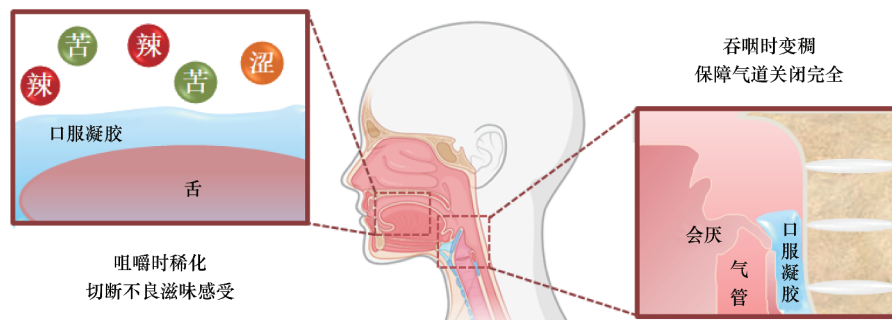


图 2 儿童口服凝胶剂吞咽过程

**3.4 载药量与含量均一性** 中药凝胶剂普遍存在载药量小的问题,西药凝胶剂载药量相对较高。中药成分复杂,大量的酸与盐类易干扰凝胶成型,制备工艺尚需进一步完善<sup>[76]</sup>。李瑞丽等<sup>[77]</sup>采用溶胶-凝胶法将蜂胶超细微粉末承载于核黄素与三嗪环衍生物纳米水凝胶基质中,用以治疗小儿口腔溃疡。当核黄素与三嗪环衍生物以摩尔配比 1:2 ( $C = 0.11 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),核黄素质量在 0.03 ~ 0.04 g 范围内时,最大载药量仅 0.45 mg。中药提取物和西药成分比较简单,可制备为微球、微囊等纳米制剂,载药量相对较高,例如:武毅君等<sup>[78]</sup>以聚 *N*-异丙基丙烯酰胺包载姜黄素,制成温敏型纳米凝胶,其载药量达 27%;王洪利<sup>[79]</sup>以壳聚糖为囊材,三聚磷酸钠为交联剂,泊洛沙姆为凝胶剂制备出盐酸多西环素微球温敏原位凝胶,其载药量高达 56.49%。

儿童口服凝胶剂的载药量及均一性可采用高效液相色谱法、酶联免疫吸附测定法、光谱法、闪烁计数器等技术测定,若多个样品的含量测定结果中含量值超出各样品含量平均值的 85% ~ 115% 范围的样品数  $\leq 1$ ,并且含量超出每剂规定含量的 75% ~ 125% 范围的样品数  $\leq 1$ ,则该口服凝胶剂符合含量均一性标准<sup>[7]</sup>。

**3.5 稳定性** 儿童口服凝胶剂的稳定性受 pH、温度影响较大,因此储存条件尤为重要。稳定性研究需间隔一定时间检查温差下各口服凝胶样品的外观、pH 值和黏度并在储存期间观察口服凝胶的脱水情况,要求口服凝胶在保质期内保持其形状、透明

度、气味、质地、黏度和味道。

Mawazi 等<sup>[6]</sup>发现以卡拉胶为主要基质的卡马西平儿童口服凝胶配方在 30 °C 下贮存 1 个月性能保持不变,但储存在 40 °C 下时凝胶黏度、pH 值均有所降低。Mawazi 等认为 pH 值的变化可能归因于卡拉胶高温下易受酸催化水解的特点,为了避免 pH 值变化,建议卡马西平儿童口服凝胶存放在  $(5 \pm 3) \text{ } ^\circ\text{C}$  的冰箱中使用。Mohapatra 等<sup>[70]</sup>在 0 °C ~ 8 °C 和室温条件下对以结冷胶为基质的二甲双胍口服凝胶进行为期 4 周的短期稳定性实验,建议将二甲双胍口服凝胶存放在 25 °C 左右。

#### 4 儿童口服凝胶剂的应用概况

目前国内外研发的口服凝胶剂主要用于儿童,集中于儿童易患的消化道与呼吸道疾病领域。药智网数据显示,儿童口服凝胶剂大多用于健脾消食,如薏芽健脾凝胶、醒脾养儿凝胶、健儿消食凝胶、儿脾醒凝胶等;解表止咳,如儿童咳凝胶、小儿感冒宁凝胶、宝咳宁凝胶、小儿解表凝胶、小儿清热止咳凝胶等;止泻,如幼泻宁凝胶、小儿利湿止泻凝胶等,见表 2。针对不同年龄阶段儿童,口服凝胶给药剂量不同,例如薏芽健脾凝胶在临床使用中规定: < 1 岁,一次服用 1/2 袋, *tid*; 1 ~ 3 岁,一次服用 1 袋, *tid*; 3 ~ 7 岁,一次服用 2 袋, *tid*; 7 岁以上,一次服用 2 ~ 3 袋, *tid*。对乙酰氨基酚凝胶说明书中以儿童体重划分用量: 10 ~ 15 kg,一次服 1 粒; 16 ~ 21 kg,一次服 1.5 粒; 22 ~ 27 kg,一次服 2 粒; 28 ~ 32 kg,一次服 3 粒。

表 2 儿童口服凝胶剂的国内注册与审批情况

药品名称	企业名称	办理状态	注册分类
对乙酰氨基酚凝胶	吉林省通化振国药业有限公司	已上市	化药
聚苯乙烯磺酸钙口服凝胶	株式会社 三和化学研究所	制证完毕-已发批件	化药
小儿四维葡钙凝胶	广东世信药业有限公司	已发通知件	化药
阿奇霉素凝胶	江苏汉晨药业有限公司	已发通知件	化药
薏芽健脾凝胶	亚宝药业贵阳制药有限公司	已上市	中药
小儿喜食凝胶	锦州奥鸿药业有限责任公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿解表凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
儿童咳凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
健儿素凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿感冒宁凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
健儿消食凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
幼泻宁凝胶	贵州喜儿康药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿感冒退热凝胶	江苏汉晨药业有限公司	在审评	中药

药品名称	企业名称	办理状态	注册分类
小儿利湿止泻凝胶	江苏汉晨药业有限公司	在审评	中药
健儿消食凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿喜食凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
醒脾养儿凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
宝咳宁凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿止咳凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿清热止咳凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿感冒凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
健儿清解凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
消食健儿凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
儿脾醒凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药
小儿肺热咳喘凝胶	江苏汉晨药业有限公司	制证完毕-已发批件	中药

除上文提到的相关药品、实验研究外,还有不少着眼于儿童口服凝胶剂的专利。专利配方多含山楂、稻芽、鸡内金等消食药,苦杏仁、枇杷叶、桔梗等止咳平喘药,柴胡、桂枝、荆芥穗等解表药,常用卡拉胶、魔芋胶、黄原胶作为基质,如小儿健脾开胃凝胶<sup>[80]</sup>、果味小儿清肺化痰凝胶<sup>[81]</sup>、果味小儿柴桂退热口服凝胶<sup>[82]</sup>等。

## 5 结语

口服凝胶剂可提高儿童服药顺应性,降低误吸卡喉风险。根据基质的性质、成胶特点,可制备出不同纹理、口感、流变学特点的儿童口服凝胶剂,理想的成品应含量均一、稳定性高且不降低药物活性成分的吸收利用度<sup>[83-86]</sup>。目前国内儿童口服凝胶剂研究、注册较多但上市产品少,这与国内口服凝胶剂型起步晚、现代基础研究不足有关。对于该剂型,笔者认为还需从以下方面开展研究:① 深刻认识制剂组方结构与药物成分理化特征,实现药物成分性质与基质成胶机制的精准匹配。② 深入探索现代递药系统联用于中药口服凝胶剂的方式,从构效层面明确制备过程中酸类、盐类等干扰成分的取舍与合理存在形式,提高口服凝胶剂的载药量与稳定性。③ 发掘“药辅合一”中药材与现代基质的异同,阐释中药成分的成胶机制,实现多成分于凝胶体系中的有效构建。④ 在不影响药物疗效及稳定的基础上,提供个性化基质与矫味处方,精密设计药物结构及服用剂量,满足不同儿童个体的口感与用药需求。儿童口服凝胶剂应用前景广阔,该剂型的深入研究对于加速儿童制剂的高质量发展具有重要意义。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 杨艳君,朱毛毛,杨冰,等. 我国儿童中成药应用现状分析与发展策略[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5681-5688.
- [2] 姜栋,宋辉,靳雯臻,等. 儿童药物制剂产业化关键技术[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(21): 1739-1745.
- [3] LIU XM, HUANG SG, MA LL, et al. Recent advances in wearable medical diagnostic sensors and new therapeutic dosage forms for fever in children[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 220: 115006.
- [4] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. The Japanese Pharmacopoeia. 17th edition[S]. Tokyo: the Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016: 11.
- [5] ALMURISI SH, DOOLAANEA AA, AKKAWI ME, et al. Formulation development of paracetamol instant jelly for pediatric use[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(8): 1373-1383.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] EL-NAGGAR ME, OTHMAN SI, ALLAM AA, et al. Synthesis, drying process and medical application of polysaccharide-based aerogels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 1115-1128.
- [9] 王俊丽. 阿莫西林速溶咀嚼片及干凝胶片的研制[D]. 南京: 南京农业大学, 2011.
- [10] KAKINO Y, HISHIKAWA Y, ONODERA R, et al. Gelation factors of pectin for development of a powder form of gel, dry jelly, as a novel dosage form[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2017, 65(11): 1035-1044.
- [11] 薛鸿娇,唐华争,张琪,等. 蒿甲醚口服微乳原位凝胶的制备与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 29-36.
- [12] 吕敏. 胃苏微乳缓释凝胶给药系统的研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2020.
- [13] 杨娟,禹玲. 辅助吞咽凝胶改善帕金森病吞咽困难患者服药呛咳[J]. 护理学杂志, 2018, 33(9): 18-19.
- [14] ALLEN ME, HINDLEY JW, BAXANI DK, et al. Hydrogels as functional components in artificial cell systems[J]. *Nat Rev Chem*, 2022, 6(8): 562-578.
- [15] DOOLAANEA AA, AZBS B. Advantages of jelly over liquid for-

- mulations for pediatrics[J]. *J Formul Sci Bioavailab*, 2018, 1(1):102.
- [16] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J]. *中草药*, 2017, 48(10): 1921-1929.
- [17] 邹佳渝, 任舒静, 段艳冰, 等. 具有“药辅合一”特性的中药凝胶的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(6): 639-644.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020年版. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [19] 毛金超, 隋振全, 徐桂云, 等. 天然生物质材料的制备、性质与应用(II): pH敏感型功能海洋多糖:海藻酸钠[J]. *日用化学工业*, 2022, 52(2): 124-133.
- [20] 白燕, 宋爽, 朱蓓薇, 等. NaCl对吐温20与海藻酸钠相互作用的影响[J]. *轻工学报*, 2022, 37(1): 26-32.
- [21] 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.
- [22] 聂小琴, 邹祖豪, 张碧君, 等. 海藻酸钠及其衍生物的抗肿瘤活性研究进展[J]. *山东化工*, 2020, 49(19): 53-54.
- [23] 王润强, 钟俊. 薏芽健脾凝胶治疗小儿厌食症60例[J]. *内蒙古中医药*, 2010, 29(18): 15.
- [24] 吴世铨, 白灼川, 马贝娜, 等. 盐酸小檗碱/海藻酸钠/淀粉复合凝胶珠制备及体外释放行为研究[J]. *中兽医医药杂志*, 2022, 41(3): 72-76.
- [25] 郑瑞峰, 王晓娟, 吴秋艳, 等. 卡拉胶凝胶保水机理及其应用研究[J]. *食品安全导刊*, 2022(8): 186-188.
- [26] 闫向竹, 赵宏宇. 黑木耳杏仁口服凝胶制剂工艺研究[J]. *现代食品*, 2021(19): 91-94.
- [27] 何蒙蒙, 吴泽蓉, 邓迎春, 等. 山麦口服凝胶制备工艺研究[J]. *甘肃科学学报*, 2021, 33(4): 64-68.
- [28] 冯艳妮, 李养学, 张静. 幼泻宁口服凝胶的制备工艺研究[J]. *湖南中医杂志*, 2007, 23(6): 66-67.
- [29] 连佳芳, 郝勇, 张林祺. 卡波姆及其在凝胶剂中的应用研究进展[J]. *白求恩医学院学报*, 2008, 6(3): 162-163.
- [30] 苏杰, 张钧寿, 吴葆金, 等. 卡波姆: 新型药物辅料[J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(9): 579-581.
- [31] MAHKAM M. Using pH-sensitive hydrogels containing cubane as a crosslinking agent for oral delivery of insulin[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005, 75(1): 108-112.
- [32] 徐一驰, 赵楚翘, 刘志辉. 海藻酸钠/壳聚糖微载体的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 31(3): 332-336.
- [33] SHARPE LA, DAILY AM, HORAVA SD, et al. Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(6): 901-915.
- [34] WANG QS, WANG GF, ZHOU J, et al. Colon targeted oral drug delivery system based on alginate-chitosan microspheres loaded with icariin in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1-2): 176-185.
- [35] 张雪梅, 严海源, 张忠亮, 等. 黄原胶的生产及应用进展[J]. *轻工科技*, 2022, 38(3): 15-19.
- [36] 蒋建新, 刘彦涛, 周自圆, 等. 高分子多糖水凝胶功能材料研究与应用进展[J]. *林产化学与工业*, 2017, 37(2): 1-10.
- [37] JIAN H, ZHU L, ZHANG WM, et al. Galactomannan (from *Gleditsia sinensis* Lam.) and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline: *in vitro* drug release and swelling behavior[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 87(3): 2176-2182.
- [38] 陆新月, 吕慧侠. 微球给药系统载体材料的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(5): 528-536.
- [39] 薛高飞, 王伟国, 白天, 等. 蛋白质基水凝胶的制备及应用研究进展[J]. *功能材料与器件学报*, 2021, 27(5): 396-407.
- [40] 卓祖优, 宋生南, 白小杰, 等. 天然高分子在微胶囊壁材中的应用[J]. *包装工程*, 2021, 42(15): 112-121.
- [41] KIM JS, PARK JH, JEONG SC, et al. Novel revaprazan-loaded gelatin microsphere with enhanced drug solubility and oral bioavailability[J]. *J Microencapsul*, 2018, 35(5): 421-427.
- [42] 孙德鹏, 徐瀚然, 韩春姬, 等. 复合酶法提取灵芝多糖工艺优化及果冻饮料开发[J]. *延边大学农学学报*, 2021, 43(4): 56-62.
- [43] 乔兴, 陈龙, 赵晓梅, 等. 降糖燕麦果冻口感改良研究[J]. *农产品加工*, 2020(11): 13-17, 22.
- [44] 王妍, 苏一蝉, 李良, 等. 决明子保健果冻的研制[J]. *农产品加工(学刊)*, 2011(4): 89-90.
- [45] 杨艾, 王晓芳, 王惠, 等. 当归黄精复方果冻工艺研究[J]. *食品安全导刊*, 2020(25): 60-63.
- [46] 孙芝杨. 沙棘枸杞子无糖果冻配方的研究[J]. *食品工业*, 2012, 33(3): 12-15.
- [47] 段小贤, 邓曼, 陈艳萍, 等. 离子敏感型凝胶的研究进展[J]. *中药与临床*, 2021, 12(4): 81-84, 95.
- [48] 代龙. 离子敏感型即型凝胶的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(5): 515-518.
- [49] MIYAZAKI S, AOYAMA H, KAWASAKI N, et al. In situ-gelling gellan formulations as vehicles for oral drug delivery[J]. *J Control Release*, 1999, 60(2-3): 287-295.
- [50] 许欢, 张永萍, 程纯, 等. 原位凝胶给药系统的研究进展[J]. *湖北民族大学学报(医学版)*, 2021, 38(3): 81-85.
- [51] SUN Y, CHU YL, WU WB, et al. Nanocellulose-based lightweight porous materials: a review[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 255: 117489.
- [52] 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.
- [53] 吴素香, 周菁菁. 二氟尼柳口服凝胶剂的研制[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(4): 152-154.
- [54] FUCHS S, ERNST AU, WANG LH, et al. Hydrogels in emerging technologies for type 1 diabetes[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(18): 11458-11526.
- [55] XU ZJ, LIU GT, HUANG J, et al. Novel glucose-responsive antioxidant hybrid hydrogel for enhanced diabetic wound repair[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(6): 7680-7689.
- [56] LIANG YP, LI M, YANG YT, et al. pH/glucose dual responsive metformin release hydrogel dressings with adhesion and self-healing via dual-dynamic bonding for athletic diabetic foot wound healing[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3194-3207.
- [57] ARRIZABALAGA JH, SMALLCOMB M, ABU-LABAN M, et al. Ultrasound-responsive hydrogels for on-demand protein release[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(7): 3212-3218.
- [58] ZHENG DW, CHEN KW, YAN JH, et al. A seed-like hydrogel with metabolic cascade microbiota for oral treatment of liver failure[J]. *Mater Today*, 2022, 58: 30-40.
- [59] TANG JP, OU JH, ZHU CX, et al. Flash synthesis of DNA hydrogel via supramacromolecular assembly of DNA chains and up-conversion nanoparticles for cell engineering[J]. *Adv Funct Materials*, 2022, 32(12): 2107267.
- [60] KIRTANE AR, KARAVASILIC, WAHANE A, et al. Development of oil-based gels as versatile drug delivery systems for pediatric applications[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(21): eabm8478.
- [61] ZHANG Y, WANG C. Recent advances in 3D printing hydrogel for topical drug delivery[J]. *Med-Biomater Appl*, 2022, 1(1): 1-23.
- [62] HERRADA MH, RODRÍGUEZ GD, ALEJANDRO FM, et al. 3D printed gummies: Personalized drug dosage in a safe and appealing way[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119687.
- [63] 袁超, 桑璐媛, 刘亚伟. k-卡拉胶的功能特性及其应用研究进展[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2016, 37(4): 118-123.
- [64] 王帅棋, 李裕. 卡拉胶凝胶性能及应用的研究进展[J]. *当代化工研究*, 2020(22): 125-126.
- [65] 缪进康. 明胶及其在科技领域中的利用[J]. *明胶科学与技术*, 2009, 29(1): 28-49, 51.
- [66] VICKERS Z, DAMODHAR H, GRUMMER C, et al. Relationships among rheological, sensory texture, and swallowing pressure measurements of hydrocolloid-thickened fluids[J]. *Dysphagia*, 2015, 30(6): 702-713.

- [67] MATTA Z, CHAMBERS E 4th, MERTZ GARCIA J, *et al.* Sensory characteristics of beverages prepared with commercial thickeners used for dysphagia diets[J]. *J Am Diet Assoc*, 2006, 106(7): 1049 - 1054.
- [68] GOHEL MC, PARIKH RK, NAGORI SA, *et al.* Preparation and evaluation of soft gellan gum gel containing paracetamol[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2009, 71(2): 120 - 124.
- [69] 刘维俊, 吉家俊, 朱信龙, 等. 温敏性三元共聚水凝胶溶胀及消溶胀行为[J]. *高分子材料科学与工程*, 2012, 28(2): 32 - 35.
- [70] MOHAPATRA A, PARIKH R, GOHEL M. Formulation, development and evaluation of patient friendly dosage forms of metformin, Part-II; oral soft gel[J]. *Asian J Pharm*, 2008, 2(3): 172.
- [71] FUMIHIKO N, OHTA R, MACHIDA Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers[J]. *Int J Pharm*, 1996, 134: 173 - 181.
- [72] 张伟, 李辉勤, 俞宏英, 等. PVA水凝胶(PVA-H)的干燥与溶胀性能[J]. *北京科技大学学报*, 2002, 24(2): 161 - 164.
- [73] 张秀荷, 张振方, 童昕, 等. 壳聚糖/聚乙烯醇复合水凝胶的溶胀与力学性能[J]. *沈阳理工大学学报*, 2007, 26(3): 77 - 79, 83.
- [74] NISHINARI K, TAKEMASA M, SU L, *et al.* Effect of shear thinning on aspiration-Toward making solutions for judging the risk of aspiration[J]. *Food Hydrocoll*, 2011, 25(7): 1737 - 1743.
- [75] O'LEARY M, HANSON B, SMITH C. Viscosity and non-Newtonian features of thickened fluids used for dysphagia therapy[J]. *J Food Sci*, 2010, 75(6): E330 - E338.
- [76] 高艳, 郝永科, 张宏霞. 外用水凝胶研究进展[J]. *中国医药指南*, 2007, 5(11): 226 - 228.
- [77] 李瑞丽, 于智莘, 李军鸽, 等. 治疗小儿口腔溃疡新剂型蜂胶超分子纳米水凝胶的超分子水凝胶设计及性能研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(18): 3063 - 3066.
- [78] 武毅君, 姚静, 周建平, 等. 姜黄素温敏型纳米凝胶的制备及性质研究[J]. *中草药*, 2013, 44(16): 2234 - 2239.
- [79] 王洪利. 盐酸多西环素微球温敏原位凝胶给药系统的研究[D]. 长春: 长春理工大学, 2020.
- [80] 周霞. 小儿健脾开胃凝胶制剂及其制备方法: CN1824127A [P]. 2006 - 08 - 30.
- [81] 关彦斌, 张丽, 袁野. 一种水果味小儿清肺化痰凝胶剂及其制备方法: CN105920394A [P]. 2016 - 09 - 07.
- [82] 关彦斌. 一种果味的小儿柴桂退热口服凝胶及其制备方法: CN110917274A [P]. 2020 - 03 - 27.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 冯贝贝, 折欢欢, 张毅, 等. 胰岛素自调式给药凝胶系统的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(23): 3164 - 3170.
- [86] 陈佛华, 袁燕, 莫镇杰, 等. 地塞米松温敏凝胶的制备及其特性评价[J]. *今日药学*, 2021, 31(10): 761 - 764, 768.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-01-12